

© Ю. И. СУНЦОВ, С. В. КУДРЯКОВА, 1999

УДК 616-008.934.54-036.22

Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В 1980 г. Комитетом экспертов ВОЗ по сахарному диабету (СД) была предложена новая классификация СД. В ней нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) была выделена как самостоятельный клинический класс. Обусловлено это было следующим: СД, в первую очередь инсулиннезависимый (ИНСД), как правило, развивается постепенно, и в его развитии можно выделить несколько стадий [35, 55]. Первой из них, как считают многие эксперты, является НТГ.

НТГ подразумевает снижение утилизации глюкозы в тканях организма, не имеет клинических проявлений и определяется только при проведении пробы на толерантность к глюкозе [16, 65]. В связи с этим важное значение приобретают критерии диагностики этого состояния. После многочисленных исследований и обсуждений Комитетом экспертов ВОЗ были предложены следующие критерии диагностики СД и НТГ при проведении пробы с нагрузкой глюкозой (табл. 1).

НТГ многими авторами расценивается как гетерогенное состояние. В группе лиц с НТГ выделяют следующие подгруппы: лица, у которых толерантность к глюкозе находится в верхней части кривой нормального распределения этого параметра; лица, у которых этот показатель занимает нижнюю часть кривой распределения при ИНСД; лица, которые занимают промежуточное положение между нормой и ИНСД; и, наконец, те, кто стабильно находится в категории НТГ [61].

В классификации ВОЗ также выделены 3 формы НТГ: НТГ у лиц, страдающих ожирением, у

лиц без ожирения и НТГ, связанная с определенными состояниями и синдромами. Форма НТГ с ожирением встречается гораздо чаще и составляет основную часть случаев НТГ среди европейцев и в других популяциях, таких как американские индейцы, микронезийцы, полинезийцы, американцы мексиканского происхождения [19, 29, 71]. В настоящее время мало известно о природе НТГ без ожирения. Полагают, что в ее реализации основную роль играет генетическая предрасположенность [6].

Использование новых критериев диагностики нарушений углеводного обмена, предложенных Комитетом экспертов ВОЗ, позволило более реально оценить распространенность как СД, так и НТГ, получить сопоставимые результаты с исследованиями, проводимыми в разных странах.

Изучение распространенности НТГ выявило следующее: НТГ, так же как и ИНСД, реже встречалась в европейских популяциях. Так, показатели распространенности НТГ среди поляков составили у мужчин 2%, у женщин 3%. Более высокие значения распространенности НТГ выявлены в России, в Новосибирске (у мужчин 6%, у женщин 10%) [31]. В то же время, по данным проспективного популяционного исследования, проведенного в Москве, распространенность НТГ среди лиц в возрасте 30–64 лет составила 6,1%, при этом у женщин показатели распространенности НТГ были 7,7%, у мужчин — 3,3% [4].

Изучение распространенности НТГ в Италии среди лиц 45 лет и старше показало, что НТГ имела у 7,7% мужчин и 8,9% женщин [19]. На Мальте популяционное исследование выявило распространенность НТГ, равную 5,6%. Достоверных различий в показателях распространенности между мужчинами (5,9%) и женщинами (5,4%) не обнаружено [29]. Не выявлено половых различий в распространенности НТГ и при обследовании 819 человек в возрасте 45–54 лет в Швеции. При этом общая распространенность НТГ составила 7,1% [8].

При обследовании 11 858 жителей США в возрасте 20–74 лет распространенность НТГ составила 11,2% [22], половых различий в показателях распространенности НТГ не выявлено. Однако распространенность НТГ среди черного населения США значительно превышала таковую среди белого и составила 14% среди мужчин и 17% среди женщин. У жителей США испанского происхождения, особенно со средним и низким уровнем дохода, также выявлены высокие показатели распространенности НТГ (13–16% у мужчин и 17–18% у женщин) [31].

