

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.379-008.64+616.366-003.7]-07:612.397-074

НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ АДИПОНЕКТИНА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Я.А. Каменских

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

DISTURBED ADIPONECTIN SECRETION IN PATIENTS WITH ASSOCIATED CHOLELITHIASIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Ya.A. Kamenskikh

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить секрецию адипонектина и ее нарушение при сочетании желчно-каменной болезни (ЖКБ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Секреция адипонектина изучена у 22 пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2, артериальной гипертензией (АГ), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), ожирением (группа 1), а также у 10 женщин с полиморбидной патологией, но без ЖКБ (группа 2).

Результаты. У больных 2-й группы уровень адипонектина в крови снижен по сравнению с группой молодых здоровых женщин, $14,26 \pm 1,01$ и $17,9 \pm 1,15$ мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). У больных 1-й группы уровень адипонектина крови оказался выше по сравнению с больными 2-й группы и составил $15,79 \pm 1,75$ мкг/мл.

Выводы. У больных СД2 в сочетании с ожирением, АГ и дислипидемией, НАЖБП секреция адипонектина снижена. При присоединении к полиморбидной патологии ЖКБ отмечается более высокий уровень адипонектина крови, несмотря на нарушение липидного обмена и атерогенез. На основании этого нельзя исключить замедление экскреции адипонектина в связи с наличием холестаза у таких больных.

Ключевые слова. Адипонектин, сахарный диабет 2-го типа, желчно-каменная болезнь.

Aim. To study adiponectin secretion and its disturbance in patients suffering from cholelithiasis (C) associated with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Materials and methods. Adiponectin secretion was studied in 22 patients with cholelithiasis associated with DM2, arterial hypertension (AH), nonalcoholic hepatic fatty disease (NAHFD), obesity (group 1) and in 10 women with polymorbid pathology, but without cholelithiasis (group 2).

© Каменских Я.А., 2016

тел. +7 909 730 8323

e-mail: kyara1@list.ru

[Каменских Я.А. – аспирант кафедры эндокринологии и клинической фармакологии].

Results. Blood adiponectin level in patients of group 2 decreased as compared with its level in the group of young healthy women, respectively $14,26 \pm 1,01$ mkg/ml and $17,9 \pm 1,15$ mkg/ml ($p < 0,05$). Blood adiponectin level in patients of group 1 was higher versus patients of group 2 and was equal to $15,79 \pm 1,75$ mkg/ml.

Conclusions. Patients suffering from DM2 associated with obesity, AH, dislipidemia and, NAHFD had decreased adiponectin secretion. When cholelithiasis is associated with polymorbid pathology, a higher level of blood adiponectin is observed, despite lipid metabolism disorders and atherogenesis. So, delay of adiponectin secretion, caused by cholestasis in such patients, can't be excluded.

Key words. Adiponectin, type 2 diabetes mellitus, cholelithiasis.

ВВЕДЕНИЕ

Гормон жировой ткани – адипонектин – был открыт Филиппом Шерером более 20 лет назад, и с каждым годом интерес к его роли в организме человека только растет. Доказано его антиатерогенное действие [3]. Также он является единственным гормоном, устраняющим инсулинорезистентность, причем не только в жировой ткани, но и в печени, а также в мышцах [5, 7, 11], что очень важно учитывать у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Секретция адипонектина изучалась многими авторами при разной патологии. Выявлено его снижение при ожирении [1], СД2 [4], артериальной гипертензии (АГ) и нарушении липидного обмена [12], неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ) [13, 15]. Механизмы этого до конца не ясны. Недостаточно изучен вопрос о секреции и действии этого гормона при полиморбидной патологии, включающей сочетание СД2, АГ, ЖКБ, ожирения и НАЖБП. Поскольку при ЖКБ основным патогенетическим фактором является липидный дистресс-синдром, изучение уровня адипонектина, а также изменения его секреции представляет особый интерес.

