

Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлены результаты отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных изучению уровня маркеров ангиогенеза — сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета, у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3, трансформирующий фактор роста бета.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 25/08-2019

Рецензия получена 23/09-2019

Принята к публикации 27/09-2019



Для цитирования: Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):57–61
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-57-61

New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels

Shepel R. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article presents the results of Russian and international clinical studies on the levels of angiogenesis markers (vascular endothelial growth factor, pentraxin 3 and transforming growth factor beta) in patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, pentraxin-3, transforming growth factor beta.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Received 25/08-2019

Revision Received 23/09-2019

Accepted 27/09-2019

For citation: Shepel R. N., Drapkina O. M. New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):57–61. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-57-61

Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, РТХ-3 — петраксин-3, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNT — мозговой натрийуретический пептид, PIGF — плацентарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста бета, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного,

пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ). У лиц с впервые диагностированным МС в 5 раз повышен риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и в 2 раза повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение последующих 5–10 лет [1]. Важно отметить, что пациенты с МС

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

Тел.: +7 (915) 078-77-54

[Шепель Р. Н.* — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, начальник отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

имеют 2-4-кратное повышение риска инсульта, 3-4-кратное повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) и 2-кратное повышение риска смерти от инсульта или ИМ, по сравнению с лицами без МС, вне зависимости от указания в анамнезе на кардиоваскулярные события [2]. При этом сердечно-сосудистый риск напрямую зависит от количества присутствующих компонентов МС.

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев диагностики МС: WHO (World Health Organization); EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance); NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III); AACE (American Association of Clinical Endocrinologists); IDF (International Diabetes Federation); Международного института метаболического синдрома, “Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)”. Учитывая эпидемиологические, этнические, генетические отличия российской популяции, в РФ целесообразно пользоваться рекомендациями экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009г) [3].

Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- уровень артериального давления (АД) >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АД препаратами;

- повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;

- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) >3,0 ммоль/л;

- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) $\geq 7,8$ и <11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет <7,0 ммоль/л;

- нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и <7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет <7,8 ммоль/л;

- комбинированное нарушение НГН/НТГ — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и <7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и <11,1 ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Следует отметить, что распространенность МС в мире варьирует от <10% до >84% в зависимости от региона, проживания в городе или деревне, пола,

возраста, расы и этничности, критериев, используемых для диагностики заболевания [4]. В общем, IDF предполагает, что 25% взрослого населения в мире имеют МС. Любопытно, как использование различных критериев МС отражается на частоте распространения МС. К примеру, по данным национального исследования 2007г в Иране частота МС составила 34,7% согласно критериям ATP III, 37,4% при использовании критериев IDF и 41,6% на основании критериев ATP III/АНА (American Heart Association)/NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute) [5].

В РФ МС считается очень важной проблемой, особенно в контексте высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По результатам исследования [6], распространенность МС среди лиц в возрасте ≥ 55 лет, проживающих в Москве, составила 41,7% у женщин и 26,8% у мужчин. Согласно [7], распространенность МС в Калининграде составила 63,6% у женщин в возрасте 45-54 лет и 62,2% у женщин в возрасте 55-64 лет. По результатам еще одного российского исследования, среди жителей Новосибирска 24-45 лет распространенность МС согласно критериям ВНОК составила 33,2% у мужчин и 26% у женщин [8]. Авторы эпидемиологических исследований обращают внимание, что частота МС повышается с возрастом.

Факторами риска развития МС считаются повышенный индекс массы тела (ИМТ), сидячий образ жизни, курение, положительный семейный анамнез метаболических нарушений, высокий социоэкономический статус. Согласно данным Framingham Heart Study, повышение массы тела на $\geq 2,25$ кг за 16 лет ассоциировано с повышением риска МС на 45% [9]. Показано, что повышение ОТ на каждые 11 см сопряжено с 80% увеличением риска развития МС в течение 5 лет [10].

