

УДК 616.379-008.64-092

М. Л. Кирилюк, д-р мед. наук, проф.,

О. Д. Гавловський

СУЧАСНІ КЛІНІКО-ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна,

ЗАТ «Миргородкурорт», Миргород, Україна

УДК 616.379-008.64-092

М. Л. Кирилюк, А. Д. Гавловский

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина,

ЗАО «Миргородкурорт», Миргород, Украина

В статье обсуждается роль инсулинорезистентности, лептина, различных липоцитокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Сделан вывод, что первично именно дисфункция α -клеток является ранней и важной причиной развития сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, патогенез.

UDC 616.379-008.64-092

М. Л. Kyrylyuk, O. D. Gavlovsky

MODERN CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine,

CJSC «Myrghorodkurort», Myrghorod, Ukraine

The article discusses the role of insulin-resistance, leptin, various lipocytokynes in the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. It is concluded that the primarily dysfunction of α -cells is an early and important cause of diabetes type 2.

Key words: diabetes mellitus type 2, pathogenesis.

Цукровий діабет є однією з найважливіших проблем сучасної клінічної ендокринології та медицини загалом, що зумовлено високою, постійно зростаючою розповсюдженістю захворювання та частим розвитком судинних і неврологічних ускладнень хвороби. Наразі саме цукровий діабет є основною причиною сліпоти, ниркової недостатності, частота ампутацій нижніх кінцівок у пацієнтів із діабетом у 10–15 разів перевищує таку у загальній популяції. Ризик інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет у 2–3 рази вищий, ніж у осіб аналогічного віку у загальній популяції, і 65–75 % пацієнтів із діабетом помирають внаслідок серцево-судинних катастроф [38].

Патогенез цукрового діабету 1 та 2 типів суттєво відрізняється один від одного. Цукровий діабет 1 типу є хронічним автоімунним захворюванням, асоційованим із порушенням толерантності до автоантигенів, яке супроводжується селективною деструкцією інсулінпродукуючих β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. Коли кількість зруйнованих α -клітин досягає критичного рівня, тобто 80–90 %, розвивається гіпоінсулінізм, внаслідок чого порушується гомеостаз глюкози та з'являються клінічні ознаки, характерні для цукрового діабету 1 типу. Нині доведено, що у патогенезі цукрового діабету 1 типу провідну роль відіграють різні види цитокінів: власне цитокини та їх субклас —

хемокіни, низькомолекулярні сполуки, що мають властивості хемоат-рактантів, які регулюють міграцію різних видів лейкоцитів у організмі. Вважають, що за цукрового діабету 1 типу хемокіни зумовлюють надходження антиген-залежних лімфоцитів і моноцитів із крові до осередку автоімунного процесу в острівцях Лангерганса, внаслідок чого лімфоцити та моноцити, що інфільтрують ці острівці, секретують низку прозапальних цитокінів, які провокують апоптоз і загибель α -клітин [4; 11].

Але більшість (90–95 % хворих) мають діабет 2 типу. На думку S. Efendic (професор відділення ендокринології і діабету Каролінської лікарні, Стокгольм, Швеція), цукровий діабет 2 типу є гетерогенним станом, який характеризується як порушенням секреції інсуліну, так і підвищенням інсулінорезистентності (ІР). Проте необхідно ще докладно встановити (незважаючи на проведення наукових досліджень протягом чотирьох десятиліть), який з цих факторів є первинною патофізіологічною причиною цукрового діабету 2 типу, а також з'ясувати внесок кожного фактора у розвиток захворювання. За фізіологічних умов секреція інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою є двофазною — з раннім піком у першій фазі, за якою настає тривала друга фаза. За даними досліджень, проведених у 60-х і 70-х рр. ХХ ст., встановлено, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу або порушеною толе-

рантністю до глюкози (ПТГ) відмічаються порушення секреції інсуліну, особливо в ранній фазі [10]. У подальших дослідженнях підтверджена наявність різноманітних порушень секреції інсуліну як у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [21; 23; 33], так і у пацієнтів з високим ризиком його розвитку [14; 31].

