

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ**

Интерес к метаболическому синдрому в последние годы резко возрос со стороны различных специалистов. Основным его патогенетическим звеном считается инсулинорезистентность тканей. Рассматриваются доказательства того, что такие факторы, как абдоминальное ожирение, гиперлипидемия и артериальная гипертония играют значительную роль в развитии сахарного диабета 2 типа. Представлены данные многоцентровых исследований, направленных на профилактику сахарного диабета 2 типа и одновременную коррекцию всех имеющихся у пациента факторов метаболического синдрома. Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, ожирение по абдоминальному типу, артериальная гипертония, метаболический синдром, профилактика.

Last time the metabolic syndrome excites interest on the hand of different specialists. Tissue insulin resistance is regarded as a major triggering mechanism of metabolic syndrome development. The role of other factors such as visceral adiposity, hyperlipidemia and hypertension in development of diabetes mellitus type 2. The data of multicentre trials approaches which directed on prevention of diabetes type 2 and simultaneous correction of all metabolic syndrome factors clustered in one patient are presented.

Key words: diabetes mellitus type 2; insulin resistance; visceral adiposity; hypertension; metabolic syndrome; prevention.

Принимая во внимание катастрофический рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа во всем мире, предпринимаются меры для снижения развития данного заболевания. В 1997 году Всемирной организацией здравоохранения были изменены критерии диагностики сахарного диабета, что значительно снизило распространенность случаев недиагностированного СД 2 типа. Кроме того, за последние десятилетия проведено ряд больших исследований по профилактике СД 2 типа и других неинфекционных заболеваний, которые приводят к снижению развития данных заболеваний.

Значительные изменения в образе жизни людей также вносят свой вклад в увеличение распространенности СД 2. Быстрое социально-экономическое развитие и, как следствие этого - резкое изменение образа жизни людей практически во всех развитых и быстроразвивающихся странах мира, сопровождается увеличением количества насыщенных жиров, легкоусваиваемых углеводов в продуктах питания и снижением физической активности. Все это способствует развитию инсулинорезистентности в некоторых тканях, что приводит к быстрому росту заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, а также может приводить к возникновению заболеваний, непосредственно связанных с образом жизни.

Взаимодействие генетических и средовых факторов приводит к развитию синдрома, который впервые был описан в 1988 году профессором G.M. Reaven

как «метаболический синдром» или «синдром X» [20]. Гипотеза о существовании метаболического синдрома (МС) была выдвинута еще в начале 60-х годов, французским ученым Sammus, который использовал термин «трехсиндромный метаболизм» (диабет, гипертриглицеридемия, подагра) [6]. Немецкие исследователи назвали подобное сочетание «синдромом избытия» (Mehnert A., 1968). G.Reaven объясняет метаболический синдром X как комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обменов, а также механизмов регуляции артериального давления (АД) и функции эндотелия, в основе развития которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР) и развитие хронической гипергликемии. Определяя ИР ключевую позицию в развитии метаболического синдрома основные его составляющие включают компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2 типа, висцеральный тип ожирения, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения со стороны свертывающей системы крови. G.M. Reaven в начале не включил ожирение в число обязательных признаков синдрома. Однако уже в 1989 г. J. Kaplan, описав «смертельный квартет», определил абдоминальное ожирение, наряду с НТГ, артериальной гипертензией (АГ) и гипертриглицеридемией в качестве существенной составляющей синдрома. На сегодняшний день каждому практическому врачу хорошо известна ассоциация ожирения, СД 2 типа с АГ и нарушениями углеводного обмена, проявляющимися гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией, что ведет к прогрессированию атеросклероза. По данным австралийских исследователей, данный синдром охватывает около 30% популяции. В индустриальных странах среди населения старше 30 лет распространенность метаболического синдрома составляет, по данным различных авторов, 10–20% [2]. МС чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде. Доказано, что в развитии ИР имеют значения как фактор генетической предрасположенности, так и определенные особенности образа жизни: избыточное потребление жира и снижение физической активности, употребление различных медикаментозных средств, способных вызвать нарушение углеводного обмена, увеличение количества стрессовых ситуаций в жизни пациентов. В основе генетических факторов развития ИР лежит нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Клеточные механизмы инсулинорезистентности могут быть различны в разных тканях. Так, к примеру, снижение числа инсулиновых рецепторов обнаруживается на адипоцитах и, в меньшей степени, в мышечных клетках. Нарушение транслокации внутриклеточных транспортеров глюкозы, GLUT-4, на плазматическую мембрану наиболее выражены в адипоцитах. В развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1),  $\beta$ 3-адренорецепторов, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы –GLUT-4 в мышечной ткани [22]. Однако, несмотря на значительные успехи в раскрытии механизмов действия инсулина, однозначного понимания причин развития ИР на молекулярном уровне до сих пор нет.