Маркеры ангиогенеза у лиц с МС

МС посвящено большое количество исследований, часть из которых сосредоточена на поиске биомаркеров, помогающих в ранней диагностике и стратификации риска заболевания. В настоящее время выделяют несколько групп маркеров МС: адипокины — лептин, адипонектин; нейропептиды — грелин; провоспалительные цитокины — интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа; противовоспалительные цитокины — интерлейкин-10; маркеры антиокислительного статуса — окисленный ЛНП, параоксоназа-1, мочевиная кислота; маркеры ангиогенеза [11].

Ангиогенез играет важную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с МС: висцеральном ожирении, дислипидемии, атеросклерозе, СД. В комбинации с окислительным стрессом, хроническим воспалением, гипоксией, гормональным дис-

балансом и гипергликемией, ангиогенез вовлечен в развитие и прогрессирование МС. Исследования последних лет демонстрируют, что сосудистые дефекты, наблюдающиеся при МС, могут быть отнесены к ангиогенному дисбалансу [12].

Среди пациентов с МС наиболее перспективными маркерами ангиогенеза являются VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и его рецепторы, PlGF (плацентарный фактор роста), FGF (фактор роста фибробластов), РТХ-3 (пентраксин-3), TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), печеночный фактор роста (HGF), ангиопоэтины, PDGF (тромбоцитарный фактор роста) [13-16]. Рассмотрим основные маркеры ангиогенеза у больных с МС.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста

По данным мета-анализа 2018г, включавшего 16 исследований, VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C были строго ассоциированы с МС или его компонентами. У лиц с ожирением были достоверно выше показатели VEGF-B и VEGF-C, а у пациентов с СД 2 типа значительно повышен уровень VEGF-A [17]. По имеющимся данным, VEGF-A-индуцированный ангиогенез уменьшает метаболические осложнения, ассоциированные с диетой с высоким содержанием жира и МС. В нескольких исследованиях отмечено, что уровень VEGF-A в крови и жировой ткани пациентов с ожирением достоверно снижается при снижении массы тела [17-19]. А вот метаболическая роль VEGF-B не так однозначна: одни авторы говорят о повышении уровня VEGF-B в крови и жировой ткани у лиц с ожирением, другие демонстрируют диаметрально противоположные результаты [20, 21]. Вместе с тем в исследовании на животных показано, что повышение синтеза VEGF-B сопряжено со снижением риска метаболических осложнений [22]. Другие факторы, VEGF-C, VEGF-D, изучены не так подробно, как VEGF-A и VEGF-B. По имеющимся данным, VEGF-C выше у больных с ожирением по сравнению с худыми лицами, в то время как концентрация VEGF-D ниже у страдающих ожирением и положительно коррелирует со степенью инсулинорезистентности [22, 23].

На мышинной модели с ожирением, вызванным диетой, продемонстрировано, что инактивация PlGF сопровождается нарушением развития жировой ткани, что частично обусловлено снижением ангиогенеза [24].

В исследовании [25] показано, что уровень PlGF был значительно выше у детей с ожирением и МС, по сравнению с детьми, не страдающими ожирением. По результатам исследований [26], у пациентов с МС был повышен уровень VEGF, PlGF, NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид), в сравнении с контрольной группой. При

этом, показатели VEGF в крови статистически значимо ассоциированы с такими компонентами МС, как ИМТ, ОТ, АД [26-27]. По результатам еще одного исследования показано, что уровень растворимого VEGFR2 повышается при МС с инсулинорезистентностью [28]. Любопытно, что выявлены полиморфизмы гена VEGF, которые предрасполагают к развитию МС [29-31].

