

Метаболические и функциональные изменения сердца при сахарном диабете 2-го типа и абдоминальном ожирении у крыс

Колбина М.В., Долгих В.Т., Чесноков В.И.

Metabolic and functional cardiac changes at II-type pancreatic diabetes and abdominal adiposity in rats

Kolbina M.V., Dolgikh V.T., Chesnokov V.I.

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

© Колбина М.В., Долгих В.Т., Чесноков В.И.

Проведено исследование патогенетических взаимосвязей между абдоминальным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа с целью выявления значимости нарушений в углеводном обмене при сочетании указанной патологии в формировании нарушения деятельности сердца. В опытную группу было включено 30 белых беспородных крыс в возрасте 8—12 мес. Контрольную группу составили 30 животных.

Использовались методы исследования: моделирование СД 2-го типа у крыс при помощи стрептозотцина и изучение показателей углеводного обмена на целостном организме, а также сократительной функции и метаболизма изолированного изоволюмически сокращающегося сердца.

В результате исследования выявлено, что масса крыс с СД 2-го типа и абдоминального жира, уровень глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина, лактата и пирувата крыс с СД 2-го типа были достоверно повышены. Отсутствие массивной гибели β -клеток подтверждается нормальным уровнем С-пептида сыворотки крови. При увеличении частоты сокращений сердца, взятые от диабетических животных, реагировали снижением развиваемого давления, т.е. наблюдался отрицательный инотропный эффект. Следовательно, ведущую роль в развитии комплекса метаболических и функциональных нарушений при СД 2-го типа и абдоминальном ожирении играет периферическая инсулинорезистентность. В развитие метаболических нарушений вносят свой вклад накопление лактата, метаболический ацидоз, снижение эффективности использования глюкозы и нарушение функционирования кальциевого насоса кардиомиоцитов с развитием диастолической дисфункции миокарда.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, абдоминальное ожирение, сердце.

Investigation of pathogenetic correlation of abdominal adiposity and II-type pancreatic diabetes (PD) has been made with the aim to reveal the importance of carbohydrate metabolism disturbances at above said pathology combination in cardiac abnormalities. 30 white alley rats at the age of 8-12 months have been included into the experimental group. Control group has been formed of 30 animals.

Used methods of investigation: simulation of II-type PD in rats with streptozotocin and study of carbohydrate metabolism indices in entire organism as well as contractile function indices and indices of isolated and contracting heart metabolism.

As a result it has been revealed that the weight of rats with II-type PD and abdominal adiposity, the level of glucose and glycated haemoglobin in blood, of lactate and pyruvate had been increased surely. The normal level of blood serum C-peptide has confirmed the absence of mass death of β -cells. The hearts taken from diabetic animals have responded to the increase of contraction frequency with the decrease of advanced pressure, i.e. the negative inotropic effect has been observed. Therefore the peripheral insulin resistance plays the leading role in the development of metabolic and functional abnormality complex at II-type PD and abdominal adiposity. Accumulation of lactate, metabolic acidosis, decrease of glucose efficiency and dysfunction of cardiac myocyte calcium pump with the development of diastolic myocardium dysfunction contribute to the development of metabolic disturbances.

Key words: experimental pancreatic diabetes, abdominal adiposity, heart.

УДК 616.12:616.379-008.64:616-056.52

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одной из наиболее важных медико-социальных проблем большинства развитых стран мира [2—5, 9], так как приводит к раннему снижению трудоспособности и инвалидизации населения и сопровождается развитием множества осложнений. Наиболее частой причиной смерти пациентов с СД 2-го типа являются сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и коронарная патология [1, 13, 18, 20, 22, 23]. Нередко исследователи сталкиваются с более тяжелым течением ишемической болезни сердца (ИБС) и ранним развитием ее осложнений у больных СД 2-го типа. Это может быть обусловлено токсическим влиянием высоких уровней гликемии на кардиомиоциты, нейроны, эндотелиоциты, а также неферментного гликирования протеинов [3, 5, 19, 20, 24].

В последние годы установлена патогенетическая общность нарушений, лежащих в основе СД 2-го типа, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии в рамках метаболического синдрома. Одни ученые полагают, что в основе данных нарушений лежит резистентность периферических тканей к инсулину [8, 26, 27], а развитие СД 2-го типа, артериальной гипертензии и ИБС реализуется через гиперинсулинемию и нарушение липидного и углеводного обменов. Другие исследователи [21, 29, 30] отмечают, что СД 2-го типа развивается только при истощении островкового аппарата поджелудочной железы, возникающем под влиянием наследственной предрасположенности и действия факторов внешней среды. При этом создается ложное впечатление о наличии гиперинсулинемии, так как иммунорадиометрические методы не являются совершенными и дают наряду с инсулином перекрестные реакции с проинсулинами.

