Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением

О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина, О.О. Большакова, Е.А. Чубенко, А.Е. Гаранина, Е.И. Баранова, О.А. Беркович, Е.В. Шляхто

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Беляева О.Д. — докторант государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Баженова Е.А. — докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Березина А.В. — старший научный сотрудник Института сердечно-сосудистых заболеваний, докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Большакова О.О. — заведующая лабораторией артериальной гипертензии Института сердечно-сосудистых заболеваний, докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Чубенко Е.А. — аспирантка СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; ГаранинаА.Е. — клинический ординатор СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беркович О.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова ФАЗСР», кафедра факультетской терапии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, 197022 Санкт-Петербург, Россия. Тел.: +7 (812) 234–45–34. E-mail: olga_bel@pisem.net (Беляева Ольга Дмитриевна).

Резюме

В работе оценивали уровни адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у больных абдоминальным ожирением. Уровень адипонектина снижался по мере увеличения индекса массы тела. Установлены связи между уровнями адипонектина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности у больных абдоминальным ожирением. У больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением значения общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов были достоверно выше, чем у больных абдоминальным ожирением без артериальной гипертензии. С увеличением индекса массы тела возрастали уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности (HOMA–IR). Установлены связи между индексом инсулинорезистентности и окружностью талии, индексом массы тела, уровнем адипонектина.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, адипонектин, инсулин, HOMA–IR.

Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity

O.D. Belyaeva, E.A. Bazhenova, A.V. Berezina, O.O. Bolshakova, E.A. Chubenko, A.E. Garanina, E.I. Baranova, O.A. Berkovich, E.V. Shlyakhto

St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Pavlov State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., 197022 St Petersburg, Russia. Phone: +7 (812) 234–45–34. E-mail: olga_bel@pisem.net (Belyaeva Olga, MD, PhD).

Abstract

Adiponectin levels, lipid profile and parameters of glucose metabolism were evaluated in patients with abdominal obesity. It was found that adiponectin level negatively correlated with body mass index (BMI). The significant correlations were found between levels of adiponectin, triglycerides, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in patients with abdominal obesity. Patients with abdominal obesity and arterial hypertension had higher levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides comparing to non-hypertensive patients with abdominal obesity. BMI increase positively correlated with insulin level and insulin resistance index estimated by homeostasis model assessment (HOMA–IR). Positive correlations were also determined between HOMA–IR and waist circumference, BMI, and adiponectin level.

Key words: abdominal obesity, adiponectin, insulin, HOMA–IR.

Статья поступила в редакцию: 22.06.09. и принята к печати: 29.06.09.

Введение

В настоящее время во всем мире наблюдается увеличение распространенности ожирения [1]. Известно, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета тип 2 (СД 2) [2]. В связи с этим выявление факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ожирением является актуальной проблемой.

В настоящее время хорошо известно, что жировая ткань — активный эндокринный орган, секретирующий ряд биологически активных молекул (адипоцитокинов), одной из которых является адипонектин (АН). Адипонектин (Acrp 30, Adipo Q, GBP28) был открыт в 1998 году и по химической структуре представляет собой полипептид (244 аминокислоты) и гомомультимер, имеющий молекулярную массу 30 kDa [3]. Известно, что АН обладает антиатерогенным, противовоспалительным и антидиабетическим эффектами [4–5]. Установлено, что концентрация АН в плазме у пациентов с ожирением [6], СД 2 [7], дислипидемией [8] и артериальной гипертензией (АГ) ниже, чем у здоровых людей [9]. Вместе с тем некоторые авторы не нашли отличий уровня АН у больных метаболическим синдромом и в контрольной группе [10], что послужило основанием для проведения данной работы и оценки уровней АН, показателей липидного и углеводного обменов у больных абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы

В исследование были включены 365 пациентов (287 женщин и 78 мужчин) в возрасте от 30 до 55 лет. Диагноз АО устанавливали в соответствии с критериями Международной Диабетической Федерации (IDF, 2005) [11]: у мужчин при окружности талии (ОТ), равной или более 94 см (в среднем она составила 109,08 ± 1,44 см), а у женщин — равной или более 80 см (в среднем 98,64 ± 0,77 см).