Цель настоящей работы – изучить секрецию адипонектина и ее нарушение при сочетании ЖКБ и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ

Секретция адипонектина изучена у 22 пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2, АГ, НАЖБП, ожирением или избыточной массой тела (группа 1), а также у 10 женщин с полиморбидной патологией, но без ЖКБ (группа 2). Возраст наблюдаемых больных – от 43 до 73 лет. Для оценки нормальных показателей уровня адипонектина крови была создана группа сравнения, которую составили 10 практически здоровых молодых женщин в возрасте от 21 до 31 года. Изучали медицинскую документацию, анамнез больных и их клинический статус. Проводили количественное определение адипонектина в сыворотке крови одновременно методом иммуноферментного анализа набором Mediagnost ELISA E09 (Германия). Забор крови для исследования производился из кубитальной вены утром натощак (после 12-часового голодания). Проведено углубленное общеклиническое обследование всех больных. Контролировали тощаковую и постпрандиальную гликемию, гликированный гемоглобин (глиНвА1с). Особое внимание уделяли исследованию липидного спектра: общий холестерин (ОХ) определяли ферментативным методом, липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) – прямым измерени-

ем, триглицериды (ТГД) – колориметрическим методом. Кроме того, контролировали уровень печеночных ферментов: АЛТ, АСТ и билирубина. Проводили УЗИ органов брюшной полости. Все больные проконсультированы окулистом и неврологом с целью диагностики диабетических осложнений. Статистическая обработка и графическое изображение результатов исследования проводились с использованием программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку (m). Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p \leq 0,05$. Для оценки достоверности различий между группами в частоте определенного признака использовали точный критерий Фишера (ϕ). При исследовании взаимосвязей количественных признаков проводили корреляционный анализ с расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение анамнеза заболеваний показало, что у 17 пациенток ЖКБ предшествовала развитию СД2 (группа 1а). В этом случае основным патогенетическим механизмом развития ЖКБ явился липидный дистресс-синдром, а одной из основных причин развития СД можно считать нейроэндокринные изменения желудочно-кишечного тракта, как известно, сопровождающие ЖКБ и приводящие к нарушению углеводного обмена. У 5 больных ЖКБ возникла на фоне длительно текущего СД2 (группа 1б). Причиной возникновения ЖКБ на фоне СД2 могло стать возникновение автономной нейропатии желчного пузыря, приводящей к нарушению желчеотделения и, следо-

вательно, ЖКБ. Пациентки сопоставимы по полу (все женщины) и возрасту: средний возраст при сочетании СД2 с ЖКБ – $58,68 \pm 6,89$ г, при отсутствии ЖКБ – $55,8 \pm 7,07$ г. Только у четырех (12,5 %) пациенток с СД2 имелась избыточная масса тела, у остальных выявлено ожирение разных степеней. Давность нарушения жирового обмена у всех больных превышала 10 лет. Среднее значение ИМТ в 1-й группе составило $37,86 \pm 8,43$ кг/м², во 2-й – $34,32 \pm 4,74$ кг/м². Морбидное ожирение чаще наблюдалось среди пациенток группы 1а ($n = 6$, 35,3 %) по сравнению со 2-й группой, в которой оно выявлено у одной больной (10 %) ($\phi = 1,58, p > 0,05$). Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у всех обследованных. В большинстве случаев выявлена II стадия АГ (71,85 %, $n = 23$), I стадии отмечена в 9,4 % случаев ($n = 3$), III стадия – в 18,75 % ($n = 6$). Несмотря на то что все пациентки получали гипотензивную терапию, у большинства из них зафиксированы большие колебания артериального давления (АД). Повышение АД 1-й степени наблюдалось у 2 женщин (6,25 %), 2-й степени – у 11 (34,35 %), 3-й степени – у 19 (59,4 %). Не выявлено различий при распределении больных в группы по стадии и степени АГ. Давность диабета, по данным анамнеза, у больных 2-й группы составила $8 \pm 3,84$ г. В 1-й группе давность СД2 несколько отличалась в зависимости от сроков возникновения полиморбидности: в группе 1а – $10,7 \pm 5,65$ г, в группе 1б – $13,4 \pm 7,57$ г. Соответственно, и давность ЖКБ в первом случае составила $19,27 \pm 8,34$ г, во втором – $4 \pm 3,67$ г. Холецистэктомия выполнена 11 больным (34,4 %).

