Адипоцитокины: резистин и фактор некроза опухолей-α у мужчин с абдоминальным ожирением

С.А. Бутрова, Е.В. Ершова, А.В. Ильин

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. – член-корр. РАМН, проф. Г. А. Мельниченко), Москва

В последние десятилетия эпидемия ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний охватила индустриально-развитые страны. Уже сейчас в мире насчитывается более 300 млн больных ожирением, а к 2025 г. по прогнозам экспертов от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Сахарный диабет, по данным Международной диабетической ассоциации (IDF), имеют 246 млн человек. Увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, атеросклероза, артериальной гипертензии. Стремительно растет количество больных с так называемым «метаболическим синдромом» – комплексом метаболических нарушений и заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением и являющихся факторами риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2), атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования INTERHEART, проведенного в 52 странах мира, метаболический синдром (критерии ATPIII) имеют 26% взрослого населения планеты.

Согласно современным представлениям основными звеньями патогенеза метаболического синдрома являются инсулинорезистентность (ИР) и абдоминально-висцеральное ожирение.

Исследования последних десятилетий коренным образом изменили традиционный взгляд на роль жировой ткани в организме – депонирование и высвобождение энергии. Обнаружение секреции жировой тканью биологически активных молекул, адипоцитокинов, позволило считать ее эндокринным органом, активно контролирующим метаболизм. Метаболические эффекты висцеральных адипоцитов реализуются через активный липолиз и массивное выделение свободных жирных кислот (СЖК), поступающих преимущественно через портальную систему в печень, а также через секрецию адипоцитокинов, которые посредством ауто-, пара- и эндокринных воздействий участвуют в регуляции энергетического гомеостаза и метаболизма в целом, в том числе и в реализации эффектов инсулина в мышцах, печени, сосудах [9].

В данном аспекте синтезируемые жировой тканью адипоцитокины можно рассматривать в качестве медиаторов метаболических нарушений при ожирении.

К адипоцитокинам, возможно влияющим на развитие ИР при ожирении, относятся резистин и фактор некроза опухолей-α (ФНО-α).

Резистин был выделен в 2001 г. Он секретируется преимущественно преадипоцитами, в меньшей степени зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации и макрофагами [17, 19, 21]. Предполагается, что резистин может быть связующим звеном между ожирением, воспалением и атеросклерозом у человека. Ряд исследователей считают, что резистин можно рассматривать как маркер коронарного атеросклероза у человека, независимо от уровня С-реактивного белка [18].

В экспериментальных исследованиях показано, что введение рекомбинантного резистина приводит к нарушению толерантности к глюкозе, а иммунонейтрализация антителами эндогенного резистина улучшает чувствительность к инсулину [17, 20]. Было обнаружено также, что резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и уменьшает поглощение глюкозы скелетными мышцами независимо от транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) [14].

Фактор некроза опухолей-α многими авторами рассматривается как медиатор инсулинорезистентности [5]. Этот адипоцитокин экспрессируется как зрелыми адипоцитами, так и преадипоцитами. Данные о преимущественной экспрессии в топографическом отношении противоречивы. В эксперименте показано, что ФНО-α снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и усиливает фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора, что сопровождается ослаблением проведения сигнала инсулина, подавлением транскрипции ГЛЮТ-4 гена в мышечной и жировой ткани. Напротив, нейтрализация ФНО-α у инсулинрезистентных крыс с ожирением способствовала аутофосфориляции инсулинового рецептора и существенно улучшала чувствительность к инсулину [6]. Кроме того, ФНО-α активирует гормонзависимую липазу в адипоцитах, стимулируя липолиз, и снижает активность липопротеиновой липазы [23]. Однако результаты исследований значимости ФНО-α в развитии ИР при ожирении у человека довольно противоречивы.

Целью нашего исследования являлось изучение содержания резистина и ФНО-α в сыворотке крови и их взаимосвязей с антропометрическими, гормональными и метаболическими показателями у мужчин с абдоминальным ожирением.

Материалы и методы

В основную группу было включено 67 мужчин с абдоминальным ожирением (ИМТ 31,9±3,4 кг/м^2, ОТ 108,0±8,4 см) в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст 31,0±7,0 лет). В группу контроля вошли 12 мужчин с нормальной массой тела, без абдоминального ожирения (ИМТ 21,9±2,5 кг/м^2, ОТ 79,0±6,7 см) в возрасте от 22 до 33 лет (средний возраст 29,7±4,3 лет).

В исследование не включались пациенты с булимией, тяжелой или вторичной артериальной гипертензией, СД 2, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями.