Таблица 1

Диагностические значения результатов перорального теста на толерантность к глюкозе (ТТГ)

Патология	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг%)			
	цельная кровь		плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
СД:				
натощак	$\geq 6,7$ (≥ 120)	$\geq 6,7$ (≥ 120)	$\geq 7,8$ (≥ 140)	$\geq 7,8$ (≥ 140)
через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 12,2$ (≥ 220)
НТГ:				
натощак	$< 6,7$ (< 120)	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)
через 2 ч после нагрузки глюкозой	6,7–10,0 (120–180)	7,8–11,1 (140–200)	7,8–11,1 (140–200)	8,9–12,2 (160–220)

Представляют интерес и данные о распространенности НТГ среди коренных жителей Америки — индейцев. Так, среди индейцев мапуче (Чили) распространенность НТГ была самой низкой и составила 1% у мужчин и 1% у женщин. В то же время среди индейцев пима (США) распространенность НТГ составила 12% у мужчин и 17% у женщин [31].

Показатели распространенности НТГ, как и диабета, сильно варьировали в популяциях Океании. Так, среди популяции Науру (Микронезия) выявлены наиболее высокие показатели распространенности НТГ — 18,4% (среди мужчин 24,6%, среди женщин 18,3%). Следует отметить, что именно среди этой популяции наиболее высока заболеваемость и ИНСД. Очевидно, такие высокие показатели распространенности НТГ и ИНСД могут быть обусловлены преобладанием среди жителей Науру лиц с ожирением, изменениями в образе жизни (отказ от традиционного стиля жизни) и некоторыми другими, еще не известными факторами [71].

Исследование, выполненное в Папуа—Новая Гвинея (Меланезия), напротив, выявило весьма низкую распространенность НТГ. При проведении ТТГ у 308 сельских жителей НТГ была зафиксирована у 2%, а СД не обнаружен. Такие низкие показатели некоторые исследователи объясняли наличием у меланезийцев "генетической защищенности" [44]. Однако последние публикации о высокой распространенности СД в некоторых популяциях в Папуа—Новая Гвинея [39, 59] и на Фиджи [69] несколько изменили эти представления.

В ходе популяционных исследований в странах Африки и Азии также была обнаружена значительная вариабельность показателей распространенности НТГ. Обследование 1248 суданцев в возрасте 25 лет и старше показало, что НТГ имела лишь у 2,5% лиц (2,2% среди мужчин и 3,3% среди женщин) [11]. В ЮАР (Дурбан) выявлены более высокие показатели распространенности НТГ, особенно среди мужчин (12% против 7% у женщин) [31]. В Тунисе распространенность НТГ также была значительно выше, чем в Судане, и составила 9% среди мужчин и 10% среди женщин. Довольно высокие показатели распространенности НТГ были выявлены и в Танзании, особенно среди женщин (16% против 9% среди мужчин). В Азии наиболее низкие значения распространенности НТГ (на уровне 1%) зафиксированы у китайцев, проживающих в г. Дацин. В то же время в Южной Индии распространенность НТГ составила 10% [31], в Иране — 12,4% [43], в Омане — 11% среди мужчин и 17% среди женщин [31].

Приведенные выше данные показывают, что наиболее часто НТГ встречалась в популяциях развивающихся стран, а также среди иммигрантов и этнических меньшинств в индустриально развитых странах.

Мало информации о факторах, которые ведут к развитию НТГ. Среди жителей Науру возраст и 2-часовой уровень инсулина после нагрузки глюкозой были единственными предикторами перехода от нормального ТТГ к НТГ [60]. Аналогичные данные получены у индейцев пима, у которых высокий 2-часовой уровень инсулина, соответствующий высокому пику гликемии, определял

снижение глюкозотолерантности у лиц с еще нормальным ТТГ [33]. Даже у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у которых затем развились НТГ и СД, уровни инсулина натощак и через 2 ч после нагрузки были выше, чем у лиц, у которых ТТГ остался нормальным [54]. Кроме того, переход нормальной толерантности в НТГ ассоциировался со снижением захвата глюкозы тканями [35, 73].

Изменения утилизации глюкозы могут быть связаны с возрастом, степенью физической активности, характером питания, ожирением.

