

STATUT EN VITAMINES A, E ET LÉPTINÉMIE CHEZ UN GROUPE D'OBÈSES DIABÉTIQUES NON INSULINO-DÉPENDANT

Fethi Ben Slama *, Amira Boujmil **, Imen Dekhil**, Abdelmajid Trimeche ***, Chakib Gaouar****, Mohamed Chiheb Ben Rayana ***, Noureddine Achour*, Béchir Zouari ****, Ahmed achour***, Omrane Bel Hadj**.

* *Institut National de la Santé Publique.*

** *Laboratoire de Biochimie et de Techno biologie - Faculté des Sciences de Tunis.*

*** *Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire.*

**** *Département de Médecine Préventive - Faculté de Médecine de Tunis.*

F.Ben Slama , A.Boujmil , I.Dekhil, A.Trimeche, C.Gaouar, M.Chiheb Ben Rayana, N.Achour, B.Zouari, A.Achour, O.Bel Hadj.

F.Ben Slama , A.Boujmil , I.Dekhil, A.Trimeche, C.Gaouar, M.Chiheb Ben Rayana, N.Achour, B.Zouari, A.Achour, O.Bel Hadj.

STATUT EN VITAMINES A, E ET LÉPTINÉMIE CHEZ
UN GROUPE D'OBÈSES DIABÉTIQUES NON INSULINO-
DÉPENDANT

VITAMINS A, E AND LEPTIN IN OBESE AND NON -INSULIN-
DEPENDENT DIABETES GROUP

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 - 172

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 - 172

R É S U M É

Introduction : Chez les obèses, il existe un déséquilibre entre les défenses antioxydants et les radicaux libres d'où l'installation d'un stress oxydatif, responsable du développement du diabète non insulino-dépendant. Nos objectifs sont tels que d'évaluer les taux sériques en vitamines A, E et en leptine, de trouver les liens qui peuvent exister auprès des obèses diabétiques entre ces vitamines et la leptine.

Méthodologie : On a dosé les taux en vitamines A, E et en leptine chez 30 sujets obèses diabétiques de type 2 dont 12 hommes et 18 femmes d'âge moyen (50,93 ± 6,13) ans ne portant pas de pathologies autres que le diabète et l'obésité comparés à 30 témoins qui leurs sont appariés selon l'âge et le sexe.

Résultats : Nous avons trouvé que les sujets obèses diabétiques ont un taux normale en antioxydants avec une diminution non significative du taux en vitamine E ajusté aux lipides (1,86 ± 0,38 contre 2,11 ± 0,74 ; p = 0,08). Une élévation significative du taux de la vitamine A existe chez les femmes obèses diabétiques par rapport aux femmes témoins (0,69 ± 0,16 contre 0,55 ± 0,15 ; p = 0,01). Une corrélation négative et significative existe entre la vitamine E et la leptine (r = - 0,452 ; p=0,01) et une corrélation négative mais non significative entre vitamine A et leptine (r = - 0,221 ; p > 0,05).

Conclusion : le taux de la vitamine A, est différent pour chaque sexe à part. La vitamine E pourrait avoir un contrôle négatif sur la sécrétion de la leptine.

S U M M A R Y

Introduction: At the obese ones, there is an imbalance between the free defenses antioxydants and radicals from where the installation of an oxydative

stress, responsible for the development of non-insulin-dependent diabetes. Our objectives was to evaluate the levels of vitamins A, E and of leptin, to search the link witch could exist between vitamins and leptin. Methodology : We proportioned the rates in vitamins A, E and in leptine at 30 obese subjects diabetic of type 2 including 12 men and 18 women of average age (50,93 ± 6,13) years not carrying pathologies other than the diabetes and obesity compared to 30 witnesses who theirs are paired according to the age and the sex..

Results : Our results chows that levels of antioxidants did not differ between the two groups but we find a non significant decrease in vitamin E/ (TC +TG) ratio (1,86 ± 0,38 VS 2,11 ± 0,74 ; p = 0,08) and significant increase of vitamin A level in women obese with non-insulin-diabetes mellitus compared with control group of women (0,69 ± 0,16 V.S 0,55 ± 0,15 ; p = 0,01). Moreover a negative and significative correlation between vitamin E and leptin (r = 0,452 ; p = 0,01), and a negative and no significative correlation between vitamin A and leptin (r = - 0,221 ; p > 0,05) were observed. Conclusion : the rate of vitamin A, is different for each sex with share. The vitamin E could have a negative control on the secretion of the leptin.

