

Роль инсулина, лептина и адипонектина в формировании структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении и их динамика на фоне снижения массы тела

Постоева А.В.*, Дворяшина И.В.

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия
(ректор – д.м.н. Горбатова Л.Н.)

Целью данной работы явилось обобщение литературных данных о возможных взаимосвязях между уровнями инсулина, лептина и адипонектина и формированием структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении, а также их динамики на фоне снижения массы тела. Произведен анализ исследований, найденных по ключевым словам «insulin, adiponectin, leptin, left ventricular hypertrophy» в международных базах данных Pubmed, Medline и Cochrane. Результаты многих работ свидетельствуют о положительных связях гиперинсулинемии и гиперлептинемии с массой и индексом массы миокарда левого желудочка. Инсулинорезистентность может выступать независимым предиктором субклинической диастолической дисфункции. Вклад адипонектина в развитие сердечно-сосудистых заболеваний широко исследуется: многие авторы получали результаты, указывающие на его протективное действие на миокард. При похудении наблюдается снижение уровней инсулина и лептина крови, однако снижение уровня лептина, по данным отдельных авторов, происходило только при уменьшении массы тела на величину, превышающую 7% от исходной. Результаты измерения уровня адипонектина у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела остаются противоречивыми: одни авторы получали увеличение концентрации данного белка в крови, другие отмечали отсутствие динамики.

Ключевые слова: инсулин, адипонектин, лептин, левый желудочек.

The role of insulin, leptin, adiponectin in forming of structural and functional changes of myocardium in obesity and their dynamics in weight loss.

Postoeva A.V.*, Dvoryashina I.V.

Northern State Medical University; Troitsky Prospekt, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000.

The aim of this work was a review of literature data on the possible relationships between the levels of insulin, leptin, and adiponectin and the formation of structural and functional changes in the myocardium in obesity, as well as their dynamics due to body weight reduction. We analyzed the studies found by keywords «insulin, adiponectin, leptin, left ventricular hypertrophy» in international databases Pubmed, Medline and Cochrane. Results of many studies suggest a positive association with hyperinsulinemia and hyperleptinemia mass index and left ventricular mass. Insulin resistance can act as an independent predictor of subclinical diastolic dysfunction. Contribution of adiponectin in the development of cardiovascular diseases has been investigated extensively: many authors have obtained results that indicate its protective effect on the myocardium. Weight reduction is associated with decrease in levels of blood insulin and leptin, but leptin reduction, according to some authors, there was only seen in a decrease in body weight by an amount exceeding 7% of the original. The results of measuring the level of adiponectin in obese patients on the background of weight loss remains controversial: some authors have obtained an increase in the concentration of this protein in the blood, while others pointed out the lack of any dynamics.

Keywords: insulin, adiponectin, leptin, left ventricular mass.

*Автор для переписки/Correspondence author — ann-primak@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2015210-13

В 2008 г., по данным Всемирной Организации Здравоохранения, избыточную массу тела (ИЗМТ) и ожирение имели 59,8% жителей Российской Федерации [1]. Роль гормональных и метаболических нарушений в формировании структурно-функциональных изменений миокарда у лиц с ожирением в настоящее время широко обсуждается. Наибольший интерес вызывает изучение вопросов взаимосвязей между наруше-

нием секреции гормонов, регулирующих энергетический обмен: инсулина, лептина и адипонектина, с изменениями в сердце при ожирении. Целью данной работы явилось обобщение литературных данных о возможных взаимосвязях между уровнями инсулина, лептина и адипонектина и формированием структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении, а также их динамика на фоне снижения массы тела (МТ).

Произведен анализ исследований, опубликованных в международных базах данных Pubmed, Medline и Cochrane. Поиск производился по ключевым словам «insulin, adiponectin, leptin, left ventricular hypertrophy». Предпочтение отдавалось клиническим исследованиям с людьми, однако при недостаточном количестве информации по определенным вопросам использовались экспериментальные работы на лабораторных животных.

