

Секреция лептина у женщин с избыточным весом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена

Древал А.В., Триголосова И.В., Мисникова И.В.

ФГБУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва
(директор – член-корр. РАМН, проф. Г.А. Оноприенко)

Цель. Изучить особенности секреции лептина натощак и после внутривенного введения глюкозы у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО) и ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 59 женщин с избыточной массой тела, из них 12 – без нарушений углеводного обмена, 18 – с РНУО и 30 больных с впервые выявленным СД2. Медиана возраста – 54 [48,5–60] года, медиана индекса массы тела – 33,2 [29,0–37,2] кг/м². Всем обследуемым определяли лептин плазмы натощак (ЛПН), инсулин плазмы натощак (ИПН), глюкозу плазмы натощак. Дополнительно лицам с РНУО и СД2 внутривенно болюсно вводили 40% раствор глюкозы (из расчета 0,75 г глюкозы на кг массы тела). Уровень инсулина определяли натощак, через 2, 70 и 120 минут после введения глюкозы. Уровень лептина определяли натощак и через 120 минут.

Результаты. Медиана ЛПН составила у женщин с ожирением и избыточной массой тела 42,0 [22–60] нг/мл, что почти в 2 раза превышало верхнюю границу лабораторной нормы (27,6 нг/мл). У лиц с РНУО и СД2 уровень ЛПН составил 29,1 [13,5–45,7] и 21,3 [14,3–42,2] соответственно, то есть был достоверно ниже, чем у лиц с ожирением ($p < 0,05$). Через 2 ч после введения глюкозы отмечено достоверное снижение лептина в обеих группах по сравнению с уровнем натощак ($p < 0,05$). В группе лиц с РНУО процент снижения был больше и составил 23,3%, у больных СД2 – 15,3% ($p < 0,05$). В обеих группах между степенью снижения лептина и площадью под инсулинемической кривой в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВГТТ) была выявлена положительная зависимость ($r=0,4$, $p < 0,05$).

Заключение. 1. У женщин с ожирением и без нарушения углеводного обмена уровень лептина плазмы натощак повышен (42,0 [22,0–60,0] нг/мл) и он существенно снижается, когда присоединяются РНУО (26,6 [13,5–45,2] нг/мл) или СД2 (21,1 [13,6–39,0] нг/мл), что связано с нарастанием инсулиновой недостаточности. 2. Степень снижения лептина через 2 часа при проведении ВГТТ прямо зависит от инсулинемии – в группе лиц с РНУО оно было более выражено по сравнению с группой больных СД2 (23,1% и 11% соответственно, $p=0,02$).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, лептин, внутривенный тест толерантности к глюкозе, инсулин

Leptin secretion and severity of glycemic disorders in women with body weight excess

Dreval A.V., Trigoloso I.V., Misnikova I.V.

Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. To characterize leptin secretion in fasting state and upon intravenous glucose administration in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), prediabetes and obesity.

Materials and methods. 59 female patients took part in this study: 12 had no signs of glycemic disorder, 18 were diagnosed with prediabetes and 30 – with newly diagnosed T2DM. Median age was 54 [48.6–60] years, median BMI – 33.2 [29.0–37.2] kg/m². All participants were tested for fasting leptin, fasting insulin and blood glucose levels. Prediabetic and diabetic subjects also received a bolus intravenous injection of 40% glucose solution (0.75 g/kg of body mass) with subsequent additional measurement of insulin levels at 2, 70 and 120 min upon injection, and leptin levels – at 120 min.

Results. Median fasting leptin in obese and patients with weight excess was 42.0 [22–60] ng/mL, which is about 2 times higher than normal reference maximum (27.6 ng/mL). Subjects with prediabetes and T2DM showed significantly lower median fasting leptin levels of 29.1 ng/mL [13.5–45.7] and 21.3 [14.3–42.2], respectively ($p < 0.05$). After 2 h upon glucose administration we observed a statistically significant reduction in leptin level in both groups as compared to fasting state ($p < 0.05$). In patients with prediabetes the drop reached 23.3% against 15.3% in diabetic subjects ($p < 0.05$). Both groups demonstrated positive correlation between plasma leptin reduction and insulin area under the curve (AUC) during intravenous glucose tolerance test ($r=0.4$, $p < 0.05$).

