

# Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме

А.А. Крячкова<sup>1</sup>, С.А. Савельева<sup>1</sup>, М.Г. Галлямов<sup>3</sup>, М.В. Шестакова<sup>2</sup>, И.М. Кутырина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии и гемодиализа ММА им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий»

<sup>3</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова

## The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome

A.A. Kryachkova, S.A. Savelyeva, M.G. Gallyamov, M.V. Shestakova, I.M. Kutiryna

*Ключевые слова:* ожирение, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, лептин, адипонектин.

Избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ = 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) являются причиной формирования метаболического синдрома (МС) и ассоциированных с ним осложнений. Именно больные МС входят в группу риска развития различных форм ИБС, сахарного диабета, дисметаболической нефропатии, в ряде случаев с исходом в хроническую почечную недостаточность. Непосредственное влияние адипоцитокинов, вырабатываемых жировой тканью, может быть причиной формирования структурных и функциональных почечных нарушений. В нашем исследовании оценивалась роль ожирения, гормонов жировой ткани в поражении почек при МС.

**Методы.** Обследованы 70 больных (54,8% мужчин и 45,2% женщин) в возрасте 52,8 ± 11,8 года с избыточной массой тела (ИМТ = 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>). Оценивали антропометрические показатели, плазменную концентрацию адипонектина и лептина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие альбуминурии.

**Результаты.** Среди обследованных больных распространенность ожирения составила 77%, избыточная масса тела 23%. С увеличением ИМТ отмечалось повышение плазменной концентрации адипонектина и лептина, нарастание степени альбуминурии, снижение показателей СКФ. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь лептина с антропометрическими данными и обратная связь с функциональными параметрами почек (СКФ и альбуминурия). Полученные результаты исследования позволяют рассматривать ожирение как фактор риска формирования нефропатии метаболической природы.

Overweight (body mass index, BMI = 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) lead to the development of a metabolic syndrome (MS) and related complications. Patients with MS belong to the high-risk group for various forms of coronary heart diseases (CHD), diabetes mellitus and dysmetabolic nephropathy and in some cases develop chronic kidney failure. The direct influence of adipocytokines produced by adipose tissue may induce functional and structural lesions of the kidney. This research analyses the role of adiposity, and hormones produced by adipose tissue in development of kidney diseases in patients with MS.

**Methods.** 70 patients have been examined (54,8% males, 45,2% females), age 52,8 ± 11,8 years with overweight (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) or obesity (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>). Anthropometrics data, plasma leptin and adiponectin concentration, glomerular filtration rate (GFR) and the presence of albuminuria were analyzed.

**Results.** Among the examined patients 77% obesity and 23%, overweight. Increased BMI was accompanied by a rise in leptin and increased degree of albuminuria and a decrease in GFR. The concentration of adiponectin declined with increase in BMI and rose with decrease GFR. A statistically significant positive correlation of leptin with the anthropometrics data and negative correlation with kidney functional parameters (GFR and albuminuria) have been found. The results allow us to consider adiposity as a risk factor for nephropathy in MS.

**Key words:** obesity, albuminuria, glomerular filtration rate, leptin, adiponectin.

### Введение

Ожирение и метаболический синдром (МС) являются приоритетной социально значимой проблемой медицины, к которой приковано внимание широкого круга специалистов. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных практически во всех европейских странах,

убедительно свидетельствуют о неуклонном росте больных с нарушениями метаболизма.

Распространенность ожирения и МС в Российской Федерации также высока. В г. Москве при обследовании 3 272 272 мужчин и женщин в возрасте 35–55 лет в рамках программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы» нарушения метаболизма выявлены у 1 986 412 (60,7%) участников ис-

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Кафедра нефрологии и гемодиализа ММА им. И.М. Сеченова.

Крячкова Александра Александровна

Телефон: 248-41-66

E-mail: kryaka82@mail.ru

следования [1]. В 2007 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного на случайной выборке взрослого населения в г. Чебоксары. Обследовано 1800 больных в возрасте 30–69 лет. Оказалось, что 20,6% лиц в возрасте 30–69 лет имеют МС; у женщин он наблюдался в 2,14 раза чаще, чем у мужчин. Аналогичные исследования проводились в одном из районов г. Новосибирска – Кировском. Среди 1684 обследованных МС выявлен в 66,3% случаев [3].