M O T S - C L É S

antioxydants, obésité- diabète de type 2, leptine

K E Y - W O R D S

antioxidants, obesity non insulin-dependent diabetes, leptin

L'obésité est devenue la plus fréquente des pathologies liées à la nutrition dans de nombreux pays sans exception des pays en voie de développement.

D'après les conclusions d'une réunion d'experts tenue en 1997 sous l'égide de l'OMS : « L'obésité est considérée comme un problème majeur de santé publique, puisqu'elle a remplacé les problèmes traditionnels de santé publique » (1).

En Tunisie, selon les données épidémiologiques les plus récentes elle touche 22,7 % des femmes et 6,7 % des hommes (2).

Parallèlement une augmentation inquiétante du diabète de type 2 est observée, pour 80 % à l'augmentation de l'obésité. Le risque de développement de diabète non insulino-dépendant augmente chez les sujets dont l'IMC est supérieur à 28 Kg/m² (3).

Chez les obèses, l'excès d'acides gras libérés par le tissu adipeux sera utilisé comme substrat et oxydé par les mitochondries, ces dernières vont libérer des particules d'oxygènes réactives (4). Ces particules réactives sont néfastes pour le fonctionnement cellulaire, la raison pour laquelle le corps développe un système de défense primaire grâce aux antioxydants alimentaires.

Chez les obèses le taux des antioxydants est faible, il existe un déséquilibre entre les défenses antioxydants et les radicaux libres d'où l'installation d'un stress oxydatif, qui serait responsable du développement du diabète non insulino-dépendant (5).

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré qu'une supplémentation en antioxydants diminue l'état de stress oxydatif et améliore la sensibilité à l'insuline (6, 7).

La Vitamine A a été connue depuis longtemps comme étant un piègeur de radicaux libres, cette propriété s'avère être plus efficace sous des conditions bien particulières (8).

La Vitamine E est l'antioxydant liposoluble le plus répondeur dans le plasma et les cellules des mammifères supérieurs (9). Une relation inverse existe entre le diabète non insulino-dépendant et la vitamine E, de nombreux travaux ont démontrés que l'administration pendant une période bien déterminée de vitamine E améliore la sensibilité à l'insuline et diminue le risque de développement de diabète de type 2 (10, 11). Chez les obèses, la leptinémie est élevée (12). Le diabète ne semble pas modifier la leptinémie chez les obèses bien que certaines études aient noté de légères différences (13, 14, 15).

Des études ont montré que la vitamine A et l' α -tocophérol exercent une influence sur la sécrétion de la leptine (16, 17).

Dans ce contexte, nous avons réalisé cette étude comparative afin d'évaluer les taux sériques en vitamines A et E et en leptine et de chercher l'existence d'une corrélation entre la leptine et les deux vitamines chez un groupe d'obèses diabétiques

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Population d'étude

Notre travail a touché une population de 30 sujets obèses diabétiques de type 2 dont 12 hommes et 18 femmes d'âge compris entre 39-62 ans et dont la moyenne est $35,53 \pm 6,13$ ans. L'IMC est compris entre 30-47 Kg/m² et en moyenne, il est de $35,53 \pm 4,87$ Kg/m². L'âge du diabète n'a pas dépassé 5 ans, ils sont non-fumeurs et ne présentant pas de pathologies

autres que le diabète et l'obésité. Ce groupe d'obèses diabétiques a été comparé avec 30 témoins qui leurs sont appariés selon l'âge et le sexe avec un IMC moyen de $21,31 \pm 2,4$ Kg/m². Aucun témoin ne suivait un régime spécial ou bénéficiait d'un supplément en vitamines A ou E.

Les mesures anthropométriques ont été réalisées au service C des maladies de nutrition et de diététique de l'institut national de nutrition et de technologie alimentaire.

