

Механизмы нарушения обмена глюкозы у лиц с «предиабетом»

А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.В. Триголосова, И.А. Барсуков

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, директор ГУ МОНИКИ – член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н. Г.А. Оноприенко

Резюме. Проведена оценка степени и характера метаболических нарушений у 70 лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена (НГН и НТГ). Всем обследованным был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ), определены гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-пептид. В дальнейшем были рассчитаны следующие параметры: индексы HOMA-R, QUICKI, MATSUDA; скорость элиминации глюкозы из крови (k -индекс), продукция глюкозы печенью (H -индекс) и степень нарушения углеводного обмена (индекс pN). Выявлено, что при НГН более выражена гиперпродукция глюкозы печенью и инсулинорезистентность печени, чем при изолированной НТГ, что подтверждается более высокими показателями продукции глюкозы печенью (H) и индекса инсулинорезистентности HOMA-R. Для изолированной НТГ характерна периферическая инсулинорезистентность, что подтверждают более низкие по сравнению с НГН значения индекса чувствительности к инсулину MATSUDA и скорости элиминации глюкозы из крови (k). При комбинации НТГ и НГН нарушена первая фаза секреции инсулина, что, вероятно, обуславливает наиболее неблагоприятный прогноз в плане трансформации в сахарный диабет 2 типа. Кроме того, среди лиц с НТГ выявлена наименьшая частота повышенного уровня HbA_{1c} , что указывает на то, что обычное питание у большинства этих лиц не сопровождается хронической гипергликемией, вызывающей гликирование гемоглобина. **Ключевые слова:** нарушения углеводного обмена, НТГ, НГН, ОГТТ, ВГТТ, инсулинорезистентность.

Resume. We have performed an estimation of metabolic disorders in 70 persons with various early glucose metabolism abnormalities (IFG and IGT). Oral glucose tolerance test (OGTT) and intravenous glucose tolerance test (IVGTT) were done in all subjects. HbA_{1c} , insulin and C-peptide levels were also determined. Further HOMA-R, QUICKI, MATSUDA indexes, speed of glucose elimination from the blood (k), production of glucose (H) and a degree of glucose metabolism disorders (pN) were estimated. Glucose hyperproduction and liver insulin resistance is more typical for IFG, than for isolated IGT. It was confirmed by higher parameter of liver glucose production (H) and HOMA-R index in patients with IFG. On the contrary peripheral insulin resistance is more typical for isolated IGT. Index of insulin sensitivity MATSUDA and speed of glucose elimination from the blood (k) were lower in IGT than in IFG patients. First phase of insulin secretion was broken in patients with combination IGT and IFG, which can explain the high incidence of transformation in 2 type diabetes mellitus in patients with combination IGT and IFG. The lowest HbA_{1c} levels was found among persons with IGT. It is likely that ordinary life food intake (not glucose loading) in this group of patients does not result in chronic hyperglycemia and excessive hemoglobin glycation. **Key words:** glucose metabolism abnormalities, IGT, IFG, OGTT, IVGTT, insulin resistance.

Введение

Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) являются промежуточной стадией между нормальным углеводным обменом и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют, что распространенность этих двух форм нарушений имеет некоторые возрастные и гендерные отличия [1, 3, 15], при этом есть определенные особенности в характере метаболических нарушений при НТГ и НГН. Инсулинорезистентность и нарушенная функция β -клеток, являющиеся основными звеньями патогенеза СД2 [6, 11], могут быть обнаружены как при НТГ, так и при НГН. Однако имеются предположения, что степень выраженности этих метаболических нарушений отличается при НТГ и НГН.

Понимание особенностей метаболических процессов при НТГ и НГН помогут скорректировать подходы к терапии различных ранних нарушений углеводного обмена

в целях снижения риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Проведена оценка степени и характера нарушения обмена глюкозы у 70 лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена.

Диагнозы НТГ и НГН были установлены на основании проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) в соответствии со стандартами ВОЗ 1999 года [8]. Внутри группы с НТГ была выделена группа лиц с изолированной НТГ, у которых глюкоза плазмы натощак (ГПН) была в норме, и группа лиц, у которых НТГ сочеталась с НГН. Численный состав групп представлен в таблице 1. Через шесть месяцев был повторно проведен ОГТТ для определения состояния углеводного обмена в динамике. Все пациенты были разделены на три группы: первой был назначен метформин, второй группе – акарбоза и третья группа была контрольной.