В связи с изложенным нам представляется актуальным изучить патогенетические взаимосвязи между абдоминальным ожирением, СД 2-го типа и выявить значимость нарушений в углеводном обмене при сочетании указанной патологии в формировании нарушения деятельности сердца. По нашему мнению, это позволит разработать дифференцированные подходы к диагностике и оптимизировать патогенетически обоснованную

терапию у данной категории пациентов. Исследование механизмов, лежащих в основе изучаемой патологии, не всегда реально выполнить на человеческом организме, но возможно осуществить в эксперименте на животных. В этой связи нами проведено моделирование СД 2-го типа и ожирения у крыс и изучена сократительная функция и метаболизм изолированного изоволюмически сокращающегося сердца, при этом было исключено воздействие нейроэндокринных экстракардиальных влияний.

Материал и методы

Моделирование сахарного диабета 2-го типа было проведено у новорожденных белых крыс по В. Portha et al. [25]. В первые сутки после рождения крысята получали стрептозотоцин (Upjohn, США) внутривенно 100 мкг/г в 25 мкл цитратного буфера (0,05 ммоль/л, pH 4,5). Со 2-го дня определяли глюкозурию тест-полосками «Биоскан». Для дальнейшего исследования были отобраны животные с выраженной степенью глюкозурии. Крыс помещали в стандартные условия: двенадцатичасовой световой день, температурный режим 22 ± 3 °C и отлучали от матери на 21-й день. С целью моделирования абдоминального ожирения у крыс с СД 2-го типа была разработана специальная диета с повышенным содержанием жиров: белки — 8%, жиры — 30%, углеводы — 62% от общей суточной калорийности. В опытную группу было включено 30 крыс в возрасте 8—12 мес с СД 2-го типа и ожирением. Контрольную группу составили 30 беспородных крыс, которые в первые сутки после рождения получили 25 мкл цитратного буфера (0,05 ммоль/л, pH 4,5) и находились на обычном пищевом рационе (белки — 20%, жиры — 8%, углеводы — 72%) и в тех же условиях, что и опытная группа.

Опыты проводились с учетом положений о соблюдении принципов гуманного обращения с экспериментальными животными [Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г.].

Содержание глюкозы в капиллярной крови и сыворотке венозной крови определяли глюкозооксидазным методом с помощью стандартных наборов «Фотоглюкоза». Лактат исследовали энзиматическим методом с помощью стандартных

наборов фирмы «Ольвекс». Пируват определяли колориметрическим методом [1]. Для долгосрочной оценки состояния углеводного обмена исследовали уровень гликированного гемоглобина колориметрическим методом стандартными наборами фирмы «Lachema». Уровни аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в коронарном перфузате определяли с помощью стандартных наборов колориметрическим методом [28].

Содержание в сыворотке крови С-пептида определяли наборами «Labodia» (Швейцария), кортизола — наборами «Imunotex» (Чехия).

Эксперименты на изолированном сердце осуществлялись следующим образом: крыс наркотизировали калипсолом в дозе 100 мг/кг (Гедон Рихтер, Венгрия) внутривентрикулярно. Извлеченные из грудной полости сердца помещали в охлажденный (+2—4 °С) раствор Кребса—Хензеля и частично удаляли предсердия. Аорту фиксировали на канюле установки для перфузии изолированных сердец, в левый желудочек вводили латексный баллончик постоянного объема, соединенный с оригинальным тензометрическим датчиком. Механические колебания внутрижелудочкового давления преобразовывались в электрические с помощью аналого-цифрового преобразователя и регистрировались IBM-совместимым персональным компьютером и параллельно — самописцем НЗ38.

