

В. Л. Лобашова

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА, СООТНОШЕНИЯ ЛЕПТИН/АДИПОНЕКТИН У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА БОЛЕЕ 25 кг/м²

ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»

В статье представлены результаты собственных исследований по оценке особенностей содержания лептина, адипонектина и соотношения лептин/адипонектин (СЛА) у пациентов сахарным диабетом (СД) 2-го типа и индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м². Обследованы 141 пациент с СД 2-го типа и 30 человек группы сравнения. У пациентов с СД 2-го типа установлено снижение уровня адипонектина ($U = 1621,5$; $p = 0,045$) и повышение СЛА ($U = 1589,0$; $p = 0,032$) по сравнению с лицами с избыточной массой тела и ожирением без нарушений углеводного обмена. Выявлены различия в уровнях лептина, адипонектина и СЛА у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от пола. Установлены достоверно более высокие значения уровней лептина ($U = 739,5$; $p < 0,001$), адипонектина ($U = 1104,5$; $p = 0,001$) и СЛА ($U = 1298,0$; $p = 0,028$) у женщин с СД 2-го типа по сравнению с мужчинами. Пациенты с риском отклонений пищевого поведения (рОПП) имели достоверно более высокий показатель СЛА ($U = 1841,0$; $p = 0,007$) по сравнению с пациентами с СД 2-го типа без рОПП. Данное повышение СЛА выявлено в подгруппе пациентов с рОПП, получающих инсулинотерапию.

Ключевые слова: лептин, адипонектин, соотношение лептин/адипонектин, сахарный диабет 2-го типа, риск отклонений пищевого поведения.

V. L. Lobashova

THE EVALUATION OF LEVELS LEPTIN, ADIPONECTIN, LEPTIN/ADIPONECTIN RATIO IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND BODY MASS INDEX > 25 kg/m²

The paper represents the results of personal research describing the evaluation of levels leptin, adiponectin, leptin/adiponectin ratio (LAR) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and body mass index (BMI) > 25 kg/m². 141 patients with type 2 DM and 30 patients of the comparison were examined. Patients with type 2 diabetes mellitus had statistically lower adiponectin level ($U = 1621,5$; $p = 0,045$) and higher LAR ($U = 1589,0$; $p = 0,032$) in comparison with patients with overweight and obesity and without type 2 DM. Gender differences in leptin, adiponectin content and LAR in patients with type 2 DM were revealed. Significantly higher values of leptin ($U = 739,5$; $p < 0,001$), adiponectin ($U = 1104,5$; $p = 0,001$) and LAR ($U = 1298,0$; $p = 0,028$) levels in women with type 2 DM were established compared to men. Patients with type 2 DM and risk of disordered eating (rED) had significantly higher LAR ($U = 1841,0$; $p = 0,007$). This increase in LAR was revealed in a subgroup of patients with rED receiving insulin therapy.

Key words: leptin, adiponectin, leptin/adiponectin ratio, type 2 diabetes mellitus, risk of disordered eating.

В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, играющий важную роль в регуляции энергетического баланса и гомеостаза всего организма. Обладая ауто-, пара- и эндокринной функцией, адипоциты секретируют большое количество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровнях. К наиболее изученным адипокинам

относятся: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), висфатин, апелин, оментин, факторы комплемента, ингибитор активатора плазминогена-1.

Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи между дисбалансом адипоцитокинов и отклонениями пищевого поведения. Научный интерес представляет изучение роли адипокинов

в регуляции пищевого поведения у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и ассоциированными с ним состояниями.

Цель исследования заключалась в выявлении особенностей содержания лептина, адипонектина и САА у пациентов с СД 2-го типа, ИМТ > 25кг/м² и оценке их возможной взаимосвязи с рОПП.

Материалы и методы. Клиническое одномоментное исследование по оценке уровней лептина и адипонектина, САА у пациентов с СД 2-го типа и ИМТ > 25кг/м² проведено на базе ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения».