На сегодняшний день клиницисты рассматривают МС как поликомпонентную патологию. В 2005 г. Международной федерацией сахарного диабета (IDF) предложены новые критерии диагностики метаболического синдрома [10]. Диагноз МС является несомненным при сочетании абдоминального ожирения с двумя из четырех признаков, перечисленных в табл. 1.

Многочисленными исследованиями было показано, что МС лежит в основе формирования СД 2 типа и тесно ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Менее изучена роль метаболических факторов риска в развитии поражения почек. Первые сообщения о роли МС и отдельных его компонентов в генезе нефропатии

Таблица 1

#### Критерии Международной федерации сахарного диабета (IDF 2005)

Абдоминальное ожирение
(окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:
1. Триглицериды >155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия
2. Холестерин липопротеидов высокой плотности <39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин соответственно
3. АД <sub>сис</sub> >130 и/или АД <sub>диаст</sub> >85 мм рт. ст.
4. Уровень глюкозы в плазме >101 мг/дл (5,6 ммоль/л)

опубликованы в США, Японии [13], Китае [6], Таиланде [11]. В 2004 г. Jing Chen и соавт. [9] провели исследование, которое включало 6217 человек. Распространенность МС составила 24,7%, при этом абдоминальное ожирение являлось самым частым компонентом МС и диагностировалось у 38% участников. Анализ полученных данных показал, что увеличение компонентов МС сопряжено с нарастанием частоты диагностики хронической болезни почек. Авторы пришли к выводу, что МС является независимым фактором риска развития хронической почечной недостаточности.

Патофизиологические механизмы поражения почек при МС являются предметом изучения. Многие авторы считают, что ключевым звеном патогенеза является выработка жировой тканью биологически активных веществ – адипоцитокинов. Это позволяет рассматривать жировую ткань как активный эндокринный орган. Среди биологических протеинов, вырабатываемых жировой тканью и участвующих в патогенезе ассоциированных с ожирением нефропатий, особое внимание уделяется лептину и адипонектину [7].

Задачей нашего исследования явилось оценить роль ожирения и гормонов жировой ткани (лептина и адипонектина) в поражении почек при метаболическом синдроме.

#### Материал и методы исследования

В исследование были включены 70 пациентов (54,8% мужчин и 45,2% женщин, средний возраст  $52,8 \pm 11,8$  года): 16 с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>), 54

больных ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), среди них 12 больных морбидным ожирением. Все 5 критериев МС были выявлены у 8,5% обследованных.

Метаболический синдром и СД диагностировали согласно критериям IDF (2005). Общеклиническое обследование больных проводили в Клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней ММА им. И.М. Сеченова и на базе ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий».

Обследование включало: определение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), ОТ/ОБ, липидного спектра, микроальбуминурии методом иммунотурбодиметрии, протеинурии, СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault. Уровень лептина в крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора Diagnostic Biochem (Canada), за нормальные значения принималась концентрация лептина пределах  $15,7 \pm 11,6$  нг/мл. Адипонектин определяли иммуноферментным методом с помощью набора Bio Vendor (USA). Нормальные показатели колебались в пределах  $9,01–20,83$  нг/мл, в среднем составляя  $11,9 \pm 3,65$  нг/мл. Для анализа использовалась сыворотка обследуемых, хранящаяся до момента постановки теста при температуре ниже  $-20$  °С.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 for Windows. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (для нормально распределенных признаков) и медианы и межквартильного интервала (для ненормально распределенных признаков). Анализ различий показателей между двумя группами проводился с помощью U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney). Анализ различий среди трех и более групп оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA test). Статистическая значимость констатировалась при  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между различными параметрами проводили корреляционный анализ по Спирмену (Spearman).

#### Результаты исследования

Роль ожирения в поражении почек при МС оценивали с учетом выявленной зависимости развившейся патологии почек от ИМТ и гормонов жировой ткани (лептина и адипонектина). Наличие поражения почек констатировали по нарушению проницаемости клубочкового фильтра – появлению микро/макроальбуминурии и показателям СКФ.