Средние уровни адипонектина всех групп обследованных женщин представлены на рис. 1. У здоровых женщин уровень адипонектина в крови колебался от $16,62$ до $19,84$ мкг/мл и в среднем составил $17,9 \pm$

$\pm 1,15$ мкг/мл. При сочетанной патологии у больных СД2 без ЖКБ адипонектинемия оказалась достоверно ниже: $14,26 \pm 1,01$ мкг/мл ($p < 0,05$), значения при этом варьировались от 12,8 до 15,48 мкг/мл. У больных 1-й группы уровень адипонектина крови составил $15,79 \pm 1,75$ мкг/мл, что недостоверно ниже, чем в группе сравнения, и недостоверно выше, чем во 2-й группе. Среди больных, у которых ЖКБ предшествовала развитию СД2, диапазон значений адипонектина – от 11,74 до 18,59 мкг/мл (в среднем $15,51 \pm 1,86$ мкг/мл). При ЖКБ, развившейся на фоне СД2, этот показатель оказался несколько выше и составил $16,73 \pm 0,97$ мкг/мл (колебания от 15,9 до 18,38 мкг/мл). В данном случае можно сказать, что секреция адипонектина крови не зависела от последовательности развития сочетанной патологии, так как различия недостоверны ($p > 0,05$). Не выявлено отличий уровня адипонектина в зависимости от того, имеется ли камненосительство или была проведена холецистэктомия: в первом случае уровень адипонектина крови составил $15,75 \pm 1,39$ мкг/мл, во втором – $15,82 \pm 2,13$ мкг/мл. Адипонек-

тин при морбидном ожирении составил $14,52 \pm 1,65$ мкг/мл. Самый низкий показатель адипонектина крови – 11,4 мкг/л – при данном исследовании зафиксирован у пациентки 1а группы с ИМТ, равным 47 кг/м^2 . При максимальном ИМТ – 64 кг/м^2 – уровень адипонектина составил 13,6 мкг/мл. Несмотря на то что масса адипоцитов (источник секреции адипонектина) при ожирении возрастает, отмечена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина крови и ИМТ ($r = -0,54$), что подтверждает данные других исследований [6, 10]. До настоящего времени нет четкого обоснования, почему у больных ожирением уровень адипонектина снижается, несмотря на увеличение количества адипоцитов, продуцирующих этот адипокин. Существует гипотеза, что при ожирении вследствие увеличения объема и количества адипоцитов происходит повышение синтеза и секреции адипокинов и цитокинов (лептин, апелин, фактор некроза опухоли альфа, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, интерлейкин б и др.), ингибирующих синтез и секрецию адипонектина [3].

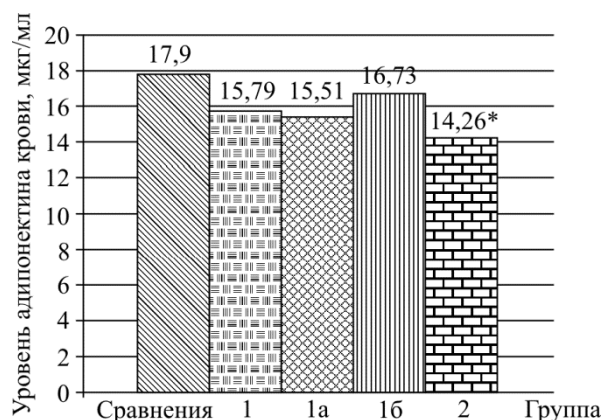


Рис. 1. Средние значения адипонектина у обследованных женщин; * – достоверное отличие по сравнению с показателями практически здоровых женщин