Диагностика структурно-функциональных изменений миокарда в клинической практике осуществляется как с помощью трансторакальной эхокардиографии, так и с помощью магнитно-резонансной томографии. Эхокардиография является наиболее широко изученным и доступным методом. У пациентов с ожирением часто развивается гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), что повышает риск развития внезапной смерти у таких пациентов в 2,16 раза [2] независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ). У пациентов с ожирением необходимо производить измерение как толщины стенок миокарда с расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), так и оценивать показатели диастолической функции ЛЖ, выявление отклонения которых важно для определения субклинической сердечной недостаточности. Диастолическая функция миокарда ЛЖ чаще всего оценивается по таким показателям эхокардиографии, как максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (Е волна), максимальная скорость позднего пика диастолического наполнения (А волна), соотношение Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения (DT) и время изоволюметрического расслабления (IVRT).

Среди возможных патогенетических механизмов, объясняющих развитие структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении, предлагаются: 1) гемодинамические нарушения, при которых переполнение камер сердца увеличенным объемом крови приводит к развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и диастолической дисфункции ЛЖ [3]; 2) генетические механизмы через экспрессию специфических белков в миокарде [4]; 3) механическое сдавление миокарда жировым депо окружающих тканей с последующей метаплазией эпителиальных или мезенхимальных клеток в адипоциты [5]; 4) феномен «липотоксичности», который включает аккумуляцию триглицеридов плазмы в миокарде с развитием миокардиального стеатоза [6, 7].

Информация о точных патогенетических механизмах развития изменений в миокарде при ожирении до сих пор не получена, поэтому широко обсуждается также и роль метаболических и гормональных факторов. Ряд авторов установили значимую положительную корреляционную связь между гиперинсулинемией и массой ЛЖ как для людей с ожирением [8, 9], так и для пациентов с ожирением в сочетании с АГ [10, 11]. Так, в работе Sasson Z и соавт. обследованы 40 людей с ИМТ > 25 кг/м² без сопутствующих заболеваний, выполнены эхокардиография и оральный глюкозотолерантный тест. В ходе множественной регрессии уровень инсулина на 90 минуте явился независимым положительным предиктором ГЛЖ ($r^2=0,06$, $p=0,03$) [8]. В работе Urbina E.M. и соавт. были оценены антропометрические, эхокардиографические и метаболические параметры лиц 13–27 лет с ожирением

и без него, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гиперинсулинемия у пациентов с ожирением явилась независимым фактором увеличения ММЛЖ ($p=0,03$) [9]. В работе Sharp S.D. и соавт. уровень инсулина крови натощак ($p=0,02$) был наиболее значимым предиктором увеличения ММЛЖ у пациентов с АГ независимо от наличия ожирения [10].

В других работах связь между гиперинсулинемией и массой ЛЖ очень слабая [12] или не прослеживается вовсе [13, 14]. Percil A. и соавт. исследовали ассоциации между уровнем инсулина крови натощак и эхокардиографическими показателями у 1388 лиц без ССЗ (55% женщин и 45% мужчин). Были получены положительные слабые корреляции ($p<0,05\%$ для всех связей) между уровнем инсулина и ММЛЖ ($r=0,26$ для женщин и $r=0,24$ для мужчин), толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,26$ и $r=0,20$ соответственно), межжелудочковой перегородки ($r=0,24$ и $r=0,19$ соответственно), диаметром ЛЖ ($r=0,16$ и $r=0,17$ соответственно), ударным объемом ЛЖ ($r=0,24$ и $r=0,20$ соответственно) и относительной толщины стенок ЛЖ ($r=0,11$ для женщин только). В регрессионном анализе инсулинемия ($p<0,05$ для всех связей) явилась независимым предиктором относительной толщины стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки у женщин и величины ударного объема у мужчин [12]. В работе Galvan A.Q. и соавт. обследованы 50 лиц (возраст 20–65 лет, ИМТ 19–40 кг/м²). По результатам множественной регрессии инсулинемия не была связана с ММЛЖ в отличие от систолического артериального давления и ИМТ, которые явились независимыми предикторами ММЛЖ [13].