Таблица 1

Исходная характеристика обследуемых больных			
Исследуемые параметры	НГН	НТГ	НТГ+НГН
Количество больных	15	33	22
Мужчины / женщины, человек	2/13	6/27	7/15
Возраст, лет	52 [44,5-57,5] * ²⁻³	56,0 [51,5-62,0]	56,0 [48,8-66,3]
Вес, кг	87,0 [65,0-105,0]	82,0 [74,7-94,0]	85,0 [68,6-93,5]
ИМТ, кг/м ²	33,3 [26,1-35,8]	32,0 [27,5-35,1]	30,4 [26,1-36,0]
ОТ, см	102 [90-107,5]	99 [89,5-112,0]	104 [92-112]
HbA _{1c} , %	6,2 [5,5-6,7]	5,9 [5,5-6,2] * ²⁻³	6,2 [5,9-6,4]
ГПН, ммоль/л	6,6 [6,2-6,8] ** ²⁻³	5,6 [5,1-6,0] ** ²⁻³	6,4 [6,2-6,8]
ОХ, ммоль/л	5,7 [5,0-6,5]	5,9 [5,2-6,9] * ²⁻³	5,3 [4,7-5,6]
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,5-4,8]	4,0 [3,3-5,5]	3,6 [2,8-4,0]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2-1,4]	1,3 [1,2-1,4]	1,2 [1,0-1,4]
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,5-6,5]	1,7 [1,3-2,4]	1,9 [1,3-2,3]
НОМА-R	3,5 [1,7-5,0]	2,5 [1,0-4,1]	2,8 [1,0-4,2]
QUICKI	0,32 [0,30-0,35]	0,33 [0,31-0,38]	0,32 [0,30-0,36]
MATSUDA	13,04 [9,3-24,9]	7,8 [5,6-18,2]	10,8 [5,5-19,7]
k 1	1,32 [1,2-2,1]	1,30 [1,12-1,71]	1,48 [1,31-1,71]
Н 1	4,7 [1,7-4,7]	4,2 [3,0-4,9]	4,2 [3,7-5,6]
pN 1	0,013 [0,006-0,04]	0,014 [0,006-0,139]	0,012 [0,004-0,077]
Инсулин плазмы натощак, пмоль/л	83,0 [42,5-119,5]	67,0 [28,0-111,0]	70,0 [26,0-99,0]

Всем обследованным была рекомендована гипокалорийная диета с ограничением простых углеводов. Анализ изменения метаболических нарушений в зависимости от вида терапии опубликован ранее [2] и в данной статье не приведен. В группах НТГ, НГН и НТГ+НГН количество лиц в зависимости от назначенного лечения было сопоставимо и достоверно не различалось.

Кроме того, всем обследованным были определены исходно гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), параметры внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ), иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-пептид.

Для исследования углеводного обмена и установления диагноза использовалось проведение ОГТТ, то есть определение содержания в венозной плазме глюкозы натощак, через один час и через два часа после нагрузки 75 г глюкозы per os. Участнику обследования натощак (минимально 12 часов голодания) осуществлялся забор крови из вены. После этого ему выдавался раствор (75 г глюкозы, растворенной в 250 мл теплой воды), который он выпивал одномоментно. У 12 больных дополнительно во время ОГТТ определялся инсулин натощак, через один час и через два часа после пероральной нагрузки глюкозой.

ВГТТ проводился следующим образом: внутривенно болюсно вводился раствор 40% глюкозы (из расчета 0,75 г глюкозы на один килограмм массы тела) с последующим забором крови для определения уровней глюкозы. Схема забора крови: -20, -10, 0 (точка введения глюкозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180 минута. В каждой точке определялась глюкоза в условиях биохимической лаборатории МОНИКИ. В последующем производился математический анализ результатов с определением скорости элиминации глюкозы из крови (k-индекс), продукции глюкозы печенью (Н-индекс) и степени нарушения углеводного обмена (индекса pN) [10] с помощью программы, доступной в сети интернет [4].