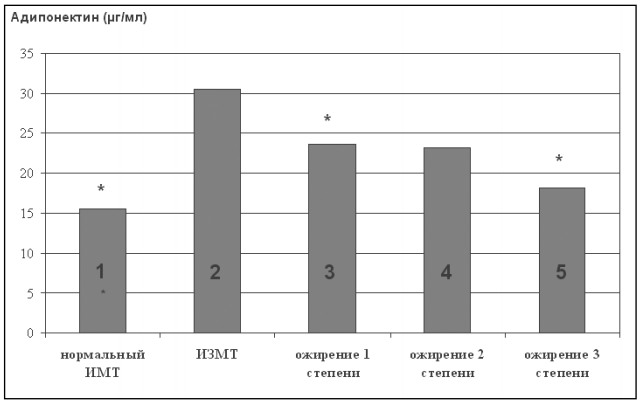
Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост^2 (кг/м^2) [12]. Масса тела была расценена как нормальная при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м^2, как избыточная (ИЗМТ) — при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м^2, а при ИМТ 30 кг/м^2 и более было диагностировано ожирение. Нормальную массу тела имели 5,4 % пациентов, ИЗМТ — 33,6 % пациентов, а у 61,0 % пациентов было выявлено ожирение, при этом ожирение 1 степени установлено у 37,6 % пациентов, 2 степени — у 15,8 % пациентов, 3 степени — у 7,6 % пациентов. ИМТ у мужчин и у женщин с АО значимо не отличался (31,61 ± 0,53 и 31,90 ± 0,32 кг/м^2 соответственно; $p > 0,5$).

Средний возраст пациентов с АО составил 46,0 ± 0,4 года. Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался (45,4 ± 0,9 и 46,2 ± 0,5 года соответственно; $p > 0,06$). Наследственная предрасположенность к ССЗ выявлена у 67,8 % пациентов. Курили 37,3 % обследованных больных. СД 2 выявлен при обследовании у 20,8 % пациентов; АГ — у 57,1 % больных с АО. Уровень АН и инсулина в сыворотке крови, показатели липидного спектра определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (наборы фирмы DRG, США). Уровень глюкозы плазмы крови определяли стандартным биохимическим методом. Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA) с определением индекса инсулинорезистентности (HOMA–IR) [13]. При статистической обработке использовали программу SPSS 17.0RU для Windows.

Результаты

Уровень АН плазмы крови определен у 165 пациентов. В группе пациентов с АО его уровень составил 20,12 ± 0,65 мкг/мл. При этом у больных с ИЗМТ уровень АН был достоверно выше, чем у больных с нормальным ИМТ и у больных с ожирением ($p = 0,01$). У пациентов с ожирением I степени уровень АН был достоверно ниже, чем у пациентов с ИЗМТ, а у больных с ожирением III степени отмечался достоверно более низкий уровень АН, чем у больных с ожирением I степени и больных с ИЗМТ. Различия уровней АН не были значимы только между группами больных с I и II степенью ожирения (рис. 1).

Рисунок 1. Уровни адипонектина в группах больных абдоминальным ожирением с различным индексом массы тела



Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ИЗМТ — избыточная масса тела; * — статистически значимые различия для следующих групп: 1 и 2; 2 и 3; 2 и 5; 3 и 5; 4 и 5, $p = 0,01$.

Выявлена значимая отрицательная связь между уровнем АН и ИМТ ($r = -0,2$, $p = 0,004$), ОТ ($r = -0,3$, $p = 0,0001$), весом при рождении ($r = -0,2$, $p = 0,027$) и положительная связь между уровнем АН и возрастом пациентов ($r = 0,3$, $p = 0,001$). Уровень АН у пациентов с отягощенной и неотягощенной наследственностью по ССЗ достоверно не отличался ($p = 0,65$). Уровень АН в сыворотке был достоверно выше у женщин, чем у мужчин (21,46 ± 0,78 и 16,75 ± 1,04 мкг/мл соответственно; $p = 0,001$).