Conclusion. 1) Plasma leptin levels are increased in obese women with normal glucose tolerance (42.0 [22.0–60.0] ng/mL) and significantly decrease upon development of prediabetes or overt T2DM, which is likely associated with progression of insulin deficiency. 2) Leptin drop during intravenous glucose tolerance test was found to be in direct dependence with insulinemia and appeared more prominent in patients with prediabetes than in diabetics (23.1% and 11%, respectively, $p=0.02$).

Keywords: diabetes mellitus type 2, leptin, intravenous glucose tolerance test, insulin

В настоящее время принято рассматривать жировую ткань как отдельный орган, являющийся местом синтеза различных гормонов и биологически активных пептидов, таких как лептин, адипонектин и многие другие, большинство из которых влияют на патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 2].

Наиболее изученным в настоящее время является лептин, синтезируемый адипоцитами, основной функцией которого является снижение аппетита [1]. Участие лептина в механизмах нарушения углеводного и липидного обмена является предметом активного изучения клиницистов и патофизиологов. Известно, что лептин участвует в механизмах развития инсулинорезистентности (ИР), в частности повышает элиминацию глюкозы в мышечной и жировой ткани [3, 4] и снижает продукцию глюкозы печенью [4]. Важнейшим свойством лептина является его антистеатогенный эффект, препятствующий эктопическому, вне жировой ткани, накоплению триглицеридов, индуцирующих ИР [5]. При ожирении развиваются гиперлептинемия и лептинорезистентность, что ведет к развитию относительного дефицита лептина и, соответственно, снижению его физиологических эффектов [6].

Особенности секреции лептина в зависимости от степени нарушения углеводного обмена в современной литературе представлены недостаточно. **Целью** настоящего исследования явилась оценка секреции лептина у женщин с избыточной массой тела без нарушений углеводного обмена, с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО) и впервые выявленным СД2.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). В исследование были включены 59 женщин, медиана возраста составила 54 [48–60] года, медиана индекса массы тела

(ИМТ) – 33,2 [29,0–37,2] кг/м². В исследование не включались больные, ранее получавшие сахароснижающую терапию, имеющие хроническую почечную недостаточность, повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2 раза. Исключены лица, принимавшие глюкокортикоиды менее чем за 3 месяца до включения в исследование. Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании.

У больных производился сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр.

Всем обследуемым (за исключением больных с уровнем гликемии более 7 ммоль/л не менее чем в двух повторных исследованиях) проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Диагнозы СД2 и РНУО были установлены в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ 1999 г.

Глюкоза плазмы крови исследовалась с помощью биохимического анализатора Hitachi 912 (Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH).

Исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) проводили методом жидкостной хроматографии на анализаторе гликозилированного гемоглобина DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды).

Инсулин определяли РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия).

Индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment – insulin resistance) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{ИПН} \times \text{ГПН}) / 22,5,$$

где ИПН – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл), для перевода пмоль/л в мкЕд/мл использовали формулу пмоль/л/6,945;

ГПН – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Лептин плазмы натощак (ЛПН) измеряли методом планшетного двухслойного иммуноферментного анализа (сэндвич-ИФА). Тест-система: набор для измерения лептина производства фирмы DRG Instruments GmbH (Германия).