Перфузию сердец осуществляли раствором Кребса—Хензеля, насыщенным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) под давлением 70 мм рт. ст. при температуре 37 °С и pH 7,33—7,36. Работа сердец с частотой 240 мин⁻¹ достигалась посредством подачи П-образных импульсов от электро-стимулятора ЭС-50-1. После истечения 30 мин, необходимых для стабилизации работы сердца, регистрировали внутрижелудочковое давление, рассчитывали силовые и скоростные показатели (систолическое, диастолическое и развиваемое давление, скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка). Одновременно производился забор проб перфузата, прошедшего через коронарное русло. В нем определяли концентрацию глюкозы, лактата, пирувата. Затем рассчитывали потребление глюкозы и выделение

лактата и пирувата 1 кг сухой массы миокарда за 1 мин на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. В коронарном перфузате определяли активность АсАТ и ЛДГ, затем рассчитывали потерю фермента 1 г сухой массы миокарда за 1 ч. Изучение функциональных возможностей и резервов миокарда и его устойчивость к повреждающим факторам осуществляли путем увеличения частоты сердечных сокращений с 240 до 300, 400, 500 мин⁻¹ с целью выявления дефекта диастолы и роста диастолического давления в левом желудочке.

С целью гистоморфологических исследований сердца извлекали из грудной полости и оставляли на льду. Материал фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и заливали в парафин. Для обзорных светооптических исследований срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Оценка патоморфологических изменений проводилась на микроскопе МБИ-15 с последующим фотографированием.

Для обработки результатов исследований использовали методы вариационной статистики [10] с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m) и достоверности различий между средними и относительными величинами (P) по критерию Стьюдента (t) с использованием IBM-совместимого персонального компьютера и программы Excel 7,0.

Результаты и обсуждение

При проведении экспериментов на целостном организме крыс с СД 2-го типа для того чтобы оценить вклад абдоминального ожирения в формирование и прогрессирование периферической инсулинорезистентности и сердечной патологии, мы посчитали необходимым воспроизвести у крыс с СД 2-го типа абдоминальное ожирение и оценить динамику основных показателей углеводного и липидного обменов. Масса крыс с СД 2-го типа была в 1,3 раза выше, чем в контроле, а масса абдоминального жира превысила показатели интактных животных в 2,5 раза.

Уровень глюкозы в крови натощак у крыс с СД 2-го типа и ожирением был повышен по отношению к контролю в 1,9 раза. Однонаправленные

изменения выявлялись при исследовании гликированного гемоглобина (HbA1C), но степень увеличения данного показателя по отношению к контролю была значительно выше (в 3,5 раза), чем гликемии натощак. Полученные результаты свидетельствуют о том, что HbA1C является более чувствительным маркером повышения гликемии и более полно отражает реальное состояние углеводного обмена при сахарном диабете. Содержание лактата и пирувата в сыворотке крови крыс с СД 2-го типа было достоверно повышено по отношению к показателям контрольных животных. По-видимому, это связано с развитием гипоксии тканей при сахарном диабете, обусловленной недостаточным поступлением кислорода и глюкозы в клетку, глюкозотоксичностью, конечным гликированием, более прочной связью кислорода с гликированным гемоглобином, то есть значительными нарушениями в обмене углеводов в условиях недостаточного действия инсулина. При этом уровень лактата более чем в 4 раза превышал контрольные показатели, а значения пирувата были повышены втрое.

При исследовании уровня С-пептида крыс с СД 2-го типа, имевших гипергликемию и глюкозурию, его значения не отличались от показателей контрольных животных, что позволяет думать о сохранении функции β -клеток поджелудочной железы у взрослых крыс с СД 2-го типа. Уровень кортизола у крыс с СД и ожирением достоверно не отличался от значений этого показателя в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Метаболические нарушения у крыс с СД 2-го типа и ожирением ($M \pm m$)

Показатель	Серии опытов	
	Контроль ($n = 30$)	СД 2-го типа ($n = 30$)
С-пептид, нмоль/л	$0,56 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,02$
Кортизол, нмоль/л	$53,90 \pm 23,40$	$44,30 \pm 9,20$
Масса крысы, г	$250,20 \pm 2,75$	$324,50 \pm 3,19^*$
Масса абдоминального жира, г	$1,50 \pm 0,07$	$3,80 \pm 0,07^*$
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	$5,08 \pm 0,10$	$9,85 \pm 0,29^*$
HbA1C, %	$6,11 \pm 0,10$	$21,06 \pm 0,23^*$
Лактат, ммоль/л	$1,05 \pm 0,07$	$4,43 \pm 0,10^*$

Экспериментальные и клинические исследования

Пируват, ммоль/л | $0,08 \pm 0,008$ $0,26 \pm 0,01^*$

* — достоверность различий по отношению к контролю ($P < 0,001$).