В тоже время при избыточной массе тела (ожирении), артериальной гипертензии, малоподвижном образе жизни, потреблении высококалорийной пищи и др., в организме развивается ряд метаболических изменений, которые приводят к снижению инсулинзависимой утилизации глюкозы периферическими тканями (печенью, мышцами и жировой тканью). Это сопровождается избыточной или нормальной секрецией инсулина и приводит к нарушению первой фазы инсулиновой секреции. В результате появляется гиперглюкагонемия, активируется липолиз. Как следствие – развивается гипергликемия и гиперлипидемия. Гипергликемия за счет глюкотоксического эффекта усугубляет нарушение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Однако благодаря компенсаторному увеличению секреции инсулина, концентрация глюкозы в сыворотке крови в течение длительного времени может оставаться нормальной. В этом случае ГИ является наиболее ранним и постоянным маркером ИР. Пока  $\beta$ -клетки способны вырабатывать достаточное количество инсулина для компенсации перечисленных дефектов и поддерживать состояние ГИ, гипергликемия будет отсутствовать. Однако постоянная стимуляция  $\beta$ -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями, влияющими на их функциональные возможности, и воздействием повышенной концентрации свободных жирных кислот (СЖК) на клетки поджелудочной железы (феномен липотоксичности), способствуют развитию секреторной дисфункции  $\beta$ -клеток, состоянию относительной недостаточности инсулина, что клинически проявляется повышением гликемии. С течением времени развивается НТГ и СД 2 типа.

Согласно современным представлениям, объединяющая основа всех проявлений МС – первичная ИР и сопутствующая системная гиперинсулинемия. С одной стороны, ГИ является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза.

Согласно данным А.Н. Коваленко (Киев) при исследовании концентрации инсулина в крови у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской АЭС, показало наличие ГИ не только в базальных условиях, но и при проведении перорального глюкозотолерантного теста (через 11-12 лет после аварии у УЛПА с нормальной и повышенной массой тела). При этом было установлено предшествование гиперинсулинемии повышению массы тела [4].

Другим звеном, играющим значительную роль в развитии гипергликемии, является резистентность жировой ткани к действию инсулина. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах и неспособность инсулина подавлять окисление липидов, приводит к высвобождению большого количества СЖК, что, согласно циклу Ренделя, в свою очередь угнетает окисление глюкозы в мышцах. В печени под влиянием СЖК ухудшается связывание инсулина с рецепторами гепатоцита, что вызывает снижение утилизации инсулина печенью и способствует поддержанию ГИ. Они также активируют процессы

глюконеогенеза, что приводит к увеличению продукции глюкозы печенью и развитию гипергликемии натощак. Кроме того, избыточное поступление в печень СЖК, являющихся субстратами для синтеза триглицеридов, приводит к увеличению продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В тоже время элиминация ЛПОНП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при ИР снижена вследствие уменьшения активности липопротеид-липазы. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), напротив, снижается, так как для их образования необходимы апопротеины и фосфолипиды, высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза. Кроме того, при ИР происходят изменения в составе ЛПНП, в которых повышается содержание белка и уменьшается количество эфиров холестерина. В результате формируются более мелкие и плотные ЛПНП, характеризующиеся высокой степенью атерогенности. Таким образом, основными характеристиками дислипидемии при МС являются: гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПОНП и ЛПНП, снижение уровня ЛПВП.

