

А.К. Кошкарбаева*, С.Н. Афанасьева

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ВЕДУЩИЙ ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Резюме

До настоящего времени остаются неясными некоторые вопросы взаимосвязи атеросклероза при ИБС с СД 2 типа. В обзоре отражена роль свободных жирных кислот, цитокинов и гормонов, продуцируемых адипоцитами, в механизме развития инсулинорезистентности при СД 2 типа. Проанализировано влияние инсулинорезистентности на развитие оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, снижение секреции оксида азота, гиперплазии клеток гладкой мускулатуры, изменение содержания ингибитора активатора плазминогена. Показаны возможные механизмы влияния применяемых в лечении пациентов с СД 2 типа препаратов на инсулинорезистентность с целью профилактики атеросклероза и ИБС.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инсулинорезистентность, воспаление, вазоконстрикция, тромбоз.

Abstract

Until now some aspects of relation between atherosclerosis in coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus remain unclear. This review reflects role of free fatty acids, cytokines and hormones produced by adipocytes, the mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes. Effect of insulin on oxidative stress, endothelial dysfunction development, reduced nitric oxide secretion, smooth muscle cell hyperplasia, changing the content of plasminogen activator inhibitor were studied. We also showed possible mechanisms of insulin resistance and coronary artery disease drugs influence on prevention of atherosclerosis used in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, coronary heart disease, atherosclerosis, insulin resistance, inflammation, vasoconstriction, thrombosis.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ИР — инсулинорезистентность, ИГ — гиперинсулинемия, СЖК — свободные жирные кислоты, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ИЛ — интерлейкин, TNF (TNF) — фактор некроза опухолей.

По данным Международной диабетической федерации (IDF), более 366 млн человек в мире страдают СД [36]. В России насчитывается около 3,1 млн пациентов с СД, из которых более 90% — с СД 2 типа [3, 8]. Основной причиной смерти больных СД 2 типа является ИБС [16], которая при данном заболевании диагностируется в 2–4 раза чаще, чем у людей того же возраста без диабета [8]. Патогенетической основой ИБС является атеросклероз коронарных артерий [17], который при СД 2 типа развивается на 10–15 лет раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, и характеризуется быстрым прогрессированием, более тяжёлым поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла [16, 27], встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин [14, 22]. Причины ускоренного развития коронарного атеросклероза у больных СД 2 типа до настоящего времени остаются неясными. С одной стороны, СД 2 типа, как у мужчин, так и у женщин, представ-

ляет собой мощный и независимый фактор риска ИБС [3]. С другой стороны, по данным Фрамингемского исследования, традиционные факторы риска ИБС у больных СД 2 типа обнаруживают в 1,4–4,1 раза чаще, чем у населения, не имеющего этого заболевания [14]. Механизмы тесной взаимосвязи между диабетическим атеросклерозом и ИБС пока не выяснены. Некоторые данные указывают на то, что диабетический атеросклероз — это результат процессов, подобных тем, что происходят при недиабетическом атеросклерозе (т.е. есть воспаление), но ускоренных и усиленных [16]. Действительно, у пациентов с СД 2 типа повышена активность факторов, типичных для недиабетического атеросклероза — адгезивные молекулы, цитокины, оксидативные субстанции, нарушение фибринолитического / прокоагулянтного баланса [7]. С другой стороны, некоторые механизмы могут быть специфическими только для пациентов с диабетом [5, 6, 23].