Критерии включения. Основная группа – пациенты с СД 2-го типа от 45 до 75 лет с ИМТ > 25 кг/м². Группа сравнения – сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ лица без СД. Критерии исключения: стойкие необратимые выраженные и резко выраженные нарушения функций внутренних органов и систем организма; выраженные стадии хронических осложнений диабета (синдром диабетической стопы, хроническая болезнь почек IV–V стадий; пролиферативная ретинопатия); установленный сопутствующий диагноз психиатрического заболевания; отказ от участия в исследовании (отсутствие информированного согласия пациента).

У всех пациентов с СД 2-го типа и лиц группы сравнения проведено комплексное обследование, включающее анкетирование, направленное на оценку рОПП, антропометрию, проведение биохимического анализа крови, оценку показателей

гликированного гемоглобина (HbA1c), определение уровней лептина и адипонектина.

Изучение рОПП проводилась на основании опросников самооценки: опросник пищевого поведения – 26 и опросник пищевого поведения при сахарном диабете – сокращенная версия (ОППСД-С, DEPS-R). Определение уровня лептина и адипонектина проводилось на иммуноферментном анализаторе BRIO производства компании Seac (Италия) наборами реагентов: Leptin ELISA (DEE007), Demeditec Diagnostics, Германия и Adiponectin (human) ELISA KIT (КНР0041) «Bender-MedSystems, Австрия. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ Excel for Windows, Statistica 10.0 «StatSoftInc».

Результаты. В исследование включен 141 пациент с СД 2-го типа и 30 человек группы сравнения. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Обследуемые лица были сопоставимы по возрасту ($U = 1675,5; p = 0,074$), полу ($\chi^2 = 0,01; p = 0,939$), ИМТ ($U = 1771,5; p = 0,065$) и отличались показателями гликемии ($U = 400,5; p < 0,001$) и HbA1c ($U = 143,5; p < 0,001$).

Оценка содержания лептина, адипонектина и САА у пациентов с СД 2-го типа и группы сравнения. Полученные результаты оценки уровней лептина, адипонектина и САА у пациентов с СД 2-го типа и ИМТ > 25кг/м² и группы сравнения представлены в таблице 2.

Выявлено достоверно более низкое значение уровня адипонектина в группе пациентов

Таблица 1. Клинико-лабораторные параметры пациентов с СД 2-го типа и группы сравнения

Параметр	Пациенты с СД 2-го типа, n = 141	Группа сравнения, n = 30	Статистическая значимость различий
Возраст, лет, Ме [LQ–UQ]	62(59–68)	59(57–65)	$U = 1675,5; p = 0,074$
Пол, абс (%)			
мужской	32 (22,7)	7(23,3)	$\chi^2 = 0,01; p = 0,939$
женский	109(77,3)	23(76,7)	
Рост, м, Ме [LQ–UQ]	1,64(1,58–1,70)	1,66(1,63–1,70)	$U = 1771,5; p = 0,163$
Масса тела, кг, Ме [LQ–UQ]	87,0(77,0–102,0)	85,0 (78,0–95,0)	$U = 1910,0; p = 0,406$
ИМТ, кг/м ² , Ме [LQ–UQ]	32,2(29,0–35,7)	31,1(27,8–33,6)	$U = 1660,5; p = 0,065$
Гликемия, ммоль/л, Ме [LQ–UQ]	7,94(6,44–10,94)	5,44(4,90–5,75)	$U = 400,5; p < 0,001$
HbA1c, %, Ме [LQ–UQ]	7,68(6,70–9,10)	5,74(5,62–5,93)	$U = 143,5; p < 0,001$

