

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В СВЕТЕ ЭВОЛЮЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ

Либерман И.С.

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, отдел биохимии, Санкт-Петербург

В последнем веке 2-го тысячелетия наиболее массовыми видами патологии стали атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ожирение. Самой частой причиной инвалидизации и смертности людей зрелого творческого возраста являются в настоящее время осложнения атеросклероза и гипертонической болезни (ИБС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, а также нередко атеросклероз сосудов нижних конечностей), в том числе у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. При этом прослеживается тенденция к поражению этими заболеваниями все более молодых людей.

XX век, не говоря о социальных потрясениях, стал веком бурного технического прогресса и цивилизации, все отрицательные воздействия которых на человека хорошо известны. Перечисленные заболевания вошли в группу так называемых «болезней цивилизации». Существенно, что все вышеуказанные виды патологии обнаруживают взаимосвязанность и часто развиваются у одного и того же больного.

Рядом авторов - и нами в том числе - неоднократно высказывалось мнение об общности патогенетических механизмов атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа [3, 7, 10].

М.Р. Stern [41] в 1995 году опубликовал гипотезу, в которой предполагается существование «общего корня», из которого произрастает и атеросклероз, и сахарный диабет 2-го типа.

Ю.В. Зимин [12] считает, что артериальная гипертензия и инсулиннезависимый сахарный диабет имеют общие патофизиологические основы.

К настоящему времени опубликовано большое количество работ, в которых атеросклероз, инсулиннезависимый сахарный диабет, а также ожирение и артериальная гипертензия рассматриваются как клинические проявления «метаболического синдрома», имеющего в своей основе гиперинсулинемию и инсулинорезистентность [1, 22, 39].

G.M. Baillie e.a. [25], J.H. Karam [33] и др. придерживаются точки зрения о единой этиологии всей группы заболеваний, связанных с метаболическим синдромом или, как его часто называют, с «синдромом X».

Атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и ожирение признаны мультифакториально обусловленными, т.е. связанными как с наследственным (генетическим) предрасположением, так и с воздействиями среды.

В семьях больных атеросклерозом, гипертонической болезнью, инсулиннезависимым сахарным диабетом, ожирением наблюдается накопление аналогичных заболеваний, наряду с повышенной частотой атерогенных нарушений

липидного обмена и снижения толерантности к глюкозе при проведении пробы на толерантность к глюкозе. Это дает основания считать наследственное предрасположение важным фактором, способствующим возникновению рассматриваемых видов патологии.

Однако массовое распространение этих заболеваний именно в XX веке, в условиях цивилизации, свидетельствует о большой роли внешней среды в их развитии. Можно полагать, что определенные условия среды могут, как способствовать, так и препятствовать проявлению неблагоприятной наследственности.

При полигенном в целом наследственном предрасположении к заболеванию ведущую роль, тем не менее, может играть какой-то основной ген или группа генов, различно между собой взаимодействующих.

Известно, что на ранних этапах развития человека его питание было нерегулярным. В этих условиях возможность депонирования избыточного количества жиров и углеводов в случае их поступления с пищей была важным приспособительным механизмом, позволяющим переживать периоды скудного питания и голодания. При этом большую роль должна была играть способность усвоения углеводов и жиров, а также наличие развитой жировой ткани для депонирования энергетических запасов.

Указывается [32], что отложение временных энергетических запасов в виде триглицеридов является важнейшей ролью жировой ткани.

Существенно также, что на первых этапах развития человеческого сообщества быт человека характеризовался достаточно четким распределением ролей мужчины и женщины. Мужчина шел на охоту, женщина хранила домашний очаг, производила на свет и выкармливала детей. Естественно, при этом мужчине требовались более сильные мышцы, что должно было обусловить преимущественное развитие мышечной ткани. Женщина для кормления потомства должна была в большей степени быть приспособлена откладывать энергетические запасы, т.е. иметь развитую жировую ткань, что служило защитой новорожденных от голода при отсутствии или скудости питания.