Отмечено, что после 50 лет наблюдается повышение гликемии на 10 мг% в каждое десятилетие [1, 51]. Соответственно увеличивается и процент лиц с НТГ или СД. В популяционном исследовании, проведенном в Москве, установлено, что показатели распространенности НТГ в возрастной группе 50—64 лет больше таковых в группе 30—39 лет у мужчин в 5 раз, а у женщин в 2 раза [4]. В исследовании М. Harris и соавт. приводятся следующие данные: распространенность НТГ в группе лиц 20—44 лет составила 6,5%, в группе 55—64 лет — 15,2%, т. е. в 2 раза выше [22]. Популяционное исследование в Кремонне (Северная Италия) также выявило нарастание показателей распространенности НТГ по мере увеличения возраста обследуемых. Так, если в группе 45—54 лет распространенность НТГ составила у мужчин 5,1%, а у женщин 3,7%, то в возрастной группе 75 лет и старше эти показатели были 20,0 и 18,9% соответственно [19]. Среди жителей Науру (Микронезия) наиболее высокие показатели распространенности НТГ также отмечены в возрастных группах 55—64 лет и 65 лет и старше, причем как у мужчин, так и у женщин обнаружена сильная прямая связь между возрастом обследуемых и 2-часовым уровнем гликемии [71].

Степень физической активности, без сомнения, оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы [7]. Тренировки или различные физические нагрузки повышают чувствительность тканей к инсулину. С другой стороны, физически неактивный образ жизни наиболее часто ассоциируется с НТГ, гиперинсулинемией [37]. Изучение взаимосвязи толерантности к глюкозе и физической активности среди 115 мужчин среднего возраста с нормальными тощачовыми значениями гликемии показало, что частота НТГ была значительно выше у мужчин, которые ведут малоподвижный образ жизни [36].

Значение питания в развитии НТГ определяется двумя моментами: калорийностью рациона и качественным его составом. Пищевой рацион населения развитых стран в основном состоит из высококалорийных продуктов, что наряду с малоподвижным образом жизни способствует развитию ожирения и соответственно НТГ. Полагают также, что повышенное потребление рафинированных углеводов или низкое потребление клетчатки независимо от наличия ожирения может также способствовать развитию нарушений углеводного обмена [70]. Так, исследования, проведенные в 13 различных популяционных группах, позволили установить прямую зависимость между развитием нарушений углеводного обмена и потреблением сахара, животных жиров [64]. В то

же время повышенное содержание клетчатки (40 г и более) в рационе способствует нормализации НТГ [38]. С другой стороны, в проспективном исследовании в Израиле [40] не выявлено влияния питания или его состава на частоту развития нарушений углеводного обмена. Изучение питания 187 женщин из племени пима показало, что потребление простых углеводов (сахара) не связано с частотой нарушений углеводного обмена, в то время как избыточное питание ассоциируется с ростом частоты НТГ и ИНСД [5]. Поскольку энергетическая ценность рациона главным образом связана с потреблением углеводов и жиров, очевидно, нельзя считать, что эти компоненты питания оказывают существенное влияние на развитие НТГ.

Взаимосвязь между ожирением и нарушениями углеводного обмена установлена уже давно. Однако природа этой связи изучена еще недостаточно. Как правило, наличие ожирения предшествует развитию нарушений углеводного обмена [10, 32, 34–37, 47]. В исследовании, проведенном в Израиле, установлено, что индекс массы тела, равный или больше 27, ассоциировался с высокой частотой НТГ и СД. Кроме того, показано, что длительность ожирения также влияет на частоту НТГ и СД [38]. Не только наличие ожирения, но и характер его распределения оказывает влияние на частоту развития нарушений углеводного обмена. Отложение жира на туловище (абдоминальное, туловищное или центральное ожирение) считается фактором риска развития НТГ и ИНСД у лиц европейского происхождения, испанцев, проживающих в США, индейцев Америки, китайцев и креолов с о. Маврикий [3, 39, 40, 45]. В то же время снижение массы тела с помощью редуционных диет (420 ккал), диет с низким содержанием сахара, жиров и повышенным содержанием клетчатки и физических упражнений у лиц с НТГ и ожирением способствовало нормализации показателей углеводного обмена [41, 42].

Следует отметить, что НТГ является нестабильным состоянием. Так, НТГ может нормализоваться или оставаться без динамики, и все же примерно в 25–30% случаев переходит в СД, в основном в ИНСД [25, 28, 30, 46, 53, 57, 60]. В табл. 2 приведены данные проспективных исследований [25, 28, 30, 46, 53, 57, 60] частоты развития ИНСД у лиц с НТГ.