В зависимости от ИМТ выделено 2 группы больных (табл. 2). В I группу включены 16 пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>), во II группу – 54 человека с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) (табл. 2).

В I группе нарушение проницаемости почечного фильтра было выявлено у 3 больных: у 1 (6,25%) диагностирована макроальбуминурия, у 2 (12,5%) – микроальбуминурия; у 13 больных (81,25%) патологии не выявлено – нормоальбуминурия. Во II группе нормоальбуминурия обнаружена у 29 больных (57,3%), у 21 больного (38,9%) имела место микроальбуминурия и у 4 (7,4%) – макроальбуминурия (табл. 3).

Анализ представленных данных (табл. 2 и 3) показал, что группа больных, страдающих ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), статистически значимо различается по антропометрическим данным (ОТ, ОБ, ОТ/ОБ), возрасту и концентрации плазменного уровня лептина ( $36,5 \pm 12,1$  и  $64,5 \pm 129,8$ ,  $p = 0,005$ ). Кроме того, у больных II группы выявлены более высокие значения расчетной СКФ (рис. 1), уровня альбуминурии (рис. 2) и концентрации адипонектина, однако при сравнении 2 групп различия оказались статистически не-

**Таблица 2**  
**Сравнение групп с избыточной массой тела и ожирением**

Показатели	I группа (ИМТ 25,0–29,9) n = 16	II группа (ИМТ >30) n = 54	p
Возраст, годы	57,4 ± 8,9	52,4 ± 12,2	0,02
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 ± 1,7	34,1 ± 7,3	p < 0,001
ОТ, см	96,2 ± 5,8	113,98 ± 17,3	p < 0,001
ОБ, см	101,4 ± 7,1	112,8 ± 16,3	p < 0,001
ОТ/ОБ	0,96 ± 0,1	1,03 ± 0,1	p < 0,001
Микроальбуминурия, %	6,25	7,4	p > 0,05
Макроальбуминурия, %	12,25	38,9	p > 0,05
СКФ, мл/мин	106,2 ± 32,2	120,2 ± 38,04	н. з.
АД <sub>систо</sub> мм рт. ст.	133,5 ± 11,2	142 ± 19,5	н. з.
АД <sub>диаст</sub> мм рт. ст.	83,5 ± 12,76	86,4 ± 14,3	н. з.
Лептин, нг/мл	36,5 ± 12,1	64,6 ± 129,8	0,005
Адипонектин, нг/мл	7,8 ± 4,7	7,1 ± 3,1	н. з.

Примечание. Здесь и далее: н. з. – статистически незначимо.

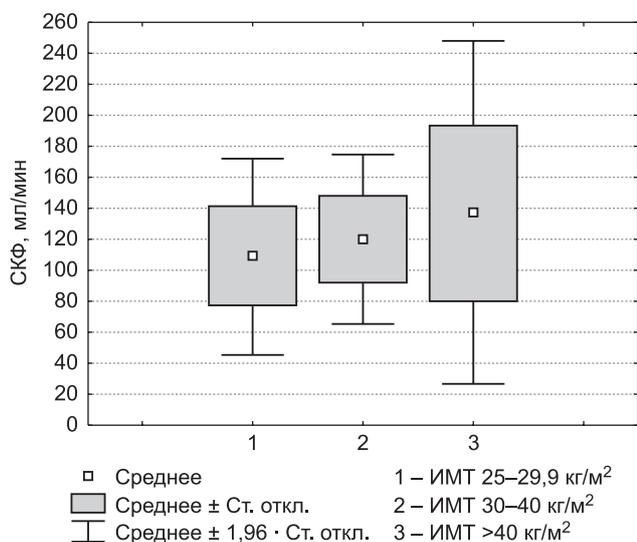
значимы (p > 0,05). Уровень АД, как систолического, так и диастолического, увеличивался с нарастанием ИМТ. Однако статистически значимых отличий выявить не удалось (p > 0,05). Данные корреляционного анализа показателей в I и II группах представлены в табл. 4.

Для определения возможной связи поражения почек с концентрацией адипонектина было выделено 3 группы больных по уровню альбуминурии (табл. 5).