*Контакты. E-mail: anara-omskyandex.ru. Телефон: (3842) 35-93-63

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В патогенезе атеросклероза выделяют хорошо изученные факторы риска [10], среди которых различают некорректируемые (возраст, пол, наследственность), корректируемые (артериальная гипертензия, курение, несбалансированное питание, ожирение и гиподинамия) и частично корректируемые (дислипидемия, ИР, психоэмоциональное напряжение). Известно, что СД 2 типа всегда сопровождается наличием ИР [18], представляющей собой снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, связанное с нарушением функции и уменьшением количества глюкозных транспортеров — GLUT-4 [15, 25]. В механизме развития ИР значение имеет наличие центрального типа ожирения [6], которое может стимулировать возникновение ГИ, гипергликемии и ИР несколькими путями. Во-первых, из адипоцитов выходят в кровотоки СЖК, которые, в свою очередь, блокируют ингибирующий эффект инсулина на процесс глюконеогенеза, замедляют метаболизм инсулина в печени [7], тормозят сигналы инсулина в мышечной ткани [15]. Во-вторых, адипоциты секретируют большое количество цитокинов (TNF- α , TNF- β , ИЛ-6), имеющих собственное влияние на чувствительность к инсулину [13]. TNF- α нарушает взаимодействие инсулина с рецептором, а также влияет на внутриклеточные переносчики глюкозы (GLUT-4) как в адипоцитах, так и в мышечной ткани [23]. TNF- β снижает экспрессию GLUT-4 и ингибирует тирозинкиназу рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях [18]. ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, повышающий липолиз жировой ткани, что опосредованно ведёт к ИР [16]. Кроме того, жировая ткань, представляя собой эндокринный орган, продуцирует некоторые гормоны (лептин, резистин). Лептин — гормон, определяющий чувство подавления голода, являясь продуктом об-гена, в печени активизирует PEPCK-фермент, ограничивающий скорость глюконеогенеза, а также оказывает в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы [32]. Резистин, в свою очередь, угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями и участвует в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что играет роль в процессах атерогенеза [28].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Исследование японских учёных у больных с ангиографически подтверждённым коронарным атеросклерозом выявило существование тесной взаимосвязи между степенью резистентности к инсулину и выраженностью коронарного атеросклероза [10]. Доказано, что при СД 2 типа ИР и гипергликемия

оказывают существенное влияние на атерогенез посредством индуцирования вазоконстрикции, воспаления и тромбоза [26]. Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением свободных радикалов и развитием окислительного стресса [20], который представляет собой нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты и сопровождается ИР. Окислительный стресс при СД 2 типа может быть следствием повышенного образования реактивных оксидантов, снижения активности антиоксидантной системы в организме (глутатион, глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза, витамины К, Е, С, α -липоевая кислота, таурин, каротин, мочева кислота и коэнзим Q10), нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов, снижения активности глиоксалазы [4]. При СД 2 типа повышено образование свободных радикалов, которые, являясь высокореактивными нестабильными химическими соединениями, повреждают сосудистую стенку. Кроме того, вследствие их увеличения, в избыточном количестве образуются продукты ПОЛ, которые оказывают цитотоксическое действие на мембраны эритроцитов и лизосом [11]. Конечные продукты ПОЛ ингибируют простагландин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию, а также повышают синтез тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует атероматозный процесс [22].

ИР при СД 2 типа приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия путём резкого снижения синтеза оксида азота (NO), приводящего к нарушению эндотелий зависимой вазодилатации сосудов [3]. Как известно, NO, являясь базовым фактором антиатерогенеза, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии моноцитов и тромбоцитов, обладает антиагрегантными свойствами, уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах [34]. Кроме того, NO участвует в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки, в частности транскрипционного фактора NFkB [19]. Т.к. NO-продуцирующая функция эндотелия наиболее уязвима, благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется [5]. ИР при СД 2 типа нарушает процесс фибринолиза путём стимуляции синтеза ингибитора активатора плазминогена, а также за счёт повышения других прокоагулянтных факторов, фибриногена, фактора фон Виллебранда, фактора X. Имеет значение повышенная склонность тромбоцитов и эритроцитов к агрегации, обусловленная недостатком NO [2], увеличение вязкости крови, гиперфибриногене-

мия [5], что увеличивает возможности тромбообразования [22].

Реакции воспаления также способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза [16]. У больных СД 2 типа повышен уровень маркёров воспаления [7]. Дисфункция эндотелия, снижение биологической активности NO предопределяют активность воспалительного процесса, а, значит, и атерогенез [34]. Значение имеет ГИ, оказывающая стимулирующее воздействие на пролиферацию гладкомышечных клеток и сенсибилизацию клеток к митогенному влиянию различных ростовых факторов [23]. Кроме того, в условиях окислительного стресса перекисному окислению подвергаются липиды и фосфолипиды артериальной стенки, что сопровождается изменением их структуры и физико-химических свойств, а также иммунологических особенностей этих соединений [8]. В результате такие ЛПНП распознаются макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками, начинают интенсивно поглощаться, приводя к массивному накоплению в их цитоплазме эфиров холестерина и появлению большого числа липидных вакуолей, столь характерных для «пенистых» клеток, что инициирует процессы гуморального иммунитета и выработку специфических аутоантител [17]. Помимо макрофагов, такие ЛПНП могут захватываться гладкомышечными клетками артерий путём нерегулируемого эндоцитоза, после чего они также превращаются в «пенистые» клетки, что способствует образованию атеросклеротических бляшек [16].

