

Роль симпатoadренальной системы и адипокинов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа и ожирении

Пашенцева А.В.

Самарский государственный медицинский университет
(ректор – академик РАМН Г.П. Котельников).

Резюме. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа (СД2). Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, возникающие при ожирении, приводят к активации симпатoadренальной системы и формированию АГ. Адипокины (лептин, резистин) участвуют в развитии АГ, активируя симпатoadренальную систему и усиливая инсулинорезистентность. *Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия, симпатoadренальная система, инсулинорезистентность, лептин, резистин.

The role of the sympathoadrenal system and adipokines in the development of arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus
Pashentseva A.V.

Resume. Arterial hypertension is one of the most important risk factors of cardiovascular complications in type 2 diabetes. Insulin resistance and hyperinsulinemia, resulting in obesity, lead to activation of the sympathoadrenal system and the development of arterial hypertension. Adipokines (leptin, resistin) are involved in the development of hypertension by activating the sympathoadrenal system and increasing insulin resistance. *Keywords:* type 2 diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, sympathoadrenal system, insulin resistance, leptin, resistin.

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную проблему для здравоохранения всех стран мира и для пациентов всех возрастов. Конец XX и начало XXI века ознаменовались значительным распространением СД. Впервые ООН признала, что СД является пандемией, такой же значимой для всемирного здравоохранения, как ВИЧ, туберкулез или малярия [44].

Число людей, страдающих СД, неуклонно возрастает. По данным Diabetes Atlas 2000, в 2000 г. в мире был зарегистрирован 151 млн больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). В 2006 г. их насчитывалось уже 246 млн человек, из них 50% – наиболее активного трудоспособного возраста (40–59 лет). По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных СД до 380 млн человек. В России, по расчетам на начало 2000 г., 8 млн человек страдали СД, т.е. около 5,5% населения России. К 2025 г., по прогнозам ВОЗ, это число увеличится до 13,2 млн человек. Нередко СД2 диагностируется спустя некоторое время (иногда спустя более чем 5 лет) после его истинной манифестации, что связано с латентным течением заболевания [13].

Основной причиной увеличения частоты СД является возросшая распространенность избыточной массы тела и ожирения. Ожирение сопровождается развитием артериальной гипертензии, дислипидемии, ишемической болезни сердца, болезней желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата [46]. Проспективные исследования у муж-

чин и женщин доказали взаимосвязь ожирения и СД2. Почти 90% больных СД2 имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором риска диабета. Риск развития СД2 возрастает по мере нарастания массы тела, увеличения степени и длительности ожирения. Риск развития СД2 увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз – при ожирении II степени и более чем в 10 раз – при тяжелой, III–IV степени ожирения [1].

У лиц с ожирением риск развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление (САД) повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин, что было показано в Фрамингемском исследовании. Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. В большей степени повышенная смертность была обусловлена сердечно-сосудистой патологией [40]. Артериальная гипертензия является одним из самых опасных факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. По данным эпидемиологических исследований, при сочетании СД и АГ риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, уремии – в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [2].

В различных исследованиях, посвященных изучению активности симпатической нервной системы (СНС) при ожирении, было показано, что концентрация норадреналина в плазме крови больных ожире-

нием выше, чем в контрольной группе [32]. В крупном популяционном исследовании (Normative Aging Study) было показано, что суточная экскреция норадреналина с мочой у больных ожирением значимо выше, чем у лиц с нормальной массой тела. При ожирении также отмечается повышенная реакция СНС на изометрическую нагрузку и ортостатическую пробу [48]. Снижение массы тела сопровождается уменьшением экскреции норадреналина с мочой.

Если говорить о механизмах, благодаря которым осуществляется связь между ожирением и симпатической активностью, то следует иметь в виду, что активность симпатической нервной системы определяет уровень основного обмена, который составляет 50–70% всех энергозатрат взрослого человека. Связь между уровнем основного обмена и активностью СНС была доказана как по данным микронейрографии симпатических нервов, так и по данным анализа вариабельности сердечного ритма и определения уровня катехоламинов в плазме крови при внутривенной инфузии жировой эмульсии [39].