Des échantillons sanguins ont été prélevés après un jeûne de 12 heures sur tubes secs. Le sérum a été séparé et conservé à (-80°C).

Nous avons dosé la glycémie et les lipides dans le sérum (cholestérol total, triglycérides), grâce aux techniques enzymatiques usuels « Backman autoanalysers ».

De même les vitamines A et E ont été dosées par chromatographie liquide haute performance selon le mode isocratique à polarité inversé de phase.

Le dosage de la leptine a été effectué par « Immunoradiometric assay » (IRMA) en utilisant « Human leptin IRMA Kit Catalog NDSL-23100 ».

ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les mesures ont été présentées sous forme de moyennes accompagnées d'écart type. Le coefficient de corrélation de spearman a été utilisé pour tester la liaison entre deux variables quantitatives. La comparaison des variables catégorielles a été réalisée grâce au test Khi-deux. Le seuil de significativité statistique pour notre étude est $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Le tableau 1 est une illustration des caractéristiques **Tableau 1** : Caractéristiques Métaboliques des deux groupes.

	Obèses Diabétiques	Témoins	P
Glycémie mmol/l	10,10 \pm 3,8	5,42 \pm 0,86	< 10 ⁻³
Cholestérol Total mmol/l	5,25 \pm 0,82	4,48 \pm 0,78	< 10 ⁻³
Triglycérides mmol/l	1,70 \pm 0,98	1,00 \pm 0,48	< 10 ⁻³
CT + TG	6,95 \pm 1,05	5,48 \pm 1,04	< 10 ⁻³

CT = Cholestérol Total

TG = Triglycérides.

métaboliques des 2 groupes, montrant que les obèses diabétiques ont significativement un taux élevé de la glycémie à jeun, du cholestérol total et des triglycérides au-dessus des valeurs normales.

On n'a pas remarqué de différence significative en antioxydants entre les deux groupes (tableau 2). Pour la vitamine E ajustée aux lipides, ce rapport est légèrement plus faible chez les obèses diabétiques et p est tangente vers la significativité ($1,83 \pm 0,38$) mg/l contre ($2,11 \pm 0,74$) mg/l ($p = 0,08$). La leptinémie est significativement plus élevée chez les obèses diabétiques par comparaison aux témoins ($21,53 \pm 2,78$ contre $11,83 \pm 6,61$

ng/ml ; $p < 10^{-3}$).

Tableau 2 : Valeurs Comparatives des Vitamines Antioxydants et de la Leptine entre les Deux Groupes.

	Obèses Diabétiques	Témoins	P
Vit E	12,53 ± 2,78	11,3 ± 2,87	0,10
Vit A	0,72 ± 0,17	0,63 ± 0,21	0,11
Vit E/(CT + TG)	1,83 ± 0,38	2,11 ± 0,74	0,08
Vit A/(CT + TG)	0,10 ± 0,02	0,12 ± 0,05	0,13
Leptine ng/ml	21,53 ± 2,78	11,83 ± 6,61	< 10 ⁻³

Vit E = Vitamine E mg/l

Vit A = Vitamine A mg/l

La leptinémie est supérieure chez les femmes par comparaison à celle chez les hommes. Ceci est vérifié aussi bien chez les obèses diabétiques (22,66 µg/l contre 16,43 µg/l ; $p = 0,02$) que chez les témoins (14,42 µg/l contre 7,98 µg/l ; $p = 0,002$). D'après le tableau 3 on remarque que l'étude de chaque sexe à part nous a conduit à remarquer que le taux de la vitamine A est significativement plus élevé chez les femmes obèses diabétiques par comparaison aux femmes témoins ($p = 0,01$). Du côté des hommes aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes.

La comparaison des taux de la vitamine E et la vitamine A par sexe, nous a permis de trouver que le taux de la vitamine E est plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes, la différence est statistiquement significative ($p = 0,01$)

Tableau 3 : Valeurs Comparatives de la Vitamine A en considérant chaque sexe à part.