Более того, как свидетельствуют исследования, ИР при ожирении развивается постепенно, в первую очередь в мышцах и печени. Но по мере увеличения массы жира в организме увеличиваются размеры жировых клеток. Чем больше адипоцит, тем менее он чувствителен к инсулину. Соответственно, меньше и сдерживающее влияние этого гормона на процессы липолиза. Как результат – тенденция к повышению уровня СЖК крови [8].

Обладая мощным липотропным действием, ГИ способствует увеличению массы тела вследствие накопления жировой ткани, преимущественно в области верхней половины туловища и в брюшной полости (в сальнике, брыжейке). Абдоминальное ожирение является одним из ключевых моментов развития метаболического синдрома.

В настоящее время многие исследования подтвердили тесную корреляцию между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии (ОТ). Выявлено, что ОТ равная 95,9 см и более, косвенно свидетельствует о таком объеме висцеральной жировой ткани, при котором, развиваются метаболические нарушения и значительно возрастает риск развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Окружность талии более 88 см у женщин и более 100 см у мужчин является показателем абдоминально-висцерального ожирения.

В клинической практике для диагностики абдоминального ожирения используют простой антропометрический показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Индекс ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин свидетельствует о накоплении жировой ткани в абдоминальной области.

Некоторые эпидемиологические исследования, показывают, что у людей с избыточным весом риск развития заболеваний, составляющих основу МС, значительно превосходит таковой у лиц с нормальной массой тела. Так среди лиц с избыточным весом частота АГ в 2,9 раз выше, чем при нормальном весе [7]. По данным ряда авторов, при ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup> частота СД 2 возрастает в 8 раз, а при ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> – в 40 раз по сравнению с лицами, имеющими ИМТ равны 22 кг/м<sup>2</sup> [13].

Эпидемиологические исследования указывают на тесную связь между НТГ и ожирением. Например, во Фрэммингэмском исследовании было обнаружено, что средний ИМТ у лиц, у которых в последствии развивалось НТГ, был достоверно выше, чем у лиц с нормальным ИМТ.

По данным G.Reaven ИР имеют так же около 25% лиц без ожирения и с нормальной толерантностью к глюкозе, ведущих малоподвижный образ жизни. Развитие ИР у людей с нормальной массой тела и обычным распределением жира может быть обусловлено действием как наследственной предрасположенности к развитию ИР, так и иных причин, в частности, гиподинамией или питания с высокой долей жира в пище. Избыток жира в пище может прямо приводить его к избытку в крови и по закономерностям глюкозо-жирокислотного цикла может переключать метаболизм основных тканей-мишеней на преимущественное потребление и окисление жирных кислот. В этом случае будет тормозиться инсулинозависимый транспорт глюкозы и ИР у них сочетается с дислипидемией, идентичной той, которая имеется у больных с СД 2, и повышенным риском развития атеросклероза. При гиподинамии механизмы развития метаболического синдрома могут быть обусловлены существенным снижением захвата мышцами жирных кислот и инсулинозависимого транспорта глюкозы.

Установлено, что ИР и компенсаторная ГИ затрагивают ряд механизмов регуляции АД. ГИ оказывает прогипертензивное действие через увеличение реабсорбции натрия и воды почками. Стимуляцию центров симпатической нервной системы и активацию  $Na^+/H^+$ -обмена в гладко-мышечных клетках сосудов, что способствует накоплению в них ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  и повышению чувствительности к прессорным влияниям катехоламинов и ангиотензина II. Через локальную ренин-ангиотензиновую систему сосудов инсулин стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и способствует развитию процессов ремоделирования (гипертрофия мышечной оболочки сосудов, уменьшение внутреннего диаметра), что является фактором стабилизации повышенного уровня АД [5].