Поскольку преимущественно центральное (андроидное) ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и компонентом метаболического синдрома, то логично предположить, что характер распределения жировой ткани имеет значение для нарушения вегетативной регуляции. Группой G.Grassi в 2004 г. было проведено исследование по оценке активности СНС и барорефлекторной функции у лиц с ожирением и нормальным уровнем АД [18]. Авторами получены данные о том, что центральное ожирение характеризуется более выраженным повышением тонуса СНС. Это не было связано с полом и изменением барорефлекторных механизмов регуляции, но было четко ассоциировано с более выраженной инсулинорезистентностью. Важно, что эти результаты были получены с использованием метода прямой регистрации активности мышечных симпатических нервов. Ранее уже была продемонстрирована прямая корреляция между симпатической активностью и количеством висцерального жира [8].

Периферическая инсулинорезистентность (ИР), связанная с ожирением, играет важную роль в патогенезе СД2 и метаболического синдрома. ИР – снижение биологического ответа периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. ИР встречается при сахарном диабете 2 типа у 83,9% больных; нарушенной толерантности к глюкозе – у 65,9%; гиперхолестеринемии – у 53,5%; гипертриглицеридемии – у 84,2%; снижении липопротеидов высокой плотности – у 88,1%; гиперурикемии – у 62,8% и при гипертонии – у 58% [10].

Наибольшее клиническое значение имеет снижение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови и ее утилизации в мышечных клетках, жировой ткани – в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, приводящему к повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником

образования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [3, 9]. Также постоянное повышение уровня СЖК в плазме способствует аккумуляции липидов в островках поджелудочной железы, оказывая липотоксический эффект на β -клетки и нарушая их функцию. ИР ткани печени характеризуется уменьшением синтеза гликогена (энергетический резерв клеток), усилением гликогенолиза и глюконеогенеза. ИР скелетных мышц у больных СД или ожирением связана с нарушением функции и уменьшением количества глюкозных транспортеров – GLUT-4, что было показано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [17].

ИР приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен. Гиперинсулинемия, в свою очередь, запускает целый каскад патологических механизмов, ведущих к развитию АГ, дислипидемии и ожирения. Гиперинсулинемия способствует пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, задержке натрия, активации симпатоадреналовой системы. Инсулин стимулирует потребление и обмен глюкозы в регуляторных клетках, анатомически связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса [22]. Увеличение потребления глюкозы в этих нейронах ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на ствол головного мозга. В результате расположенные там центры симпатической регуляции растормаживаются, и центральная активность симпатической нервной системы (СНС) нарастает [22]. При ожирении компенсаторная гиперинсулинемия, возникающая на фоне снижения чувствительности к инсулину, ведет к значительному росту активности центральных ядер СНС. В условиях ИР гиперактивация СНС приводит к появлению артериальной гипертензии за счет симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек.

Длительная гиперинсулинемия через стимуляцию тонуса симпатической нервной системы способствует вазоконстрикции и активации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению объема циркулирующей крови за счет интенсификации реабсорбции натрия и облигатной задержки воды, что суммарно ведет к увеличению АД. В настоящее время факт увеличения симпатической активности в ответ на введение инсулина показан у человека с использованием техники эугликемического клэмпса. Инсулин обладает также и вазодилаторным действием, опосредованным рецепторами на эндотелии, вызывая в норме инсулинзависимую вазодилатацию. При инсулинорезистентности показано уменьшение инсулин-опосредованной вазодилатации [12].

Симпатическая нервная система также участвует в формировании инсулинорезистентности. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез в печени и ингибируют высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. В жировых клетках стимуляция β -рецепторов приводит к автоматическому компенсаторному понижению количества рецепторов к инсулину в тканях и их чувствительности, к снижению транспорта глюкозы внутрь клетки [26].

Интенсивность липолиза при висцеральном типе ожирения приводит к интенсификации высвобождения свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают в печень через воротную вену. СЖК способствуют развитию дисфункции эндотелия и усугублению инсулинорезистентности [32]. Повышение уровня СЖК может в свою очередь способствовать активации СНС. Введение СЖК лицам с нормальным АД приводит к увеличению вазоконстрикторного ответа на норадреналин, что связывают с активацией α -рецепторов гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Кроме этого, СЖК могут оказывать как прямое стимулирующее влияние на симпатические центры мозга, так и опосредованное через афферентные импульсы, поступающие из печеночного нервного сплетения [32]. В связи с этими данными, повышенное высвобождение СЖК за счет липолиза висцерального жира при абдоминальном ожирении может объяснять связь между висцеральным ожирением и повышением активности СНС [8].

Долгое время адипоциты рассматривались как относительно инертное энергетическое депо. Однако в последние годы жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β 3-адрено-, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α 2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину.