Таблица 2. Значения уровней адипонектина, лептина и САА в исследуемых группах

Параметр	Пациенты с СД 2-го типа, n = 141	Группа сравнения, n = 30	Статистическая значимость различий
Адипонектин, нг/мл, Ме [LQ–UQ]	2,27(1,63–4,66)	3,63(2,26–6,75)	$U = 1621,5; p = 0,045$
Лептин, нг/мл, Ме [LQ–UQ]	26,03(15,27–43,67)	21,20(11,51–35,58)	$U = 1765,0; p = 0,155$
САА, Ме [LQ–UQ]	9,10(4,48–15,32)	4,86(2,82–13,03)	$U = 1589,0; p = 0,032$

с СД 2-го типа 2,27(1,63–4,66) нг/мл, чем в группе сравнения 3,63(2,26–6,75) нг/мл, $U = 1621,5$; $p = 0,045$. Аналогичные данные, свидетельствующие о снижении уровня адипонектина у пациентов с СД 2-го типа, получены другими авторами. По результатам исследования С. А. Савельевой и соавт. зарегистрировано снижение секреции адипонектина у 89 % обследованных пациентов с СД 2-го типа [1]. Одномоментное сравнительное исследование содержания адипонектина у 76 пациентов с СД 2-го типа, 73 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и 38 практически здоровых лиц, проведенное Е. Ф. Скудаевой и соавт., выявило достоверное снижение уровня адипонектина у пациентов с СД 2-типа ($9,27 + 0,34$ мкг/мл) по сравнению с пациентами с НТГ ($10,83 + 0,30$ мкг/мл), $p < 0,01$ и контрольной группой ($11,92 + 0,21$ мкг/мл), $p < 0,001$ [2].

Статистически значимых различий в содержании лептина между пациентами с СД 2-го типа и пациентами группы сравнения выявлено не было ($U = 1765,0$; $p = 0,155$).

В ходе исследования содержания адипокинов в качестве фактора риска развития СД 2-го типа, В. Thorand и соавт. предложили использовать показатель СЛА (leptin/adiponectin ratio, LAR) [3]. Проведенное исследование N. Oda и соавт. по изучению содержания лептина, адипонектина и СЛА у 139 пациентов с СД 2-го типа в ходе эугликемического гиперинсулинемического клэмп, признанного «золотым стандартом» оценки инсулинорезистентности (ИР), установило, что СЛА имеет наиболее тесную корреляцию со скоростью введения глюкозы в равновесном состоянии ($r = 0,26$, $p = 0,0034$) по сравнению с лептином ($r = 0,144$, $p = 0,03$) и адипонектином ($r = 0,023$, $p = 0,41$), что подтверждает возможность использования СЛА с целью оценки ИР у пациентов с СД 2-го типа [4].

В проведенном нами исследовании выявлено достоверное повышение СЛА у пациентов основной группы 9,10(4,48–15,32) по сравнению

с группой сравнения 4,86(2,82–13,03), $U = 1589,0$; $p = 0,032$. Сопоставимые результаты получены G. Frühbeck и соавт., изучавших роль СЛА в качестве биомаркера системного воспаления, характерного для метаболического синдрома [5], а также N. Satoh и соавт., оценивающих показатель СЛА как фактор риска развития атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа [6].

Таким образом, у пациентов с СД 2-типа и группы сравнения выявлено снижение уровня адипонектина у пациентов с СД 2-го типа и ИМТ $> 25\text{кг/м}^2$ ($U = 1621,5$; $p = 0,045$) и повышение СЛА ($U = 1589,0$; $p = 0,032$) по сравнению с лицами с избыточной массой тела и ожирением без нарушений углеводного обмена.

Содержание лептина, адипонектина и СЛА в зависимости от пола. Результаты оценки содержания лептина, адипонектина и СЛА у пациентов с СД 2-го типа и группы сравнения в зависимости от пола представлены в таблице 3.