У больных с АО были определены показатели липидного спектра сыворотки крови. Средние значения показателей общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) значимо не отличались в группах мужчин и женщин ($p > 0,05$). Средние значения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) были значительно выше у женщин, чем у мужчин (1,33 ± 0,03 и 1,10 ± 0,04 ммоль/л соответственно; $p = 0,0001$), а уровень триглицеридов (ТГ) оказался более высоким у мужчин по сравнению со значениями этого показателя у женщин (2,28 ± 0,32 и 1,55 ± 0,05 ммоль/л соответственно; $p = 0,0001$). Выявлена значимая связь между уровнями АН и ТГ ($r = -0,13$, $p = 0,03$), ХСЛПВП ($r = 0,31$, $p = 0,0001$) в общей группе больных АО.

У пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) отмечались достоверно более низкие уровни ХСЛПВП и более высокие уровни ТГ по сравнению со значениями

этих показателей в группе больных с ИЗМТ (1,19 ± 0,02 и 1,41 ± 0,04 ммоль/л для ХСЛПНП (p = 0,0001) и 1,87 ± 0,15 и 1,52 ± 0,06 ммоль/л для ТГ соответственно (p = 0,05)).

Уровни АН у пациентов с АГ и без нее достоверно не различались (25,25 ± 1,44 и 26,12 ± 1,86 мкг/мл соответственно, p = 0,85). В группе пациентов без АГ уровень АН сыворотки крови был достоверно выше у женщин, чем у мужчин (21,27 ± 1,07 и 17,43 ± 1,66 мкг/мл соответственно, p = 0,05). Также уровень АН был достоверно выше у женщин, чем у мужчин в группе больных с АГ (21,36 ± 1,14 и 16,71 ± 1,8 мкг/мл соответственно, p = 0,02). Пациенты с АГ имели более высокие показатели ОХС (6,04 ± 0,10 и 5,73 ± 0,11 ммоль/л соответственно, p = 0,02), ХСЛПНП (4,11 ± 0,09 и 3,86 ± 0,11 ммоль/л соответственно, p = 0,04) и ТГ (1,77 ± 0,11 и 1,46 ± 0,05 ммоль/л соответственно, p = 0,03). При этом у мужчин и женщин с АГ статистически значимо отличался только уровень ТГ (2,61 ± 0,48 и 1,62 ± 0,07 ммоль/л соответственно, p = 0,001) и ХСЛПВП (1,13 ± 0,57 и 1,29 ± 0,03 ммоль/л соответственно, p = 0,03).

Уровень инсулина сыворотки крови натощак у больных АО составил 19,94 ± 0,80 мгМЕ/мл. При этом у пациентов с ожирением уровень инсулина натощак был выше, чем у больных с ИЗМТ (22,91 ± 1,13 и 14,42 ± 0,88 мгМЕ/мл соответственно, p = 0,0001). У пациентов с АГ содержание инсулина натощак было выше по сравнению со значением этого показателя у лиц без АГ (21,35 ± 1,09 и 18,30 ± 1,27 мгМЕ/мл соответственно, p = 0,006).

Уровень глюкозы сыворотки крови натощак у пациентов с АО составил 5,6 ± 0,09 ммоль/л. При этом у мужчин значение этого показателя было достоверно выше, чем у женщин (5,90 ± 0,21 и 5,51 ± 0,10 ммоль/л соответственно, p = 0,006). Уровень глюкозы сыворотки крови натощак был выше в группе больных ожирением по сравнению с пациентами с ИЗМТ (5,85 ± 0,16 и 5,33 ± 0,08 ммоль/л соответственно, p = 0,003). В группе пациентов с АГ уровень глюкозы также был выше, чем у лиц без АГ (5,83 ± 0,16 и 5,27 ± 0,05 ммоль/л соответственно, p = 0,03). Была выявлена достоверная обратная связь между уровнем АН и инсулина (r = -0,18, p = 0,007), а также между уровнем АН и глюкозы сыворотки крови (r = -0,15, p = 0,02).