В более поздние периоды добыча пищи осуществлялась уже не столько охотой, сколько развитием земледелия и скотоводства, также требовавших больших физических затрат. При этом изобилия пищи у большинства людей не было. Поддерживался определенный баланс между калорийностью пищи и энергозатратами.

За очень короткий в масштабах эволюции период времени человечество в значительной своей части перешло к

обильному питанию без естественных ранее периодов голодания и значительных расходов мышечной энергии, связанных с добыванием пищи и суровыми условиями жизни.

Можно полагать, что современный человек, и в первую очередь мужчина, имеющий, обычно, менее развитую, по сравнению с женщиной, жировую ткань, расплачивается ИБС и инфарктом миокарда за сытость в сочетании с неустребованностью своей мышечной энергии.

Но это факты, лежащие на поверхности. А какие процессы могут быть в основе физиологических, биохимических изменений, приведших к эпидемии «болезней цивилизации» в XX веке?

Широкое распространение в популяции какого-либо генотипа имеет место в том случае, когда этот генотип дает его обладателю селективные преимущества перед индивидуумами, не обладающими таким генотипом, например, способность выживать в экстремальных условиях, в частности в условиях голода. Как уже сказано, такой способностью мог обладать человек, усваивающий избыточные количества пищи в случае их поступления и имеющий возможность откладывать впрок запасы в виде жировых отложений. Для этого было необходимо своевременное выделение адекватно большого количества инсулина, обеспечивающего усвоение углеводов и жиров. Индивидуумы, обладающие такой способностью, могли иметь селективные преимущества, способствующие распространению в популяции генов, определяющих соответствующие особенности.

В результате происшедших изменений в балансе между энергетическими затратами и калорийностью пищи к инсулярному аппарату при привычно избыточном питании постоянно предъявляются повышенные требования. Инсулин вырабатывается в большом количестве и, таким образом, имеет место хроническая гиперпродукция инсулина в ответ на регулярное избыточное потребление пищевых продуктов.

Мы полагаем, что именно **хроническая гиперинсулинемия и другие сопряженные с ней гормональные изменения являются ключевым звеном так называемых атерогенных метаболических сдвигов в основной массе случаев.**

Сходные соображения лежат в основе теории J.V. Neel [36], в соответствии с которой особые гены (гены бережливости - thrifty gene), позволяющие человеку эффективно использовать ограниченные пищевые ресурсы, в условиях изобилия пищи приводят к развитию сахарного диабета. Эта теория нашла своё подтверждение в работах W.Knowler e. a. [34] и P.Zimmet e. a. [49], продемонстрировавших резкое возрастание частоты сахарного диабета 2-го типа среди коренного населения Северной Америки и Тихоокеанских островов в условиях урбанизации и пищевого изобилия.

В 1962 г. J.V. Neel связывал действие гипотетических «генов бережливости» с развитием сахарного диабета, имея в виду, прежде всего, возможную роль гомозиготности по мутантному гену (мутантным генам) в детерминации сахарного диабета у детей и вероятность мягкого

проявления гетерозиготности по тем же генам у взрослых. Т. е., в соответствии с точкой зрения Neel, «Thrifty Genotype» имеет отношение главным образом к моногенно обусловленным формам сахарного диабета.

Исследования, проведенные в последующие годы, позволяют с аналогичных позиций рассмотреть генетическую обусловленность мультифакториально обусловленных заболеваний: атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа (вероятно, большая часть случаев) и других составляющих метаболического синдрома.