Исследования, проведенные в нашей стране, также свидетельствуют о высокой частоте перехо-

да НТГ в ИНСД. Так, Х. Подар и соавт. [2] при многолетнем (до 10 лет) наблюдении за динамикой глюкозотолерантного теста у 245 лиц с НТГ отметили появление ИНСД в 18% случаев и нормализацию НТГ в 63,6%. Проспективное исследование, выполненное в Москве, показало, что из 112 лиц с НТГ через 6 лет наблюдения нормализация пробы была зафиксирована у 70 (63%), стабилизация НТГ — у 31 (28%), а переход в СД — у 11 (9,8%) человек [4].

Значительный процент перехода НТГ в СД объясняется тем, что лица с НТГ чаще страдают ожирением и имеют наследственную отягощенность по СД, чем лица с нормальным ТТГ того же возраста [23, 32]. У них чаще, чем у лиц с нормогликемией, определяются высокие тощаковые и постнагрузочные уровни инсулина и выраженная инсулинорезистентность [35, 58]. Более того, отмечено, что все эти факторы достоверно чаще обнаруживаются в группе лиц с НТГ, у которых в последующем развился СД, чем у лиц с нормализацией НТГ [4].

Лица с НТГ не являются больными диабетом, и клинически выраженные поражения мелких сосудов (микроангиопатии) встречаются у них довольно редко. Имеются сообщения о распространенности среди лиц с НТГ ретинопатии, нефропатии. Так, Р. Zimmet и соавт. при обследовании науру обнаружили, что у лиц с НТГ распространенность ретинопатии в 3 раза превышала таковую у лиц с нормальной толерантностью, однако различия эти были недостоверны [71]. В исследовании, выполненном в Праге, ретинопатия встречалась у 0,97% мужчин и у 1% женщин с НТГ. В то же время у больных ИНСД в этом же исследовании ретинопатия была выявлена у 6,9% мужчин и 8,3% женщин [49]. G. Katona и соавт. зафиксировали ретинопатию у 8% мужчин и 6% женщин с НТГ. В контрольной группе лиц с нормальной глюкозотолерантностью ретинопатия была обнаружена лишь у 4% мужчин и 5% женщин. Нефропатией различной степени тяжести страдали 5% мужчин и 8,6% женщин с НТГ и 1,7 и 10% соответственно в контрольной группе [29].

Таким образом, приведенные выше данные литературы показывают, что существенных различий в распространенности микроангиопатических осложнений у лиц с НТГ по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена нет. Однако отмечена большая предрасположенность лиц с НТГ к атеросклеротическим изменениям в

Таблица 2

Частота развития ИНСД у лиц с НТГ

Объект исследования	Критерии	Длительность наблюдения, годы	Количество лиц с развившимся ИНСД, %	Количество лиц с нормализацией НТГ, %
Европейцы (мужчины, n = 181)	Уровень гликемии через 2 ч 6,7–11,0 ммоль/л	5	15	11
Европейцы (n = 241)	То же	10	15	53
Японцы (n = 13)	Критерии ВОЗ	7	39	39
Японцы (n = 288)	Уровень гликемии через 1 ч > 8,9 ммоль/л или через 2 ч 7,2–13,3 ммоль/л	8,7–2,6	17	—
Жители Науру (n = 51)	Критерии ВОЗ	6	26	39
Индейцы пима (n = 388)	То же	5	27	—
		10	61	—

сосудах, более высокая распространенность среди них известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [53, 65, 72].

В ряде популяционных исследований установлено, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и смертность от нее в 2 раза выше у лиц с НТГ по сравнению с лицами, у которых ТТГ был нормальным [18, 26]. По данным регистра Праги, ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей были обнаружены у 15,4% лиц с НТГ [49], на Мальте — у 22% лиц с НТГ [29]. Популяционное исследование, выполненное в Москве, показало, что ИБС имела место у каждого седьмого человека с НТГ [4]. Артериальная гипертензия (АГ) также чаще обнаруживается у лиц с НТГ [4, 20, 21]. Так, в исследовании в Москве показатель распространенности АГ возрастал по мере увеличения степени нарушения углеводного обмена от 28,8% среди лиц с нормальным ТТГ до 36,8% среди контингента с НТГ [4]. Аналогичная тенденция отмечена и в исследовании на Мальте [29]. В Праге АГ была зафиксирована у 33,9% мужчин и 45,9% женщин с НТГ [49].