Інсулінорезистентність — несприйнятливність клітинних інсулінових рецепторів до дії інсуліну, що призводить до порушення його продукції (секреції) β -клітинами підшлункової залози, компенсаторної гіперінсулінемії та гіперглікемії [6]. Інсулін відповідає за стимуляцію утилізації глюкози тканинами. За умов ІР тканини не можуть адекватно відповідати на дію інсуліну. Щоб компенсувати резистентність клітинних рецепторів до інсуліну, підшлункова залоза секретує більшу кількість інсуліну. Це призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, що поступово зростає [37]. Фактором цукрового діабету 2 типу ІР вважали ще в 30-х рр. ХХ ст. Отримані дані про те, що ожиріння спричинює ІР, а також відкриття того факту, що у більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу виявляють ожиріння, підтверджували уявлення про те, що при даному патологічному стані повинна відмічатися деяка міра ІР [19].

Після істотних досягнень з вивчення інсулінових рецепторів та біології транспорту глюкози в 1980–1990 рр. минулого століття концепція інсулінорезистентності стала домінувати в наукових поглядах і дослідженнях. Протягом років, які передують маніфестації діабету, ІР є прихованою, спостерігається тільки м'яке та помірне збільшення рівня інсуліну. Тільки тоді, коли (за припущенням дослідження UKPDS) у цих пацієнтів уже вичерпано внутрішні резерви організму щодо компенсації ІР і функцію α -клітин зменшено приблизно на 50 %, у них виявляють цукровий діабет 2 типу.

Провідну роль у розвитку ІР відіграє ожиріння [27]. Велика кількість людей мають ожиріння початкового ступеня (усього до 30 %, а в США — понад 40 % усього населення). Зменшення маси сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну та знижує як рівень інсуліну в крові, так і глікемію. Відповідно до національних досліджень у США [16], кожен набутий кілограм маси тіла збільшує ризик маніфестації цукрового діабету 2 типу на 4,5–9 %.

Причини ІР можуть бути поділені на спадкові та набуті. Описано кілька мутацій гена, які стосуються функції рецептора інсуліну та можуть пояснити менше 5 % усіх випадків ІР. Домінуючими причинами (90 % випадків) ІР, пов'язаними з розвитком цукрового діабету 2 типу, є старіння, ожиріння, гіподинамія, вагітність. Вікове зменшення чутливості до інсуліну пов'язане з атрофією м'язів і збільшенням жирової маси. Одна третина населення з найбільшою резистентністю

до інсуліну становить групу підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, гіпертонічної хвороби, неалкогольного цирозу печінки, синдрому полікістозних яєчників і деяких форм раку [35]. Вважається, що надмірна маса є самостійним, незалежним від інших, негативним фактором розвитку хронічних захворювань, у патогенезі яких провідну роль відіграє резистентність до інсуліну, а зниження маси тіла є незмінним прийомом, що супроводжує тактику лікування таких хвороб. Цій точці зору, поза сумнівом, сприяло відкриття в 1994 р. лептину — гормону, що продукується адипоцитами [36].

У результаті десятирічних досліджень з'явилось розуміння ролі лептину як одного з регуляторів енергетичного балансу в організмі. Було показано, що хромосомні мутації в ділянці генів, які кодують експресію специфічних рецепторів до лептину, а також його синтез у адипоцитах, призводять до тяжкого ожиріння. Проте порушення, що пов'язані з недостатністю функції лептину, становлять лише малу частку патології. Основний патогенетичний механізм його впливу на вуглеводний обмін полягає в модифікації каскаду молекулярних перетворень, що супроводжують інсулін-опосередковане засвоєння глюкози. Було переконливо доведено, що підвищення концентрації лептину в біологічних середовищах призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів, що формування ІР залежить від рівня лептину в крові. У помірних концентраціях лептин здійснює сенсibiliзуючий вплив на інсулін-опосередковане засвоєння глюкози тканинами через центральні механізми регуляції обміну речовин та енергії в організмі. Підвищення концентрації лептину вище 37,7 нг/мл призводить до розвитку резистентності до інсуліну. У дуже високих концентраціях лептин уже втрачає свою роль регулятора вісцеральних функцій і харчової поведінки, що може бути зумовлено або генетично-детермінованою резистентністю периферичних рецепторів до лептину, або є наслідком негативного впливу тривалої гіперлептинемії [8].