Предположение о важной роли инсулина в атерогенезе высказывалось неоднократно [10, 21, 23, 48]. Сейчас наличие гиперинсулинемии при атеросклерозе, сахарном диабете 2-го типа, ожирении и артериальной гипертензии доказано клиническими и экспериментальными исследованиями [40, 44, 45]. Гиперинсулинемия в результате популяционных исследований признана важнейшим фактором риска этих заболеваний [29, 30, 40]. Экспериментальные исследования на животных демонстрируют связь гиперинсулинемии и атерогенеза [27]. У родственников больных ИБС выявляется наклонность к гиперинсулинемии как по уровню базального иммунореактивного инсулина, так и по его содержанию в ходе пробы на толерантность к глюкозе, в том числе нередко у молодых практически здоровых лиц [15].

В результате несбалансированного с энергозатратами потребления пищи и в условиях гиперинсулинемии функционально приспособленная для депонирования жировая ткань оказывается перегруженной липидами. Образно говоря, склады переполнены. Эта перегруженность, вероятно, может иметь место и у лиц без заметных признаков ожирения, т.к. способности к депонированию, в соответствии с данными ряда авторов, индивидуальны и генетически детерминированы [2, 17, 28, 32, 43].

Весьма возможно, что индивидуальные возможности депонирования лимитированы количеством, максимально достижимым размером и функциональными особенностями различных типов жировых клеток. Об этом, в частности, свидетельствует существование гипертрофического (характеризующегося увеличением размера жировых клеток и умеренным нарастанием общей массы тела) и гиперпластического (при увеличенном числе жировых клеток и значительном нарастании массы тела) типов ожирения [2, 24]. Именно первый тип ожирения, при котором возможности депонирования ограничены, видимо, в большей степени, сопровождается наиболее выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена [28], а также более частым развитием артериальной гипертензии [16].

Для усвоения клетками различных тканей липидов и углеводов, наряду со специфическими рецепторами этих соединений, на поверхности клеток должно быть достаточное количество свободных рецепторов инсулина. **Именно перегруженность клеток липидами и/или углеводами, по-видимому, влечет за собой снижение числа свободных специфических рецепторов, в том числе и рецепторов инсулина, что может являться естественной защитной реакцией клеток.** Т.е., опять же, образно говоря, двери складов закрываются при их

переполнении. Именно со снижением числа рецепторов инсулина, а также с уменьшением их функциональных возможностей связывают развитие общей инсулинорезистентности [1, 22, 39, 44].

Понятно, что **при достаточно продолжительном избыточном питании и при исчерпанных возможностях естественного депонирования неизбежно должна нарастать концентрация в крови липидов и углеводов.** Возможно, именно в связи с такого рода нарушениями во все более раннем возрасте увеличивается частота дислипопротеидемий и гипергликемии.

Необходимость сохранения гомеостаза и оптимальных для кровоснабжения органов и тканей реологических свойств крови требует удаления из крови избыточных количеств липидов и углеводов. Этот процесс, в свою очередь, определяет включение всех возможных защитных систем организма и, по-видимому, может осуществляться различными путями.

Известно, что некоторые клетки (купферовские клетки печени, макрофаги и др.) поглощают избыточные количества липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) при их перекисном окислении. Поглощение модифицированных ЛПНП с помощью «скэвенджер-рецепторов» позволяет клетке аккумулировать большие количества ЛПНП, чем при соединении нативных ЛПНП с высоко аффинными рецепторами.

Модифицированные ЛПНП и ЛПОНП приобретают антигенные свойства и инициируют развитие аутоиммунных реакций, которым в настоящее время придается существенное значение в атерогенезе [13, 14]. Но какие бы механизмы не были задействованы, одной из значимых (особенно в клиническом отношении) возможностей удаления из крови избыточных количеств липидов является их отложение в самой сосудистой стенке. Возникновению таких отложений способствует вышеупомянутое образование липоперекисей, характеризующихся повышенной атерогенностью [20].

Стенки сосудов являются инсулиночувствительными [26, 38]. Можно полагать, что **гиперинсулинемия, обеспечивая восстановление гомеостаза, способствует при этом проникновению липидов в стенки артерий, т.е. развитию атероматоза.** Это подтверждают достаточно многочисленные экспериментальные исследования на животных, а также тот факт, что активная инсулинизация, направленная на борьбу с микроциркуляторными нарушениями у больных сахарным диабетом, может, по мнению ряда авторов, парадоксально, а с нашей точки зрения естественно, повышать риск поражения крупных сосудов [27, 37, 42].