Характерный липидный спектр, сочетающийся с ИР при СД 2 типа, заключается в повышенном уровне ТГ, сниженном ЛПВП, нормальном или слегка повышенном ЛПНП [18]. ИР нарушает нормальное подавление выброса СЖК из жировой ткани после еды, что создает субстрат для повышенного синтеза ТГ — важный шаг в продукции ЛПОНП [20]. ГИ в свою очередь повышает продукцию и нарушает окисление ЛПОНП, приводя к повышенному уровню ТГ в плазме [5]. Снижение окисления ЛПОНП также снижает уровень ЛПВП плазмы [32]. Кроме того, у пациентов с ИР на фоне СД 2 типа могут существовать качественные изменения спектра ЛПНП — преобладание мелких плотных частиц, максимальный диаметр которых менее 25,5 нм (т.н. паттерн В), что существенно повышает риск развития стенокардии [31]. Значение имеет и повышенное окисление частиц ЛПНП, что приводит к нарушению сосудистой функции, вазоконстрикции и повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [7]. Все перечисленные аспекты влияния ИР и гипергликемии при СД 2 типа являются составляющей частью атерогенеза [16].

Одной из особенностей атеросклероза при СД является частая встречаемость нестабильных, «взрываю-

щихся» атеросклеротических бляшек [2]. Стабильность бляшки зависит частично от устойчивости фиброзной покрышки и экстрацеллюлярного матрикса. Прочность покрышки атеросклеротической бляшки, определяется скоростью синтеза и разрушения коллагена [23]. Равновесие между синтезом и деградацией матрикса определяет устойчивость фиброзной капсулы, а воспалительные клетки и реакции могут нарушить это равновесие [27]. Формирование нестабильности бляшек, прежде всего, связано с поражением сосудистого эндотелия воспалительным процессом [34]. Окислительный стресс и воспаление увеличивают повреждение эндотелиальных клеток при СД [31]. При этом сосудистый эндотелий подвергается дистрофии, его тромборезистентность и способность противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию снижаются, он легко отторгается от сосудистой стенки [14]. При СД 2 типа увеличивается продукция макрофагами металлопротеиназ, способствующих разрушению коллагеновой покрышки атеросклеротической бляшки и её разрыву [22].

ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ СД 2 ТИПА

Учитывая серьёзность последствий ГИ и ИР, лечение СД 2 типа при наличии этих двух компонентов следует направлять не только на нормализацию уровня гликемии, но и на устранение ГИ и ИР [10]. Существует ряд общеизвестных факторов, снижающих ИР, включая гипокалорийную диету, снижение веса, физическую активность и фармацевтические препараты [14]. Одним из способов снижения ИР и связанной с ней заболеваемости, является профилактика набора веса [11]. Уменьшение количества насыщенных жиров имеет значение для улучшения показателей липидного обмена, нарушения которого являются фактором риска [5]. Регулярная физическая активность является важным компонентом лечебной программы для пациентов с ИР. Аэробные упражнения (прогулки, плавание, велотренажер 3–4 раза в неделю по 20–30 мин.) помогут расходовать по 100–200 ккал и снижать ИР [12]. Наибольшее увеличение чувствительности к инсулину наблюдается в первые 48 ч после 45-минутного упражнения и выражается в двукратном увеличении инсулин-стимулированного синтеза гликогена [26]. Другое исследование подтвердило повышение количества и функциональной активности GLUT-4 после тренировки [25]. Длительные занятия физическими упражнениями способствуют небольшому снижению веса. Потеря массы тела может также стимулировать чувствительность к инсулину путём снижения продукции в адипоцитах ТНФ- α , являющегося одним из пусковых моментов в развитии ИР [13].