Сьогодні є всі підстави вважати, що саме ліпоцитокіни відіграють одну з ключових ролей у патогенезі цукрового діабету 2 типу. Саме фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) й інтерлейкін-6 (ІЛ-6), які утворюються у жировій тканині, здатні впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Є дані про роль протизапальних цитокінів ФНП- α й ІЛ-6, а також С-реактивного білка в патогенезі ІР [2; 5]. Доведено, що хронічне субклінічне запалення є частиною синдрому ІР, а зазначені вище ліпоцитокіни — предикторами судинних ускладнень цукрового діабету [15]. Протизапальний цитокін ІЛ-6 секретується не тільки ліпоцитами жирової тканини, але й багатьма типами клітин — лімфоцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами. На відміну від ФНП- α ,

ІЛ-6 виявляє свою активність не тільки у жировій тканині, а й системно, що пов'язано з його здатністю виділятися з жирової тканини в кровообіг і через порталну систему потрапляти безпосередньо до печінки [17; 21]. Показано, що даний цитокін змінює метаболізм глюкози в печінці, блокуючи інсуліновий сигнальний каскад. Обумовлена ІЛ-6 активація глікогенфосфорилази супроводжується збільшенням виходу глюкози з печінки [26]. У жировій тканині ІЛ-6 має пряму кореляцію як зі ступенем активування поглинання глюкози, так і зі ступенем вираженості інсулінової резистентності. Зроблено припущення, що індукована ІЛ-6 резистентність до інсуліну у скелетних м'язах зумовлена, з одного боку, нагромадженням у клітинах метаболітів жирних кислот, а з другого — дефектами молекулярних елементів у ланцюзі передачі сигналу від інсулінового рецептора до генетичного апарату клітини. У поєднанні з іншими протизапальними цитокінами ІЛ-6 є індуктором синтезу печінкових білків гострої фази, таких як С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А, фібриноген, інгібітор активатора плазміногену [3].

При порушенні адаптації ці компоненти можуть спричинити зміну функціонування гомеостазу з розвитком дисліпідемії, порушення фібринолізу, що характерні для цукрового діабету 2 типу. Стимуляція ІЛ-6 продукції амілоїду А — одна з основних причин зниження в сироватці крові ліпопротеїдів високої щільності. Амілоїд А витискає з ліпопротеїдів високої щільності аполіпопротеїн А1, збільшує рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності та призводить до розвитку дисліпідемії, характерної для цукрового діабету 2 типу. Верифіковано помірне підвищення рівнів циркулюючого С-реактивного білка та його виражений зв'язок із глюкозою натще, гормональними та негормональними параметрами ІР, маркерами ендотеліальної дисфункції, атерогенними складовими ліпідного профілю та параметрами оксидативного стресу. Обґрунтовано можливість підсилення проатерогенних властивостей С-реактивного білка на фоні метаболічного дисбалансу у хворих на цукровий діабет 2 типу, припускається його потенціююча (але не детермінуюча) роль у несприятливих проявах метаболічних і гормональних атерогенних факторів [1]. Приблизно аналогічної думки дотримується Т. Elasy (2007) [13].

Часте сполучення таких патологій, як гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу та їх поєднання з ІР навели вчених на думку про можливість об'єднання цих ознак у межах нової нозологічної одиниці, так званого метаболічного синдрому. Після узгодження між ВООЗ, Американською діабетичною асоціацією (ADA), Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD), Американською асоціацією серця й іншими новому терміну було присвоєно код 277,7 і, отже,

узаконено [41]. Хоча етіологію та патогенез метаболічного синдрому як нозологічної одиниці не з'ясовано й досі [43].

Докладно описуючи патогенетичні механізми розвитку цукрового діабету й особливості метаболічного синдрому, Г. М. Reaven, професор Стенфордського університету (США), зазначає, що спільною ознакою цукрового діабету і метаболічного синдрому є ІР, але визначення «метаболічний синдром» прийнятне у ситуаціях, коли хворі мають можливість підтримувати достатню секреторну здатність α -клітин і не мають клінічних проявів діабету. Отже, автор точно окреслює його місце та ймовірну перспективу переростання в явний цукровий діабет 2 типу [34].