Отсутствие массивной гибели β -клеток подтверждается морфологическими исследованиями поджелудочной железы: островки Лангерганса изменены не были, однако прицельное их исследование выявило присутствие в них единичных жировых капель-клеток (рис. 1), отдельные островки занимали большую площадь, чем в контроле, и содержали значительно больше клеток (рис. 2).

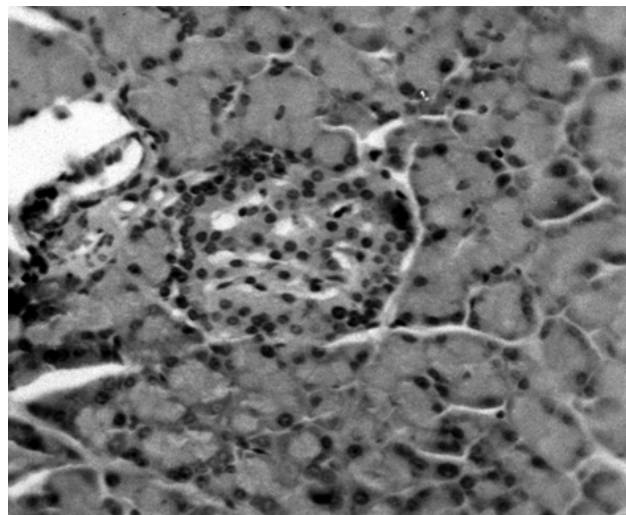


Рис. 1. Островок Лангерганса в поджелудочной железе крысы с СД 2-го типа. Единичные жировые клетки в структуре островка.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250

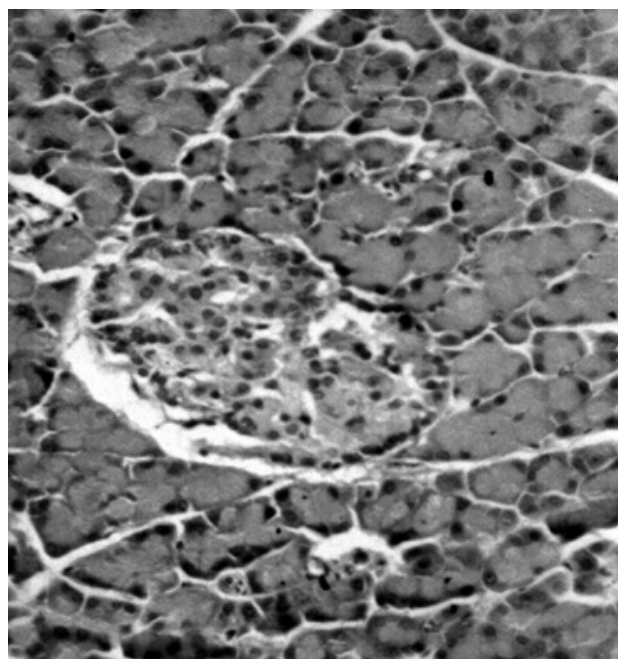


Рис. 2. Поджелудочная железа крысы с СД 2-го типа и ожирением. Белковые фолликулы в структуре островков Лангерганса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250

Более точно нарушение сократительной функции и метаболизма миокарда при СД 2-го типа и абдоминальном ожирении можно установить, устранив саморегуляцию сердца и влияние экстракардиальных нейрохимических факторов. С этой целью нами исследовался метаболизм и сократительная способность изолированных изолюминесцирующих сердец, взятых от диабетических животных. При этом оценивали силовые и скоростные показатели, выявляли дефект диастолы при навязывании ритма высокой частоты.

В коронарном перфузате определяли метаболиты углеводного обмена и активность ферментов, свидетельствующих о повреждении кардиомиоцитов (табл. 2).

При исходной частоте сердечных сокращений 240 мин^{-1} по окончании стабилизационного периода

у диабетических сердец по сравнению с контролем наблюдалась депрессия сократительной функции миокарда, что проявлялось снижением систолического давления на 19,6%, развиваемого давления — на 33%. Скорость сокращения была снижена в 1,7 раза, а скорость расслабления

уменьшена в 1,6 раза по сравнению с контрольными данными. При переходе на частоту 300 мин^{-1} диастолическое давление у диабетических крыс повышалось в 1,7 раза, в то время как

в контрольной группе оно изменялось незначительно.