При сравнении 3 групп выявлено, что нарастание уровня альбуминурии сопровождалось снижением СКФ, повышением концентрации адипонектина. Обращал на себя внимание более старший возраст и показатели ОТ в группе больных с макроальбуминурией.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают представление о МС как сочетании факторов риска метаболической природы, каждый из которых, как в отдельности, так и в совокупности с другими, оказывают значительное влияние



**Рис. 1.** Изменение СКФ при различных показателях ИМТ

**Таблица 3**  
**Распространенность альбуминурии среди больных метаболическим синдромом**

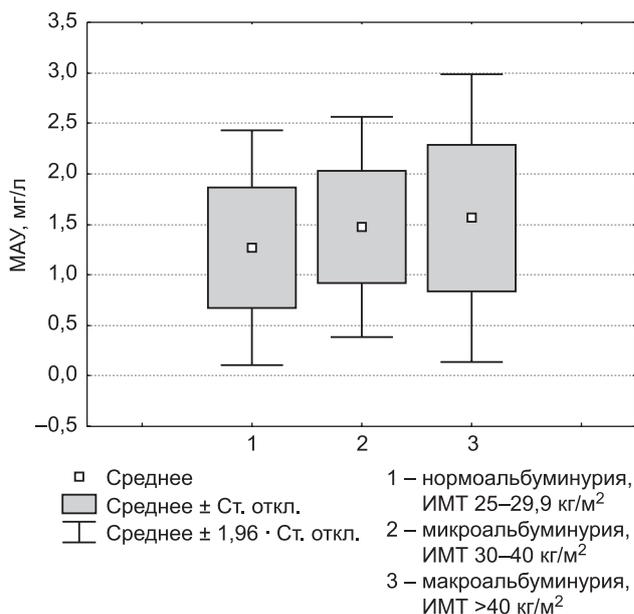
	I группа (ИМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> )		II группа (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	
	n	%	n	%
Макроальбуминурия	1	6,25	4	7,4
Микроальбуминурия	2	12,5	21	38,9
Нормоальбуминурия	13	81,25	29	57,3
Общее число больных микро- и макроальбуминурией	3	18,75	25	46,3

**Таблица 4**  
**Ранговые корреляции Спирмена в I и II группах больных**

I группа (ИМТ 25–29,9 кг/м <sup>2</sup> )	r	p
СКФ и возраст	-0,549407	0,02
СКФ и ОТ	0,473282	0,05
АД <sub>систо</sub> и СКФ	-0,5100	0,04
II группа (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )		
СКФ и возраст	-0,539658	0,000037
СКФ и белок в моче	-0,377467	0,005330
Лептин и СКФ	-0,284671	0,038830
Лептин и альбуминурия	0,271980	0,046641
Лептин и ИМТ	0,451056	0,000619
Лептин и ОТ	0,395537	0,004068
Лептин и ОБ	0,334264	0,016514
Лептин и СКФ	-0,284671	0,038830
АД <sub>систо</sub> и ИМТ	0,319	0,02

на функциональное состояние почек.

Среди обследованных нами 70 больных абдоминальное ожирение наблюдалось в 100% случаев, а артериальная гипертензия – в 68%. По мере возрастания ИМТ отмечено нарастание частоты поражения почек (рис. 1 и 2). С увеличением массы тела происходит прогрессирующее увеличение концентрации лептина в сыворотке крови, достигающей максимальных значений у больных морбидным ожирением. Аналогичные результаты продемонстрированы и другими



**Рис. 2.** Динамика МАУ при различных показателях ИМТ

Таблица 5  
Сравнение групп с различным уровнем альбуминурии

Показатели	I	II	III	p
	Нормо-альбуминурия n = 42	Микро-альбуминурия n = 23	Макро-альбуминурия n = 5	
Возраст, годы	51,1 ± 12,06	51,86 ± 11,9	57,25 ± 10,37	н. з.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,3 ± 7,09	37,41 ± 8,32	40,18 ± 14,22	н. з.
ОТ, см	108,6 ± 16,01*	120,6 ± 18,05*	122,0 ± 27,43	0,019
ОБ, см	110,2 ± 15,9	114,04 ± 10,22	128 ± 31,1	
ОТ/ОБ	0,9 ± 0,13*	1,056 ± 0,105*	0,95 ± 0,036	0,027
СКФ, мл/мин	129,9 ± 41,8*	118,5 ± 30,6 <sup>§</sup>	76 ± 39,6 <sup>§*</sup>	0,031
Адипонектин, нг/мл	7,17 ± 3,55*	6,44 ± 2,27 <sup>§</sup>	12,11 ± 6,13 <sup>§*</sup>	0,011

\* Статистически значимые различия между I и II группой.