Непосредственное влияние на ИР оказывают хорошо известные препараты группы бигуанидов [4,

8, 12, 14], которые обладают не только сахароснижающим эффектом, но и могут участвовать в профилактике атеросклероза. Бигуаниды обладают способностью снижать концентрацию липидов в плазме и образование ингибитора активатора тканевого плазминогена–1, что повышает фибринолитическую активность крови. В результате при их длительном применении снижается риск развития атеросклероза и его последствий [14]. Кроме того, бигуаниды повышают связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами тканей, изменяя их конфигурацию, а также стимулируют рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала внутри клетки, увеличивают транспорт глюкозы в адипоциты, мышечные клетки, увеличивая мобилизацию GLUT–4 из интрацеллюлярных депо на плазматические мембраны [1, 10]. Бигуаниды также потенцируют неокислительный метаболизм глюкозы, участвуют в образовании гликогена, превращении глюкозы в лактат и включении глюкозы в ТГ, подавляют глюконеогенез посредством блокады дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях и соответственно АТФ–синтеза [11]. Важное значение имеет их способность блокировать липолиз в жировой ткани, снижая при этом количество циркулирующих в крови СЖК и ТГ, а также снижение артериального давления и норадреналина в плазме крови [12]. Таким образом, применение бигуанидов снижает риск развития сердечно–сосудистых осложнений [33].

В настоящее время известны ещё группы препаратов, участвующих в снижении ИР, которые могут применяться в комплексе лечения больных СД 2 типа для профилактики атеросклероза. К ним относятся глитазоны (сенситайзеры) [9, 19, 29, 35], представляющие новый класс препаратов, доказавших свою эффективность в лечении СД 2 типа. Лекарственные средства этой группы являются синтетическими лигандами ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом — PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) [9, 21]. Рецептор PPAR γ преимущественно экспрессируется в жировых клетках и моноцитах, меньше в скелетных мышцах, печени, почках. Активация PPAR γ изменяет экспрессию генов, вовлечённых в такие метаболические процессы, как адипогенез, передача инсулинового сигнала, транспорт глюкозы [4, 19], что приводит к снижению резистентности тканей к действию инсулина в клетках-мишенях. В жировой ткани действие глитазонов приводит к торможению процессов липолиза, к накоплению ТГ, результатом чего является снижение уровня СЖК в крови. В свою очередь, снижение уровня СЖК в плазме способствует усилению процессов поглощения глюкозы мышцами и уменьшает глюконеогенез [29]. Глитазоны способны увеличивать экспрессию и транслокацию глюкозного транспортера GLUT–4 на поверхности адипоцита в ответ на действие инсулина, что усиливает утилизацию глюкозы жировой тканью [25].

Глитазоны оказывают влияние на дифференцировку преадипоцитов, что приводит к увеличению доли более мелких, но более чувствительных к действию инсулина клеток. Глитазоны уменьшают экспрессию лептина, влияя таким образом опосредованно на массу жировой ткани [13]. Действие глитазонов, направленное на преодоление ИР и улучшение функции β -клеток, приводит не только к поддержанию удовлетворительного гликемического контроля, но и предотвращает прогрессирование макрососудистых осложнений, потенциально снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Рецепторы PPAR γ присутствуют во всех клетках сосудистой стенки и участвующих в развитии атеросклероза: в эндотелиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов (VSM), моноцитах и макрофагах. PPAR γ лиганды ингибируют рост и миграцию VSM-клеток путем остановки клеточного цикла в фазу G1 [21, 29]. Они также ингибируют два процесса, необходимых для движения VSM-клеток: миграцию, индуцированную хемоаттрактантами и продукцию матриксной металлопротеиназы, ответственную за деструкцию бляшек [16]. PPAR γ лиганды ингибируют экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках, что приводит к снижению адгезии моноцитов на эндотелиальных клетках и уменьшению воспалительного действия макрофагов [17]. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie) показано улучшение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы на фоне лечения тиазоктовой кислотой [30], что свидетельствует о возможном применении тиазоктовой кислоты в профилактике атеросклероза. Применение в комплексном лечении пациентов с СД 2-го типа препаратов группы статинов нормализует липидный спектр крови [14].

Выводы

У больных с СД 2 типа ИБС развивается рано и быстро прогрессирует.

Одним из важных механизмов в развитии атеросклероза у больных с СД 2 типа является ИР.

Причинами ИР при СД 2 типа являются избыточное количество СЖК, продуцируемых адипоцитами цитокинов и гормонами.

ИР как один из механизмов развития СД способствует развитию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, снижению секреции оксида азота, вазоконстрикции, тромбообразования, влияет на качественный и количественный состав липидов крови.

Показаны возможные механизмы влияния на ИР применяемых в лечении пациентов с СД 2 типа препаратов, обозначены возможности лечения СД 2 типа с учётом профилактики атеросклероза и ИБС.