Установлены достоверно более высокие уровни лептина у женщин, как в группе пациентов с СД 2-го типа 30,54(18,33–46,13) vs 13,79(9,40–22,01), $U = 739,5$; $p < 0,001$, так и в группе сравнения 27,16(17,57–36,65) vs 11,51(6,06–17,60), $U = 33,0$; $p = 0,021$. Уровни адипонектина и СЛА у женщин также имели более высокие значения по сравнению с мужчинами в подгруппе пациентов с СД 2-го типа ($U = 1104,5$; $p = 0,001$ и $U = 1298,0$; $p = 0,028$).

Подобные результаты получены А. Н. Фарман и соавт. при изучении содержания лептина у пациентов с СД 2-го типа [7]. Повышение концентрации адипонектина было выявлено R. A. Ohman-Hanson при изучении половых и этнических особенностей содержания адипонектина у детей и взрослых [8]. Повышение СЛА у женщин с ожирением и избыточной массой тела описано K. Selthofer-Relatić и соавт. [9].

Таким образом, установлены достоверно более высокие значения уровней лептина у лиц

Таблица 3. Содержание лептина, адипонектина и СЛА в зависимости от пола

Параметр	Пациенты с СД 2 типа		Статистическая значимость различий	Группа сравнения		Статистическая значимость различий
	женщины, n = 109	мужчины, n = 32		женщины, n = 23	мужчины, n = 7	
Лептин, нг/мл Me [LQ–UQ]	30,54 (18,33–46,13)	13,79 (9,40–22,01)	$U = 739,5$; $p < 0,001$	27,16 (17,57–36,65)	11,51 (6,06–17,60)	$U = 33,0$; $p = 0,021$
Адипонектин, нг/мл Me [LQ–UQ]	3,25 (1,93–5,03)	1,69 (1,34–3,10)	$U = 1104,5$; $p = 0,001$	5,70 (2,24–8,11)	3,30 (2,26–3,93)	$U = 59,0$; $p = 0,303$
СЛА, Me [LQ–UQ]	9,71 (4,76–18,29)	7,14 (3,44–11,16)	$U = 1298,0$; $p = 0,028$	7,84 (2,81–15,13)	3,25 (2,71–5,33)	$U = 52,0$; $p = 0,169$

Таблица 4. Значение адипонектина, лептина и СЛА у пациентов с СД 2-го типа с учетом получаемой терапии

Параметр	Пациенты с СД 2-го типа, инсулин+, n = 83	Пациенты с СД 2-го типа, инсулин-, n = 58	Статистическая значимость различий
Адипонектин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	2,69(1,69–4,44)	3,18(1,60–4,90)	U = 2383,0; p = 0,921
Лептин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	27,80(16,50–42,67)	21,64(14,55–47,55)	U = 2389,5; p = 0,943
СЛА, Ме [LQ-UQ]	9,03(3,89–14,43)	9,12(5,21–16,42)	U = 2325,0; p = 0,732

женского пола как в подгруппе пациентов с СД 2-го типа (U = 739,5; p < 0,001), так и в группе сравнения (U = 33,0; p = 0,021). В подгруппе пациентов с СД 2-го типа выявлены более высокие показатели адипонектина (U = 1104,5; p = 0,001) и СЛА (U = 1298,0; p = 0,028) у женщин по сравнению с мужчинами.

Анализ содержания адипокинов и СЛА с учетом получаемой сахароснижающей терапии. Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии взаимодействий сигнальных путей адипокинов и инсулина, ассоциированных с модификацией метаболических эффектов инсулина. Проведен анализ содержания адипокинов у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии – наличия или отсутствия экзогенного введения инсулина (таблица 4).