Развитие атероматоза сосудов - это заключительный этап атерогенных нарушений.

Вероятно, последовательность нарушений такова: *хроническая гиперинсулинемия в ответ на систематически избыточное питание; переполнение липидами (триглицеридами) жировой ткани; снижение числа рецепторов инсулина, как защитная реакция клетки, и - отсюда - инсулинорезистентность; развитие гипер- и дислипидопротеидемии и гипергликемии; отложение липидов в стенке артерий.*

Появление в стенке артерий аномальных липидных отложений вызывает развитие реакций иммунологической защиты в самой сосудистой стенке - аутоиммунные реакции, т.к. скопления липидов в стенке сосудов являются в данной ситуации чужеродными для организма образованиями. Этим может объясняться формирование пенистых, содержащих липидные вакуоли, клеток из макрофагов, являющихся обязательной составной частью атеромы, а также морфологическое сходство процесса атероматоза с картиной асептического воспаления.

Иными словами, организм, защищая себя, восстанавливая гомеостаз и в крови, и в тканях, создает своего рода «порочный круг», имеющий своим следствием развитие атеросклероза.

Представляют интерес данные последних лет о высоком риске атеросклеротических заболеваний у лиц с недостаточной массой тела. У них отмечается такая же высокая частота ИБС, как и у лиц с ожирением [5].

Оптимальными в отношении и заболеваемости, и смертности от сердечно-сосудистой патологии, по различным статистическим данным, оказались величины индекса Кетле от 21 до 28. Вероятно, именно в этом диапазоне метаболические процессы в наибольшей степени сбалансированы. В целом наихудшие показатели заболеваемости и смертности имели место у людей с индексом Кетле менее 21 и более 28.

Можно думать, что недостаточное развитие жировой ткани лимитирует депонирование энергетических запасов и при несбалансированном питании создает предпосылки для метаболических нарушений может быть даже скорее, чем у лиц с развитой жировой клетчаткой, возможности которой, однако, тоже не безграничны.

Известно, что атеросклероз и его осложнения (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт) нередко развиваются у лиц с умеренными нарушениями липидного обмена и даже при «нормальных» уровнях липидных показателей крови. Здесь следует вспомнить, что критерии нормы определяются при популяционных обследованиях сообществ людей, живущих в современную эпоху. Мы не знаем уровней липидов крови первобытного человека. Но есть все основания думать, что распределение в популяции интересующих нас показателей в значительной степени сдвинуто в сторону патологии у современного человека, по сравнению с его пра-родителями.

Намеченная линия обменных нарушений, вероятно, является отнюдь не единственным следствием гиперинсулинемии. Скорее всего, гиперинсулинемия может лежать в основе целого каскада метаболических изменений, провоцирующих разнонаправленные метаболические сдвиги. В частности, это могут быть изменения коагуляционных свойств крови, связанных с гиперинсулинемией прямо или опосредованно. Известно, что атерогенным изменениям липидного обмена сопутствуют сдвиги показателей свертывающей системы крови в сторону гиперкоагулянтности [6, 19], которые (особенно концентрация фибриногена крови) рассматриваются в ряду важнейших факторов риска атеросклеротической патологии [31].

Очевидно, что нарушения гомеостаза, включающие атерогенные сдвиги липидного обмена и развивающиеся параллельно изменения свёртывающих свойств крови в сторону гиперкоагулянтности, неизбежно влияют на реологические свойства крови. Это не может не отражаться на состоянии венозного и капиллярного кровотока.