В ходе ВГТТ также определяли уровни С-пептида и инсулина как натощак, так и через 70 и 120 минут.

Глюкоза плазмы исследовалась на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария—Германия.

Инсулин и С-пептид определялись РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия). Определение производилось натощак и на 2, 70 и 120 минутах ВГТТ.

Индекс НОМА-R (homeostasis model assessment — insulin resistance) рассчитывался по формуле:

$$\text{НОМА} = (\text{ИПН} \times \text{ГПН}) / 22,5,$$

где

ИПН — инсулин плазмы натощак (мЕл/мл);

ГПН — глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) рассчитывали по формуле:

$$\text{QUICKI} = 1 / [(\log(\text{ГПН}) + \log(\text{ИПН}))],$$

где ИПН — ГПН — глюкоза плазмы натощак (мг/дл), инсулин плазмы натощак (мЕл/мл).

По некоторым данным, индекс QUICKI лучше коррелирует с результатами глюкозоинсулинового клэмпта, чем индекс НОМА-R [12], следовательно, в большей степени отражает степень чувствительности к инсулину.

Индекс MATSUDA рассчитывали по формуле:

$$M = 10\,000 / \sqrt{\text{ИПН} \times \text{ГПН} \times \text{мИПН} \times \text{мГПН}},$$

где ИПН — инсулин плазмы натощак (мЕл/мл);

ГПН — глюкоза плазмы натощак (мг/дл);

мИПН и мГПН — средние показатели инсулина и глюкозы в ОГТТ.

При расчете индексов НОМА-R и QUICKI используются показатели ГПН и ИРИ натощак. Так как ГПН натощак в основном зависит от гепатической продукции глюкозы [9], а ИРИ натощак является основным регулятором выброса глюкозы печенью [7], индексы НОМА-R

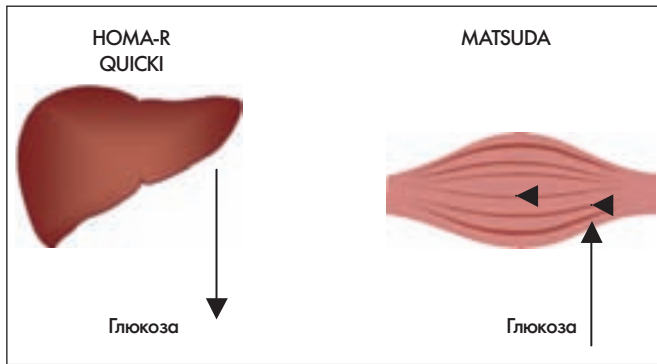


Рис. 1. Отражение чувствительности к инсулину печеночной и периферической тканей при расчете индексов HOMA-R, QUICKI и MATSUDA

и QUICKI в большей степени отражают инсулинорезистентность печеночной ткани (рис. 1). MATSUDA отражает общую чувствительность к инсулину во время ОГТТ, то есть и печеночной, и мышечной ткани, так как при его расчете используются показатели гликемии и инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой [13]. Следовательно, по изменению этого показателя можно судить о чувствительности к инсулину не только печеночной, но и мышечной ткани в постпрандиальном периоде.

Площади под инсулинемическими кривыми во время ВГТТ и ОГТТ рассчитывали по формуле расчета площади трапеции, используя 21 точку измерения инсулина:

$$S = h \times (a + b) / 2,$$

где h — высота трапеции (время от начала введения глюкозы), a и b — верхнее и нижнее основания трапеции (показания уровня инсулина, пмоль/л).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 11.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, а также целых значений (n) и процента (%). Для оценки изменений парных показателей применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения непарных показателей использовался тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости). Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

У лиц с НГН индекс инсулинорезистентности натощак HOMA-R был выше, чем у лиц с изолированным НТГ (3,5[1,7-5,0] и 2,5[1,0-4,7] соответственно) (рис. 2). Индекс чувствительности к инсулину натощак QUICKI был немного ниже в группе лиц с НГН, чем в группе с изолированным НТГ (0,32[0,30-0,35] и 0,33[0,31-0,38] соответственно). Таким образом, тощачовая инсулинорезистентность более выражена при НГН.