В ходе исследования проводились антропометрические измерения (масса тела, рост, ИМТ, ОТ). В сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания, определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), глюкозы ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы Abbott, США; ФНО-α иммуноферментным методом набором фирмы BIOSOURCE, резистина иммуноферментным методом набором фирмы BioVendor, инсулина иммунофлюоресцентным методом набором фирмы Delfia, Финляндия (зав. лаб. А.В. Ильин). ИР оценивалась с помощью гомеостатической модели определения, или критерия HOMA: концентрация инсулина (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Для определения площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ) проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) абдоминальной области на уровне L4 на аппарате Magnetom Impact фирмы Siemens, Германия (зав. отд. д.м.н. А.В. Воронцов). Определение композиционного состава тела проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по программе «Total body» денситометром «Expert» фирмы Lunar.

Оценка показателей уровня липидов проводилась по критериям, рекомендованным Европейской ассоциацией по изучению атеросклероза (2001). Показатели считались нормальными при ТГ <1,7 ммоль/л, ОХС <5,2 ммоль/л, ХС ЛПНП <3,9 ммоль/л, ХС ЛПВП >1,03 ммоль/л, коэффициенте атерогенности (ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) <3.

Состояние углеводного обмена оценивалось на основании рекомендаций ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы сыворотки крови натощак <5,6 ммоль/л. За нормальные значения были приняты показатели инсулина натощак <25 мЕд/мл, индекса HOMA <2,77 [15].

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 2000). Количественные показатели представлялись в виде медианы и процентилей, качественные показатели – в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от количества обследованных в соответствующей группе или от общего числа обследованных. Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Краскала–Уоллиса (для трех и более групп) или критерия Манна–Уитни (для двух групп). В случае выявления достоверных различий множественное сравнение проводилось с использованием критерия Ньюмена–Кейлса. Достоверным считался уровень $p<0,05$.

Результаты

При сравнении основной (группа 1, n=67) и контрольной (группа 2, n=12) групп при допустимом уровне значимости ($p<0,05$) выявлены различия по антропометрическим показателям (ИМТ, ОТ), площади ВЖТ, массе жировой ткани, параметрам липидного спектра крови (ТГ, ХС ЛПВП, индексу атерогенности), уровню гликемии и инсулина (ИРИ) натощак, индексу HOMA (табл. 1). Достоверных различий между группами по уровню ОХС и ХС ЛПНП получено не было.

В основной группе уровень резистина колебался от 5,6 до 151,1 нг/мл, медиана составила 22,3 (12,9; 40,9) нг/мл. В контрольной группе колебания его уровня составили от 9,4 до 154,3 нг/мл, медиана была незначительно выше – 27,1 (21,4;40,5) нг/мл, однако различия между группами были статистически незначимы ($p>0,05$).

Среди больных с абдоминальным ожирением колебания уровня ФНО-α составили от 1,2 до 36,0 пг/мл, медиана – 5,5 (3,8; 6,7) пг/мл. В контрольной группе уровень колебаний ФНО-α был ниже и составил 0,8–10,5 пг/мл, медиана – 5,3 (2,6; 6,7) пг/мл, при этом различия между группами были также незначимыми ($p>0,05$). Характеристика групп представлена в табл. 1.

При сравнительном анализе содержания резистина и ФНО-α у пациентов с разной степенью ожирения выявлена тенденция к повышению их уровней по мере увеличения ИМТ. Так, у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9, n=20) и I степенью ожирения (ИМТ 30,0–34,9, n=32) уровень резистина был примерно одинаковым – 20,5 (13,7; 42,5) и 20,7 (11,3; 39,6) нг/мл соответственно, а при II степени ожирения (ИМТ 35,0–39,9, n=15) – 30,8 (16,3;113,1) нг/мл. Уровень ФНО-α по мере увеличения степени ожирения также имел тенденцию к увеличению: от 5,3 (4,3; 6,7) пг/мл при избыточной массе тел до 5,9±2,6 пг/мл при ожирении II степени.

Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела выявлена ($p<0,05$) положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем резистина и массой жировой ткани (r=0,66) Положительная корреляционная взаимосвязь уровня резистина с ИМТ выявлена у пациентов с избыточной массой тела и II степенью ожирения (r=0,59, $p<0,05$ и r=0,42, p=0,06 соответственно). Корреляционных взаимосвязей уровня ФНО-α с массой жировой ткани, а также с антропометрическими показателями не было обнаружено.