Статистически значимых различий в плазменных уровнях лептина, адипонектина и СЛА между группами пациентов с СД 2-го типа, получающих комбинированное лечение с инсулином и пациентами, получающими пероральные сахароснижающие ЛС, выявлено не было. P. Olczyk и соавт., в ходе проспективного исследования концентрации лептина, растворимых рецепторов лептина и адипонектина у пациентов с СД 2-го типа до лечения инсулином и спустя 6 месяцев после начала инсулинотерапии, установили, что применяемая сахароснижающая терапия в комбинации с инсулином длительного действия вызвала значимое увеличение концентрации молекулы растворимого рецептора лептина в плазме, в то время как уровень лептина значимо не изменился. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что применяемое лечение потенциально влияет на концентрацию плазменных рецепторов лептина [10].

Анализ содержания адипокинов и СЛА в зависимости от рОПП. Отклонения пищевого поведения – группа расстройств, характеризующихся стойкими поведенческими нарушениями, сопряженными с приемами пищи и способствующими формированию проблем с физическим здоровьем. С целью оценки возможной связи рОПП с концентрацией лептина, адипонектина и СЛА пациенты с СД 2-го типа по результатам опросников самооценки были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по возрасту (U = 2081,5; p = 0,096), полу ($\chi^2 = 2,44$; p = 0,118), длительности СД (U = 2268,0; p = 0,537) и получаемой терапии ($\chi^2 < 0,001$; p = 0,943). Результаты исследования представлены в таблице 5.

Установлено, что пациенты с СД 2-го типа и рОПП имели достоверно более высокий показатель СЛА по сравнению с пациентами без рОПП 11,45(6,51–19,06) vs 7,48(3,48–13,73); U = 1841,0; p = 0,007.

Для детальной оценки возможной связи рОПП и СЛА проведен попарный сравнительный анализ содержания адипокинов с учетом получаемой сахароснижающей терапии и пола (таблицы 6 и 7).

Как видно из результатов анализа, в подгруппе лиц, получающих инсулинотерапию, уровень лептина и СЛА был достоверно выше у пациентов с СД 2-го типа и рОПП, по сравнению с пациентами без рОПП (U = 624,0; p = 0,031 и U = 569,0; p = 0,007). В подгруппе пациентов, получающих пероральные сахароснижающие ЛС, статистически значимых различий в уровнях лептина, адипонектина и СЛА выявлено не было. Результаты анализа уровней адипокинов и СЛА с учетом пола подтвердили отсутствие различий в содержании лептина, адипонектина, СЛА у мужчин и женщин в зависимости от рОПП.

Таблица 5. Содержание лептина, адипонектина, СЛА в зависимости от рОПП

Параметр	Пациенты с СД 2 типа и рОПП, n = 70	Пациенты с СД 2 типа без рОПП, n = 71	Статистическая значимость различий
Лептин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	28,51(18,45–45,35)	21,44(13,07–40,39)	U = 2060,0; p = 0,080
Адипонектин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	2,42(1,60–4,18)	3,38(1,70–5,03)	U = 2170,5; p = 0,195
СЛА, Ме [LQ-UQ]	11,45(6,51–19,06)	7,48(3,48–13,73)	U = 1841,0; p = 0,007

Таблица 6. Содержание адипокинов и СЛА в зависимости от рОПП и получаемой терапии

Признак	рОПП+, инсулин+, n = 41	рОПП-, инсулин+, n = 42	Статистическая значимость различий	рОПП+, инсулин-, n = 29	рОПП-, инсулин-, n = 29	Статистическая значимость различий
Адипонектин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	2,53 (1,63–3,84)	3,32 (1,70–5,22)	U = 763,5; p = 0,376	2,29 (1,60–4,33)	3,38 (1,92–5,03)	U = 365,0; p = 0,392
Лептин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	30,47 (20,84–44,97)	21,97 (11,08–38,93)	U = 624,0; p = 0,031	21,81 (14,93–46,22)	21,44 (14,34–48,88)	U = 408,5; p = 0,858
СЛА, Ме [LQ-UQ]	12,42 (6,73–18,29)	5,52 (3,42–12,52)	U = 569,0; p = 0,007	9,49 (5,85–19,06)	8,26 (3,94–15,32)	U = 362,0; p = 0,367