Является ли ИР самостоятельной причиной развития АГ или способствует реализации генетической предрасположенности, в настоящее время окончательно не установлено. Активация ренин-ангиотензиновой системы, развитие процессов ремоделирования сосудов, перестройка функции почек и барорецепторного аппарата способствует «закреплению» повышенного уровня АД. Однако ИР может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития. Активация симпато-адреналовой системы под действием ГИ и повышенного уровня СЖК приводит к нарушению суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т.е. к развитию ночной гипертензии. Кроме того, ИР способствует формированию комплекса дополнительных факторов риска (гипергликемия, дислипидемия, нарушения системы фибринолиза), которые значительно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

При синдроме ИР развивается дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке (оксид азота является мощным вазодилататором). Он оказывает сдерживающее влияние на

пролиферацию гладкомышечных клеток, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения. Поэтому развивающаяся дисфункция эндотелия способствует ускорению развития атеросклеротических повреждений сосудов, что и подтверждено многочисленными исследованиями [1].

Таким образом, ИР и ГИ при метаболическом синдроме самостоятельно или опосредованно (через сопутствующие метаболические нарушения), оказывая патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, в конечном итоге ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний.

В начале 90-х годов S. Haffner и G. Enzi описали гиперурикемию ( $>0,383$  ммоль/л) и микроальбуминурию ( $>20$  мг/сут), как составляющие МС, которые часто ассоциированы с НТГ, дислипидемией и АГ у больных абдоминальным ожирением. В связи с этим выделяют две формы МС: полную и неполную. Наличие 2-3 составляющих свидетельствует о неполной форме, 4-х и более нарушений – о полной форме МС.

Нарушения, объединенные рамками МС, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2 типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов. Наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия и артериальная гипертензия. Конечно, не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится МС, зависит от взаимодействия факторов генетических и внешней среды.

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и инсулинорезистентности.

Лептин – гормон, который является продуктом экспрессии гена *OB* и секретируется преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. Многими исследованиями показано, что в печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез, путем влияния на активность фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани [15].

Концентрация лептина зависит от общей массы тела и процентного содержания жира в организме. Было доказано, что резистентность к лептину у больных ожирением в ряде случаев связана с генетическим дефектом в его рецепторах [10]. Лептинемия коррелирует с большинством антропометрических показателей. Так у женщин имеется более тесная связь уровня лептина и индекса массы тела (ИМТ), в том числе в постменопаузе [17]. Однако у мужчин

лептинемия коррелирует с окружностью талии, окружностью бедер, индексом талия/бедро (ОТ/ОБ), а для женщин этот вопрос остается спорным.

Важным регулятором секреции лептина является инсулин. Адипоциты вырабатывают лептин в ответ на повышение уровня инсулина после еды. Концентрация лептина определяется инсулинемией не только после приема пищи, но и натощак [21]. Связь уровня лептина в крови с чувствительностью к инсулину (чем выше лептинемия, тем меньше чувствительность к инсулину), указывает на то, что гиперлептинемия является частью метаболического синдрома.

К настоящему времени имеется достаточно большое число исследований, показывающих, что, применяя маложирную диету и/или физические тренировки, добиваясь снижения массы тела, можно, с одной стороны, добиться повышения чувствительности тканей к инсулину, а с другой, вызвать положительные терапевтические эффекты – уменьшить или даже нормализовать АД, снизить концентрацию триглицеридов, повысить толерантность к углеводам. По данным некоторых авторов, для существенного улучшения контроля проявлений МС достаточно небольшого снижения массы тела, порядка 5-10% от исходного веса [17].

В исследовании Мальмо (Malmo) лица с НТГ включались в программу уменьшения массы тела в сочетании с усиленной физической активностью. Это исследование продемонстрировало, что через 5 лет толерантность к глюкозе улучшилась в 76% случаев (по сравнению с 67% в контрольной группе, а частота возникновения СД 2 типа составила 10,2% (по-сравнению с 29% контрольной группы) [11].