<sup>§</sup> Между II и III.

<sup>§</sup> Между I и III.

исследователями [15].

Полученная в результате корреляционного анализа взаимосвязь лептина с ИМТ, ОТ, ОБ, СКФ и альбуминурией подтверждает участие лептина в патогенезе нефропатии, ассоциированной с ожирением.

Механизм повреждающего действия лептина на ткань почек при ожирении и метаболическом синдроме до конца не ясен. Установлено, что реализация эффектов лептина осуществляется через рецепторы, расположенные преимущественно во внутренней зоне мозгового вещества, пирамидах, канальцах и собирательных трубочках. В этой связи предполагают, что лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функцию почек [13]. Так, в эксперименте было показано, что введение рекомбинантного лептина стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочка и увеличивает экспрессию м-РНК TGF-β1 и его продукцию. J. Chdek и соавт. [7] продемонстрировали, что экзогенное введение лептина в течение нескольких недель значительно увеличивает продукцию коллагена I и IV типа, приводя к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии, даже при нормальном уровне АД. Кроме того, описано опосредованное влияние лептина на почку.

Данные K. Sharma [14], казалось бы, являются бесспорным доказательством доминантной роли гипoadипонектинемии в патогенезе повреждения почек при МС. В экспериментальной части работы авторы показали, что недостаток адипонектина сопровождается снижением активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), связанным с разрушением плотных контактов подоцитов (ZO-1; zona occludens-1), увеличением экспрессии НАДФН-оксидазы IV типа (NOX4) – ключевого фермента синтеза активных форм кислорода. Электронно-микроскопическое исследование ткани почек выявило сегментарное расслаивание отростков подоцитов при отсутствии повреждения базальной мембраны, структуры эндотелиальных и мезангиальных клеток, что приводило к микроальбуминурии и увеличению экскреции H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Экзогенное введение адипонектина сопровождалось восстановлением активности АМФК, снижением NOX4, восстановлением проницаемости подоцитов и уменьшением альбуминурии [18]. С другой

стороны, в нашем исследовании было сформировано 3 группы больных в зависимости от степени альбуминурии (табл. 5). Оказалось, что III группа, представленная 5 больными, отличалась более старшим возрастом, у всех больных выявлен СД 2 типа. При нарастании альбуминурии отмечалось снижение СКФ (I – 129,9 ± 41,8; II – 118,5 ± 30,6; III – 76 ± 39,6). Обращало на себя внимание, что нарастание альбуминурии сопровождалось повышением ИМТ и колебаниями концентрации адипонектина в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями (11,9 ± 3,65 нг/мл). Так, в I и II группах больных концентрация адипонектина была статистически ниже по сравнению с группой контроля, а в III группе показатели адипонектина превышали нормальные значения (рис. 3). Среди возможных механизмов гиперлипидемии в этой группе больных может обсуждаться снижение фильтрационной функции почек. В экспериментальных исследованиях установлено, что основным путем элиминации адипонектина из кровотока являются почки. В этой связи причиной повышения концентрации адипонектина в крови является не увеличение его секреции адипоцитами, а нарушение его экскреции почками [7].

## Выводы

1. Увеличение степени ожирения при МС сопровождается нарастанием концентрации лептина в сыворотке крови. Гиперлептинемия тесно связана с антропометрическими показателями и функциональными параметрами почек. Наиболее отчетливая обратная связь выявлена для лептина и СКФ и прямая – с ОТ, ОБ, ИМТ и экскрецией альбумина.
2. Учитывая выявленную связь ИМТ с лептином и уровнем АД, можно предположить, что гиперлептинемия является фактором риска развития артериальной гипертензии.
3. При ожирении на фоне сохранной СКФ отмечено снижение концентрации адипонектина, но по мере снижения