Среди метаболических показателей уровень резистина имел положительную корреляционную взаимосвязь только с уровнем гликемии натощак (r=0,51, p=0,051) у больных ожирением II степени, в то время как в целом в основной группе эта связь была незначительной (r=0,22 при p=0,08). Уровень ФНО-α положительно коррелировал ($p<0,05$) с индексом HOMA (r=0,56) и уровнем инсулина натощак (r=0,54), но только у пациентов с избыточной массой тела.

Все пациенты с абдоминальным ожирением в зависимости от показателя индекса HOMA были разделены на две группы: группу 1А, в которую вошли пациенты с индексом HOMA>2,77 (свидетельствующим о наличии ИР), и группу 1Б с индексом HOMA <2,77, т.е. без ИР.

Таблица 1

Характеристика основной и контрольной групп по антропометрическим и метаболическим показателям
(M±m или медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль))

Показатели	Основная группа (n=67)	Контрольная группа (n=12)
Возраст (лет)	31,0±7,0	29,7±4,3
ИМТ (кг/м²)	31,9±3,4**	21,9±2,5
ОТ (см)	108,0±8,4**	79,0±6,7
ОХС (ммоль/л)	5,5±1,2	4,8±1,3
ТГ (ммоль/л)	1,9 (1,2; 2,8)**	0,9 (0,6; 1,2)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,6±1,0	2,9±1,2
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,2±0,3*	1,5±0,4
Коэфф. атерогенности	3,2±1,0*	1,5 (1,2; 3,2)
Глюкоза	5,4±0,6*	5,0±0,4
HOMA	2,6 (1,3; 4,9)**	0,8 (0,5; 1,3)
Инсулин (мЕд/мл)	10,3 (5,6; 17,8)**	3,4 (2,2; 5,3)
Резистин (нг/мл)	22,3 (12,9; 40,9)	27,1 (21,4; 40,5)
ФНО-α (пг/мл)	5,5 (3,8; 6,7)	5,3 (2,6; 6,7)
Площадь ВЖТ (см)	212,0±71,1**	124,0±17,7
Содержание жиров. ткани (%)	33,5±5,1**	18,4±6,8
Масса жировой ткани (кг)	32,4±7,7**	12,1±5,0

*p<0,05; **p<0,001.

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп больных ожирением с наличием (1А) или отсутствием ИР (1Б)

Показатели	Группа 1А (n=25)	Группа 1Б (n=36)
Возраст (лет)	33,0±7,1	30,4±6,9
ИМТ (кг/м²)	33,4±3,2*	30,8±3,1
ОТ (см)	113,4±6,6**	103,9±7,0
ОХС (ммоль/л)	5,6±1,2	5,6±1,1
ТГ (ммоль/л)	2,1 (1,4; 3,5)	1,7 (1,0; 2,4)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,6±1,1	3,6±1,0
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1±0,2*	1,3±0,4
Коэф. атерогенности	3,5±1,0	3,0±1,0
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±0,6	5,3±0,5
HOMA	5,5 (4,0; 7,9)**	1,5 (0,9; 2,1)
ИРИ (мЕд/мл)	22,1 (16,9; 29,0)**	6,4±3,0
Резистин (нг/мл)	27,1 (14,3; 54,5)	21,7 (10,9; 40,7)
ФНО-α (пг/мл)	5,7 (3,8; 6,9)	5,4 (3,7; 6,6)
Площадь ВЖТ (см)	242,5±75,7*	189,3±57,8
Содержание жиров. ткани (%)	36,1±3,6*	32,1±5,3
Масса жировой ткани (кг)	37,1±5,9**	30,0±7,3

* - p<0,05; ** - p<0,001.

Пациенты 1А группы по сравнению с пациентами из группы 1Б имели большую площадь ВЖТ (242,5±75,7 и 189,3±57,8 см соответственно) и массу жировой ткани (37,1±5,9 и 30,0±7,3 кг соответственно) и, естественно, более высокие антропометрические показатели ОТ (113,4±6,6 и 103,9±7,0 см соответственно) и ИМТ (33,4±3,2 и 30,8±3,1 кг/м² соответственно).

По уровню резистина и ФНО-α обе сравниваемые группы статистически значимых различий не имели. В группе 1А была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня резистина с ИМТ (r=0,38, p=0,06) и ОТ (r=0,41, p<0,05). У больных группы 1Б – прямая зависимость между уровнем резистина и ХС ЛПНП (r=0,31, p=0,06); уровнем ФНО-α и индексом HOMA (r=0,42, p<0,05) и ИРИ (r=0,45, p<0,05) (табл. 2).