До последнего времени в центре внимания исследователей, занимающихся проблемой атеросклероза, были изменения, закономерно обнаруживаемые у больных в артериях. Однако инструментальное обследование больных атеросклерозом, а также их родственников, в том числе не имеющих в момент обследования симптомов атеросклеротического поражения артерий, обнаруживает высокую частоту хронической венозной недостаточности и нарушений микроциркуляции [19].

Наряду с данными о высокой частоте атерогенных сдвигов липидного обмена и склонности к гиперкоагулянтности у больных и их родственников, по сравнению с контрольной группой лиц из семей с неотягощенной наследственностью [6, 8], это позволяет думать, что атерогенные нарушения обмена приводят к патологии всей сосудистой системы, отделы которой реагируют на различной степени изменения биохимии крови в соответствии со своими функциональными и морфологическими особенностями. Атеросклеротические поражения артерий являются при этом финальной частью более общей патологии сосудистой системы.

В кардиологической клинике не столь редки случаи ИБС, в том числе инфаркта миокарда, без атеросклеротического поражения магистральных коронарных артерий. Эти случаи связаны, обычно, с микроциркуляторными нарушениями кровообращения в мышце сердца. Показано, что у больных с микроциркуляторной ИБС часто выявляется гиперинсулинемия, как и у больных с атеросклеротическими коронарными поражениями [30].

С нашей точки зрения, гиперинсулинемия может выступать индуктором цепи последовательных метаболических нарушений, находящих свое конечное клиническое выражение в виде различных поражений сердечно-сосудистой системы, из которых важнейшим и наиболее тяжелым является атеросклероз магистральных артерий сердца, мозга, нижних конечностей.

Возможно, обусловленное эволюцией селективное преимущество лиц, обладающих способностью отвечать гиперинсулиновой реакцией на пищевые раздражители, связано со структурными особенностями промоторной зоны гена инсулина на 11-й хромосоме. В настоящее время установлено, что склонность к гиперинсулинемии определяется структурными изменениями в гипервариабельной области 5' фланкирующей зоны гена инсулина. Именно промоторной зоне гена инсулина приписывают ключевую роль в регуляции экспрессии гена и синтеза инсулина [35, 46, 47].

Различные степени нарушений углеводного обмена (данные, свидетельствующие не только о клинической, но и о тесной генетической и патогенетической связи сахарного диабета и сосудистой патологии, мы неоднократно публиковали ранее [6, 7, 9, 18]), а также артериальная гипертензия (в её развитии могут иметь значение нарушения микроциркуляции, увеличивающие периферическое сосудистое сопротивление, а также атеросклеротические поражения почечных артерий [4] и почечные микроциркуляторные нарушения [11]) - естественные клинические проявления обменных и сосудистых нарушений, развивающихся в результате гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Всегда ли развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа происходит в соответствии с предлагаемым нами «сценарием»? Вероятно, нет. В частности, особые патогенетические механизмы могут лежать в основе относительно редких, моногенно обусловленных форм заболевания. Но мы полагаем, что в подавляющем большинстве случаев процесс идёт именно так.

Правоммерно предположить, что генетически закреплённое в популяции селективное преимущество, выгодное в условиях нерегулярного питания и больших физических нагрузок, обернулось в новых, достаточно быстро в масштабах эволюции наступивших, условиях жизни предрасположенностью значительной части населения к патологии.