Анализ показателей гликемического профиля и гликированного гемоглобина показал, что ни в одном случае не было компенсации углеводного обмена. Средний уровень глиНвА1С в группе 1а составил $10,27 \pm 1,14$ %, в 1б – $8,96 \pm 2,08$ %, во 2-й группе – $9,73 \pm 2,36$ % ($p > 0,05$). У больных 1-й группы обнаружена прямая взаимосвязь уровня адипонектина крови и НвА1С ($\rho = 0,62$), чего не наблюдалось среди пациенток 2-й группы, хотя достоверных отличий в значениях глиНвА1С у них не обнаружено. Известно, что секреция адипонектина зависит от особенностей питания. Установлено, что она увеличивается при избытке углеводов в рационе [8]. Точного обоснования этого в доступной литературе не найдено. Возможно, это временная компенсаторная реакция или проявление адипонектин-резистентности, что требует дальнейшего исследования [9]. НАЖБП диагностирована на основании объективного обследования и характерных эхографических признаков. По результатам УЗИ органов брюшной полости увеличение размеров печени выявлено в 17 случаях (53,1 %). Максимальный размер правой доли составил 183 мм, левой доли – 100 мм. В среднем размер правой доли равнялся $154 \pm 17,1$ мм, левой доли – $76,1 \pm 10,1$ мм. Корреляционной взаимосвязи между уровнем адипонектина крови и размерами печени не выявлено. Как известно, НАЖБП нередко сопровождается цитолитическим синдромом [2]. Среди женщин 1а и 1б групп частота возникновения цитолиза не отличалась – 31,8 % ($n = 7$). У больных 2-й группы цитолиз также наблюдался в 30 % случаев ($n = 3$). У всех больных повышение АЛТ и/или АСТ было умеренным, максимальный уровень АЛТ крови составил 62,8 ед/л, АСТ – 46 ед/л. Средний уровень АЛТ в группе 1а равнялся $23,42 \pm 10,59$ ед/л, в группе 1б –

$29,85 \pm 14,56$ ед/л, в группе 2 – $27,25 \pm 14,98$ ед/л ($p > 0,05$). Средний уровень АСТ в группе 1а составил $19,9 \pm 4,71$ ед/л, в 1б – $23,15 \pm 11,3$ ед/л, во 2-й группе – $22,59 \pm 10,49$ ед/л ($p > 0,05$). Не найдено корреляционной взаимосвязи между адипонектинемией и уровнем в крови АЛТ и АСТ, билирубина, размерами печени.

Оценка липидного обмена. Несмотря на доказанное антиатерогенное действие адипонектина [3] и отсутствие его значительно снижения при данном исследовании, у всех больных выявлена дислипидемия. Очевидно, это связано с более значимыми факторами нарушения липидного обмена, такими как ожирение, липидный дистресс-синдром, обусловленный СД2 и ЖКБ, НАЖБП. Значения показателей липидного обмена в группах больных представлены в табл. 1. Интересно отметить, что уровень общего холестерина оказался в пределах нормы в 31,8 % случаев ($n = 7$) среди пациенток 1-й группы в отличие от больных 2-й группы ($\phi = 3,143$, $p < 0,01$). Содержание ХС-ЛПВП в плазме было снижено абсолютно у всех больных. Гипертриглицеридемия зафиксирована у 16 пациенток 1-й группы (72,7 %) и у 7 пациенток 2-й группы (70 %). Как видно из табл. 2, у больных 2-й группы выявлена прямая корреляционная связь с общим холестерином ($r = 0,41$), ХС-ЛПОНП ($r = 0,44$), ХС-ЛПНП ($r = 0,53$), ИА ($r = 0,52$). В группе 1б также отмечена прямая взаимосвязь адипонектинемии с ОХ ($r = 0,74$), ХС-ЛПНП ($r = 0,53$), ХС-ЛПОНП ($r = 0,47$), ТГД ($r = 0,46$), чего не наблюдалось в группе 1а. Отрицательная корреляционная связь уровня адипонектина крови и ХС-ЛПВП выявлена в 1-й группе больных. Только в группе 1б обнаружена обратная связь между адипонектинемией и креатинином крови ($r = -0,64$) и, соответственно, прямая –

со скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,7$). Этим подтверждается его ангиопротективное действие. Отрицательная корреляционная взаимосвязь между адипонектинем и возрастом ($r = -0,48$) выявлена в группе 2.