Шведское исследование Da Qing IGT проводилось в течение 6 лет и основываясь на изменениях ИМТ и уровня глюкозы натощак, доказало, что риск возникновения СД 2 типа снижался на 31% у лиц, которые предпочитали гипокалорийное питание, на 46% при регулярных физических нагрузках и на 42% в группе, лица которой придерживались гипокалорийному питанию и выполняли регулярные физ.упражнения [14].

В 2001 году были представлены результаты крупного рандомизированного исследования Diabetes Prevention Program (DPP) (США), которое оценило влияние активного образа жизни и метформина на степень риска возникновения диабета у лиц с НТГ. Препарат метформин подавляет глюконеогенез в печени, снижает периферическую инсулинорезистентность и замедляет интестинальную абсорбцию в кишечнике.

В результате этого исследования, которое длилось 2,8 лет, было отмечено, что прием метформина снизил частоту возникновения СД 2 типа на 31% по сравнению с плацебо, активный образ жизни – на 58% по сравнению с плацебо и на 39% по сравнению с метформином. Частота возникновения СД 2 типа в группе лиц, которые вели здоровый образ жизни, составила 4,8%, принимающих метформин – 7,8% и в группе контроля - 11% [23].

В данном исследовании также оценивалось влияние метформина на снижение развития сосудистых заболеваний, на липидный метаболизм инсулинорезистентность и другие факторы, которые являются причиной развития СД 2 типа. В конце данного исследования был сделан вывод, что

метформин снижает частоту возникновения сахарного диабета у лиц с факторами риска (НТГ), однако здоровый образ жизни более эффективен.

STOP-NIDDM Trial – это большое международное исследование, которое изучает влияние препарата акарбоза, известной как ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы, снижающей уровень постпрондиальной глюкозы и уровень инсулина в плазме крови у лиц с НТГ, показало, что риск диабета снижался на 25%, что можно считать хорошим эффектом умеренного похудения [9].

При уменьшении массы тела улучшаются как периферическая, так и печеночная чувствительность к инсулину, нормализация секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, независимо от того, повышена она вначале (как у больных с НТГ) или понижена (как у больных с явным диабетом). Похудание также сопровождается снижением концентрации СЖК в плазме и торможением окисления липидов, что улучшает процессы накопления и поглощения глюкоза тканями. Усиливается связывание инсулина с рецепторами и транспорт глюкозы в миоциты. Кроме того, при похудании увеличивается активность тирозинкиназы в адипоцитах, что приводит к активации внутриклеточных эффектов инсулина [19].

По мере снижения массы тела улучшаются все процессы поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями. Кроме того, у больных, похудевших на 2,4 кг и более за 1 год, было выявлено достоверное снижение концентрации ТГ, а у тех, кто похудел на 6,9 и более кг – достоверное увеличение уровня холестерина ЛПВП [18]12.

Уменьшение массы тела также потенцирует снижение, а иногда и нормализацию артериального давления. Эти данные подтверждаются результатом шведского исследования лиц с ожирением (Swedish Obese Subjects Study, или SOS). У лиц, похудевших на  $28 \pm 15$  кг, частота сердечно-сосудистых факторов риска уменьшилась: гипергликемии в 23 раза, гиперинсулинемии – в 6 раз [12].

Рост заболеваемости СД ставит перед обществом новые социальные и медицинские проблемы, так как затраты средств идут не только на лечение заболевания, но и его осложнений, которые приводят к инвалидизации и/или летальному исходу. Также возникает необходимость принятия мер, направленных на предотвращение развития и профилактику СД 2 типа.

Увеличение количества больных СД 2 типа с тревожной частотой является большой проблемой во всем мире, поэтому следует уделять особое внимание анализу поведенческих факторов, вносящих свой вклад в темпы роста распространенности данного заболевания, вопросам правильного питания, устранению ожирения и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты вышеописанных исследований подтверждают эффективность профилактических мер, направленных на снижение риска развития СД 2 типа и других неинфекционных заболеваний.