А

Список литературы

1. Александров А.А. Метформин: в традициях Парацельса / А.А. Александров // Русский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 205–209.
2. Аметов А.С. Подходы к терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа, преимущества ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и клинические аспекты его применения / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Русский медицинский журнал. 2011. № 13. С. 825–832.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет второго типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух неинфекционных эпидемий / А.С. Аметов, М.А. Лысенко // Русский медицинский журнал. 2011. № 13. С. 802–810.
4. Аметов А.С. Физиология метаболизма глюкозы / А.С. Аметов // Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. 2011. № 1. С. 21–51.
5. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета второго типа / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 28–37.
6. Дедов И.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа и медикаментозная возможность её преодоления / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин // Врач. 2006. № 11. С. 3–6.
7. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. М.: Универсум Паблишинг. 2003. 120 с.
8. Дедов И.И. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. Москва. 2011. 310 с.
9. Демидова Т.Ю. Роль и место авандии в комплексном лечении сахарного диабета 2 типа / Т.Ю. Демидова // Диабет. Образ жизни. 2006. № 2. С. 29–35.
10. Джанашия П.Х. Глюкофаж — профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете / П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. 2009. № 18. С. 1113–1120.
11. Древаль А.В. Роль сахароснижающих таблетированных препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа / А.В. Древаль, И.В. Мисникова // Российский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 6. С. 332–334.
12. Карпов Ю.А. Метформин как средство патогенетической терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом второго типа / Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина // Русский медицинский журнал. 2010. № 12. С. 1312–1320.
13. Ковалева О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева // Внутренняя медицина. 2009. № 3. С. 15–19.
14. Козлов С.Г. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом второго типа / С.Г. Козлов, Лякишев А.А. // Русский медицинский журнал. 2003. № 9. С. 525–528.
15. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5–6 ноября 1997 года. Американская диабетологическая ассоциация // Международный медицинский журнал. 2001. № 1. С. 12–22.
16. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете / А.Н. Куликова // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 3. С. 14–19.
17. Кучеренко О.Д. Атеросклероз как воспалительное заболевание / О.Д. Кучеренко // Врачебная практика. 1999. № 3. С. 81–87.
18. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета второго типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 35–43.
19. Петунина Н.А. Роль росиглитазона (Авандии) в лечении сахарного диабета 2 типа / Н.А. Петунина, Л.Г. Дорофеева, М.Б. Анциферов // Фарматека. 2006. № 17. С. 49–52.
20. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. 2011. № 11. С. 98–108.
21. Терехова А.Л. Инсулиносенситайзеры — клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике / А.Л. Терехова, А.В. Зилов // Трудный пациент. 2008. № 4. С. 42–49.
22. Токмакова А.Ю. Антикоагулянты в терапии диабетической макроангиопатии / А.Ю. Токмакова, Д.Н. Старовойтова // Сахарный диабет. 2002. Т. 4. № 10. С. 12–21.
23. Шестакова М.В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // Consilium medicum. 2002. № 10. С. 24–32.
24. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 17. С. 1111–1115.
25. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver / Abel E.D [et al.] // Nature. 2001. № 409. P. 729–733.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. 2004. № 27. P. 15–35.
27. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / D.J. Betteridge // Medicographia. 2001. № 23. P. 95–99.
28. Burnett M.S. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 1. P. 64–68.
29. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. / Nissen S.E. [et al.] // JAMA. 2008. № 299. P. 1561–1573.
30. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force / Parkman HP [et al.] // Neurogastroenterol Motil. 2003. № 15. P. 89–102.
31. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance / Nathan D.M [et al.] // Diabetes Care. 2007. № 30. P. 753–759.
32. Kumar S. Insulin Resistance. Insulin action and its disturbances in diseases / S. Kumar, S. O'Rahilly // John Wiley & Sons, Ltd. 2005.
33. Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor / Sinha Roy R. [et al.] // Diabetologia. 2000. № 50. P. 284.
34. Ritter J.M. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus / J.M. Ritter, P.J. Chowieniczky // Medicographia. 2001. № 23. P. 107–128.
35. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) / S.E. Kahn [et al.] // Diabetes Care. 2008. № 31. P. 845–851.
36. Международная диабетическая федерация [Электронный ресурс]. 2011. Режим доступа: <http://www.idf.org>.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.