Пентраксин-3

В исследовании с включением 102 пациентов с МС было показано, что уровень РТХ-3 положительно коррелирует с тяжестью заболевания и уровнем С-реактивного белка. При этом уровень РТХ-3 был достоверно выше у больных с МС, в сравнении со здоровыми лицами [32]. Аналогичные результаты были получены в исследовании [33]. Показатель РТХ-3 изучали у детей и подростков с ожирением с или без МС. Показано, что концентрация маркера повышена в большей степени у детей и подростков с ожирением/МС, чем у лиц без МС [34]. Помимо этого, пациенты с низким уровнем ЛВП (<40 мг/дл), а также высоким уровнем ТГ (≥ 150 мг/дл) имели более высокий показатель РТХ-3 [34]. В исследовании [35] с включением 70 пациентов с гистологически подтвержденной неалкогольной жировой болезнью печени, что повышение уровня РТХ-3 в крови строго коррелирует с маркером эндотелиальной дисфункции асимметричным диметиларгинином у этой категории больных. Показана тесная связь между повышенным уровнем РТХ-3 и артериальной жесткостью у больных неалкогольной жировой болезнью печени [36]. Однако в недавно опубликованном крупном японском исследовании (n=1747 из общей популяции) показано, что у лиц с наиболее высоким уровнем РТХ-3 ($\geq 1,17$ нг/дл) наблюдается низкий риск развития МС — отношение шансов (ОШ), 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,57-0,94, избыточной массы тела/ожирения — ОШ, 0,65, 95% ДИ 0,50-0,83, повышения уровня ТГ — ОШ, 0,66, 95% ДИ 0,51-0,86) и повышения уровня ЛВП — ОШ, 0,67, 95% ДИ 0,51-0,88, по сравнению с лицами с наиболее низким показателем РТХ-3 (<0,7 нг/дл) [37]. Ранее в исследовании CARE (Cholesterol And Recurrent Events), включавшем 4159 пациентов с ранее перенесенным ИМ, была также выявлена обратная связь между уровнем РТХ-3 и метаболическими нарушениями [38]. Низкий показатель РТХ-3 в плазме крови коррелировал с высокими ИМТ, ОТ и уровнем ТГ, и низким уровнем ЛВП. РТХ-3 обратно коррелировал с числом компонентов МС.

Интересно, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, заболевании, часто сопутствующем МС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), отмечается повышение уровня РТХ-3 [39].

Показано, что у пациентов с МС и субклиническим атеросклерозом концентрация РТХ-3 выше, чем у лиц из контрольной группы [33].

Уровень РТХ-3 исследован у больных СД 2 типа и макрососудистыми осложнениями [40]. Обращает на себя внимание, что сывороточный уровень биомаркера достоверно ассоциирован с ИМТ, скоростью клубочковой фильтрации, диастолической дисфункцией левого желудочка и мужским полом. По данным анализа, средняя концентрация РТХ-3 была ниже у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м², по сравнению с лицами с ИМТ < 30 кг/м². Показатель РТХ-3 также был ниже у лиц со сниженной диастолической функцией, по сравнению с пациентами с нормальной диастолической функцией. Помимо этого, высокий показатель РТХ-3 отмечен практически у всех пациентов с указанием в анамнезе на ИМ. В отличие от других авторов, не было найдено связи между концентрацией РТХ-3 и систолической функцией сердца [41].

Трансформирующий фактор роста бета

В крупном исследовании с включением 3 тыс. человек из Тайвани показана связь между наличием однонуклеотидных полиморфизмов в генах *SMAD2*, *TGFBR2* и МС [42]. В исследованиях на людях и мышах наглядно продемонстрировано существование достоверной корреляции между уровнем TGF- β 1 и ожирением. Подавление сигнального пути TGF- β /Smad3 защищает мышей от ожирения, СД и стеатоза печени [42]. В то же время подавление TGF- β 1 ассоциировано со снижением накопления жира и улучшением метаболизма липидов в организме, а именно снижением накопления жира в печени и уровня ТГ в крови [43].

Одним из вариантов TGF- β 1 у людей, называемым Pro 10, который является результатом замены лейцина на пролин в кодоне 10. Этот вариант, по данным исследования, ассоциирован с 4% повышением ИМТ, 6% повышением ОТ и 24% повышением уровня инсулина натощак у шведских мужчин [44].

TGF- β принимает участие в развитии инсулинорезистентности. По данным эксперименталь-

ных исследований на животных, показано, что усиливается экспрессия гена и белка TGF- β 1 у мышей с генетическим ожирением [45]. В дополнение к этому, продемонстрировано, что при ожирении и МС сохраняется повышенный уровень TGF- β 1 [46].

Обнаружено [47], что уровень воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа и TGF- β у больных с АГ и МС был значительно выше, чем у пациентов без МС. Найдена связь между концентрацией TGF- β 1 и СД 2 типа с поправкой на демографические, антропометрические, метаболические факторы [48]. Несмотря на полученные результаты, патогенетические механизмы связи повышенного уровня TGF- β при МС до конца не изучены.