Определение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопроте-

Таблица 1

Уровень ЛПН, ГПН, ИПН, НОМА-R, показатели липидного обмена в исследуемой группе

Показатели	Без нарушений углеводного обмена (1)	РНУО (2)	СД2 (3)
Кол-во больных	12	17	30
Возраст, лет	50,5 [43,5–54,7]	56 [48–57]	57,5 [50–62,5]
ЛПН, нг/мл	42,0 [22,0–60,0]* ¹⁻² * ¹⁻³	29,1 [13,5–45,7]	21,1 [13,6–39,0]
ИМТ, кг/м ²	32,9 [29,7–37,8]	30,4 [26,05–36,6]	32,7 [29,1–37,1]
ОТ, см	97 [92–104]* ¹⁻³	99 [90,5–108]	105 [99–110]
ОТ/ОБ	0,83 [0,80–0,90]** ¹⁻³	0,88 [0,83–0,9]	0,91 [0,87–0,95]
Инсулин, пмоль/л	67,6 [42,1–98,3]	75,5 [65,5–103,7]	73,5 [37,0–34,5]
ГПН, ммоль/л	5,2 [4,7–5,6]** ¹⁻² ** ¹⁻³	6,7 [6,0–7,0]** ²⁻³ ** ¹⁻²	7,7 [6,5–9,8]
НОМА-R	2,4 [1,2–2,8]* ¹⁻² * ¹⁻³	2,9 [2,4–4,7]	3,6 [1,6–6,3]
ОХ, ммоль/л	5,1 [3,3–4,5]	5,8 [5,1–7,2]	5,9 [5,4–6,5]
ХС-ЛПНП, моль/л	3,7 [3,1–4,3]	3,7 [3,0–5,1]	4,0 [2,8–4,6]
ХС-ЛПВП, моль/л	1,2 [0,9–1,7]** ¹⁻³	1,3 [1,2–1,5]* ²⁻³	1,0 [0,0–1,1]
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,9–1,9]** ¹⁻³	1,9 [1,3–2,3]	2,2 [1,6–3,2]

* $p \geq 0,05$, ** $p \geq 0,005$

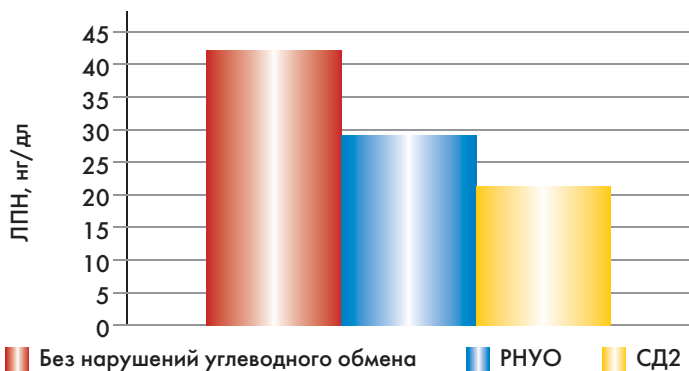


Рис. 1. Содержание лептина плазмы у женщин в зависимости от типа нарушения углеводного обмена.

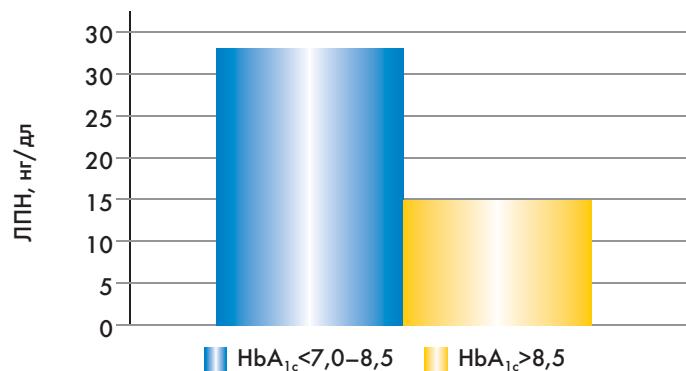


Рис. 2. Содержание лептина плазмы у женщин с СД2 в зависимости от уровня HbA_{1c}.

инов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) оценивали с помощью биохимического анализатора Hitachi 912 (Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария-Германия).

Внутривенный тест толерантности к глюкозе (ВТТГ) проводили лицам с РНУО и больным СД2 путем внутривенного болюсного введения раствора 40% глюкозы (из расчета 0,75 г глюкозы на кг массы тела) с последующим забором крови для определения уровней глюкозы. Схема забора крови: -20, -10, 0 (точка введения глюкозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180-я минута. В каждой точке определяли глюкозу в условиях биохимической лаборатории. Уровни инсулина и лептина оценивались натощак, через 70 и 120 минут после в/в введения глюкозы.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 13.4 для Windows. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me [25–75] (Me – медиана; 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Для сравнения парных количественных показателей использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения непарных показателей использовался тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод корреляции Спирмена.