Обсуждение

По данным литературы [18], у лабораторных животных и людей с ожирением уровень циркулирующего резистина повышен. По мнению исследователей, у экспериментальных животных повышение уровня резистина может быть обусловлено не усилением его секреции, а увеличением периода полужизни в результате связывания резистина белками крови или уменьшения его клиренса. Возможно, что высокие уровни циркулирующего резистина в сыворотке подавляют экспрессию гена резистина по механизму отрицательной обратной связи, что приводит к расхождению уровней мРНК резистина и его уровня в сыворотке крови.

Однако в клиническом исследовании, проведенном C. Steppan и соавт., не было выявлено различий в уровне экспрессии резистина между лицами с нормальной массой тела и пациентами с ожирением, ИР и СД 2 [22].

Показано, что ФНО-α в жировой ткани синтезируется не только адипоцитами, но и макрофагами, в избытке инфильтрирующими жировую ткань при ожирении. *Поэтому у пациентов с ожирением синтезируется больше ФНО-α, чем у лиц с нормальной массой тела, а на фоне снижения массы тела происходит уменьшение его образования и, соответственно, снижение его содержания в сыворотке крови* [13, 14].

Результаты нашего исследования показали отсутствие значимых различий по уровню резистина и ФНО-α крови между мужчинами с абдоминальным ожирением и нормальной массой тела. Сравнительный анализ содержания резистина и ФНО-α у пациентов с разной степенью ожирения выявил тенденцию к повышению их уровней по мере увеличения массы тела.

Данные литературы о взаимосвязи уровня резистина в сыворотке крови с антропометрическими параметрами достаточно противоречивы и не всегда имеют логическое объяснение. Так, например, в исследовании S. Bo и соавт. [3] была выявлена зависимость между уровнем резистина и ИМТ, ОТ, но только среди лиц с нормальной массой тела.

В отношении ФНО-α некоторые исследователи [5, 11, 23] показали, что экспрессия гена ФНО-α четко взаимосвязана с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ). Авторами было описано увеличение экспрессии и секреции ФНО-α абдоминальной жировой тканью у пациентов с ожирением, при снижении массы тела – напротив, уменьшение экспрессии ФНО-α.

Полученная нами положительная корреляционная связь уровня резистина с массой жировой ткани и ИМТ может свидетельствовать об увеличении его секреции по мере нарастания массы жировой ткани. В отношении ФНО-α таких данных получить не удалось.

Первоначально предполагали, что резистин может снижать чувствительность периферических тканей к инсулину и толерантность к глюкозе (обладая действием, противоположным инсулину), за что он и получил свое название [17, 19]. Однако результаты проведенных клинических исследований получились довольно противоречивыми и неоднозначными. В исследовании S. Bo, R. Gambino,

A. Pagani и сотр. [3] были выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнями резистина, глюкозы, ИРИ в сыворотке крови, показателем НОМА и ТГ, однако лишь у лиц с нормальной массой тела. M. Farvid и сотр. [8], обследуя мужчин с ИМТ 22–35 кг/м^2, не обнаружили ассоциации между уровнем резистина и общей массой жировой ткани, площадью абдоминально-висцеральной и подкожной жировой ткани, степенью ИР и показателями липидов крови. При изучении экспрессии гена резистина в культуре преадипоцитов и адипоцитов человека J. Janke и S. Engeli и соавт. не обнаружили взаимосвязи между экспрессией гена резистина и массой тела, чувствительностью к инсулину и другими метаболическими параметрами [12]. Таким образом, полученные в настоящее время противоречивые результаты исследований не позволяют однозначно судить о роли резистина в развитии ИР.

Из метаболических показателей нами была получена статистически значимая положительная взаимосвязь только между уровнем резистина и глюкозы натощак. Аналогичные данные были получены и другими исследователями, которые предполагают, что резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетными мышцами [14, 17, 19].

Предполагается, что роль ФНО-α в патогенезе ИР при ожирении заключается в воздействии на инсулиновые рецепторы и транспортеры глюкозы [1]. По литературным данным, экспрессия гена ФНО-α взаимосвязана со степенью ИР. Исследователями была продемонстрирована строгая корреляционная связь между уровнем экспрессии ФНО-α и уровнем инсулина. Концентрация ФНО-α уменьшалась при снижении массы тела одновременно с повышением чувствительности к инсулину [5, 11]. В ряде исследований было показано, что пациенты с СД 2 и артериальной гипертензией имеют повышенный уровень ФНО-α [7, 10, 16].