Большую распространенность ИБС, АГ среди лиц с НТГ многие исследователи связывают с наличием у этого контингента гиперинсулинемии [9, 14, 24, 62]. В популяционных исследованиях выявлена положительная корреляционная связь между уровнем инсулина в плазме, АД и наличием ИБС [14, 17, 50, 68], причем показано, что уровень инсулина был независимым фактором риска развития АГ или ИБС [6, 15, 50, 63].

Существенную роль в развитии макрососудистых поражений при НТГ играют и нарушения липидного обмена. Сравнительный анализ содержания в крови холестерина у лиц с НТГ и нормальным ТТГ показал, что у первых гиперхолестеринемия встречается гораздо чаще [23, 41, 48, 66]. Помимо гиперхолестеринемии, при НТГ обнаруживаются и другие нарушения обмена липидов. Так, в исследовании, проведенном на популяции в Москве, отмечены достоверно более высокие уровни триглицеридов (ТГ) и низкие — холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у контингента с НТГ по сравнению со здоровыми лицами [4]. М. Это и соавт. [12] также выявили у лиц с НТГ более высокие, чем в контрольной группе без нарушений углеводного обмена, уровни ТГ и отношение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) к ХС ЛПВП. Между тем показано, что высокие уровни ТГ являются одним из предикторов развития ИБС [67] или смерти от ИБС у лиц с НТГ или СД [15]. Большое значение в развитии атеросклероза сосудов имеют уровень ХС ЛПВП и соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Чем выше уровень ХС ЛПВП или ниже соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, тем меньше вероятность возникновения ИБС или других макрососудистых поражений [27].

Перечисленные выше нарушения (гиперинсулинемия, дислипидемия, центральное ожирение и АГ) являются компонентами так называемого метаболического синдрома. Этот синдром был впервые описан G. Reaven в 1988 г., он характеризуется наличием резистентности тканей к инсу-

лину и умеренной гипергликемией [52]. В проспективном исследовании в Париже [15] было показано, что процент лиц с проявлениями метаболического синдрома (гиперинсулинемией, АГ, высокими уровнями ТГ, центральным ожирением) был в 2—3 раза выше в группе с НТГ или СД, чем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

Как уже говорилось, у лиц с НТГ вероятность прогрессирования нарушений углеводного обмена (развития СД) весьма велика, поэтому именно эта группа служит основным объектом проведения профилактических мероприятий. К сожалению, до настоящего времени не было проведено ни одного достаточного по объему и стандартизированного по методам исследования с профилактическим вмешательством среди лиц с НТГ. Ограниченные исследования с проведением вмешательства дали различные результаты. Так, по данным шведского исследования, соблюдение диеты и определенного режима физических нагрузок позволило уменьшить число лиц с НТГ на 50% [13]. Профилактические мероприятия, предусматривающие изменение образа жизни (повышение физической активности и изменение характера питания) индейцев в Восточной Африке, способствовали тому, что через 6 лет наблюдения всего лишь у 2% лиц с НТГ развился СД [3]. В ряде исследований проводилось профилактическое вмешательство с использованием фармакологических препаратов, в частности толбутамида или фенформина. Так, сочетание толбутамида с диетой оказало положительное влияние на состояние углеводного обмена у 23 лиц с НТГ при проспективном 10-летнем наблюдении [56]. В то же время результаты бедфордского исследования [30] и исследования в Уайтхолле [25] не подтвердили эффективность толбутамида или фенформина в профилактике ИНСД у лиц с НТГ.