В работе Rider O.J. и соавт. оценивались детерминанты развития ГЛЖ, диагностированной с помощью магнитно-резонансной томографии, у 38 пациентов с ожирением (9 мужчин и 29 женщин, индекс массы тела (ИМТ) $37,8 \pm 6,9$ кг/м² без АГ и у контрольной группы (5 мужчин и 11 женщин, средний ИМТ $21,7$ кг/м²). Уровень инсулина ($r^2=0,174$, $p=0,02$) явился независимым положительным предиктором ГЛЖ [15].

Muscicelli E. и соавт. исследовали эхокардиографические показатели миокарда, уровень инсулина крови и наличие инсулинорезистентности, определенной расчетным методом, у 44 пациентов (17 мужчин/27 женщин, возраст 18–68 лет) с нормальной МТ ($n=11$), ИзМТ ($n=11$) или ожирением ($n=22$) без сопутствующих ССЗ и метаболических нарушений [16]. Среди показателей диастолической функции миокарда только значение Е волны имело положительную связь с уровнем инсулина натощак ($r=0,41$, $p<0,01$). Соотношение Е/А было значимо ниже у пациентов с ИзМТ и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной МТ ($1,2 \pm 0,4$ и $1,2 \pm 0,4$ соответственно против $1,7 \pm 0,3$, $p<0,01$) и имело обратную корреляцию с возрастом ($r=-0,64$), окружностью талии ($r=-0,45$), ММЛЖ ($r=-0,36$) и уровнем инсулина крови натощак ($r=-0,35$) ($p<0,05-0,01$). В ходе множественного регрессионного анализа получено, что возраст и наличие инсулинорезистентности ($r^2=0,55$) являются независимыми отрицательными предикторами уровня Е/А. Авторы подтвердили выдвинутое в работе предположение, что инсулинорезистентность является независимым фактором, определяющим развитие субклинической диастоличе-

ской дисфункции ЛЖ у пациентов с ожирением без сопутствующих ССЗ.

В экспериментальных работах установлено, что гиперинсулинемия может быть ассоциирована с ГЛЖ при ожирении, вызывая пролиферацию кардиомиоцитов путем активации инсулином миокардиальных рецепторов к инсулиноподобному фактору роста-1 без развития значимого фиброза [17]. Кроме того, гиперинсулинемия стимулирует активность симпатической нервной системы и влияет на развитие структурно-функциональных изменений миокарда опосредованно через повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления [18].

Роль избытка лептина или его дефицита в формировании гипертрофии миокарда остается противоречивой. В упомянутой ранее работе Rider O.J. и соавт. уровень лептина ($r^2=0,079$, $p=0,04$) также явился независимым положительным предиктором ГЛЖ, диагностированной с помощью магнитно-резонансной томографии, у 38 человек [15]. В работе Pladevall M. и соавт. были обследованы 410 жителей сельской местности Испании и получены противоположные результаты. После коррекции на возраст, ИМТ, систолическое артериальное давление и пол, лептин был слабоотрицательно связан с ИММЛЖ (отношение шансов $= -0,20$, $p<0,01$), что указывает на возможный антитрофический эффект лептина, по мнению авторов [19].

В работе Perego L. и соавт. был обследован 31 пациент с морбидным ожирением без сопутствующих ССЗ [20]. Пациентам были выполнены бариатрические операции, во время которых получены и исследованы также образцы миокарда. «Длинная» и «короткие» изоформы рецепторов к лептину были обнаружены в сердечной мышце с помощью ПЦР и иммуноцитохимии. Так, авторы указали на вероятный вклад лептина в формирование ГЛЖ.