Результаты

Медиана ЛПН обследуемой группы составила 27,4 [14,3–46,4] нг/мл, что соответствует верхней границе нормы (1,1–27,6 нг/мл). Группы исходно были сопоставимы по возрасту и ИМТ. Общая характеристика групп, участвующих в исследовании, представлена в таблице 1.

Между уровнем ЛПН и возрастом наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость ($r = -0,4$, $p < 0,008$), что может быть связано со снижением с возрастом у женщин уровня эстрогенов, стимулирующих продукцию лептина [7]. Таким образом, у женщин моложе 55 лет уровень лептина был в 2 раза выше, чем у женщин старше 55 лет ($p < 0,01$) (табл. 2).

Между уровнем ЛПН и ИМТ отмечалась положительная корреляционная зависимость ($r = 0,6$, $p < 0,0001$). Полученные результаты совпадают с многочисленными ли-

тературными данными, отражающими прямую зависимость между жировой массой тела и продукцией лептина [8, 9].

Между уровнем ЛПН и уровнем ИПН выявлена положительная корреляционная зависимость ($r = 0,4$, $p < 0,005$), что подтверждает данные многих международных исследований о взаимосвязи гиперинсулинемии и гиперлептинемии [2, 9].

Медиана содержания лептина в группе женщин без нарушения углеводного обмена составила 42,0 [22–60] нг/мл, что почти в 2 раза превышало уровень лептина у лиц с РНУО и СД2 ($p < 0,05$) (рис. 1). Поскольку продукция лептина связана с инсулинозависимым поступлением глюкозы в адипоциты [10, 11], то обнаруженное относительное снижение продукции лептина у лиц с РНУО, а также больных СД2 можно объяснить снижением потока глюкозы в жировую ткань вследствие выраженного относительного инсулинодефицита по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена, но с избыточной массой тела.

Медиана ЛПН у лиц с РНУО составила 29,1 [13,5–45,7] нг/мл, что несколько превышало данный показатель у больных СД2 – 21,1 [13,6–39,0] нг/мл, несмотря на более низкий ИМТ в подгруппе лиц с РНУО (рис. 1, табл. 1). Уровень HbA_{1c} и ГПН в подгруппе больных СД2 был выше по сравнению с подгруппой с РНУО ($p < 0,05$), что говорит о более выраженном относительном инсулинодефиците у больных СД2 и, как следствие, – снижении синтеза лептина.

У женщин, больных СД2, обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между ЛПН и HbA_{1c} ($r = -0,3$, $p < 0,05$).

При анализе уровня ЛПН в подгруппе СД2 выявлено, что если у больных уровень HbA_{1c} был в пределах 7–8,5%,

Таблица 2

Уровень лептина плазмы натощак в исследуемой группе в зависимости от возраста, ИМТ и НОМА-R				
Показатели	n	Градация	ЛПН, нг/мл	p
Возраст, лет	30	<55	16,1 [11,9–33,6]	0,006
	29	>55	33,4 [19,9–49,5]	
ИМТ, кг/м ²	20	<30	16,1 [9,6–31,7]	0,01
	39	>30	32,7 [16,8–48,2]	
НОМА-R	20	<2,5	17,2 [9,6–33]	0,001
	39	>2,5	31,7 [15,7–47,6]	