Наряду с уже имеющейся полиморбидностью, наиболее часто встречалась ишемическая болезнь сердца – она выявлена у $\frac{1}{2}$ больных ($n = 16$). На перенесенный острый инфаркт миокарда указывала лишь одна пациентка 1-й группы. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе было тоже у одной больной с сочетанием СД2 и ЖКБ. Не найдено различий в частоте диабетических осложнений среди больных: диабетическая дистальная полинейропатия выявлена в 87,5% случаев ($n = 28$), диабетическая ретинопатия – в 40,6 % ($n = 13$), диабетическая нефропатия – в 18,75 % ($n = 6$), диабетическая катаракта – в 37,5 %

($n = 12$). Хроническая болезнь почек у большинства пациенток была 1–2-й стадии, в двух случаях – стадии 3А. Хронической почечной недостаточности не выявлено ни в одном случае. На момент обследования в качестве сахароснижающей терапии большинство больных получали метформин ($n = 26$; 81,25 %), из них 16 пациенток принимали метформин в сочетании с препаратами из группы сульфонилмочевины (гликлазид пролонгированного действия или глибенкламид), 12 – с инсулином пролонгированного действия. Инсулинотерапию в режиме «базис-болюс» получала одна пациентка. Уровень адипонектина крови при монотерапии метформином составил $13,71 \pm 1,45$ мкг/мл, при его комбинации с препаратами из группы сульфонилмочевины – $14,28 \pm 0,96$ мкг/л. При трехкомпонентной сахароснижающей терапии, включающей метформин, препарат из группы сульфонилмочевины и инсулин

Таблица 1

Показатели состояния липидного обмена больных

Показатель	Группа 1а	Группа 1б	Группа 2
ОХ, ммоль/л	$5,12 \pm 0,71$	$5,68 \pm 0,62$	$5,72 \pm 1,17$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,00 \pm 0,19$	$1,07 \pm 0,27$	$1,00 \pm 0,22$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,26 \pm 0,45$	$3,36 \pm 0,43$	$3,6 \pm 0,76$
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	$1,27 \pm 0,44$	$0,74 \pm 0,27$	$1,22 \pm 0,57$
ТГД, ммоль/л	$2,68 \pm 1,1$	$2,06 \pm 0,73$	$2,66 \pm 1,29$
ИА	$4,3 \pm 1,33$	$4,33 \pm 0,69$	$4,95 \pm 1,85$

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи уровня адипонектина крови в группах больных

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена r			
	группа 1	группа 1а	группа 1б	группа 2
Возраст	0,1	0,05	-0,17	-0,48
ИМТ	-0,38	-0,35	-0,4	-0,22
ИА	0,12	0,14	0,66	0,52
ОХ	-0,13	-0,12	0,74	0,41
ХС-ЛПНП	-0,12	-0,1	0,53	0,53
ХС-ЛПОНП	0,14	0,09	0,47	0,44
ХС-ЛПВП	-0,38	-0,42	-0,3	-0,004
ТГД	0,15	0,12	0,46	0,27
ГлиНвА1С	0,62	0,66	-0,06	-0,2

продленного действия, уровень адипонектинемии равнялся $16,25 \pm 1,52$ мкг/л. При отсутствии в лечении СД2 метформина содержание адипонектина крови составило $16,09 \pm 1,32$ мкг/л.

Таким образом, у обследованных больных выявлены патогенетические факторы, изменяющие уровень адипонектина крови (рис. 2). Каждое из заболеваний – ожирение, СД2, АГ, ЖКБ, НАЖБП – приводит к снижению синтеза и секреции этого гормона. Складывается впечатление, что при ЖКБ адипонектинемия повышается, несмотря на сопутствующий СД2. В связи

с тем что адипонектин элиминируется печенью и выделяется в желчь [14], можно полагать, что при полиморбидности у больных ЖКБ замедляется экскреция адипонектина из-за застоя желчи, что выражается в повышении его значений в крови. Вопрос, какую роль играют лекарственные препараты для лечения СД2 в изменении синтеза и секреции адипокина – адипонектина, требует дальнейшего изучения. Также неясно, как влияет рекомендуемое ограничение поступления углеводов с пищей, особенно легкоусваиваемых, при СД2 на уровень адипонектина крови.