	Vitamine A mg/l		P
	Obèses Diabétiques	Témoins	
Hommes	0,76 ± 0,19	0,75 ± 0,25	0,91
Femmes	0,69 ± 0,16	0,55 ± 0,15	0,01

Quant au taux de la vitamine A, il est significativement plus élevé chez les hommes témoins par rapport aux femmes témoins ($p = 6,10^{-4}$), chez le groupe d'obèses diabétiques la différence entre sexe existe mais elle est statistiquement non significative.

Tableau 4 : Valeurs des Seuils et des Odds Ratio chez les Obèses Diabétiques.

	Seuil	OR	P
Glycémie à Jeun (mmol/l)	5,5	32	< 10 ⁻³
Diabète (mmol/l)	7	5,8	< 10 ⁻³
Cholestérol Total (mmol/l)	5,2	4	0,02
Triglycérides (mmol/l)	1,70	6	9.10 ⁻³
Leptine (ng/ml)	15	15,2	< 10 ⁻³
CT + TG	6,2	8	< 10 ⁻³

CT = Cholestérol Total - **TG** = Triglycérides

Nos résultats ont aussi montré une corrélation significative entre vitamine E sérique et vitamine A ($r = 0,520$ et $p = 0,003$) chez les témoins. Chez le groupe d'obèses diabétiques il existe une corrélation négative et significative entre vitamine E et leptine ($r = -0,452$; $p = 0,01$). Alors que, celle entre vitamine A et leptine est négative et non significative ($r = -0,221$; $p > 0,05$).

Tableau 5 : Valeurs des Seuils et des Odds Ratio chez les Obèses Diabétiques.

	Obèses Diabétiques			Témoins		
	Hommes	Femmes	P	Hommes	Femmes	P
Vit E	13,99 ± 2,81	11,54 ± 2,35	0,01	12,86 ± 2,86	10,28 ± 2,44	0,01
Vit E/(CT)	2,57 ± 0,56	2,32 ± 0,56	0,23	2,74 ± 0,73	2,25 ± 0,49	0,03
Vit E/(CT + TG)	1,86 ± 0,29	1,81 ± 0,44	0,72	2,06 ± 0,4	1,9 ± 0,38	0,28
Vit A	0,76 ± 0,19	0,69 ± 0,16	0,31	0,75 ± 0,25	0,55 ± 0,15	0,0006
Vit A/(CT + TG)	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,47	0,14 ± 0,06	0,09 ± 0,03	0,35

Vit E = Vitamine E mg/l - **Vit A** = Vitamine A mg/l - **CT** = Cholestérol Total - **TG** = Triglycérides

Le tableau 5 montre les résultats d'une analyse multi variée qui nous a permis de déterminer le risque relatif d'exposition à la maladie (obésité associée au diabète type 2) que pourrait induire certains paramètres. Les Odds ratios (OR) représentant une bonne approximation de ce risque ont été calculés. Une cholestérolémie supérieure ou égale à 5,2 mmoles/l exposera 4 fois plus la personne à l'obésité et au diabète de type 2. Pour les seuils de la leptine et de la somme (CT+TG), ils ont été déterminés grâce à la courbe Roc (Receiver Operating Curves) présentée par la sensibilité en fonction de (1- spécificité). Ce seuil correspond à l'écart le plus élevé entre sensibilité et (1- spécificité).

Il ressort principalement de cette analyse que pour une leptinémie supérieure ou égale à 15µg/l il y a 15 fois plus de risque d'avoir une obésité accompagnée du diabète de type 2.

DISCUSSION

Le stress oxydatif qui se manifeste par un déséquilibre entre les radicaux libres et les défenses antioxydants, est considéré parmi les principaux facteurs responsables du développement de la résistance à l'insuline (18).

La thérapie se basant sur un supplément en antioxydants a montré l'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des individus à risque élevé du développement du diabète de type 2 (19).