Оскільки порядок денний, як пише О. П. Кіхтяк (2007), і надалі включає питання про потрібність і правомірність терміну «метаболічний синдром» [40], ADA й EASD рекомендують клініцистам уникати (!) встановлення діагнозу «метаболічний синдром». Г. М. Reaven так прокоментував цей пункт: «Встановлення діагнозу метаболічного синдрому без достатнього усвідомлення його патогенезу та клінічної сутності або не встановлення такого діагнозу через те, що пацієнт не “добрав” якихось його складових, може взагалі призвести до відміни лікування» [35]. Хоча саме Г. М. Reaven 1988 р. вперше сформулював концепцію метаболічного синдрому. У свою чергу, Американська колегія з ендокринології та Американська асоціація клінічних ендокринологів розглядають метаболічний синдром як інсулінорезистентний синдром, вважаючи ці назви фактично синонімами. Під терміном «метаболічний синдром» науковці цих організацій розуміють стадію, яка в майбутньому може перерости у цукровий діабет 2 типу або призвести до розвитку серцево-судинних захворювань. Автори вважають, що поширення серед лікарів поняття ІР поглибить розуміння патогенезу й інших захворювань, пов'язаних із нечутливістю тканини до інсуліну (наприклад, полікістоз яєчників, неалкогольний стеатогепатоз).

Протягом останніх років з'явилися дані, що дозволяють передбачити, що порушення секреції інсуліну, а не ІР, є основним дефектом при цукровому діабеті 2 типу. Хоча у більшості пацієнтів (більше 80 %) із цукровим діабетом 2 типу відзначається деяка міра ІР, яка, поза сумнівом, є важливим фактором ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [30], проте дане захворювання може розвиватися і за відсутності ІР, у них зберігається нормальна толерантність до глюкози за рахунок компенсації ІР шляхом збільшення секреції інсуліну [9; 27; 33]. На основі цього зроблено висновок про те, що однієї ІР недостатньо для розвитку цукрового діабету 2 типу; розвиток ПТГ або цукрового діабету 2 типу повинен супроводжуватися порушенням на рівні секреції інсуліну (тобто на рівні β -клітин підшлункової

залози), що перешкоджає реалізації вказаного компенсаторного механізму.

Однією з основних причин висунутого припущення про те, що ІР є головним фактором, що впливає на розвиток цукрового діабету 2 типу, стало відкриття того факту, що розвиток ІР передуює виявленню порушення функції β-клітин [42]. Проте в останніх дослідженнях неодноразово доведено, що порушення функції β-клітин визначається ще до розвитку ІР у осіб із високим ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу порівняно з відповідними контрольними групами [24; 25; 29; 32]. У одному з таких досліджень встановлено, що в осіб із нормоглікемією, що перебувають на 1-му ступені спорідненості з пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу, відмічається знижена і перша, і друга фаза секреції інсуліну, але не інсулінорезистентність, порівняно з особами контрольної групи, зіставлюваних за віком, статтю і масою тіла [32]. До іншої групи даних, які суперечать припущенню, що ІР є вирішальним фактором, який лежить в основі розвитку цукрового діабету 2 типу, належить інформація про те, що в результаті зменшення маси тіла можна досягти повного усунення ІР, але неможливо відновити функцію β-клітин. Подібні результати свідчать, що ІР у пацієнтів з цукровим діабетом і ожирінням переважно є наслідком ожиріння. Схильність до ожиріння може бути генетичним фактором ризику, але це не пояснює того, чому у багатьох пацієнтів з ожирінням й ІР не розвивається цукровий діабет 2 типу [7; 22].

Донедавна вважали, що найбільш раннім порушенням функції β-клітин при цукровому діабеті 2 типу, що виявляється, є зменшення секреції інсуліну в першій фазі [10]. Проте одне з останніх проведених досліджень підтвердило, що зменшення секреції інсуліну в обох фазах відмічається однаково в осіб, у яких згодом розвивається цукровий діабет 2 типу. У дослідженнях, присвячених порушенню функції β-клітин у осіб із нормоглікемією, що належать до групи високого ризику розвитку цукрового діабету 2 типу, знайдено подібний ступінь зменшення секреції інсуліну в обох фазах (на 19 % — у першій, на 12 % — у другій [18]). При проведенні мультиваріантного аналізу визначення відносного впливу дисфункції β-клітин та ІР на рівень глюкози в плазмі крові під час виконання перорального тесту толерантності до глюкози встановлено, що як дисфункція β-клітин, так і ІР приблизно однаковою мірою впливають на розвиток гіперглікемії [12]. За наслідками Британського проспективного дослідження діабету (UK Prospective Diabetes Study — UKPDS) встановлено, що функція β-клітин прогресивно погіршується з часом за відсутності яких-небудь змін ІР, незважаючи на вживання пероральних протидіабетичних препаратів як у вигляді монотерапії, так і в комбінації

[20; 39; 40]. Ці дані дозволяють дійти висновку, що при розвитку цукрового діабету саме дисфункція β-клітин, а не ІР є фактором, що визначає реакцію організму на лікування. Іншими словами, сучасні дані дозволяють припустити, що дисфункція β-клітин є ранньою і важливою причиною розвитку цукрового діабету 2 типу [28].