Отмечена сильная обратная корреляция между индексами HOMA-R и QUICKI ($r = -1,0$, $p < 0,0001$). Таким образом, в оценке инсулинорезистентности они практически эквивалентны, и можно было бы использовать для этого один из них. Вместе с тем имеются данные, что QUICKI лучше коррелирует с прямым исследованием инсулинорезистентности в клэмп-методе [12]. С другой стороны, расчеты HOMA-R в научных статьях представлены чаще.

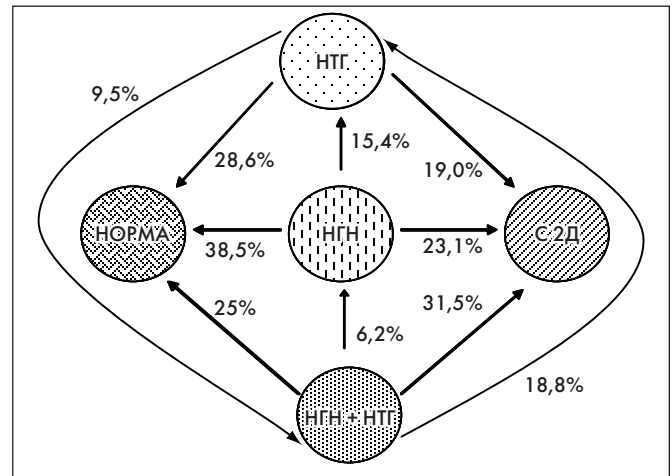


Рис. 2. Изменение состояния углеводного обмена у лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена через шесть месяцев наблюдения (%)

В связи с этим в нашей работе были использованы оба индекса, чтобы при ранних нарушениях углеводного обмена получить достаточно убедительные результаты по особенностям развития инсулинорезистентности при этих состояниях.

Индекс чувствительности к инсулину MATSUDA был самым высоким в группе лиц с НГН (13,04[9,3-24,9]), а самым низким в группе с изолированным НТГ (7,8[5,6-18,2]) (рис. 4). Как было сказано выше, индекс MATSUDA отражает чувствительность как печеночной, так и периферических тканей после нагрузки глюкозой. Так как натощак по индексу QUICKI чувствительность к инсулину печеночной ткани была самой низкой при НГН, то высокая чувствительность к инсулину по индексу MATSUDA при НГН может свидетельствовать о сохранении хорошей чувствительности к инсулину именно периферических тканей при этом нарушении углеводного обмена. Это подтверждают и данные других исследований, согласно которым лица с НГН имеют нормальную чувствительность мышечной ткани к инсулину [5, 16]. Низкий показатель индекса MATSUDA у лиц с НТГ, напротив, свидетельствует о снижении чувствительности к инсулину периферических тканей. Нами выявлена обратная корреляция между индексами HOMA-R и MATSUDA ($r = -0,69$, $p < 0,001$) и прямая корреляция индексов QUICKI и MATSUDA, что подтверждает корреляцию инсулинорезистент-

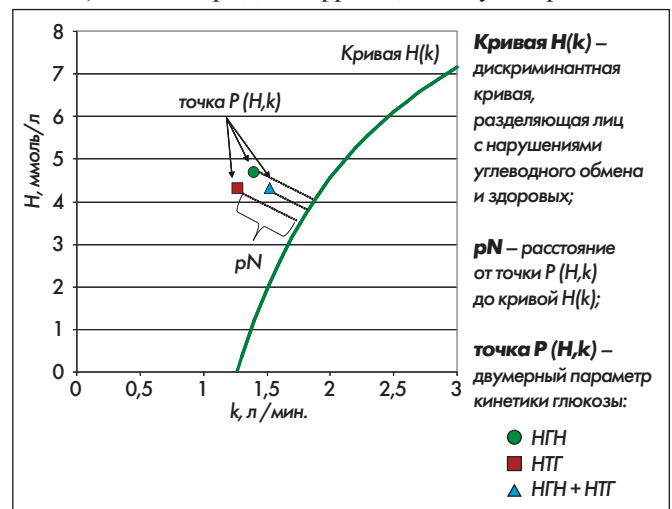


Рис. 3. Продукция глюкозы печенью (H) и скорость элиминации глюкозы из крови (k) у лиц с ранними формами нарушения углеводного обмена