Таким образом, роль основных факторов ангиогенеза у пациентов с ХСН, МС или их сочетанием еще не до конца определена. Будущие исследования будут важны для лучшего понимания и уточнения потенциальной возможности использования маркеров ангиогенеза у больных ХСН и МС.

Заключение

Таким образом, в настоящее время активно изучаются процессы ангиогенеза в эндокринологии, кардиологии и терапии, и, конечно, особенно актуальным является изучение процессов ангиогенеза среди пациентов с МС. Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи МС с уровнем таких маркеров, как VEGF, РТХ-3 и TGF- β . Дальнейшее детальное изучение этого нового направления в комплексе с уже известными классическими маркерами диагностики МС позволят персонифицировать и сделать более качественной оценку состояния и прогноза среди пациентов с МС.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
2. Alberti KG, Zimmet P. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005; 366(9491):1059-62. doi:10.1016 / S0140-6736 (05) 67402-8.
3. Мычка ВВ, Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ. Society of Cardiology of the Russian Federation: Guidelines on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2nd revision). *Pract Med*. 2010;3(54):15-8. (In Russ.) Мычка В. В., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010;3(54):15-8.
4. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. doi:10.1155/2014/943162.
5. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, et al. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care*. 2009; 32(6):1092-7. doi:10.2337/dc08-1800.
6. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome (MetS) among elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):231-7. doi:10.1016/j.archger.2011.09.005.
7. Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, et al. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):630-8. (In Russ.) Шавшин Д. А., Ротарь О. П., Солнцев В. Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):630-8. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638.