Таблица 2

Показатели, характеризующие сократительную функцию миокарда левого желудочка диабетических крыс с ожирением в условиях навязывания ритма высокой частоты ($M \pm m$)

Показатель	ЧСС, мин^{-1}	Серии опытов	
		Контроль	СД 2-го типа
Систолическое давление, мм рт. ст.	240	$54,1 \pm 7,5$	$43,5 \pm 2,2$
	300	$56,1 \pm 3,5$	$37,9 \pm 3,7^*$
	400	$69,3 \pm 4,3$	$38,2 \pm 2,4^*$
	500	$70,2 \pm 3,1$	$33,4 \pm 2,9^{*\wedge}$
Диастолическое давление, мм рт. ст.	240	$5,4 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,8$
	300	$5,7 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,7^*$
	400	$7,0 \pm 0,7$	$10,7 \pm 0,6^*$
	500	$9,7 \pm 1,6$	$12,9 \pm 1,6^{*\wedge}$
Развиваемое давление, мм рт. ст.	240	$49,6 \pm 2,5$	$33,2 \pm 2,1^*$
	300	$50,1 \pm 3,6$	$28,1 \pm 2,9^*$
	400	$61,3 \pm 3,7$	$26,7 \pm 2,9^*$
	500	$79,9 \pm 3,8$	$20,3 \pm 2,8^{*\wedge}$
Дефект диастолы, мм рт. ст./с	240	—	—
	300	—	$5,3 \pm 0,1$
	400	$5,1 \pm 0,1$	$14,0 \pm 1,2^*$
	500	$8,0 \pm 1,1$	$22,0 \pm 1,9^*$
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	240	$1205 \pm 42,5$	$696 \pm 18,1^*$
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	240	$702 \pm 37,0$	$451 \pm 29,5^*$

* — достоверность различий по отношению к контролю, $\wedge$ — достоверность различий по отношению к значениям 240 мин^{-1} .

При частоте 400 и 500 мин^{-1} данный показатель у крыс с СД 2-го типа увеличивался в большей степени по сравнению с исходной частотой, соответственно в 1,9 и 2,3 раза, чем у крыс контрольной группы. При увеличении ЧСС в контрольной группе отмечалось повышение развиваемого давления (положительный инотропный эффект), в то же время сердца, взятые от диабетических животных, реагировали снижением развиваемого давления на увеличение ЧСС, т.е. наблюдался отрицательный инотропный эффект.

У крыс с СД и ожирением дефект диастолы выявлялся уже при навязывании ЧСС 300 мин^{-1} и

продолжал нарастать при ее увеличении. Данные нарушения связаны со снижением способности миокарда к расслаблению при переходе на более высокую частоту сердечных сокращений вследствие повреждения мембранного кальциевого насоса кардиомиоцитов [6, 7, 11, 12].

Сердца животных с СД в 1,75 раза больше потребляли глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, т.е. на единицу выполняемой функции. Лактата при этом выделялось на 63,3, а пирувата — на 79,6% больше, чем в группе контроля, что может быть следствием разобщения процессов окисления и фосфорилирования в миокарде [14, 16, 17]. Выход АсАТ был выше в 4,8 раза, а ЛДГ — в 1,6 раза (табл. 3). Увеличение выхода ферментов в коронарный проток свидетельствует о повреждении клеточных мембран кардиомиоцитов [6, 15].

Таблица 3

Ферменты в коронарном протоке и показатели углеводного обмена изолированных сердец крыс с СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	СД 2-го типа
АсАТ, мкмоль/ч · г	25,4 ± 1,0	122,5 ± 4,8*
ЛДГ, нмоль/ч · г	216,0 ± 0,2	354,0 ± 0,1**
Глюкоза, ммоль/мин · кг	169,5 ± 3,0	297,9 ± 9,3*
Лактат, ммоль/мин · кг	51,4 ± 1,1	139,9 ± 5,0*
Пируват, ммоль/мин · кг	4,0 ± 0,1	19,6 ± 2,0*

*, ** — достоверность различий по отношению к контролю ($P < 0,001; 0,01$).

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют следующее:

1. Ведущую роль в развитии комплекса метаболических и функциональных нарушений при СД 2-го типа и абдоминальном ожирении играет периферическая инсулинорезистентность, которая через гиперинсулинемию и гипергликемию способствует активации гликолитических процессов в миокарде, сопряженных с выработкой аденозинтрифосфата (АТФ), однако при этом не происходит эффективного использования энергетических субстратов.

2. При экспериментальном СД 2-го типа, моделируемом по методике В. Portha, и абдоминальном ожирении отсутствует выраженное сни-

жение инкреторной функции поджелудочной железы, что подтверждается отсутствием снижения уровня С-пептида сыворотки крови и морфологическими исследованиями.