## Литература:

1. Аминева Н.В., Сальцева М.Т., Занозина О.В. и др. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных СД 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.// Проблемы эндокринологии. -2002. – Т.48, № 4. – С.27-30.
2. Бутров С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, лечение.// РМЖ. – 2001. – Т.9 - № 2 – С.10-36.
3. Дворяшина И.В., Иванова Т.Н., Рогозина И.А., Коробицин А.А. Компьютерная томография и антропометрические измерения в диагностике висцерального ожирения у мужчин.// Клин. Эндокрин. – 2001.- № 3 – С.18-22.
4. Коваленко А.Н., Зуева Н.А., Герасименко Т.И., Ефимов А.С. Гиперинсулинемия, как фактор, предшествующий повышению массы тела у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.// Врачебное дело. – 2001. - № 5-6. – С.10-13.
5. Моисеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалава Ж.Д. Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз – клинические проявления метаболического синдрома X.// Вестник Росс. академии мед. наук. -1995 - №5. – С.15-18.
6. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity.//Acta Diabetol Lat., 1967. – Vol.4 – P.572-590.
7. Bray G. Obesity: a time bomb to be defused //Lancet – 1998. – Vol.352 - №18 – P.160-161; Kannel W. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. //J Hum Hypertens – 2000. – Feb; 14(2) – P.83-90.
8. Campbell M., Mathys M. Pharmacologic options for the treatment of obesity// Am J Health Syst Pharm. – 2001. – V Jul 15, - Vol.58. – N 14. – P.1301-1308.
9. Chiasson J.L., Josse R.J., Gomis R. Et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial.// Lancet. – 2002. – Vol.359. – No 9323. – P.2072-2077
10. Considine R.V., Considine E.L., Williams C.J. et al. The hypothalamic leptin receptor in humans.// Diabetes. – 1996. – Vol. 45, N 7. – P. 992-994.
11. Eriksson K-F, Lindgarde F (1991) Prevention of Type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise.//Diabetologia. – 1991.- Vol.34.- P.891-898.
12. Jervell J. Why type 2 Diabetes (NIDDM) becoming so Common in Developing Countries?// IDF Bulletin. -1998. – Vol. 43, N 2. – p. 6-7.
13. Haffner S.M., Karhapk K.P., Mykkänen L., Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men.// Diabetes. – 1994 – Vol.43. – P.212-219
14. Harris M.I. Epidemiologic studies on the pathogenesis of NIDDM.// Clin. Invest Med. – 1995. – Vol. 18. – P.231-239.
15. Henriksen E.J., Jacob S., Kinnick T.R. et al. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide.//Am J Physiol. - 1999. – Vol.277. - R.332-R336.
16. Kieffer T., Heller R., Habener J. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. //Biochem Biophys Res Commun. – 1996. – Jul 16.- Vol.224(2). – P.522-527.
17. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. // Diabetes. – 1996. – Vol. 45, N 11. – P. 1580-1584.

18. Lean M. E. Clinical handbook of weight management. Martin Dunitz 1998, P. 113., Reaven G. Diet and Syndrome X//Atheroscler Rep. – 2000. - Vol.2(6). - P.503-507.
19. Lissner I. et al. Relationship between change, body composition and incidence of cardiovascular risk factors.//Int J Obesity. – 1996. – Vol.20 (Suppl.4). – P.95.
20. Randle P.J., Garland P.B. et al. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.// Lancet. – 1963. – Vol.1. – P785.
21. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease.//Diabetes. 1988. – Vol.37. – P.1595-1607.
22. Tiengo A., Avogaro P., Del Prato S. Patogenesis and therapy of plurimetabolic syndrome.// Nutr. Metab. Cardiovascular Disease. – 1996. – Vol. 6. – P.187-192.
23. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: Desisgn and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. // Diabetes Care. – 1999. – Vol.22. – P.623-634.