Индекс инсулинорезистентности (HOMA–IR) у пациентов с АО составил 4,83 ± 0,42. При этом значения показателя были достоверно выше у пациентов АО и АГ, чем у лиц с АО без АГ (5,82 ± 0,67 и 4,02 ± 0,55 соответственно, p = 0,008). Также HOMA–IR был выше у больных ожирением, чем индекс инсулинорезистентности у пациентов с ИЗМТ (6,30 ± 0,69 и 3,41 ± 0,47 соответственно, p = 0,001). Установлены достоверные связи между индексом HOMA–IR и ОТ (r = 0,42, p = 0,0001), ИМТ (r = 0,40, p = 0,0001), и уровнем АН (r = -0,21, p = 0,003).

Обсуждение

Ожирение ассоциировано с рядом метаболических нарушений, которые составляют группу факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [14]. Так, во Фрамингемском исследовании было показано, что на каждые лишние 4,5 кг систолическое АД (САД) возрастает на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [15]. Обычно для оценки степени ожирения используют показатель ИМТ [16]. Экспертами ВОЗ установлена взаимосвязь между ИМТ и смертностью [17]. Однако, как продемонстрировано в исследованиях последних лет, АО, для оценки которого используется такой показатель, как ОТ, является более точным маркером кардиометаболического риска, включая более высокий риск смерти. Установлена тесная связь между АО и развитием ИБС, АГ и СД 2 [2].

В настоящее время установлено, что адипоцитам, наряду с функцией депонирования, присуща секреторная активность — синтез адипоцитокинов [18]. Адипоцитокины принимают участие в эндокринном и паракринном контроле метаболизма, процессах воспаления, что сделало их объектом большого числа исследований, проводимых в последнее время. Один из адипоцитокинов — адипонектин — играет важную роль в метаболизме жирных кислот и глюкозы, а также обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [5].

Концентрация АН в плазме крови у здоровых людей колеблется от 1 до 30 мкг/мл [6].

В нашем исследовании при разделении больных с АО на группы в зависимости от ИМТ у пациентов, имеющих ИЗМТ, уровень АН был достоверно выше, чем у лиц с нормальным ИМТ, и выше, чем у пациентов в группе ожирения. При этом значения АН были наименьшими среди больных с III степенью ожирения.

Была выявлена достоверная связь между уровнем АН и ОТ, а также АН и ИМТ, что еще раз свидетельствует о взаимосвязи абдоминального ожирения с уровнем АН и совпадает с данными других исследований [19–20].

Казалось бы, по мере увеличения массы жировой ткани должна увеличиваться выработка всех адипоцитокинов, но уровень АН у больных АО, напротив, снижается. В экспериментальных работах установлено, что больший уровень секреции АН наблюдается в подкожной жировой ткани по сравнению с висцеральной. Вместе с тем концентрация АН в плазме крови у пациентов с ожирением снижена, особенно при абдоминальном его варианте [7]. Вероятно, низкий уровень АН в сыворотке крови является результатом воздействия на него многих факторов, в том числе секретируемых жировой тканью, таких как лептин, фактор некроза опухоли α (ФНО α), выработка которых жировой тканью увеличивается по мере нарастания степени ожирения [7, 21].

В проведенном нами исследовании установлено, что у женщин с АО уровень АН в плазме достоверно выше, чем у мужчин с АО. Другими авторами также были отмечены гендерные отличия уровней АН [22]. Более высокие уровни АН у женщин, возможно, могут быть обусловлены влиянием половых гормонов. Так, F. Lanfranco et al. (2004) установили, что при лечении тестостероном мужчин с гипогонадизмом уровень АН снижается. Таким образом, андрогены играют существенную роль в регуляции выработки АН. Каким образом эстрогены или тестостерон вовлечены в регуляцию уровня АН, не ясно до настоящего времени. Экспериментальные

ные и клинические исследования показали, что уровень инсулинорезистентности у мужчин выше. Возможно, именно влиянием половых гормонов можно объяснить тот факт, что у женщин до наступления менопаузы чувствительность к инсулину выше, чем у мужчин. Также у лиц разного пола имеются различия в композиционном составе тела: у мужчин в верхней половине туловища отмечается большее количество жировой ткани по сравнению с женщинами [24].