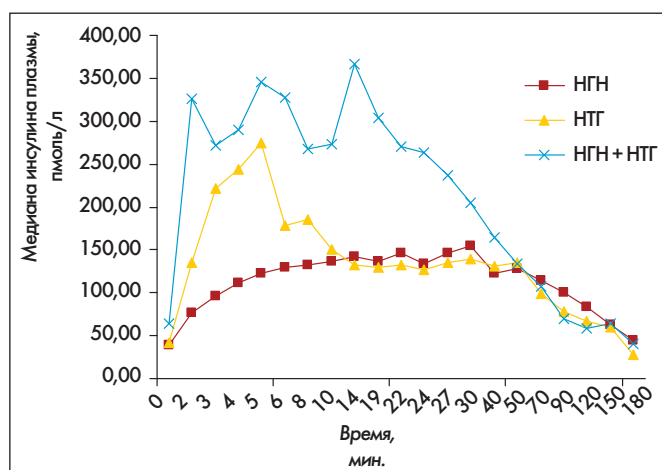


Рис. 4. Изменение инсулинового ответа во время ВГТТ у больных, НГН, НТГ, НГН + НТГ

ности натошак с инсулинорезистентностью в постпрандиальном периоде.

При изолированном НТГ индекс элиминации глюкозы (k) из крови был несколько ниже, чем у лиц с НГН (1,30[1,12-1,71] и 1,32[1,2-2,1] соответственно), что подтверждает гипотезу о более выраженных нарушениях чувствительности периферических тканей к инсулину у лиц с НТГ. Отмечена сильная положительная корреляция между индексом k и индексом MATSUDA, отражающем чувствительность к инсулину после приема глюкозы ($r=0,727$, $p<0,01$). Это свидетельствует о надежности полученных результатов, отражающих особенности метаболических процессов при НТГ и НГН на основании расчетов индексов k и MATSUDA. Снижение индекса MATSUDA и индекса k у лиц с НТГ показывает, что ведущим метаболическим нарушением при этой форме раннего нарушения углеводного обмена можно считать инсулинорезистентность периферических тканей.

У лиц с НГН параметр H , характеризующий продукцию глюкозы печенью в ходе ВГТТ, был выше, чем у лиц с изолированным НТГ (4,7 [1,7-4,7] и 4,2 [3,0-4,9] соответственно). То есть, при НГН имеется не только повышенная продукция глюкозы печенью (ПГП) натошак, но и большие значения этого показателя после нагрузки глюкозой.

Процент снижения ПГП в ходе ВГТТ (разница между гликемией плазмы натошак и H) в группе НГН был несколько выше, чем в группе НТГ (27,0[23,1; 48,8] и 25,7[7,9; 46,4] соответственно). На снижение ПГП в ВГТТ влияет степень повышения уровня инсулина в тесте, оцениваемая по площади под инсулинемической кривой, фазовые эффекты инсулина и элиминации глюкозы (k). Более выраженное подавление ПГП в группе НГН, в отличие от группы НТГ, объясняется полноценной первой фазой секреции инсулина (рис. 4) и сохраненной чувствительностью периферических тканей к инсулину, что подтверждают более высокие индекс элиминации k и индекс чувствительности к инсулину (MATSUDA).

В группе лиц с НТГ + НГН индекс НОМА-R был выше, чем в группе НТГ, но несколько ниже, чем в группе НГН. Индекс QUICKI в группе НТГ + НГН был такой же, как в группе НГН. Индекс MATSUDA был несколько выше, чем при изолированном НТГ, и ниже, чем при НГН. Индекс H не отличался от аналогичного параметра при изолированном НТГ, а индекс k был несколько выше,

чем при НТГ и НГН. Интерпретация полученных результатов в данном случае затруднительна, так как при сочетании НТГ и НГН вовлекаются патогенетически разные механизмы нарушения углеводного обмена.