Нами также была получена положительная корреляционная взаимосвязь уровня ФНО-α с косвенным признаком ИР – индексом НОМА и уровнем ИРИ, что не противоречит данным, полученным зарубежными авторами, выявившими у пациентов с различной степенью ожирения четкую положительную корреляцию ФНО-α с уровнем ИРИ натощак и индексом НОМА [23].

Тем не менее среди результатов нашего исследования обращает на себя внимание тот факт, что при разделении всех пациентов с абдоминальным ожирением на две группы в зависимости от наличия (группа 1А) или отсутствия (группа 1Б) ИР статистически значимых различий между группами по уровню резистина и ФНО-α получено не было. Хотя пациенты с ожирением в сочетании с ИР по сравнению с пациентами без ИР имели большую площадь ВЖТ, массу жировой ткани и более высокий ИМТ и большую ОТ. Можно предположить, что основной вклад в развитие ИР исследуемые адипоцитокины, по-видимому, вносят преимущественно за счет пара- и аутокринных эффектов. Об этом свидетельствует выявленная M. Ohya и соавт., B. Zinman и соавт. большая концентрация ФНО-α в жировой ткани по сравнению с его уровнем в сыворотке крови [16,23].

Выводы

1. Не выявлены различия по уровню резистина и ФНО-α в сыворотке крови среди мужчинами с абдоминальным ожирением и нормальной массой тела.

2. У мужчин с абдоминальным ожирением уровень резистина имеет положительную корреляционную взаимосвязь с массой жировой ткани и антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ).

3. Содержание ФНО-α в сыворотке крови у мужчин с абдоминальным ожирением положительно коррелирует с маркерами инсулинорезистентности (гиперинсулинемией и индексом НОМА).

Литература

1. Бутрова «Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 2(9):56-60.
2. «Ожирение» под ред. Дедова И.И. и Мельниченко Г.А. Москва, 2004.
3. Bo S., Gambino R., Pagani A. at al. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. International Journal of Obesity. 2005; 29:1315 1320.
4. Chandron M., Phillips S., Ciaraidi T. at al. Adiponectin: more then just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26:2442–2450.
5. Corica F., Allegra A., Corsonello A. et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23(4):355-360.
6. Dalziel B., Gosby A., Richman R. et al. Association of the TNF- -308 G/A Promoter Polymorphism with Insulin Resistance in Obesity. Obesity Research. 2002; 10:401-407.
7. Demirbas B., Guler S., Cakir B. et al. Plasma tumor necrosis factor-alpha levels and insulin resistance in nondiabetic hypertensive subjects. Horm Res. 2002; 58(6):283-286.
8. Farvid M., Ng T., Chan D. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005; 7(4):406-413.
9. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. AJP Endocrinology and Metabolism. 2001; 280:E827-E847.
10. Gabriele E. Sonnenberg, Glenn R. Krakower and Ahmed H. Kissebah. A Novel Pathway to the Manifestations of Metabolic Syndrome. Obesity Research. 2004; 12:180-186.
11. Hotamisligil G.S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte. International Journal of Obesity. 2000; 24 (Suppl. 4):23-27.
12. Janke J., Engeli S., Gorzelniak K. et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. Obesity Research. 2002; 10:1-5.
13. Krystyna M. Kras, Dorothy B. Hausman and Roy J. Martin. Tumor Necrosis Factor-Stimulates Cell Proliferation in Adipose Tissue-Derived Stromal-Vascular Cell Culture: Promotion of Adipose Tissue Expansion by Paracrine Growth Factors. Obesity Research. 2000; 8:186-193.
14. Lais U. Monzillo, Osama Hamdy, Edward S. Horton at al. Effect of Lifestyle Modification on Adipokine Levels in Obese Subjects with Insulin Resistance. Obesity Research. 2003; 11:1048-1054.
15. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. at al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28:412-419.
16. Ohya M., Taniguchi A., Fukushima M. et al. Three measures of tumor necrosis factor alpha activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism. 2005; 54(10):1297-1301.
17. Rajala M., Qi Y., Patel H. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. Diabetes.2004; 53(7):1671-1679.
18. Reilly M., Lehrke M., Wolfe M. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation. 2005;111:932-939.
19. Shuldier A., Yang R., Gong D-W. Resistin, obesity and insulin resistance. N Engl J Med. 2001; 345:1345–1346.
20. Smith U. Resistin – resistant to defining its role. Obesity Research. 2002; 10:61-62.
21. Steppan C., Bailey S., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409:307-312.
22. Ukkola O. Mini-review: Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? European Journal of Endocrinology. 2002;147(5):571-574.
23. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB et al. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(1):272-278.