Таким чином, сьогодні, після кількох десятиріч дебатов, більшість дослідників вважає, що розвиток цукрового діабету 2 типу зумовлений недостатністю функції β-клітин підшлункової залози, яка не здатна компенсувати підвищену ІР. Дисфункція β-клітин відіграє не другорядну щодо ІР, а вирішальну роль у розвитку цукрового діабету 2 типу на всіх стадіях даного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зв'язок С-реактивного білка з інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев, Н. С. Краснова [та ін.] // Проблеми ендокринної патології. — 2008. — № 2. — С. 9-12.
2. Кравчун Н. О. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання / Н. О. Кравчун // Там же. — 2005. — № 4. — С. 23-31.
3. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2 типу / В. О. Малижєв, Л. В. Анастасій, О. С. Ларін [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2005. — № 1 (10). — С. 3-25.
4. Рівень циркулюючого хемокіну — інтерлейкіну-8 у переклінічній і ранній клінічній стадіях цукрового діабету 1-го типу у дітей / В. В. Попова, С. В. Мельниченко, К. П. Зак, Б. Н. Маньковський // Там же. — 2007. — № 2 (19). — С. 38-40.
5. Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans / A. Stensberg, P. Fischer Christian [et al.] // The Journal of physiology. — 2003. — Vol. 548, N 2. — P. 631-638.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes — 2006 // Diabetes care. — 2006. — N 29, Suppl. 1. — P. S4-S42.
7. Beck-Nielsen H. Normalization of the insulin sensitivity and the cellular insulin binding during treatment of obese diabetics for one year / H. Beck-Nielsen, O. Pedersen, H. Lindskov // Acta endocrinologica. — 1979. — N 90. — P. 103-112.
8. Bjorbak C. Leptin Signaling in the Central Nervous System and the Periphery / C. Bjorbak, B. V. Kahn // Recent Progress in Hormone Research. — 2004. — Vol. 59. — P. 305-331.
9. Cavaghan M. K. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance / M. K. Cavaghan, D. A. Ehrmann, K. S. Polonsky // The Journal of clinical investigation. — 2000. — N 106. — P. 329-333.
10. Devis S. N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes / S. N. Devis // Journal of diabetes and its complications. — 2004. — N 18. — P. 367-376.
11. Diabetes and suppressors of cytokine signaling proteins / S. G. Ronn, N. Billestrup, T. Mandrup-Poulsen [et al.] // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, N 2. — P. 541-548.
12. Different factors regulate glucose tolerance and insulinemia in NGT and IGT subjects / T. Van Haefen, W. Pimenta, A. Mitrovakov [et al.] // Diabetes. — 1999. — N 48, Suppl. 1. — P. A436-A437.
13. Elasy T. Diabetes and C-reactive protein / T. Elasy // Clinical Diabetes. — 2007. — Vol. 25. — P. 1-2.