3. При СД 2-го типа и абдоминальном ожирении отмечается снижение сократительной функции сердца с развитием контрактильной дисфункции.

4. При сочетании СД 2-го типа и абдоминального ожирения вследствие нарушения метаболических процессов в миокарде, происходит депрессия его сократительной функции, увеличивается выход ферментов (АсАТ, ЛДГ) в коронарный кровоток, что свидетельствует о повреждении мембран кардиомиоцитов, при этом увеличивается расход глюкозы на единицу выполняемой функции.

5. В развитие метаболических нарушений при изучаемой нами патологии вносят свой вклад снижение резерва и обновления гликогена, а также накопление недоокисленных продуктов обмена, в частности лактата, что в итоге приводит к развитию метаболического ацидоза, снижению эффективности использования энергетических субстратов и нарушению функционирования кальциевого насоса с развитием диастолической дисфункции миокарда.

Литература

1. Бабаскин П.М. Метод определения пирувиноградной кислоты в крови // Лаб. дело. 1976. < 8. С. 497.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина. 1994. 384 с.
3. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 1997. < 1. С. 3—9.
4. Балаболкин М.И., Газетов Б.М. Инфекция при диабете // Хирургия. 1984. < 1. С. 147—154.
5. Балаболкин М.И., Кремская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета // Тер. архив. 1999. < 10. С. 5—12.
6. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск, 2002. 203 с.
7. Долгих В.Т., Мордык А.В., Русаков В.В. и др. Патогенез постреанимационной кардиодепрессии // Патология органов и систем. Типовые патологические процессы: Труды I Российского конгресса по патофизиологии (17—19 октября, 1996 г.). М., 1996. С. 295.
8. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности и метаболического синдрома X //

- Кардиология. 1998. < 6. С. 71—80.
9. Кондратьев В.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития // Кардиология. 1997. < 2. С. 90—95.
 10. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие. М.: Высшая школа, 1980. 293 с.
 11. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. М.: Медицина, 1978. 344 с.
 12. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
 13. Ожирение и метаболический синдром / Под ред. И.И. Дедова. М., 2000. 111 с.
 14. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М., 1986. 272 с.
 15. Розанов А.Я., Терцинский А.И., Хмелевский Ю.В. Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях. Киев: Здоров'я, 1985. 208 с.
 16. Хитров Н.К., Пауков В.С. Адаптация сердца к гипоксии. М.: Медицина, 1991. 240 с.
 17. Davidoff A., Ren J. Low insulin and high glucose abnormal relaxation in cultured adult rat ventricle myocytes // Am. J. Physiol. 1997. V. 272. P. 159—167.
 18. Haffner S.M. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease // Endocrine Reviews. 1998. V. 19. < 5. P. 583—592.
 19. Haffner S.M., Fong D., Hazuda H.P. et al. Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk in non-diabetics // Metabolism. 1988. V. 37. P. 3378—3385.
 20. Haffner S.M., Valdez R., Stern M.P. et al. Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 79. P. 1806—1810.
 21. Hales C.N., Barker D.J.P. Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // Diabetologia. 1992. V. 35. P. 595—601.
 22. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study // Diabetes care. 1979. V. 2. P. 120—126.
 23. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. 1979. V. 241. P. 2035—2038.
 24. Monti L.D., Pozza G. Advanced glycation end products (AGEs): their role in diabetic vascular lesions // Medico-graphia. 1997. V. 19. < 2. P. 119—122.
 25. Portha B., Picon L., Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as the spontaneous evolution of neonatal diabetes // Diabetologia. 1979. V. 17. P. 371—377.
 26. Reaven G.M. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Am. J. Med. 1987. V. 83. P. 31—40.
 27. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human diseases // Diabetes. 1988. V. 37. P. 1595—1607.
 28. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic pyruvic transaminases // Am. J. Clin. Path. 1957. V. 28. < 1. P. 56—59.
 29. Sobey F.W.J., Beer S.F., Carrington C.A. et al. Sensitive and specific two-site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulin, 65—66 split, and 32—33 split proinsulins // Biochem. J. 1989. V. 260. P. 535—541.
 30. Westermark P., Johnson K.H., O'Brien T.D. et al. Islet amyloid polypeptide — a novel controversy in diabetes research // Diabetologia. 1992. V. 35. P. 297—303.

Поступила в редакцию 23.03.2003 г.