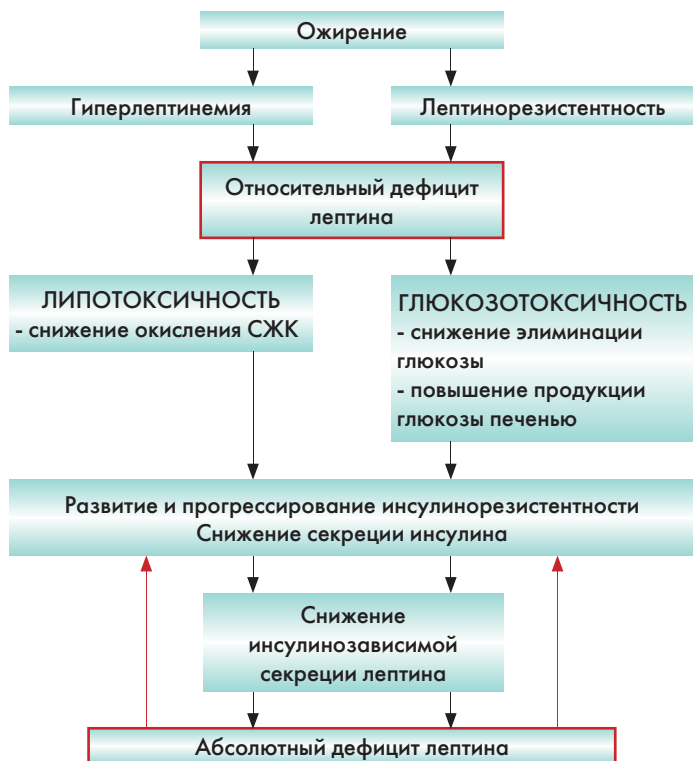


Рис. 3. Нарушение продукции лептина в патогенезе СД2.

медиана ЛПН была более чем в 2 раза выше по сравнению с больными, у которых уровень HbA_{1c} превышал 8,5%: 28,0 [16,8–47,5] и 12,6 [9,2–14,3] нг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Обратная зависимость между степенью декомпенсации диабета и уровнем ЛПН наблюдалась и в других исследованиях [8, 12]. Поскольку продукция лептина прямо зависит от концентрации инсулина в крови, то обнаруженное снижение уровня ЛПН у больных СД2 на фоне декомпенсации диабета можно объяснить увеличением относительного дефицита инсулина, что в условиях длительной ИР приводит к снижению инсулинзависимой секреции лептина, которая восстанавливается при назначении эффективной сахароснижающей терапии (компенсации диабета).

Прогрессирование гиполептинемии при развитии нарушений углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела (то есть в условиях лептинорезистентности) аналогично нарушению секреции инсулина (в условиях длительно существующей ИР). Снижение физиологических эффектов лептина ведет к уменьшению антилипотоксического эффекта, снижению элиминации глюкозы,

увеличению продукции глюкозы печенью, то есть прогрессированию ИР. Таким образом, развивается «порочный круг»: прогрессирование гиперлептинемии в условиях лептинорезистентности приводит к развитию ИР за счет снижения физиологических эффектов лептина. В дальнейшем секреция лептина снижается в связи со снижением стимулированного инсулином синтеза лептина и развивается абсолютная гиполептинемия (рис. 3).

Уровень лептина через 2 ч после болюсного внутривенного введения глюкозы (ЛП2) снизился с 29,1 [13,5–45,7] нг/мл до 22,2 [11,3–30,8] нг/мл в подгруппе лиц с РНУО ($p < 0,05$), и с 21,1 [13,6–39,0] нг/мл до 18,9 [11,8–31,8] нг/мл в подгруппе больных СД 2 типа ($p < 0,01$) (табл. 3).

Между процентом снижения лептина в группе СД2 (11%) и процентом снижения лептина в группе лиц с РНУО (23,1%) выявлено достоверное различие ($p=0,02$). В группе больных СД2 наибольшее снижение лептина наблюдалось в подгруппе с умеренной декомпенсацией диабета (HbA_{1c} 7–8,5%), где отмечалась наиболее выраженная стимуляция секреции инсулина (площадь под инсулинемической кривой (ПИК) – 21 425 [9832–36 776]) (табл. 4).

Наличие данных закономерностей позволило нам предположить, что при СД2 и РНУО степень снижения лептина через 2 ч после внутривенного введения глюкозы находится в прямой зависимости от степени стимулированной секреции инсулина. Наличие положительной корреляционной зависимости между степенью снижения лептина и процентом увеличения инсулина плазмы через 70 минут у больных СД2 после в/в введения глюкозы ($r=0,5$, $p < 0,05$) показывает, что снижение лептина в условиях внутривенной нагрузки глюкозой находится в зависимости от второй фазы секреции инсулина. У лиц с РНУО обнаружена положительная корреляция между степенью снижения лептина и ПИК ($r=0,4$, $p < 0,05$).

Итак, наблюдаются, фактически, два феномена зависимости секреции лептина и инсулина у женщин с метаболическим синдромом:

- 1) прямая зависимость между инсулинемией и уровнем ЛПН;
- 2) обратная зависимость между инсулинемией и лептинемией в условиях внутривенной углеводной нагрузки.