Таким образом, эпидемиологические исследования НТГ имеют важное значение в плане не только оценки эпидемиологических условий в отношении ИНСД, но и контроля проводимых профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестиади З. Г. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов. — Л., 1980. — С. 16—17.
2. Подар Х. К., Калитс И. А., Подар Т. У. // Там же. — С. 184.
3. Профилактика сахарного диабета. Доклад Исследовательской группы ВОЗ (Сер. техн. докл. ВОЗ, 844). — М., 1995. — С. 34—35.
4. Тороманян Э. Н. Эволюция нарушенной толерантности к глюкозе в связи с влиянием основных факторов риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
5. Bennett P. H., Knowler W. C., Baird H. R. et al. // Diet and Atherosclerosis. — New York, 1984. — P. 109—119.
6. Bennett P. H., Bogardus C., Tuomilehto J., Zimmet P. // Annual Textbook of Diabetes Mellitus. — New York, 1995. — P. 147—171.
7. Bogardus C., Ravussin E., Robbins D. C. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 311—318.
8. Cederholm J. // Uppsala J. med. Sci. — 1985. — Vol. 90. — P. 201—242.
9. Ducimetiere P., Eschwege L., Papoz J. L. et al. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 19. — P. 205—210.
10. Dunn J. P., Ipsen J., Elkom K. O., Ohtani M. // Amer. J. med. Sci. — 1970. — Vol. 259. — P. 309—322.