В экспериментах на мышцах было показано, что как лептинодефицитные, так и лептинорезистентные особи с ожирением имеют ГЛЖ [21–24]. С другой стороны, влияние лептина *in vitro* на нормальные неонатальные миоциты приводит к их росту или гипертрофии [25–27].

Адипонектин оказывает протективное действие на сердце, защищая его от ишемического повреждения в условиях нарушенного кровообращения через активацию АТФ и циклооксигеназы, что было показано в опытах Shibata R. на лабораторных животных [28]. Так как рецепторы к адипонектину экспрессируются в сердце и сосудах, а эпикардиальные и периваскулярные адипоциты продуцируют адипонектин, некоторые авторы предполагают, что эпикардиальная жировая ткань может оказывать защитный эффект на сердце [29, 30]. Однако работ по изучению связей между уровнями адипонектина и ремоделированием и нарушением функциональных свойств миокарда в доступной литературе найдено не было.

Динамика уровней инсулина, лептина и адипонектина на фоне похудения также вызывает интерес. При снижении МТ происходит значительное снижение уровня лептина в крови, особенно выраженное при быстром снижении веса на фоне резкого уменьшения суточной калорийности продуктов [31].

В работе Navel P.J. и соавт. было установлено, что при лечении 19 женщин с ожирением (ИМТ $34,7 \pm 1,2$ кг/м²) через 8 месяцев снижение концентрации лептина ($-9,6 \pm 1,9$ нг/мл,

$p<0,001$) происходило только у тех, кто потерял $>7\%$ от первоначальной МТ. Изменение уровня лептина четко положительно коррелировало с величиной снижения ИМТ ($r=0,43$, $p=0,02$) и исходным уровнем инсулина крови натощак ($r=0,45$, $p=0,01$) [32].

В работе Sumithran P. и соавт. оценивались уровни лептина и инсулина у 23 женщин (средний ИМТ $34,7 \pm 3,7$ кг/м²) через год на фоне снижения МТ после применения диеты с выраженным ограничением калорийности продуктов (500–550 ккал в сутки в течение 8 нед). Снижение МТ составило $7,9 \pm 1,1$ кг ($p<0,001$), что сопровождалось стойким снижением уровней лептина на $35,5 \pm 4,7\%$ ($p<0,001$) и инсулина ($p<0,001$) крови натощак. Также отмечена сильная корреляция между изменением МТ в процессе похудения и снижением уровня лептина ($r=0,78$, $p<0,001$) и инсулина ($p<0,001$) [33].

Результаты обследования концентрации адипонектина в крови при снижении МТ остаются противоречивыми. В работе Nasser E. и соавт. [34] исследованы концентрации адипонектина и инсулина крови у 42 женщин с ожирением (ИМТ $32,9 \pm 3,02$ кг/м², возраст $35,79 \pm 7,48$ лет) до и через 10 нед после снижения МТ на фоне гипокалорийной диеты. Отмечалось значимое увеличение концентрации адипонектина крови ($9,81 \pm 4,1$ мкг/мл до и $10,7 \pm 5,1$ мкг/мл после, $p<0,05$) и снижение уровня инсулина крови ($p<0,001$), что подтверждает факт улучшения метаболических показателей на фоне снижения МТ.

В работе Leichman J.G. и соавт. исследовались уровни инсулина, лептина и адипонектина у женщин ($n=22$, возраст $44,0 \pm 2,1$ лет, ИМТ $46,8 \pm 1,4$ кг/м²) после бариатрических операций [35]. Через 3 мес отмечалось значимое снижение уровня лептина (с $57,8 \pm 6,7$ до $28,0 \pm 3,7$ нг/мл, $p<0,001$) и корреляция его динамики со снижением МТ ($r=0,47$, $p=0,037$). Но при этом уровень адипонектина значимо не изменился. Также отмечалось значимое снижение уровня инсулина крови (с $22,5 \pm 3,8$ до $12,6 \pm 1,9$ нмоль/мл, $p=0,005$).