Установлено, что H -индекс и k -индекс, рассматриваемые по отдельности, лишь частично отражают метаболические процессы, поэтому целесообразно рассматривать двумерный параметр кинетики глюкозы $P(H, k)$. Количественным показателем степени тяжести метаболических нарушений в данном случае может быть критерий pN , то есть расстояние от точки P до кривой $H(k)$, разделяющей лиц с нарушениями углеводного обмена и здоровых. Доказано, что критерий pN коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натошак (рис. 3). Приближение точки $P(H, k)$ к кривой $H(k)$ свидетельствует об улучшении метаболических процессов, так как нахождение в области под кривой $H(k)$ характеризует норму.

Отмечена обратная корреляция параметра pN и индекса чувствительности к инсулину MATSUDA ($r=-0,5$, $p=0,05$), что подтверждает большую выраженность метаболических нарушений при снижении периферической чувствительности к инсулину. Наибольшим параметр pN был у лиц с НТГ, у которых отмечался наименьший показатель индекса MATSUDA.

При анализе инсулинемической кривой в ВГТТ при НГН отмечался самый высокий подъем в секреции инсулина, в том числе и в течение первых десяти минут теста, что соответствует первой фазе инсулиновой секреции. У лиц с изолированным НТГ первая фаза инсулиновой секреции была сохранена, однако подъем секреции инсулина отмечался позже, чем при НГН (рис. 4). Наиболее выраженные нарушения секреции инсулина были отмечены в группе НТГ + НГН, когда вообще отсутствовала первая фаза инсулиновой секреции, а пик в секреции инсулина отмечен лишь на сороковой минуте теста.

Уровень гликированного гемоглобина был значительно выше у лиц с НТГ + НГН, чем у лиц с изолированным НТГ (6,2 [5,9-6,4]% и 5,8 [5,5-6,6]% соответственно) (табл. 1). Это подтверждает очевидный факт, что среднесуточная гликемия при НТГ + НГН выше, чем при изолированном НТГ. Гликированный гемоглобин при НГН был также выше (6,2 [5,5-6,7]%), чем при изолированном НТГ, хотя это различие было незначимым. Возможно, тенденцию к более высокому уровню гликированного гемоглобина при НГН по сравнению с НТГ можно объяснить тем, что НГН, в отличие от НТГ, не индуцировано специально во время теста, а является хроническим нарушением. Следовательно, хронического повышения гликемии натошак достаточно у этих лиц для избыточного гликирования гемоглобина. НТГ может проявляться у ряда обследованных только во время нагрузки 75 г глюкозы. Следовательно, в обычной жизни постпрандиальная гликемия у них не выходит за пределы нормы или слегка ее превышает, не сказываясь на уровне гликированного гемоглобина. Доля лиц с гликированным гемоглобином фракции A_{1c} менее 6% оказалась наибольшей в группе НТГ (70%), во время как в группах НГН и НТГ + НГН она составляла всего 33%.

Таким образом, определение гликированного гемоглобина у лиц с НТГ, НГН или НТГ + НГН может дать дополнительную информацию о степени нарушений углевод-

ного обмена и составить индивидуальный план профилактических мероприятий у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, учитывая наличие или отсутствие хронической гипергликемии.

В целом отмечен достаточно большой процент развития СД2 у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена за шесть месяцев наблюдения, который составил 23% (12 больных). Нормализация углеводного обмена наблюдалась у 30,7% (16 больных) обследованных. Трансформация ранних нарушений углеводного обмена в СД2 и нормализация гликемии отмечалась с различной частотой в группе лиц с НТГ, НГН и сочетанием НТГ + НГН (рис. 1). Даже на этой небольшой выборке лиц с ранними нарушениями углеводного обмена удалось проследить некоторые закономерности. Наиболее неблагоприятным нарушением углеводного обмена в плане трансформации в СД2 являлось сочетание НТГ и НГН. Через шесть месяцев после установления диагноза НТГ + НГН в 31,5% случаев происходила трансформация в СД2. Это подтверждают данные и других исследований, согласно которым сочетание НТГ и НГН является наименее благоприятным в плане развития диабета [14]. Причем процент нормализации гликемии был самым низким у лиц с сочетанием НТГ и НГН (25%). Процент развития СД2 у лиц с изолированными НГН и НТГ был сопоставим, хотя и несколько больше у лиц с НГН (23,1 и 19,0% соответственно).