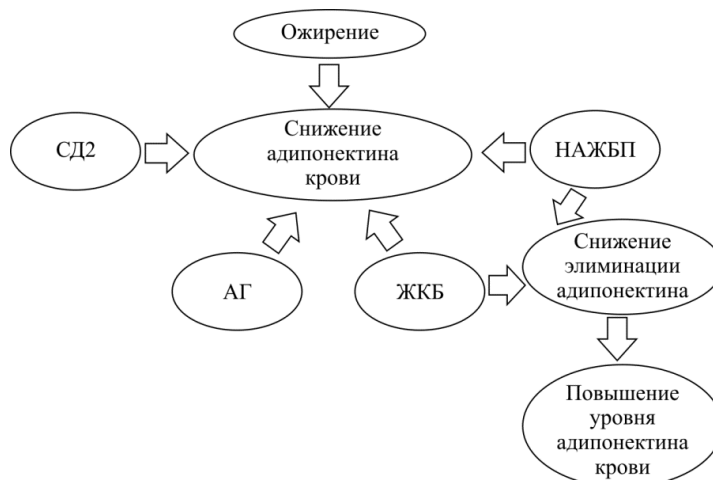


Рис. 2. Факторы, влияющие на содержание в крови адипонектина у обследованных больных

Выводы

1. У больных СД2 в сочетании с ожирением, АГ и дислипидемией, НАЖБП секреция адипокина (адипонектина) снижена. Несомненно, это является еще одним фактором атерогенеза наряду с гипергликемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией.

2. При присоединении к полиморбидной патологии ЖКБ отмечается более высо-

кий уровень адипонектинемии, несмотря на нарушение липидного обмена и атерогенез. На основании этого нельзя исключить замедление экскреции адипонектина в связи с наличием холестаза у таких больных.

Библиографический список

1. Беляева О.Д., Важенова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Гаранина А.Е., Вадмаева М.И., Тимошин В.Б., Ларионова В.И.,

Баранова Е.И. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена адипонектина. Вестник СПбГУ 2009; 11 (4): 36–48.

2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Гепатология 2016; 2: 24–42.

3. Парфенова Н.С., Тянянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия 2013; 19 (1): 84–94.

4. Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О., Шамхалова М.Ш., Кутьфина И.М., Шестакова М.В. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет 2010; 2: 45–50.

5. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. Проблемы эндокринологии 2009; 55 (3): 13–17.

6. Al-Hamodi Z., Al-Habori M., Al-Meerri A., Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2014; 6 (1): 99.

7. Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis. Mamm Genome 2014; 25 (9–10): 442–454.

8. Hwang J.Y., Park J.E., Choi Y.J., Hub K.B., Chang N., Kim W.Y. Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean

patients with type 2 diabetes. J Am Coll Nutr 2013; 32 (3): 143–150.

9. Kamari Y., Grossman E., Oron-Herman M., Peleg E., Shabtay Z., Shamiss A., Sharabi Y. Metabolic stress with a high carbohydrate diet increases adiponectin levels. Horm Metab Res 2007; 39 (5): 384–388.

10. Kovacova Z., Tencerova M., Roussel B., Wedellova Z., Rossmeislova L., Langin D., Polak J., Stich V. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. Int J Obes (Lond) 2012; 36 (10): 1360–1365.

11. Ma H., Cui F., Dong J.J., You G.P., Yang X.J., Lu H.D., Huang Y.L. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20 (40): 14950–14957.

12. Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F., Tripepi G., Cutrupi S., Parlongo S., Tanaka S., Ouchi N., Kihara S., Funabashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin in essential hypertension. J Nephrol 2002; 15 (5): 507–511.

13. Ogiyama H., Kamada Y., Kiso S., Araki H., Yamada T., Nishibara T., Watabe K., Tochino Y., Kihara S., Funabashi T., Kanno K., Shimomura I., Tsutsui S., Tazuma S., Hayashi N. Lack of adiponectin promotes formation of cholesterol gallstones in mice. Biochem Biophys Res Commun 2010; 399 (3): 352–358.

14. Tacke F., Wüstefeld T., Horn R., Luedde T., Srinivas Rao A., Manns MP., Trautwein C., Brabant G. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. J Hepatol 2005; 42 (5): 666–673.

15. Wang S.N., Yeh Y.T., Yu M.L., Dai C.Y., Chi W.C., Chung W.L., Lee K.T. Hyperleptinaemia and hypoadiponectinaemia are associated with gallstone disease. Eur J Clin Invest 2006; 36 (3): 176–180.

Материал поступил в редакцию 7.10.2016