Единичные работы посвящены изучению взаимосвязей динамики структурно-функциональных показателей миокарда и уровней инсулина, лептина и адипонектина на фоне снижения МТ. В упомянутой ранее работе Perego L. и соавт. у пациентов с более высоким уровнем лептина крови через год после бариатрических операций отмечалось более выраженное снижение ММЛЖ ($p<0,01$) [20].

Таким образом, результаты преобладающего количества работ говорят о положительных связях гиперинсулинемии и гиперлептинемии с массой и индексом ММЛЖ. Инсулинорезистентность может выступать независимым предиктором субклинической диастолической дисфункции. Вклад адипонектина в развитие сердечно-сосудистых заболеваний широко обсуждается: многие авторы получали результаты, указывающие на пользу его протективного действия на миокард. При похудении наблюдается снижение уровней инсулина и лептина крови, однако снижение уровня лептина, по данным отдельных авторов, происходило при уменьшении массы тела на величину, превышающую 7% от исходной. Результаты обследования уровня адипонектина у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела остаются противоречивыми: одни авторы получали увеличение концентрации данного белка в крови, другие отмечали отсутствие динамики.

- World Health Organization http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight/atlas.html
- Messerli FH. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Archives of Internal Medicine*. 1987;147(10):1725–8. PMID:2444173 doi:10.1001/archinte.147.10.1725
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecchi E, Di Mario U, et al. Influence of Excess Fat on Cardiac Morphology and Function: Study in Uncomplicated Obesity. *Obesity Research*. 2002;10(8):767–73. doi:10.1038/oby.2002.104
- Philip-Couderc P. Uncomplicated human obesity is associated with a specific cardiac transcriptome: involvement of the Wnt pathway. *The FASEB Journal*. 2004. doi:10.1096/fj.03-1242fje
- Lugo M, Putong PB. Metaplasia. An overview. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(3):185–9. PMID:6546503
- Unger RH. Lipotoxic Diseases. *Annual Review of Medicine*. 2002;53(1):319–36. PMID:11818477 doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104057
- Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a road-map to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(6):345–52. doi:10.1016/j.tem.2010.01.009
- Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation*. 1993;88(4):1431–6. doi:10.1161/01.CIR.88.4.1431
- Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *American Heart Journal*. 1999;138(1):122–7. doi:10.1016/S0002-8703(99)70256-5
- Sharp SD, Williams RR. Fasting Insulin and Left Ventricular Mass in Hypertensives and Normotensive Controls. *Cardiology*. 1992;81(4–5):207–12. doi:10.1159/000175806
- Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, et al. Circulating Insulin and Insulin Growth Factor-1 Are Independent Determinants of Left Ventricular Mass and Geometry in Essential Hypertension. *Circulation*. 1999;100(17):1802–7. doi:10.1161/01.CIR.100.17.1802
- Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, O'Grady MJ, Lee ET, et al. Associations of Insulin Levels With Left Ventricular Structure and Function in American Indians : The Strong Heart Study. *Diabetes*. 2002;51(5):1543–7. doi:10.2337/diabetes.51.5.1543
- Galvan AQ, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Cini G, et al. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia : No Independent Relation to Left Ventricular Mass in Humans. *Circulation*. 2000;102(18):2233–8. doi:10.1161/01.CIR.102.18.2233
- Malmqvist K, Isaksson H, Östergren J, Kahan T. Left ventricular mass is not related to insulin sensitivity in never-treated primary hypertension. *Journal of Hypertension*. 2001;19(2):311–7. doi:10.1097/00004872-200102000-00019
- Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Byrne J, Clarke K, Neubauer S, et al. Determinants of left ventricular mass in obesity; a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11(1):9. doi:10.1186/1532-429X-11-9
- Muscerli E, Camastra S, Kozakova M et al. Insulin resistance is an independent predictor of early diastolic myocardial dysfunction in uncomplicated obesity. *International journal of obesity, abstracts supplement*, 2008; S133.
- Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, et al. Differential Cardiac Effects of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor1 in the Rat: A Combined In Vivo and In Vitro Evaluation. *Circulation*. 1996;93(4):800–9. doi:10.1161/01.CIR.93.4.800
- Epstein FH, Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities – The Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal System. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(6):374–82. doi:10.1056/NEJM199602083340607
- Pladevall M, Williams K, Guyer H, Sadurní J, Falces C, Ribes A, et al. The association between leptin and left ventricular hypertrophy. *Journal of Hypertension*. 2003;21(8):1467–73. doi:10.1097/00004872-200308000-00009
- Perego L, Pizzocri P, Corradi D, Maisano F, Paganelli M, Fiorina P, et al. Circulating Leptin Correlates with Left Ventricular Mass in Morbid (Grade III) Obesity before and after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery: A Potential Role for Leptin in Mediating Human Left Ventricular Hypertrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):4087–93. doi:10.1210/jc.2004-1963
- Barouch LA. Disruption of Leptin Signaling Contributes to Cardiac Hypertrophy Independently of Body Weight in Mice. *Circulation*. 2003;108(6):754–9. doi:10.1161/01.CIR.0000083716.82622.FD
- Raju SVY, Zheng M, Schuleri KH, Phan AC, Bedja D, Saraiva RM, et al. Activation of the cardiac ciliary neurotrophic factor receptor reverses left ventricular hypertrophy in leptin-deficient and leptin-resistant obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(11):4222–7. doi:10.1073/pnas.0510460103
- Schwartz MW, Woods SC, Porte DJr et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661–671.
- Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and Cardiorespiratory Actions of Leptin. *Hypertension*. 1997;30(3):619–23. doi:10.1161/01.HYP.30.3.619
- Rajapurohitam V. The Obesity-Associated Peptide Leptin Induces Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes. *Circulation Research*. 2003;93(4):277–9. doi:10.1161/01.RES.0000089255.37804.72
- Xu FP. Leptin Induces Hypertrophy via Endothelin-1-Reactive Oxygen Species Pathway in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Circulation*. 2004;110(10):1269–75. doi:10.1161/01.CIR.0000140766.52771.6D
- Tajmir P, Ceddia RB, Li R-K, Coe IR, Sweeney G. Leptin Increases Cardiomyocyte Hyperplasia via Extracellular Signal-Regulated Kinase- and Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent Signaling Pathways. *Endocrinology*. 2004;145(4):1550–5. doi:10.1210/en.2003-1128
- Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*. 2005;11(10):1096–103. doi:10.1038/nm1295
- Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obesity Reviews*. 2007;8(1):35–9. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00257.x
- Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A et al. Adiponectin and pro-inflammatory stimuli. *International journal of obesity, abstracts supplement*. 2008. S121.
- Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geisthovel F, von zur Muhlen A, Brabant G. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *European Journal of Endocrinology*. 1996;135(6):659–62. doi:10.1530/eje.0.1350659
- Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(12):4406–13. doi:10.1210/jcem.81.12.8954050
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(17):1597–604. doi:10.1056/NEJMoa1105816
- Nasser E, Hosseini M, Dorosti MA et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins in obese women. *International journal of obesity, abstracts supplement*. 2008. S108.
- Leichman JG, Aguilar D, King TM, Mehta S, Majka C, Scarborough T, et al. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics, and left ventricular geometry 3 months after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2006;2(6):592–9. doi:10.1016/j.soard.2006.09.005

Постоева Анна Викторовна

ассистент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи,
Северный государственный медицинский университет
E-mail: ann-primak@yandex.ru

Дворяшина Ирина Владимировна

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой
медицинской помощи, Северный государственный медицинский университет
E-mail:dvoryashinva@yandex.ru