11. Elbagir M. N., Eltom M. A., Elmahadi E. M. A. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. A175.
12. Eto M., Watanabe K., Sekiguchi M. et al. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1985. — Vol. 28. — P. 1049—1055.
13. Eriksson K.-F., Lingarde F. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 891—898.
14. Fontbonne A., Eschwege E. // Diabet. Metab. — 1987. — Vol. 13. — P. 350—353.
15. Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 300—304.
16. Forrest R. D., Jackson C. A., Yudkin J. S. // Diabet. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 557—561.
17. Fournier A. M., Gadia M. T., Kubrusly D. B. et al. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 80. — P. 861—864.
18. Fuller J. H., Shipley M. J., Rose G. et al. // Lancet. — 1980. — Vol. 1. — P. 1372—1376.
19. Garancini M. P., Calori G., Ruotolo G. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 306—313.
20. Garcia M., McNamara P., Gordon T., Kannel W. B. // Diabetes. — 1974. — Vol. 23. — P. 105—111.
21. Gordon T., Gastelli W. P., Hjortland M. C. et al. // Hyperlipidemia. Diagnosis and Therapy. — New York, 1977. — P. 71—78.
22. Harris M. I., Hadden W. C., Knowler W. C., Bennett P. H. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 523—534.
23. Harris M. I. // Diabet. Care. — 1989. — Vol. 12. — P. 464—474.
24. Hillson R. M., Hockaday T. D. R., Mann J. I., Newton D. J. // Diabet. Res. — 1984. — Vol. 1. — P. 143.
25. Jarrett R. J., Keen H., Fuller J. H., McCartney P. // Diabetologia. — 1979. — Vol. 16. — P. 25—30.
26. Jarrett R. J., McCartney P., Keen H. // Ibid. — 1982. — Vol. 22. — P. 79—84.
27. Jensen T., Deckert T. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin, 1989. — P. 201—222.
28. Kadowaki T., Miyake Y., Hagura R. et al. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 26. — P. 44—49.
29. Katona G., Aganovic I., Vuksan V. et al. // Diabet. croat. — 1986. — Vol. 15, N 2. — P. 47—70.
30. Keen H., Jarrett R. J., McCartney P. // Diabetologia. — 1982. — Vol. 22. — P. 73—78.
31. King H., Riwers M. // Bull. WHO. — 1991. — Vol. 69. — P. 643—648.
32. Knowler W. C., Pettit D. J., Savage R. J., Bennett P. H. // Amer. J. med. Sci. — 1981. — Vol. 113. — P. 144—156.
33. Knowler W. C., Bennett P. H. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 46A.
34. Kolanowski J., Col-Debiys C., Brohet C. R. // Diabet. Metab. — 1983. — Vol. 9. — P. 224—231.
35. Lillioja S., Mott D. W., Howard B. V. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1217—1225.
36. Lingarde F., Saltin B. // Diabetologia. — 1981. — Vol. 20. — P. 134—138.
37. Lipman R. L., Raskin P., Love T. et al. // Diabetes. — 1972. — Vol. 21. — P. 101—107.
38. Manojlovic D., Todorovicova V., Pavlovicova M. // Cas. Lek. Ces. — 1985. — Vol. 125. — P. 1437—1442.
39. Martin F. I. R., Wyatt G. B., Griew A. R. et al. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 18. — P. 369—374.
40. Medalie J. H., Herman J. B., Goldbourt U., Papier C. M. // Advances in Metabolic Disorders. — New York, 1978. — P. 93—110.
41. Modan M., Halkin H., Almog S. et al. // J. clin. Invest. — 1985. — Vol. 75. — P. 809—817.
42. Modan M., Karasik A., Halkin H. et al. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 82—89.
43. Navai L., Azizi F., Kimiagar M., Naghibi A. // Ibid. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. A176.
44. Neel J. V. // Amer. J. hum. Genet. — 1962. — Vol. 14. — P. 353—362.
45. Ohlson L. O., Larsson B., Swardsudd K. et al. // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 1055—1058.
46. Ohlson L.-O., Larsson B., Eriksson H. et al. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 386—393.
47. O'Sullivan J. B., Mahan C. M. // J. Amer. med. Assoc. — 1965. — Vol. 194. — P. 587—592.
48. Ostrander L. D., Lamphiear D. E., Block W. D. et al. // Arch. intern. Med. — 1980. — Vol. 140. — P. 1215—1219.
49. Perusicova J., Neuwirt K. // Epidemiology of Diabetes Mellitus in Prague. — Prague, 1992. — P. 23—121.
50. Pyorala K., Savolainen E., Kaukola S., Haapakoski J. // Acta med. scand. — 1985. — Suppl. 701. — P. 38—52.
51. Ratzmann K. P., Witt S., Heinke P., Schulz B. // Acta endocrinol. — 1982. — Vol. 100. — P. 543—549.
52. Reaven G. M. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1607.
53. Saad M. F., Knowler W. C., Pettitt D. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1500—1506.
54. Saad M. F., Pettitt D. J., Mott D. M. et al. // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 1356—1359.
55. Saad M. F., Knowler W. C., Pettitt D. J. et al. // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 90. — P. 229—235.
56. Sartor G., Schersten B., Carlstrom S. et al. // Diabetes. — 1980. — Vol. 29. — P. 41—49.
57. Sasaki A., Suzuki T., Horiuchi N. // Diabetologia. — 1982. — Vol. 22. — P. 154—157.
58. Savage P. J., Dippe S. E., Bennett P. H. et al. // Diabetes. — 1975. — Vol. 24. — P. 362—368.
59. Savage J., Martin F. I. R. // Diabetologia. — 1982. — Vol. 23. — P. 136—137.
60. Sicree R. A., Zimmet Z., King O. M., Coventry J. S. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 179—186.
61. Stern M. P. // Diabet. Care. — 1988. — Vol. 11. — P. 119—126.
62. Stout R. W. // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 1077—1078.
63. Welborn T. A., Wearne K. // Diabet. Care. — 1979. — Vol. 2. — P. 154—160.
64. West K. // Diabetes. — 1974. — Vol. 23. — P. 841—855.
65. WHO Study Group on Diabetes Mellitus (WHO Techn. Rep. Ser. N 727). — Geneva, 1985.
66. Yano K., Kagan A., McGee D., Rhoads G. G. // Amer. J. Med. — 1982. — Vol. 72. — P. 71—80.
67. Yomtov B., Cavallero E., Daninos J. M. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. A250.
68. Zavaroni J., Bonora E., Pagliara M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 702—706.
69. Zimmet P., Taylor R., Ram P. et al. // Amer. J. Epidemiol. — 1983. — Vol. 118. — P. 673—688.
70. Zimmet M. B. // Clin. Diabet. — 1983. — Vol. 5. — P. 11—14.
71. Zimmet P., King H., Taylor R. et al. // Diabet. Res. — 1984. — Vol. 1. — P. 13—18.
72. Zimmet P. // The Diabetes Annual 6. — Amsterdam, 1991. — P. 1—19.
73. Zimmet P., Collins V., Dowse G., Knight L. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, Suppl. 1. — P. A127.

Поступила 24.03.98