La concentration en antioxydants est faible chez les obèses d'une part et chez les diabétiques d'autre part (6, 20). Pour notre population d'étude qui sont des sujets obèses diabétiques de type 2, nous n'avons pas constaté de différence significative du taux d'antioxydants liposolubles, vitamines A et E, par comparaison au groupe de contrôle. Cette observation ne supporte pas l'hypothèse qui est en faveur du rôle protecteur de

la vitamine E vis-à-vis du développement du diabète de type 2 chez des personnes obèses à risque élevé du développement du diabète (18, 19), ni celle qui met en reflet une association entre l'IMC et le taux en vitamine E (21, 22). Pour la vitamine E rapportée aux lipides on a remarqué que ce rapport est légèrement plus faible chez le groupe de malades, la différence est tangente vers la significativité ($p = 0,08$). Ce rapport a été trouvé faible pour une étude menée par Zwirska-Korezala sur des obèses (23).

Le taux en vitamine A n'est pas significativement différent entre les deux groupes ($p = 0,11$). Ce résultat est semblable à l'étude faite sur des diabétiques comportant des obèses (24) et celle sur des obèses seulement (25). L'étude de chaque sexe à part nous a permis de trouver et pour la première fois que le taux de la vitamine A est significativement plus élevé chez les femmes obèses diabétiques par comparaison aux femmes témoins ($p = 0,01$), ce qui n'a pas été le cas pour les hommes où la différence n'étant pas statistiquement significative ($p > 0,05$). Ce résultats ne concorde pas avec celui de Virtanen puisqu'il a trouvé que plus le degré d'obésité augmente plus le taux en rétinol diminue (26).

La différence de nos résultats pourrait être due entre autres à l'association obésité diabète type 2.

Le taux des antioxydants varie selon le sexe. En effet les moyennes en vitamine E sont significativement plus élevées chez les hommes par comparaison aux femmes ($p = 0,01$). Wallstrom et collaborateurs n'ont pas observé de différence de ce taux entre les deux sexes (27). Pour le groupe de témoins le taux en vitamine A est significativement plus élevé chez les hommes ($p = 6,10^{-4}$) ce qui concorde avec les résultats de Virtanen (26) et contredit ceux de Viroonedomphol (20). La différence du régime alimentaire pourrait être la cause.

La leptinémie de nos obèses diabétiques est significativement plus élevée que celle observée chez le groupe de témoins ($21,53 \pm 2,78$ contre $11,83 \pm 6,61$ ng/ml ; $p < 10^{-3}$), c'est ce qui confirme les résultats de Sinha qui pour un échantillon d'obèses diabétiques de type 2 a trouvé une leptinémie moyenne de $30,80$ µg/l contre $12,00$ µg/l chez les témoins ($p < 0,05$) (28).

L'hypothèse d'une résistance à l'insuline a été formulée pour expliquer ce taux élevé de leptine (25,29).

Une corrélation positive non significative ($r = 0,2$; $p = 0,28$) a été relevée entre le taux circulant de la leptine et l'indice de masse corporelle (IMC). Ce résultat supporte celui trouvé par Fisher qui a travaillé sur un échantillon formé de 21 obèses diabétiques de type 2 puisqu'il a trouvé une corrélation positive et significative ($r = 0,49$; $p = 0,02$) entre l'IMC et la leptine (14). Les taux circulants de la leptine reflètent ainsi la totalité de la masse adipeuse, ce qui explique que le niveau de leptine s'élève avec l'obésité.

La leptinémie est significativement supérieurs chez les femmes par comparaison a celle chez les hommes ($24,66$ µg /l contre $16,43$ µg /l ; $p = 0,02$) pour le groupe d'obèses diabétique. Ce résultat confirme celui de Tasaka Y (30).

Selon certains auteurs, cette différence relève d'un effet supresseur de la testostérone et des autres androgènes chez l'homme ; selon d'autres, elle est le résultat d'un effet stimulant des oestrogènes chez la femme (31, 32).

La leptinémie n'est pas modifiée par l'association obésité-

diabète ceci a été confirmé par les travaux de Kowalska I et collaborateurs (15).

Shimazu et al ont montré que le troglitazone, possédant une moitié-tocophérol, diminue la sécrétion de leptine chez des diabétiques de type 2 (33). Iserman et collaborateurs ont supposé que l'influence qu'exerce le troglitazone sur la sécrétion de la leptine serait dû à sa propriété d'antioxydant. Iserman a constaté que l'-tocophérol augmente la sécrétion de la leptine in vivo et in vitro chez des individus en bonne santé (16).