По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется большое количество цитокинов и биологически активных веществ, а именно лептин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8). Среди недавно открытых веществ, секретируемых адипоцитами, можно назвать ангиотензиноген, ангиотензин-II [17], ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), адипонектин, резистин [28], висфатин, оментин.

Лептин, белковый гормон с молекулярной массой 16 kDa, был открыт в 1994 г. Лептин, помимо адипоцитов, в небольших количествах секретируется в плаценте, головном мозге, сердце и желудке. Ген, кодирующий продукцию лептина, называется геном ожирения (*ob gene*). Название лептина происходит от греческого «leptos» — «тонкий». Рецепторы к лептину находятся преимущественно в нейронах гипоталамуса, где располагаются центры голода, насыщения и терморегуляции. Лептиновые рецепторы были также обнаружены в периферических тканях: печени, поджелудочной железе, яичниках, эндометрии, трофобласте плаценты. Как и у большинства гормонов, секреция лептина циклическая, максимальный уровень в крови отмечается в ночное время [41].

Лептин активирует центры теплопродукции, вызывает продукцию тормозных сигналов, адресованных вентро-латеральным центрам голода, в которых уменьшается выработка нейропептида Y, стимулирующего

аппетит. Было также выявлено прямое воздействие лептина на вкусовые клетки языка, приводящее к снижению аппетита [43].

У большинства лиц, страдающих ожирением, концентрация лептина в периферической крови в несколько раз превышает величину этого показателя у людей с нормальной массой тела, что свидетельствует о развитии нарушения чувствительности к лептину, то есть лептинорезистентности. При ожирении предполагается существование относительной резистентности гипоталамуса к центральному действию лептина. В результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается. Утрачивая анорексигенные свойства, лептин тем не менее в данных условиях сохраняет многие другие эффекты, в частности способность стимулировать активность нейрогуморальных систем, и данное состояние обозначается как селективная лептинорезистентность [4]. При ожирении резистентность к лептину отчасти может быть обусловлена нарушением суточного ритма его секреции. Другими причинами можно считать нарушение проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер, аномалию гипоталамических рецепторов и пострецепторных путей передачи лептинового сигнала.

Лептин может быть одним из факторов развития инсулинорезистентности [16]. Имеются данные, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина. Однако при врожденной лептиновой недостаточности экзогенное введение лептина не устраняло гиперинсулинемию. Кроме того, у лиц с нормогликемией была отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина натощак независимо от массы тела или типа распределения жировой ткани [19]. Однако при учете изменений объема жировой ткани была выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности [23].

Лептин стимулирует активность симпатической нервной системы и способствует повышению артериального давления [6]. Было показано, что применение лептина в экспериментах на животных приводит к увеличению активности симпатической нервной системы в почках, жировой ткани и скелетных мышцах [27]. Помимо повышения центрального симпатического тонуса лептин может увеличивать и периферический вазоконстрикторный ответ на норадреналин [37]. В исследовании E.W.Shek и соавт. показано, что у крыс внутривенная инфузия лептина в течение 12 дней, несмотря на снижение аппетита, сопровождалась существенным приростом артериального давления [42].

Следует отметить, что у лептина есть и другие эффекты, не связанные с модуляцией активности СНС, но имеющие отношение к регуляции уровня АД.

В больших концентрациях лептин увеличивает высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток, стимулирует ангиогенез, натрийурез и диурез [25]. В работе G.Fruhbeck с соавт. было показано, что лептин может оказывать двоякое действие на уровень АД: прессорное через активацию СНС и депрессорное через увеличение продукции оксида азота [16].

Исходя из этого, можно предположить, что, помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, гиперлептинемия является одним из факторов развития артериальной гипертензии.

В 2001 г. группа ученых Пенсильванского университета, исследуя гены, задействованные в процессе дифференцировки адипоцитов, обнаружила неизвестный ранее адипокин, позже названный резистином, — «гормоном инсулинорезистентности» [46]. У здоровых людей без ожирения и инсулинорезистентности уровень резистина в плазме составляет 7,3–21,3 нг/мл [45]. У мышей резистин вырабатывается в жировой ткани. У людей же, как показали исследования, резистин обнаруживается также в моноцитах периферической крови [34], в плаценте [49], островках поджелудочной железы [30].