Таблица 3

Показатели лептинемии натощак, степень снижения лептина в ВГТТ, инсулинемии натощак и на 70/120 минуте ВГТТ, площадь под инсулинемической кривой в ВГТТ в зависимости от степени нарушения углеводного обмена

Показатели	РНУО	СД 2 типа	p
ЛПН, нг/мл	29,1 [13,5–45,7]	21,1 [13,6–39,0]	>0,05
Степень снижения лептина, %	23,1 [14,6–31,7]	11,0 [2,0–22,2]	=0,02
ИПН, мЕд/мл	75,5 [65,5–103,7]	77,0 [37,0–138,0]	>0,05
Увеличение ИП 70, %	123,1 [68,4–185,3]	100,6 [61,4–60,2]	>0,05
Увеличение ИП 120, %	-4,0 [-30,9–22,4]	29,0 [1,7–128,0]	=0,01
S под инсулинемической кривой	27 191 [18 656–45 031]	22 851 [31 419–54 842]	>0,05

ИП 70 – инсулин плазмы на 70 минуте ВГТТ, ИП 120 – инсулин плазмы на 120 минуте ВГТТ

Таблица 4

Показатели лептинемии, инсулинемии и гликемии натощак и через 70/120 мин ВГТТ в зависимости от уровня HbA _{1c}			
Показатель	HbA _{1c} <7% (1)	HbA _{1c} 7%–8,5% (2)	HbA _{1c} >8,5% (3)
ЛПН, нг/мл	23,9 [13,7–39]* ^{1–3}	28,0 [16,8–7,5]* ^{2–3}	12,6 [9,2–14,3]
Снижение ЛП2, %	8,4 [0,2–17,6]* ^{1–2}	22,8 [17,9–32,0]	10,4 [-0,5–25,2]
ГПН, моль/л	7,1 [6,3–9,7]* ^{1–3}	7,6 [7,3–7,7]* ^{2–3}	12,3 [8,7–15,0]
ГП 2, ммоль/л	6,8 [6,0–9,5]* ^{1–3}	8,1 [7,3–9,5]	11,1 [8,9–13,3]
ИПН, мЕд/мл	74,5 [37,0–140]	87,5 [37,3–126,0]	47,5 [111,5]
Увеличение ИП 70, %	101,4 [59,1–233,3]	151,5 [36,6–596,7]	79,4 [-46,1–195,2]
Увеличение ИП 120, %	33,6 [18,9–125,2]	37,9 [7,4–301,2]	29,5 [-43,6–130,9]
Площадь (S) под инсулинемической кривой	14 750 [11 602–29 690]* ^{1–3}	21 425 [9832–36 776]	7930 [4730–10 265]

* – наличие достоверной ($p \geq 0,05$) разницы между группами

Первый феномен объясняется известной зависимостью секреции лептина от инсулинзависимого поступления глюкозы в адипоцит [8] – чем выше поступление энергетического субстрата (глюкозы) в клетку, тем интенсивнее идет синтез лептина.

Второй феномен можно объяснить тем, что инсулин обладает самостоятельным, не зависимым от стимуляции транспорта глюкозы в адипоцит, прямым подавляющим влиянием на секрецию лептина, что проявляется только при очень высоких концентрациях инсулина, заведомо выше, чем это необходимо для стимуляции утилизации глюкозы. В этом случае, несмотря на стимулированное поглощение глюкозы адипоцитами, секреция лептина подавляется.

В результате в условиях внутривенной углеводной нагрузки, а тем более при ИР, инсулинемия достигает достаточного для подавления продукции лептина уровня, и мы наблюдаем обратную зависимость между инсулинемией и уровнем лептина в ближайшие 2–3 ч после введения глюкозы. Этот механизм, вероятно, препятствует развитию гиперлептинемии (лептинорезистентности).