Таблица 7. Содержание адипокинов и СЛА у женщин и мужчин в зависимости от рОПП

Признак	рОПП+, женщины, n = 58	рОПП-, женщины, n = 51	Статистическая значимость различий	рОПП+, мужчины, n = 12	рОПП-, мужчины, n = 20	Статистическая значимость различий
Лептин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	32,30 (21,20–46,13)	27,90 (15,76–47,55)	U = 1265,0; p = 0,194	14,72 (9,86–22,61)	12,65 (8,83–22,01)	U = 112,0; p = 0,770
Адипонектин, нг/мл, Ме [LQ-UQ]	2,64 (1,84–4,44)	3,76 (1,99–5,34)	U = 1284,5; p = 0,238	1,50 (1,24–1,83)	1,81 (1,45–4,37)	U = 73,5; p = 0,073
СЛА, Ме [LQ-UQ]	12,25 (6,51–19,22)	7,87 (3,79–15,32)	U = 1164,0; p = 0,056	9,05 (6,24–11,82)	5,33 (2,97–10,74)	U = 81,0; p = 0,133

Таким образом, у пациентов с СД 2-го типа и рОПП установлен достоверно более высокий показатель СЛА 11,45(6,51–19,06) vs 7,48(3,48–13,73); U = 1841,0; p = 0,007 по сравнению с пациентами без рОПП. Кроме того, данное повышение СЛА выявлено в подгруппе пациентов с рОПП, получающих инсулинотерапию (U = 569,0; p = 0,007).

У пациентов с СД 2-го типа и ИМТ > 25кг/м² установлено снижение уровня адипонектина (U = 1621,5; p = 0,045) и повышение соотношения лептин/адипонектин (U = 1589,0; p = 0,032) по сравнению с лицами с избыточной массой тела и ожирением без нарушений углеводного обмена. Установлены достоверно более высокие значения уровней лептина (U = 739,5; p < 0,001), адипонектина (U = 1104,5; p = 0,001) и СЛА (U = 1298,0; p = 0,028) у женщин с СД 2-го типа по сравнению с мужчинами. Пациенты с рОПП имели более высокий показатель СЛА 11,45(6,51–19,06) vs 7,48(3,48–13,73); U = 1841,0; p = 0,007 по сравнению с пациентами с СД 2-го типа без рОПП. Данное повышение СЛА выявлено в подгруппе пациентов с рОПП, получающих инсулинотерапию (U = 569,0; p = 0,007).

Литература

1. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / С. А. Савельева [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 45–50.
2. Скудаева, Е. Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степе-

ню нарушений углеводного обмена / Е. С. Скудаева, А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.

3. Associations between leptin and the leptin / adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA / KORA Augsburg study / B. Thorand [et al.] // Diabetic medicine. – 2010. – Vol. 27.

4. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance / N. Oda [et al.] // Metabolism. – 2008. – № 57. – P. 268–273.

5. Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation / G. Frühbeck [et al.] // Nutrients. – 2019. – № 11(2). – P. 454.

6. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients / N. Satoh [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – № 27(10). – P. 2488–2490.

7. Фарман, А. Н. Влияние гиперлептинемии на развитие отдельных компонентов метаболического синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / А. Н. Фарман, А. А. Новожилова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5441>. – Дата доступа: 08.07.2019.

8. Ethnic and Sex Differences in Adiponectin: From Childhood to Adulthood / R. A. Ohman-Hanson [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – № 101(12). – P. 4808–4815.

9. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences / K. Selthofer-Relatić [et al.] // Diab Vasc Dis Res. – 2018. – № 15(3). – P. 260–262.

10. Adiponectin, leptin, and leptin receptor in obese patients with type 2 diabetes treated with insulin detemir / P. Olczyk [et al.] // Molecules. – 2017. – № 22(8).

Поступила 25.06.2019 г.