Наличие НГН оказалось наиболее благоприятным в плане возможности обратного развития нарушений углеводного обмена — в этой группе нормализация гликемии произошла у 38,5% обследованных, что больше, чем в группе НТГ и НТГ + НГН (28,6 и 25% соответственно).

Выводы

1. При НГН более выражена гиперпродукция глюкозы печенью и инсулинорезистентность печени, чем при изолированной НТГ, что подтверждают более высокая продукция глюкозы печенью (параметр H) и индекс инсулинорезистентности НОМА-R.
2. Для изолированной НТГ характерна периферическая инсулинорезистентность, что подтверждают более низкие, по сравнению с группой НГН, значения индекса чувствительности к инсулину MATSUDA и параметра элиминации глюкозы из крови k .
3. При комбинации НТГ и НГН нарушена первая фаза секреции инсулина, что, вероятно, обуславливает наиболее неблагоприятный прогноз в плане трансформации в СД2.
4. Среди лиц с НТГ выявлена наименьшая частота повышенного уровня HbA_{1c} , что указывает на то, что обычное питание у большинства этих лиц не сопровождается хронической гипергликемией, вызывающей гликирование гемоглобина.

Литература

1. Вайчулис И.А., Шапошник И.И., Вайчулис Т.Н. Результаты скрининга сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена среди работающего населения Челябинска // «Сахарный диабет», 2006, №4, С. 51–55.
2. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А., Тишенина Р.С. Возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета 2 типа у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена // Проблемы эндокринологии 2008; № 5: С. 3–7.
3. Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий. Отчет совета ВОЗ/МДФ (опубликовано ВОЗ в 2006). Перевод на русский язык Аббасходжаевой Л.С. под ред. проф. Исмаилова С.И. Ташкент, 2007; Endokrin. Print: С. 1–32.
4. Адрес в сети интернет: www.diabet.ru/ivgtt/ivgtt_en.htm.
5. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., Jenkinson C., Ritchardson D., DeFronzo R.A. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VEGAS). Diabetes Care 2006 29(5): p. 1130–9.
6. Bergman R.N., Finegood D.T., Kahn S.E. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Invest. 32(Suppl. 3) 2002: 35–45.
7. Cherrington A.D. Banting Lecture 1997: Control of glucose uptake and release by the liver in vivo // Diabetes 48: 1198–214.
8. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. - Geneva, W.H.O., 1999.
9. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake // Metabolism 1989; 38: p. 387–395.
10. Dreval A.V., Ametov A.S. Impaired glucose balance and subtypes of diabetes mellitus revealed in intravenous glucose tolerance test // Diabetes Research and Clinical Practice 78: 68–75, 2007.
11. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia 2003; 46: p. 3–19.
12. Katz A., Nambi S., Mather K., Baron A., Follmann D., Sullivan G. and Quon M. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 85, № 7: 2402–10.
13. Matsuda M., DeFronzo R. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing: Diabetes Care, 1999; 22 (9); p. 1462–70.
14. McMaster University Evidence Based Practice Center. Diagnosis, prognosis and treatment of IGT and IFG. Evidence Report 128. www.ahrq.gov.
15. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. Diabetes Care 2003; 26: P. 61–69.
16. Wasada T., Kuroki H., Katsumori K., Arii H., Sato A., Aoki K., Jimba S., Hanai G. Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? // Diabetologia 47: 758–759, 2004.

Древал А.В.	проф., д.м.н., руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 9, отделение терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ, тел./факс: (495) 681-13-08, e-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru
Мисникова И.В.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 9, отделение терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ, тел./факс: (495) 688-95-93, e-mail: inna-misnikova@mail.ru
Триголосова И.В.	врач отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 9, отделение терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ, тел./факс: (495) 631-72-03. e-mail: palantirr@inbox.ru
Барсуков И.А.	врач отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 9, отделение терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ, тел./факс: (495) 688-95-93, e-mail: palantirr@inbox.ru