D'après la corrélation négative et significative qu'on a trouvée entre la vitamine E et la leptine, ($r = -0,45$; $p = 0,01$) on a émit l'hypothèse que la vitamine E pourrait avoir une influence sur la sécrétion de la leptine et ceci de façon indirecte, puisque une relation inverse a été observée entre l'insuline et le tocophérol (34) et a son tour l'insuline est un stimulateur de la sécrétion de la leptine (35).

Dans notre étude une relation inverse mais non significative a été observée entre la leptine et la vitamine A ($r = -0,22$; $p = 0,2$). Cette observation pourrait être un argument en faveur des études épidémiologiques qui ont démontré que chez des rongeurs (36) comme chez des humains (17) des métabolites de la vitamine A font diminuer la sécrétion de la leptine.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons trouvé que le taux de vitamines A et E ne varie pas entre obèses diabétiques et témoins. Mais une différence significative du taux de la vitamine A a été observée entre femmes obèses diabétiques et femmes témoins. Le taux en antioxydants et de la leptine varient significativement selon le sexe. La concentration de vitamine E est inversement et significativement corrélée à celle de la leptine. Le taux de la leptine varie selon le sexe, l'association obésité/diabète n'a pas modifié le taux de la leptine comparativement à l'obésité seule ou au diabète seul. Des antioxydants et des marqueurs de stress oxydatif doivent être pris en considération dans des études ultérieures plus approfondies auprès d'obèses comparés à des obèses diabétiques à et des témoins.

RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de Santé. – World Health Organisation. Obesity : preventing and mananging the global epidemic. Rapport of a WHO consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. (WHO/NUT/NCD/98. 1°:1998.
2. Colditz GA. ; Willett WC. ; Rotnitzky A. "et al". Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann. Inter. Med. 1995 ; 122 : 481-486.
3. Najet MOKTAR ; Jalila EL ATTI ; Rachida CHABIR "et al". Diet, Culture and obesity in Northern Africa. J. Nut. 2001 ; 131: 887S-892S.
4. Evans JL. ; Golofine ID. ; Maddux BA. "et al". Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and ,-cell dysfunction ? Diabetes. 2003 ; 52 : 1-8.
5. Mohel Y. ; Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress Biochem J.1999 ; 342: 481-496.
6. J.Manning P. ; Mesc M. ; Frac P. "et al". Effects of high-Dose Vitamin E on insulin Resistance and associated Parameters in