8. Voevoda MI, Koval'kova NA, Ragino Yul, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Novosibirsk residents aged 25 to 45 years. *Ter archiev.* 2016;88(10):51-6. (In Russ.) Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И. и др. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):51-6. doi:10.17116/terarkh2016881051-56.
9. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine.* 1999;159(10):1104-9. doi:10.1001/archinte.159.10.1104.
10. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):788-93. doi:10.2337/diacare.27.3.788.
11. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016;13(11):25-38. doi:10.7150/ijms.13800.
12. Soares R, Costa C. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome. Springer. Heidelberg, Germany, 2009. ISBN: 978-1-4020-9701-0. doi:10.1007/978-1-4020-9701-0.
13. Miyazono K, Usuki K, Heldin CH. Platelet-derived endothelial cell growth factor. *Prog Growth Factor Res.* 1991;3:207-17.
14. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407:242-8. doi:10.1038/35025215.
15. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:159-78. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.9.01004.
16. Ohnishi T, Daikuhara Y. Hepatocyte growth factor/scatter factor in development, inflammation and carcinogenesis: its expression and role in oral tissues. *Arch Oral Biol.* 2003;48:797-804. doi:10.1016/s0003-9969(03)00180-8.
17. Zafar MI, Mills K, Ye X, et al. Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:62. doi: 10.1186/s13098-018-0363-0.
18. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2012;61:1801-13. doi:10.2337/db11-0832.
19. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2003;46:1483-8. doi:10.1007/s00125-003-1221-6.
20. García de la Torre N, Rubio MA, Bordiú E, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4276-81. doi:10.1210/jc.2007-1370.
21. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Rodriguez A, et al. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans. *J Nutr Biochem.* 2010;21:774-80. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.05.004.
22. Tinahones FJ, Coin-Araguez L, Mayas MD, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. *BMC Physiol.* 2012;12:4. doi:10.1186/1472-6793-12-4.
23. Robciuc MR, Kivela R, Williams IM, et al. VEGFB/VEGFR1-induced expansion of adipose vasculature counteracts obesity and related metabolic complications. *Cell Metab.* 2016;23:712-24. doi:10.1016/j.cmet.2016.03.004.
24. Lijnen HR, Christiaens V, Scroyen I, et al. Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function. *Diabetes.* 2006;55:2698-704. doi:10.2337/db06-0526.
25. Pervanidou P, Chouliaras G, Akalestos A, et al. Increased placental growth factor (PlGF) concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome. *Hormones (Athens).* 2014;13(3):369-73. doi:10.14310/horm.2002.1491.
26. Siervo M, Ruggiero D, Soric R, et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2010;268:338-47. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.
27. Siervo M, Ruggiero D, Soric R, et al. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition.* 2012;28:262-6. doi:10.1016/j.nut.2011.06.007.
28. Wada H, Satoh N, Kitaoka S, et al. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance. *Atherosclerosis.* 2010;208:512-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.045.
29. Petrovič D, Verhovc R, Globocnik Petrovic M, et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology.* 2007;107:291-5. doi:10.1159/000099064.
30. Lin TH, Wang CL, Su HM, et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: Effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1688-93. doi:10.1016/j.cca.2010.07.002.
31. Kim YR, Hong SH. Association between the polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and metabolic syndrome. *Biomed Rep.* 2015;3(3):319-26. doi:10.3892/br.2015.423.
32. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, et al. Serum pentraxin-3 levels are associated with the severity of metabolic syndrome. *Med Princ Pract.* 2013;22(3):274-9. doi:10.1159/000343904.
33. Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C, et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med.* 2009;9(3):243-8. doi:10.1007/s10238-009-0039-z.
34. Kardas F, Akın L, Kurtoglu S, et al. Plasma Pentraxin 3 as a biomarker of metabolic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2015;82(11):35-8. doi:10.1007/s12098-014-1542-0.
35. Gurel H, Genc H, Celebi G, et al. Plasma pentraxin-3 is associated with endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(20):4305-12.
36. Ozturk K, Kurt O, Dogan T, et al. Pentraxin 3 Is a Predictor for Fibrosis and Arterial Stiffness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1417962. doi:10.1155/2016/1417962.
37. Lee R, Ahn HR, Shin MH, et al. Association of Plasma Pentraxin-3 Level with Lipid Levels and Cardiovascular Risk Factors in People with No History of Lipid-Lowering Medication: the Dong-gu Study. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Jan 23 [Epub ahead of print]. doi:10.5551/jat.47167.
38. Miyazaki T, Chiuve S, Sacks FM, et al. Plasma pentraxin 3 levels do not predict coronary events but reflect metabolic disorders in patients with coronary artery disease in the CARE trial. *PLoS One.* 2014;9(4):e94073. doi:10.1371/journal.pone.0094073.
39. Castaneda A, Jauregui-Maldonado E, Ratnani I, et al. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea. *World J Diabetes.* 2018;9(4):66-71. doi:10.4239/wjd.v9i4.66.
40. Nabrdalik K, Chodkowski A, Bartman W, et al. Pentraxin 3 and atherosclerosis among type 2 diabetic patients. *Open Life Sciences.* 2016;12(1):92-8. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.020.
41. Lin E, Kuo PH, Liu YL, et al. Transforming growth factor- β signaling pathway-associated genes SMAD2 and TGFBR2 are implicated in metabolic syndrome in a Taiwanese population. *Scientific Reports* 2017;7:13589. doi:10.1038/s41598-017-14025-4.
42. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling. *Cell Metab.* 2011;14(1):67-79. doi:10.1016/j.cmet.2011.04.013.
43. Mendes NF, Gaspar JM, Lima-Júnior JC, et al. TGF- β 1 down-regulation in the mediobasal hypothalamus attenuates hypothalamic inflammation and protects against diet-induced obesity. *Metabolism.* 2018;85:171-82. doi:10.1016/j.metabol.2018.04.005.
44. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, et al. Increased abdominal obesity, insulin and glucose levels in nondiabetic subjects with a T29C polymorphism of the transforming growth factor- β gene. *Hormone Research.* 2003;59(4):191-4. doi:10.1159/000069323.
45. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, et al. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice. *Molecular Medicine.* 1997;3(1):37-48.
46. Raju J, Bajaj G, Chrusch J, et al. Obese state leads to elevated levels of TGF- β and COX isoforms in platelets of Zucker rats. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2006;284(1-2):19-24. doi:10.1007/s11010-005-9008-3.
47. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, et al. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):784-91. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.01.023.
48. Herder C, Zierer A, Koenig W, et al. Transforming growth factor- β 1 and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1921-3. doi:10.2337/dc09-0476.