Нами была установлена положительная корреляционная связь между уровнем АН и возрастом пациентов с АО ($r = 0,3$, $p = 0,001$). Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых было выявлено, что уровень АН увеличивается с возрастом [25]. С другой стороны, Y. Yamamoto et al. (2002) не выявили данной закономерности.

Интерес к АН обусловлен, прежде всего, тем, что он оказывает прямое антиатерогенное действие и вносит существенный вклад в определение степени риска развития ИБС [27]. Метаболические эффекты АН реализуются посредством нескольких механизмов, которые в настоящее время только частично раскрыты [28]. В печени АН усиливает чувствительность к инсулину, снижает выработку неэстерифицированных жирных кислот, увеличивает окисление жирных кислот и снижает выработку глюкозы. В мышечной ткани он стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот [5].

Антиатерогенные свойства АН подтверждены в многочисленных экспериментальных работах: торможение экспрессии молекул адгезии, ингибирование ФНОα, замедление формирования пенистых клеток, увеличение продукции оксида азота эндотелиальными клетками [27–29].

Установлено, что низкий уровень АН может являться одной из причин развития инсулинорезистентности [30]. Известно, что избыточный вес и ожирение закономерно сопровождаются снижением чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемией [31]. Установлено, что выраженность гиперинсулинемии и инсулинорезистентности зависит не только от массы избыточного жира, но и от его распределения [32]. Существует точка зрения, что более высокий уровень инсулинорезистентности при АО объясняется тем, что интраабдоминальная жировая ткань более чувствительна к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительна к антилиполитическому действию инсулина [33]. То есть при АО уровень ТГ и неэстерифицированных жирных кислот в крови обычно значимо выше, чем при глютеофеморальном ожирении той же степени выраженности [33].

Кроме того, на фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности нарушается метаболизм липидов: увеличивается уровень ТГ, ХСЛПНП, повышается атерогенность плазмы [33]. Установлено, что уже на этапах гиперинсулинемии формируется атерогенная дислипидемия, для которой характерно увеличение ТГ, снижение ХСЛПВП и увеличение мелких ЛПНП, то есть дислипидемия, характерная для СД 2 и метаболического синдрома [34].

По нашим данным, у пациентов с АО были выявлены более низкие уровни ХСЛПВП и более высокие уровни ТГ, по сравнению с группой больных с ИЗМТ. Кроме этого, установлена достоверная отрицательная связь между уровнями АН и уровнем ТГ и положительная — между уровнями АН и ХСЛПВП у больных АО, что согласуется с вышеизложенными фактами.

В ряде работ также продемонстрировано, что уровень АН сыворотки отрицательно коррелирует с индексом HOMA–IR и факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Факторами, повышающими риск сердечно-сосудистых осложнений, являются: уровень инсулина сыворотки крови, уровни глюкозы плазмы крови и гликированного гемоглобина, ОХ, ХЛПНП, аполипопротеина В–100, ТГ и другие [19–20].

Уровни инсулина и глюкозы сыворотки крови у обследованных нами больных АО находились в пределах нормальных значений. Однако у пациентов с ИМТ, равным и более 30 кг/м^2, отмечались достоверно более высокие уровни инсулина и глюкозы, чем у больных с ИЗМТ. Также выявлена достоверная отрицательная связь между уровнем АН и уровнем инсулина.

Индекс HOMA–IR был значимо выше у пациентов с ИМТ 30 кг/м^2 и более, чем в группе больных с ИЗМТ. Были выявлены достоверные связи между индексом HOMA–IR и ОТ ($r = 0,42$), ИМТ ($r = 0,40$), АН ($r = -0,21$).

Выводы

Итак, наши данные подтверждают, что при ожирении, особенно абдоминальном, гипоадипонектинемия, нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность увеличиваются по мере нарастания степени ожирения.