- Overweight subjects. *Diabetes Care*. 2004 ; 27 : 2166-2171.
7. Wu. JH. ; Ward NC ; Indrawan AB "et al". Effect of alpha-tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clin Chem*. 2007 ; 53 : 511-519.
 8. Luisa Tesoriere. ; Daniel D. ; Roberta RE. "et al". Antioxidants reaction of all-trans retinol in phospholipids bilayer, effects of oxygen partial pressure, radical fluxes and retinol concentration. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1997 ; 343 : 13-18.
 9. Chandan K. ; Sen Savita K. ; Sashwati R. Tocotrienols : Vitamin E Beyond Tocopherols . *Life Sci*. 2006 ; 78 : 2088-2098.
 10. Ble-Castillo JL. ; Carmona-Diaz E. ; Mendez JD. "et al". Effect of alpha-tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomed pharmacother*. 2005;59: 290 -295.
 11. Colak E. ; Majkic-Singh N. ; Stankovic S. "et al". Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med*. 2005 ; 37 : 613 - 620.
 12. Tungtrongchitr R. ; Pongpaew P. ; Phonrat B. "et al". Serum leptin and lipid profiles in Thai obese and overweight subjects .*Int J Vitam Nutr Res*. 2001;71: 74 -81.
 13. Buyukbese MA. ; Cetinkaya A. ; Kocabas R. "et al". Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2004;13 : 321-325.
 14. Fischer S. ; Hanefeld M. ; Haffner SM. "et al". Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol*. 2002; 39 : 105 - 110.
 15. Kowalska I. ; Straczkowski M. ; Kinalska I. Levels of leptin in plasma of patients with type 2 diabetes. *Pol Arch Med*. 1998 ; 99 : 470 - 476.
 16. Iserman B. ; Bierhaus A. -tocopherol induces leptin expression in healthy individuals and in vitro .*Diabetes Care*. 1999 ; 22 :1227-1228.
 17. Menendez.C. ; Lage M. ; Peino R. "et al". Retinoic acid and vitamin D3 powerfullt inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J. of Endocrino*. 2001; 170 : 425-431.
 18. Abahusain MA. ; Wright J. ; Dickerson JW. "et al". Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. *European Journal*. 1999; 53 : 630-635.
 19. Salonen JT. ; Nyyssonen K. ; Tom Pekka HM "et al". Increased risk of non-insulin dependant diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations : a four year follow up study un mean *BMJ*. 1995 ; 311: 1124-1127.
 20. Viroonedomphol D. ; Phonrat B. ; Vudhivai N. "et al". The relation between anthropometric measurements serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr*. 2003 ; 12 :73-79
 21. Krempf M. ; Ranganathan S. ; Ritz P. "et al". Plasma vitamin A and E in type 1 (insulin dependent) and type 2 (non-insulin dependent) adult diabetic patients. *Inter J. Vitam Nutr. Research*. 1991 ; 61: 38-42.
 22. Reitman A. ; Freidrich I. ; Ben-amotz A. "et al". Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *IMAJ*. 2002 ; 4 :590-593.
 23. Zwirska-Korezala K. ; Jagodzinska J. ; Wilkoszynski T. "et al". Plasma oxysterols and vitamin E concentration and lipid profile in morbidly obese women. *Pol.Arch.Med.Wewn*. 2001 ; 106 : 909 - 915 .24. Bascealdo CG. ; Wein E.E. ; Basu TK. Vitamin A (Retinol) status of first nation adults with non insulin-diabetes mellitus. *J. Am .Coll. Nutr*. 1997 ; 16 : 39-45 .
 25. Myara I. ; Alamowitch C. ; Michael O. "et al". Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in non diabetic normotensive patients. *Obesity. research* . 2003;11 : 112-120.
 26. Suvi M. ; Pietervan't V. ; Frans K. "et al". Predictors of adipose tissue carotenoid and retinol levels in Nine Countries. *Am. J. Epidemiol*. 1996 ;144 : 968 -979 .
 27. Wallstrom P. Serum c concentrations of , -carotene and -tocopherol are associated with diet , smoking and general and central adiposity. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001 ;73 : 777-785.
 28. Shina MK. ; Ohannesian JP. ; Heiman ML. "et al". Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest*. 1996 ; 97 : 1344 -1347.
 29. Minocei A. ; Savia G. ; Lucantoni R. "et al". Leptin plasma concentration are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Meta. Disord*. 2000 ; 24 :1139-1144.
 30. Tasaka Y. ; Yanagisawa K., Lwamoto Y. Human plasma letin in obese subjects and diabetics. *Endocr J*. 1997 ; 44 : 671-676.
 31. Hardie L. ; Trayhurn P. ; Abramovich D. "et al". Circulation leptin in women : a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 1997 ; 47 :101-106.
 32. Jockenhvel F. ; Blum WF. ; Vogel E. "et al". Tesstosterone substitution normalizes elevated leptin serum levels in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 1997 ; 82 : 2510 - 2513.
 33. Shimizu H. ; Tsuchiya T. ; Sato N. "et al". Troglitazone reduces plasma leptin concentrations but increase hunger in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1998 ;21: 1470-1474.
 34. Facchini FS. ; Humphreys MH. ; Do Nascimento CA. "et al". Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxydes, carotenoids and tocopherols .*Am J. Clin .Nutr*. 2000 ; 72 : 776 -779.
 35. Dagogo-Jack S. ; Fanelli C. ; Parmore D. "et al". Plasma leptin and insulin relation ships in obese and non-obese humans. *Diabetes.*, 1996 ; 45: 695-698 .
 36. Monica V.Kumar. ; Sunvold GD. ; Scarpace Ph.J. Dietary vitamin A supplementation in rats : suppression of leptin and induction of UCP1 mRNA .*The J of Lip research*. 2003; 40 : 824-829.