В исследованиях на животных показано, что уровни резистина снижаются при применении сахароснижающего препарата росиглатазона и повышаются при генетических формах ожирения и ожирении, индуцированном диетой. У мышей с ожирением, индуцированным диетой, введение антител к резистину улучшало уровни глюкозы крови и эффективность инсулина. Кроме того, применение у нормальных мышей рекомбинантного резистина вызывало нарушение толерантности к глюкозе. Мыши без резистина имеют низкий вес и мало жировой ткани даже в условиях обогащенного жирами питания. Предположили, что уровень резистина может являться пусковым фактором возникновения у мышей метаболических нарушений, связанных с диабетом и ожирением [46].

Резистин угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями, т.е. резистин является антагонистом инсулина. Было изучено влияние распределения жировой ткани на уровень резистина в плазме крови. Было показано, что при абдоминальном ожирении уровень резистина значимо выше [29].

Резистин влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной стороны, он участвует в дифференцировке преадипоцитов в адипоциты, с другой — резистин угнетает адипогенез [29]. Казалось, что все эти данные, полученные в опытах на животных, подтверждают гипотезу о том, что резистин как причина инсулинорезистентности может быть связующим звеном между ожирением и развитием СД. Однако при изучении эффектов резистина у людей результаты оказались противоречивы. Ряд исследователей не обнаружили зависимости между уровнями резистина и инсулинорезистентностью [20, 33]. J.H. Lee и соавт. представили данные по концентрации резистина в крови у людей и продемонстрировали, что его уровни не связаны с маркерами инсулинорезистентности и ожирения (индексом массы тела, соотношением ОТ/ОБ, индексом инсулинорезистентности (НОМА) и не изменяются при введении лептина или голодании. На основании этих данных был сделан вывод, что циркулирующий уровень резистина вряд ли играет большую роль в развитии ожирения и инсулинорезистентности или энергетическом обмене [24]. В работе К.А.Урбановой и соавт. (2010) выявлено существенное снижение уровня резистина

у больных СД2, с нарушенной толерантностью к глюкозе, нарушенной гликемией натощак по сравнению с контрольной группой [5]. С другой стороны, ряд исследователей отводят резистину достаточно весомую роль в формировании метаболических и сосудистых нарушений [35].

Подобные расхождения во мнениях могут объясняться тем, что, в отличие от животных, жировые клетки человека продуцируют значительно меньше резистина, который только на 64% гомологичен резистину мышей, что затрудняет его определение.

M.S. Burnett и соавт. опубликовали данные исследования, проведенного в популяции американских индейцев, согласно которым уровень циркулирующего резистина можно рассматривать прогностическим маркером развития ожирения, нарушения чувствительности тканей к инсулину и СД2. Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний [11].

В работе Y.Takata с соавт. выявлена положительная корреляция уровня резистина и артериального давления у больных СД2. При множественном регрессионном анализе данных было установлено, что повышенный уровень резистина является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии у больных с СД2 [47].

В настоящее время активно исследуется влияние резистина на механизмы воспаления и развитие атеросклероза [31]. Уровень резистина в плазме крови имеет прямую ассоциацию с проатерогенными воспалительными маркерами. Высокая концентрация резистина в плазме крови связана с повышением С-реактивного белка [21], липопротеидов низкой плотности, а также с развитием ишемической болезни сердца [7]. В качестве подтверждения данной гипотезы следует рассматривать тот факт, что пациенты с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС) имели более высокий уровень резистина в плазме по сравнению с лицами с интактными коронарными артериями (по данным ангиографии) [36]. Также обнаружена связь повышенной концентрации резистина в крови с увеличением риска развития инфаркта миокарда [15].

Таким образом, жировая ткань является активным метаболическим и эндокринным органом, играющим важную роль в развитии метаболического синдрома и СД2. Возникающие при ожирении инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия вызывают повышение активности симпатoadреналовой системы, что способствует развитию артериальной гипертензии. Гормоны жировой ткани лептин и резистин оказывают как прямое стимулирующее воздействие на симпатoadреналовую систему, так и опосредованное — через усиление выраженности инсулинорезистентности, влияя на процессы патогенеза СД2 и артериальной гипертензии. Дальнейшее изучение роли адипокинов в активации симпатoadреналовой системы и в патогенезе артериальной гипертензии является перспективным научным направлением.