Патологические изменения, связанные с процессом атерогенеза и формирующие «метаболический синдром», прогрессируют с течением времени. Поэтому их клиническая проявляемость в значительной степени связана с возрастом.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Я.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. - СПб.: Изд-во СПб. ГМУ. 1999.
2. Беюл Е.А., Оленева В.А., Шатерников В.А. Ожирение. М.: Медицина. 1986.
3. Благосклонная Я.В., Алмазов В.А., Красильникова Е.И. Общность патогенетических механизмов ишемической болезни сердца и инсулиннезависимого сахарного диабета, профилактика, лечение. //Кардиология. 1996. №5. С. 35-39.
4. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Артериальные гипертензии. Л.: Медицина. 1978. С. 18-19; 81-83.
5. Гундаров И.А., Матвеева С.В. Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. / Тер. архив. 2000. №1. С. 72-74.
6. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.Н., Либман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. Л.: Медицина. 1979.
7. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С. Генетика сахарного диабета. Л.: Медицина. 1988.
8. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С., Строев Ю.И. и др. Показатели липидного обмена и системы перекисного окисления липидов у мужчин с учётом наследственной предрасположенности к атеросклеротической сосудистой патологии. //Кардиология 1991. №8. С. 41-44.
9. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С., Шафран М.Г. Генетические и патогенетические механизмы атеросклероза. //Клиническая медицина. 1990. №10. С.23-31.
10. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина. 1987.

11. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. Шапарова Ж.Б., Ку- гаенко Н.О. Характер сосудистых поражений и чувствитель- ность к гипотензивной терапии у больных артериальной ги- пертензией с ожирением и базальной гиперинсулинемией. // Российский кардиологический журнал.- 2001.- № 1.- С. 13-19.
12. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). //Тер. архив. 1998. №10. С.15-20.
13. Иммунореактивность и атеросклероз. //Под ред. А.Н.Климо- ва. Л.: Медицина. 1986.
14. Климов А.Н., Денисенко А.Д. О роли иммунных комплексов липопротеид-антитело в атерогенезе. //Успехи совр. биол. 1988. Т.106. Вып.2. №5. С. 279-289.
15. Ковалёв Ю.Р., Дзеранова Н.Я. Проба на толерантность к глюкозе и уровень иммунореактивного инсулина у родственников больных коронарным атеросклерозом. //Тер. архив. 1984. №1. С. 76-81.
16. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Изд-во АО «Сотис». 1995.
17. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Медицина. 1967. С. 99-137.
18. Либерман И.С. Генетическая и патогенетическая связь са- харного диабета и сосудистой патологии. //Российский карди- ологический журнал.- 1997.- № 6.- С. 3-10.
19. Либерман И.С., Иванов С.Н., Виноградова Т.В., Авенирова Е.Л. Сравнительное исследование периферического кровооб- ращения, липидного обмена и гемокоагуляции в семьях боль- ных атеросклерозом и сахарным диабетом. //Тер. архив. 1998. №10. С. 10-15.
20. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука. 2000.
21. Липовецкий Б.М., Шлимович П.Б. О взаимосвязи липидного и углеводного обменов с гиперинсулинемией при атеросклерозе коронарных артерий. //Кардиология. 1975. №7. С. 101-106.
22. Парфёнова Н.С. Метаболический синдром. // Российский кар- диол. журнал. 1998. №2. С.42-48.
23. Стаут Р.У. Гормоны и атеросклероз. Пер. с англ. М.: Медици- на. 1985.
24. Шхвацабая И.К. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медици- на. 1975.
25. Baillie G.M., Sherer J.T., Weart C.W. Insulin and coronare artery disease: is syndrome X the unifying hypothesis? Review //Annals of pharmacotherapy. 1998 feb. Vol. 32. №2. P. 233-247.
26. Bar K.S., Peacock M.L., Shancheimar R.I. e. a. Differential binding of insulin to human arterial and venous endothelial cells. //Diabetes. 1980. Vol.29. P. 991-995.
27. Barnard R.J., Faria D.J., Menges J.E., Martin D.A. Effects of high- fat, sucrose diet on serum insulin and related atherosclerosis risk faktors in rats. //Atherosclerosis. 1993 may. Vol 100. №2. P. 229-236.
28. Bjorntorp P. Obesity //Med. Prisma. 1972. Bd. 5. S. 1-39.
29. Bonner G. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertension. Review. // J.Cardiovasc. Pharmacol. 1994. Vol. 24.Suppl.2. P. 839 -849.
30. Brunelli C., Spallarossa P.,Cordera R. Caponnetto S. Hyperinsulinemia and cardiovascular risk. Review. //Cardiologia. 1994 dec. Vol. 39. №12. Suppl.1. 163 -16 8.
31. Daae L.N., Kierulf P., Landaas S., Urdal P. Cardiovascular risk factors interaktive of lipids, coagulation and fibrinolysis [review]// Scandinavian J. of clinical and laboratory investigation.- Suppl. 1993. Vol.215. P. 19-27.
32. Jensen M.D. Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese humans. Review. // Am. J. of clinical nutrition. 1998 mar. Vol. 67. Suppl.3. P. 531S - 534S.
33. Karam J.H. Type 2 diabetes and syndrome X. Pathogenesis and glycemic management. Review. //Endocrinology & metabolism clinics of North America. 1992 jun. Vol. 21.№2.P. 329-350.
34. Knowler W.C., Pettitt D.J., Bennett P.H., Williams R.C. Diabetes mellitus in the Pima Indians: Genetic and evolutionary considerations. //Am. J. Phys. Anthropol.- 1983.- Vol. 62.- № 1.- P. 107-114.
35. Matsuoka T., Kajimoto Y., Watada H.e.a. Glucation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promotor activity in HIT cells. // J. clin. investig. 1997 jan. Vol.99. №1. 144-150.
36. Neel J.V. Diabetes Mellitus: A «Thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «Progress»? //Am. J. Hum. Genet.- Vol.14.- №4.- P. 353-362.
37. Okumura K., Kukuchi M., Matsui H. e.a. Abnormal arachidonate distribution in low- density lipoprotein and thoracic aorta in hyperinsulinemia. //Metabolism: clinical & experimental.1995 jun. Vol.44. №6.P. 806-811.
38. Peeifle B., Ditschuneit H. Two separate receptors for insulin and insulinlike growth factors on arterial smooth muscle cells.//Exp. Clin. Endocrinol. 1983.Vol.8. №3.P. 280-286.
39. Reaven J.M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. //Diabetes. 1988. Vol. 37. P.1595-1607.
40. Standl E. Hyperinsulinemia and atherosclerosis. Review. Clinical and Investigative Medicine.- //Medicine clinique et Experimentale. 1995 aug. Vol. 18. №4. P. 261-266.
41. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypotehesis. Review.//Diabetes. 1995 apr. Vol. 44. №4. 369-374.
42. Stern M.P. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? Review. //Annals of internal medicine. 1996 jan. Vol. 124. №1. Pt. 2. P. 110-116.
43. Stunkard A., Sorensen T., Hanis C. e.a. An adoption study of human obesity.//New. Engl. J. Med. 1986. Vol.314. №4. P. 193-198.
44. Valek J. Insulin resistance, hypertension and atherosclerosis. // Casopis Lekarů Ceskych. 1994. Vol. 133. №15. P. 451-454. Aug.1.
45. Walton C., Lees B., Crook D. e.a. Relationships between insulin metabolism, serum lipid profile, body fat distribution and blood pressure in healthy men. //Atherosclerosis. 1995. Vol. 118. P. 35-43.
46. Weaver J.U., Koppelman P.G., Hitman G.A. Central obesity and hyperinsulinemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene. // Eur. J. Clin. Investig. 1992 apr. Vol. 22. №4. P. 265-270.
47. Yildiz N., Diedrich T., Knepel W. Nuclear protein binding and functional activity of a variant insulin gene in non-insulin-dependent diabetes mellitus. //Experimental & clinical Endocrinology & Diabetes. 1996. Vol. 104. №3. P. 218-227.
48. Yudkin J. Sucrose, insulin and coronary heart disease. //Am. Heart J. 1970. Vol.80. P. 844-846.
49. Zimmet P., Serjeantson S., King H. e.a. The genetics of diabetes mellitus. // Austr. a. N. Z. J. Med.- 1986.- № 3.- P. 419-424

Поступила 18/10-2001

* * *