Таким образом, среди больных с увеличенной окружностью талии уровень АН в сыворотке крови у пациентов ожирением ниже, чем у лиц с избыточной массой тела. Выявлены гендерные различия в уровне АН в сыворотке крови: у мужчин он был ниже, чем у женщин. Установлено наличие взаимосвязей между АН сыворотки крови и ТГ, ХСЛПВП. Установлено наличие взаимосвязей между АН сыворотки крови и глюкозой, инсулином, а также индексом инсулинорезистентности HOMA–IR.

Литература

1. Katzmarzyk P., Mason C. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada // CMAJ. — 2006. — Vol. 174. — P. 156–157.

2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1640–1649.

3. Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N. et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma // J. Biochem. — 1996. — Vol. 120. — P. 803–812.

4. Han S., Quon M., Kim J. et al. Adiponectin and cardiovascular disease // J. Am. Coll. Card. — 2007. — Vol. 49, № 5. — P. 531–538.

5. Guerre-Millo M. Adiponectin: An update // Diabetes Metab. — 2008. — Vol. 34. — P. 12–18.

6. Yang W., Jeng C., Wu T. et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 376–380.

7. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance

and hyperinsulinemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, № 5. — P. 1930–1935.

8. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2764–2769.

9. Huang K., Chen C., Chuang L. et al. Plasma adiponectin levels and blood pressures in nondiabetic adolescent females // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, № 9. — P. 4130–4134.

10. Вирсаладзе Д.К., Чарквиани Н.А., Адвмия Н. др. Уровни адипонектина и лептина в крови при менопаузальном метаболическом синдроме // Мед. новости Грузии. — 2006. — Т. 134, № 5. — С. 64–67.

11. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 7 (Suppl. D). — P. D3–D5.

12. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Уч. для мед. вузов. Спб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.

13. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.

14. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu F. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 937–952.

15. MacMahon S., Cutler J., Brittain E. et al. Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues // Eur. Heart. J. — 1987. — Vol. 8 (Suppl B). — P. 57–70.

16. Solomon C., Manson J. Obesity and mortality: a review of the epidemiological data // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 66 (suppl B). — P. 1044S–1050S.

17. Obesity — prevention and managing the global epidemic. WHO Report 1998.

18. Ahima R., Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11, № 8. — P. 327–332.

19. Higashiura K., Ura N., Ohata J. et al. Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 753–759.

20. Salmenniemi U., Zacharova J., Ruotsalainen E. et al. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism, energy expenditure and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 7. — P. 4216–4223.

21. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // Nature. — 2003. — Vol. 423. — P. 762–769.

22. Laughlin G., Barrett-Connor E., May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones // Int. J. Obes. — 2007. — Vol. 31, № 3. — P. 457–465.

23. Lanfranco F., Zitzmann M., Simoni M. et al. Serum adiponectin level in hypogonadal men: influence of testosterone replacement therapy // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 60, № 4. — P. 500–507.

24. Combs T., Berg A., Rajala M. et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 268–276.

25. Atzmon G., Pollin T., Crandall J. et al. Adiponectin level and genotype: a potential regulator of life span in humans // J. Gerontology. — 2008. — Vol. 63A, № 5. — P. 447–453.

26. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum hihg-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population // Clin. Science. — 2002. — Vol. 103. — P. 137–142.

27. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1057–1063.

28. Chandran M., Phillips S., Ciaraldi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2442–2450.

29. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2893–2898.

30. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 25863–25866.

31. Bonadonna R., Groop L., Kraemer N. et al. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study // Metabolism. — 1990. — Vol. 39, № 5. — P. 452–459.

32. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Consilium Medicum. — 1996. — С. 30–33.

33. DeFronzo R., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14, № 3. — P. 173–194.

34. Дворяшина И.В. Состояние липид-транспортной системы и ее гормональных регуляторов как факторов риска атеросклероза у юношей при ожирении. Дисс… канд. мед. наук. 1994. — 156 с.

35. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 280. — P. E827–E847.