1. Аметов АС Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения. *PMЖ* 2003; 11 (27): 22–26.
2. Аметов АС, Демидова ТЮ, Галиева ОР. Ингибиторы АПФ в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета. *Кардиология* 2005; 11: 109–112.
3. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. *Тер. Архив* 2003; 1: 72–77.
4. Терещенко ИВ. Лептинорезистентность при сахарном диабете 2 типа. Всероссийский диабетический конгресс. Сборник тезисов. 23–26 мая 2010 г., Москва.
5. Урбанова КА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Ильин АВ, Дедов ИИ. Чувствительность к инсулину и адипоцитокнины у больных сахарным диабетом 2 типа и предиабетом. Всероссийский диабетический конгресс. Сборник тезисов. 23–26 мая 2010 г., Москва.
6. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J. Clin. Invest* 2000; 105: 1243–1252.
7. Al-Daghri N, Chetty R, McTernan PG, Al-Rubean K, Al-Attas O, Jones AF, Kumar S Serum resistin is associated with C-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc. Diabetol* 2005 Jul; 5: 10.
8. Alvarez GE, Beske SD., Ballard TP, Davy KP Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533–2536.
9. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest* 2002; 32 (Suppl. 3): 14–23.
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance and NIDDM. The Bruneck study. *Diabetes* 1997; 47: 1643–9.
11. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 91(1): 64–68.
12. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell J.M. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 1998 Mar–Apr; 25(3–4): 175–84.
13. Dunstan D, Zimmet P, Welborn T, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2002; 25: 829–34.
14. Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Horm. Metab. Res* 2000; 32: 485–499.
15. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, Meigs JB Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009 Mar; 53(9): 754–62.
16. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin. Physiol* 1998. 18: 399–419.
17. Garvey WT, Maianu L, Zhu Ju-Hong, et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 transporters in skeletal muscle is a cause of human insulin resistance. *J. Clin. Invest* 1998; 101: 2377–86.
18. Grassi G, Delloro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J. Hypertens* 2004; 22: 2363–2369.
19. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Stern MP. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects. *Int. J. Obes* 1998; 22: 899–905.
20. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res* 2002; 10: 1–5.
21. Kunnari A, Ukkola O, Pääväsalo M, Kesäniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006 Jul; 91(7): 2755–60.
22. Landsberg L, Young JB. Insulin – mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous activity. *Int. J. Obes* 1985; 9: 63–68.
23. Larsson H, Elmstahl S, Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996; 45: 1580–1584.
24. Lee JH., Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2003; 88: 4848–4856.
25. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilatation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293–297.
26. Lonnroth P, Smith U. Adrenergic dependent downregulation of insulin binding in rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 112: 972–9.
27. Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol* 2000; 278: R1314–R1320.
28. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue // *J. Clin. Endocrin. Metab* 2002; 87: 2407–2410.
29. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 36: 46–7.
30. Minn AH, Patterson NB, Pack S, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2003; 310: 641–645.
31. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 2007; 67(2): 215–25.
32. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Obesity* 2002; 26 (Suppl. 2): 28–38.
33. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2001; 285: 561–564.
34. Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86: 4849–4853.
35. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur. J. Endocrinol* 2007 Feb; 156(2): 279–84.
36. Osawa H, Doi Y, Makino H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kawamura R, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc. Diabetol* 2009 Nov; 18(8): 60.
37. Osei SY, Ahima RS, Krupinski J., et al. Augmentation of renal vasoconstrictor response to norepinephrine and angiotensin II by leptin. *Am. J. Hypertens* 1999; 12: 32A.
38. Pi–Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann. Intern. Med* 1993; 119: 655–60.
39. Poehlmann ET, Gardner AW, Goran MI, et al. Sympathetic nervous system activity, body fatness, and body distribution in younger and males. *J. Appl. Physiol* 1995; 78: 802–806.
40. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J. Int. Med* 1994; 236(Suppl 736): 13–22.
41. Saad M.F., Riad-Gabriel M.G., Khan A., et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J. Clin. Endocrin. Metab* 1998; 88: 453–459.
42. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
43. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrin* 2004; 145: 839–847.
44. Silink M. A United Nations Resolution on Diabetes – The Result of a Joint Effort. *US Endocrine Disease* 2007; 1: 12–14.
45. Stejskal D, Proskova J, Adamovska S, et al. Preliminary experience with resistin assessment in common population. *Biomed. Papers* 2002; 146(2): 47–49.
46. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12.
47. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J, Ochi M, Nishida W, Okura T, Higaki J, Makino H. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2008 Feb; 51(2): 534–9.
48. Tuck M. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 167–177.
49. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fuji S. Resistin is expressed in the human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2003; 88: 1394–1397.

Пашенцева А.В. старший лаборант кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет
E-mail: a-pashentseva@yandex.ru