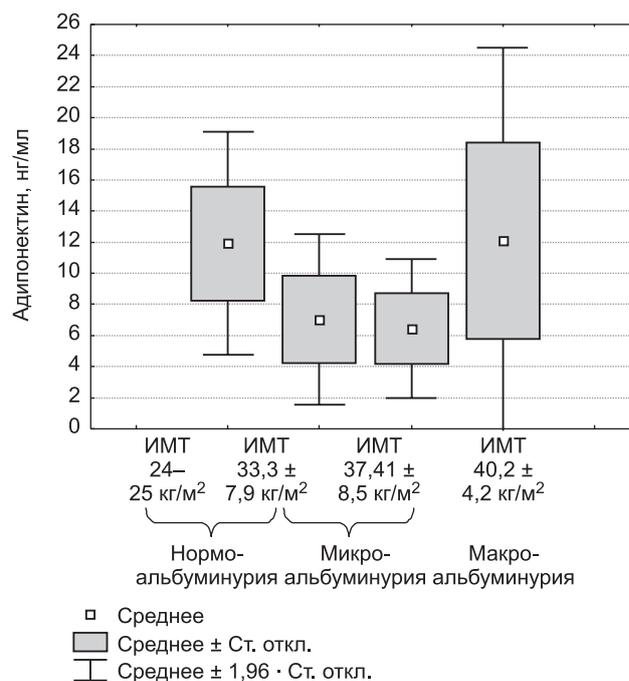


Рис. 3. Динамика адипонектина при изменении ИМТ у больных с нормо-, микро- и макроальбуминурией

СКФ концентрация адипонектина возвращалась к нормальным значениям.

4. Наличие повышенного уровня лептина, а также адипонектина при ожирении и нормальной СКФ, а также повышение концентрации адипонектина при ожирении и снижении СКФ при нефропатии, ассоциированной с МС, можно рассматривать как фактор поражения почек при МС.

### Литература

1. Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы // Российский кардиологический журнал. 2006. № 3. С. 34.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 63–73.
3. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001. № 9. С. 37–40.
4. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
5. Федорова Е.Ю. Ранние маркеры поражения почек при ожирении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
6. Chen J., Gu D., Chen C.S. et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 1100–1106.
7. Chdek J., Adamczak M., Nieszporek T. et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ—A Nephrologists' Perspective. *Obesity and kidney* // *Gunter Wolf*. 2006. Vol. 151. P. 70–90.
8. Choi H.S., Ryu S.H., Lee K.B. The relationship of microalbuminuria with metabolic syndrome // *Nephron Clin Pract*. 2006. Vol. 104. P. 85–93.
9. Chen J., Munter P., Lee H. et al. The metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults // *Ann Intern Med*. 2004. Vol. 140. P. 167–174.
10. International Diabetes Federation / Worldwide definition of the metabolic syndrome. At: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed August 24, 2005.
11. Kitiyakara C., Yamwong S., Cheepudomwit S. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort // *Kidney Int*. 2007. Vol. 71. P. 693–700.
12. Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M. et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: The Hisayama Study // *Am J Kidney Dis*. 2006. Vol. 48. P. 383–391.
13. Papafragkaki D.-K., George T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin // *HORMONES*. 2005. Vol. 4 (2). P. 90–95.
14. Sharma K., Ramachandra R., Gang Q. et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice // *J Clin Invest*. 2008. Vol. 118. P. 1645–1656.

15. Ritz E. Metabolic Syndrome and Kidney Disease // *Blood Purif*. 2008. Vol. 26. P. 59–62.

16. Tasaka Y., Yanagisawa K., Iwamoto Y. Human plasma leptin in obese subjects and diabetics // *Endocr J*. 1997. Vol. 44. P. 671–676.

17. Vettor R., De Pergola G. et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationship with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity // *Eur J Clin Invest*. 1997. Vol. 27. P. 1016–1024.

18. Yoshihisa O., Shiniji K., Tohru F. et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome // *Clinical Science*. 2006. Vol. 110. P. 267–278.

19. Yomomoto Y., Hirose H., Saito I. et al. Adiponectin an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. Vol. 89. P. 87–90.

Получено: 27.10.09  
Принято к печати: 17.12.09