14. *Elevated plasma glucose 2 h postchallenge predicts defects in β -cell function* / M. M. Byrne, J. Sturis, R. J. Sobel [et al.] // *The American journal of physiology*. — 1996. — N 270. — P. E572-E579.
15. *Episode tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro* / J. P. Bastard, M. Maachi, J. T. Van Nhieu [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology*. — 2002. — Vol. 80 — P. 2084-2089.
16. *Ford E. S. Weight change and diabetes incidence: Findings from a national cohort of US adults* / E. S. Ford, D. F. Williamson, S. Liu // *American journal of epidemiology*. — 1997. — Vol. 146. — P. 214-222.
17. *Fried S. K. Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid* / S. K. Fried, D. A. Bunkin, A. S. Greenberg // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 1998. — Vol. 83. — P. 847-850.
18. *Friedman J. M. Leptin and the regulation of bodyweight in mammals* / J. M. Friedman, J. L. Halaas // *Nature*. — 1998. — Vol. 395. — P. 763-770.
19. *Gerich G. E. Is reduced first — phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes?* / J. E. Gerich // *Diabetes*. — 2002. — N 51, Suppl. 1. — P. S117-S121.
20. *Gerich J. E. Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes* / J. E. Gerich // *Diabetes, obesity and metabolism*. — 1999. — N 1. — P. 257-263.
21. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirements for multiple therapies (UKPDS 49)* / R. Turner, C. Cull, V. Frighi [et al.] // *JAMA*. — 1999. — N 281. — P. 2005-2012.
22. *IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation, 2005 // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2006. — № 2 (4). — С. 23-35.
23. *In vivo action and muscle glycogen synthase activity in type II (noninsulin-dependent) diabetes mellitus: effect of diet treatment* / J. Bak, N. Moller, O. Schmitz [et al.] // *Diabetologia*. — 1992. — N 35. — P. 777-784.
24. *Insulin deficiency and insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: quantitative contributions of pancreatic and peripheral responses to glucose homeostasis* / R. Nesher, L. Della Casa, Y. Litvin [et al.] // *European journal of clinical investigation*. — 1987. — N 17. — P. 266-274.
25. *Insulin secretion in normal glucose — tolerant relatives of type 2 diabetes subjects: assessments using hyperglycemic glucose clamps and oral glucose tolerance tests* / T. Van Haefen, S. Dubbeldam, M. Zonderland [et al.] // *Diabetes care*. — 1998. — N 21. — P. 278-282.
26. *Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for noninsulin-dependent diabetes mellitus* / A. Vaag, J. E. Henriksen, S. Madsbad [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 1995. — N 95. — P. 690-698.
27. *Jasinski J. M. Insulin as primary autoantigen for type 1A diabetes* / J. M. Jasinski, G. S. Eisenbarth // *Clinical and developmental immunology*. — 2005. — Vol. 12, N 3. — P. 181-186.
28. *Kahn B. B. Obesity and insulin resistance* / B. B. Kahn, J. S. Flier // *The Journal of clinical investigation*. — 2000. — N 106. — P. 473-481.
29. *Kahn S. E. The importance of the β -cell in the pathogenesis type 2 diabetes mellitus* / S. E. Kahn // *The American journal of medicine*. — 2000. — N 108, Suppl. 6a. — P. 2S-8S.
30. *Lillioja S. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross — sectional studies in Pima Indians* / S. Lillioja, D. Mott, B. Howard // *The New England journal of medicine*. — 1988. — N 318. — P. 1217-1225.
31. *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of noninsulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians* / S. Lillioja, D. Mott, M. Spraul [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 1993. — N 329. — P. 1988-1992.
32. *National Diabetes Data Group. Diabetes in America*. — 2nd ed. — Bethesda : National Institutes of Health, 1995.
33. *Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM* / W. Pimenta, M. Korytkowski, A. Mitracou [et al.] // *JAMA*. — 1995. — N 273. — P. 1855-1861.
34. *Polonsky K. S. Noninsulin-dependent diabetes mellitus — a genetically programmed failure of the beta-cell to compensate for insulin resistance* / K. S. Polonsky, J. Sturis, G. I. Bell // *The New England journal of medicine*. — 1996. — N 334. — P. 777-783.
35. *Reaven G. M. The metabolic syndrome: requiescat in pace* / G. M. Reaven // *Clinical chemistry*. — 2005. — Vol. 51. — P. 931-938.
36. *Reaven G. Obesity, Insulin Resistance and Cardiovascular Disease* / G. Reaven, F. Abbasi, T. McLaughlin // *Recent Progress in Hormone Research*. — 2004. — Vol. 59. — P. 207-223.
37. *Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study* / G. L. Booth, M. K. Kapral, K. Fung, J. V. Tu // *The Lancet*. — 2006. — N 368. — P. 29-36.
38. *Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and allcause mortality* / L. H. Kuller, P. Velentagias, J. Barclay [et al.] // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. — 2000. — N 20. — P. 823-828.
39. *Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo* / V. Moshamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 1997. — Vol. 82. — P. 4196-4200.
40. *UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effects of Intensive Blood Glucose Control with Metformin on Complications in overweight Patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34)* // *Lancet*. — 1998. — N 352. — P. 854-864.
41. *UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease* // *Diabetes*. — 1995. — N 44. — P. 1249-1258.
42. *Venkat Narayan K. M. The metabolic syndrome: some second thoughts?* / K. M. Venkat Narayan // *Clinical Diabetes*. — 2006. — Vol. 24. — P. 38-39.
43. *Zimmet P. Global and social implications of the diabetic epidemic* / P. Zimmet, K. G. G. K. Alberti, J. Shaw // *Nature*. — 2001. — N 414. — P. 782-787.