В подгруппе больных СД2 выявлена отрицательная зависимость между процентом снижения лептина и НОМА-R ($r = -0,5, p < 0,001$). С другой стороны, процент снижения лептинемии через 2 ч прямо пропорционален инсулинемии во внутривенном тесте ($r = 0,5, p < 0,001$). Следовательно, как гиперинсулинемия натощак, так и в тесте связаны с процентом снижения лептина через 2 ч, причем, первый параметр – обратно пропорционально, а второй – прямо пропорционально. Подобные результаты были представлены группой

японских ученых в 2005 г., показавших, что у мужчин с индексом НОМА <2,5 отмечалось снижение уровня лептина через 2 ч после пероральной нагрузки 75 г глюкозы, а в группе мужчин с НОМА >2,5 – отсутствие изменения лептина [13].

Выводы

1. У женщин с ожирением и без нарушения углеводного обмена уровень ЛПН был повышен (42,0 [22,0–60,0] нг/мл) и он существенно снижался при присоединении РНУО (26,6 [13,5–45,2] нг/мл) или СД2 (21,1 [13,6–39,0] нг/мл), что связано с нарастанием инсулиновой недостаточности.
2. Степень снижения лептина через 2 ч в ВГТТ прямо зависит от инсулинемии – в группе лиц с РНУО оно было более выражено по сравнению с группой больных СД2 (23,1% и 11% соответственно, $p = 0,02$), а в группе больных СД2 наибольшее снижение лептина наблюдалось в подгруппе с умеренной декомпенсацией диабета (HbA_{1c} 7–8,5%).
3. Внутри группы РНУО наблюдалась положительная корреляция между степенью снижения лептина и площадью под инсулинемической кривой ($r = 0,4, p < 0,05$). Положительная корреляция между степенью снижения лептина и процентом увеличения инсулина плазмы через 70 минут в ВГТТ у больных СД2 ($r = 0,5, p < 0,05$) указывает на зависимость лептинемии от второй фазы секреции инсулина.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с написанием данной статьи.

Список литературы

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; (1):3–9.
2. Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW, Phillips DI, Godsland IF, Owens P, Moore VM, Cockington RA, Robinson JS. Gender differences in the relationship between leptin, insulin resistance and the autonomic nervous system. Regul Pept. 2007 Apr 5;140(1–2):37–42.
3. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. FASEB J. 2002 Aug;16(10):1163–1176.
4. Toyoshima Y, Gavrilova O, Yakar S, Jou W, Pack S, Asghar Z, Wheeler MB, LeRoith D. Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. Endocrinology. 2005 Sep;146(9):4024–4035.
5. Unger R. Lipotoxic Diseases. Annu Rev Med. 2002;53:319–336.
6. Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. Clin Cornerstone. 1999;2(3):1–15.
7. Casabiell X, Piñeiro V, Peino R, Lage M, Camiña J, Gallego R, Vallejo LG, Dieguez C, Casanueva FF. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human

- omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun;83(6):2149–2155.
8. Buyukbese MA, Cetinkaya A, Kocabas R, Guven A, Tarakcioglu M. Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.* 2004 Dec;13(5–6):321–325.
 9. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2003 Jun;11(6):760–768.
 10. Iritani N, Sugimoto T, Fukuda H. Gene expressions of leptin, insulin receptors and lipogenic enzymes are coordinately regulated by insulin and dietary fat in rats. *J Nutr.* 2000 May;130(5):1183–1138.
 11. Levy JR, Stevens W. The effects of insulin, glucose, and pyruvate on the kinetics of leptin secretion. *Endocrinology.* 2001 Aug;142(8):3558–3562.
 12. Sivitz WI, Wayson SM, Bayless ML, Larson LF, Sinkey C, Bar RS, Haynes WG. Leptin and body fat in type 2 diabetes and monodrug therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1543–1553.
 13. Masuo K, Katsuya T, Ogihara T, Tuck ML. Acute hyperinsulinemia reduces plasma leptin levels in insulin-sensitive Japanese men. *Am J Hypertens.* 2005 Feb;18(2 Pt 1):235–243.

Древаль Александр Васильевич

д.м.н., проф., руководитель отделения терапевтической эндокринологии, ФГБУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Мисникова Инна Владимировна

д.м.н., в.н.с. отделения терапевтической эндокринологии, ФГБУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Триголосова Ирина Владимировна

врач отделения терапевтической эндокринологии, ФГБУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва