

# Опыт комплексного санаторно-курортного лечения больных с метаболическим синдромом на курортах Кавказских минеральных вод

## Метаболический синдром и коррекция его гормональных механизмов внутренним приемом сульфатного нарзана

А.Н. Елизаров, В.К. Фролков

Санаторий «Заря» Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации; ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии» Росздрава

Проведено изучение одного из механизмов формирования метаболического синдрома на модели алиментарного ожирения у крыс Ву Яненионто кияловодякий Яульфатнүй нарзан Япояобен активировать инЯулиновую регул цию метаболизма глюкозүх

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинозависимый сахарный диабет 2-го типа

В последнее время значительный интерес в теоретической и практической медицине стала приобретать проблема метаболического синдрома – сложного симптомокомплекса, в основе которого лежит резистентность к инсулину [10]. Принято считать, что нарушение глюкозной толерантности, дислипидемия, алиментарное ожирение и другие признаки метаболического синдрома является патологической основой для развития большинства соматических заболеваний и, в первую очередь, обмена веществ и сердечно-сосудистой системы [3, 4, 6]. Механизмы развития инсулиновой резистентности достаточно сложны и не до конца изучены. Определенная роль отводится тем или иным нарушениям наследственного характера, хотя не отрицается важность и других факторов.

Среди последних большой интерес представляет система энтероинсулярных гормональных взаимодействий, в рамках которой придается большое значение ранней фазы секреции инсулина в пищеварительный период. Считается доказанным, что снижение инсулинотропной активности интестинальных гормонов (т.е. угнетение энтероинсулярной оси, которое проявляется снижением ранней фазы инсулиновой секреции при пероральных нагрузках) провоцирует нарушение глюкозной толерантности и ассоциируется с развитием дислипидемии [2, 9]. Таким образом, есть основания полагать, что факторы, повышающие активность энтероинсулярного эндокринного сигнала, могут

быть эффективны в плане коррекции некоторых патологических реакций метаболического синдрома.

В связи с этим, целью наших исследований было изучение одного из механизмов формирования метаболического синдрома (изменение ранней фазы инсулиновой секреции во взаимосвязи с метаболическими нарушениями) на модели алиментарного ожирения у экспериментальных животных и возможности применения кислотного нарзана для коррекции этих реакций. В работе были использованы беспородные крысы-самцы возрастом 4–5 месяцев с нормальной массой тела и после алиментарного ожирения, которые вызывалось обильным скармливанием пищи с повышенным содержанием углеводов и жиров. Кроме того, исследования проведены у 12 добровольцев с нормальной массой тела: индекс массы тела (ИМТ) составлял  $25,2 \pm 0,39$  и средним

Таблица 1  
Динамика метаболических показателей у крыс в процессе формирования алиментарного ожирения

Показатели	До начала эксперимента (n=55)	Через 6 месяцев		Критерий Стьюдента
		Контроль (n=25)	Ожирение (n=30)	
Масса животных, г	194±2,16	225±5,62	293±6,52	6,76; p<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,22±0,03	4,38±0,11	5,14±0,07	6,04; p<0,001
Инсулин, мкЕ/мл	18,7±0,18	22,1±0,72	28,0±0,41	7,65; p<0,001
Кортизол, нмоль/л	43,3±0,59	40,1±2,08	37,8±1,13	1,06; p=0,292
Холестерин, ммоль/л	4,97±0,12	5,11±0,18	6,79±0,25	4,31; p<0,001
Триглицериды, ммоль/л	3,41±0,03	3,72±0,14	4,78±0,10	6,14; p<0,001
МДА, ммоль/л	9,81±0,07	11,9±0,24	12,2±0,19	0,94; p=0,348

Примечание: по критерию Стьюдента оценивали достоверность различия между контрольной группой и животными с алиментарным ожирением.

**Взаимозависимость динамики метаболических показателей у крыс с алиментарным ожирением**

Показатели	Инсулин	Кортизол	Холестерин	Триглицериды	МДА
Глюкоза	$\frac{+0,42^*}{+0,11}$	$\frac{+0,12}{+0,08}$	$\frac{+0,17}{-0,20}$	$\frac{+0,48^{**}}{+0,10}$	$\frac{+0,35^*}{+0,13}$
Инсулин		$\frac{+0,15}{-0,22}$	$\frac{+0,44^*}{+0,12}$	$\frac{+0,61^{**}}{+0,24}$	$\frac{-0,14}{+0,05}$
Кортизол			$\frac{+0,09}{-0,15}$	$\frac{-0,13}{-0,17}$	$\frac{+0,16}{+0,21}$
Холестерин				$\frac{+0,18}{+0,16}$	$\frac{+0,10}{-0,08}$
Триглицериды					$\frac{-0,15}{-0,11}$

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели животных с алиментарным ожирением, нижние значения – у контрольных животных; надстрочные индексы обозначают достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции (\* -  $p < 0,05$  \*\* -  $p < 0,01$ )

возрастом  $41 \pm 1,95$  года и у 15 пациентов с абдоминальным ожирением (ИМТ равнялся  $31,4 \pm 0,88$ ) и средним возрастом  $45 \pm 2,17$  года. В клинике и эксперименте определяли липидный спектр крови, уровень глюкозы и малонового диальдегида в сыворотке крови, а также секрецию инсулина радиоиммунным методом. Проводили оральный глюкозотолерантный тест (у животных 0,4 г глюкозы в 1,5 мл воды на 100 г массы тела, у человека – 50 г глюкозы на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности тела в 200 мл воды) и в эксперименте тест чувствительности к инсулину (0,2 Ед инсулина на 1 кг массы тела внутривенно). В работе использовали кислородный сульфатный нарзан комнатной температуры (минерализация 5,2 г/л, содержание основных компонентов в мг/л:  $\text{CO}_2$  – 2200;  $\text{Na}^+$  – 250;  $\text{K}^+$  – 10;  $\text{Ca}^{2+}$  – 740;  $\text{Mg}^{2+}$  – 260;  $\text{Cl}^-$  – 30;  $\text{HCO}_3^-$  – 2320;  $\text{SO}_4^{2-}$  – 1520).

На первом этапе нами были предприняты попытки предварительно смоделировать в условиях эксперимента метаболический синдром. Известно, что алиментарное ожирение может быть причиной (или следствием) нарушения инсулиновой регуляции липидного обмена, поэтому мы применили методику, предложенную В.Г.Барановым с соавт. (1972), для воспроизведения этого патологического состояния у лабораторных животных. Для этих целей животные в течение 6 месяцев получали обильную пищу с преобладанием углеводов и жиров. Затем у животных контрольной группы, которые находились на обычной диете вивария, и опытной группы анализировались различные биохимические и эндокринные показатели, характеризующие состояние обмена углеводов и липидов.

Сразу отметим, что масса тела у животных, получавших обильную углеводно-жировую пищу, значительно превышала соответствующие контрольные значения (в среднем на 30%, табл. 1). При этом у них достоверно увеличивалась концентрация в крови глюкозы (на 17%), холестерина (на 33%) и триглицеридов (на 28%), немного (на 3%;  $p > 0,05$ ) возрастала активность процессов перекисного окисления липидов. Эти изменения происходили на фоне достоверного увеличения базальной секреции инсулина (на 27%) и некоторого угнетения глюкокортикоидной активности. Особо следует подчеркнуть, что алиментарное ожирение ускоряло естественные реакции онтогенеза – старение животных на 6 месяцев (контрольная группа) сопровождалось аналогичными, правда, менее выраженными по величине реакциями.

Анализ причинно-следственных взаимосвязей, проведенный средствами корреляционного анализа, показал, что, с одной стороны, базальная гиперинсулинемия явилась одной из причин развития дислипидемии, а с другой – проявился контроль уровня инсулина в крови со стороны глюкозы, что в условиях нормы практически никогда не отмечается (табл. 2).

Весьма значительно изменились параметры глюкозотолерантного теста у крыс с алиментарным ожирением (табл. 3). У этих животных достоверно увеличивалась ги-

пергликемическая реакция за 120 минут теста (на 18%) и индуцированная секреция инсулина (на 10%). При этом отчетливо видно снижение ранней фазы секреции инсулина у крыс с алиментарным ожирением и, наоборот, увеличение поступления инсулина в кровь в более позднюю фазу глюкозотолерантного теста.

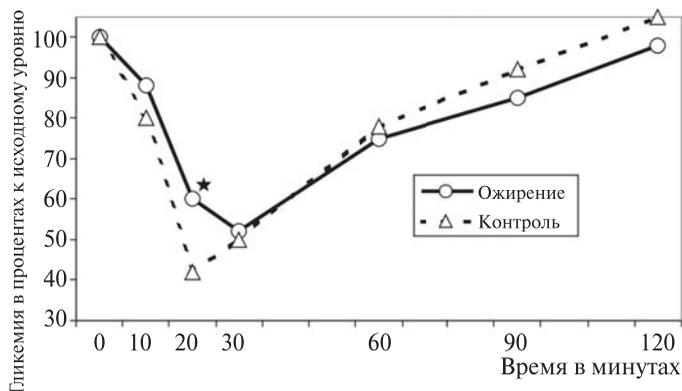
Особенно следует отметить значительное уменьшение секреции инсулина в раннюю фазу глюкозотолерантного теста (первые 30 минут). По сравнению с соответствующими показателями у животных контрольной группы, площадь повышения инсулинемии у крыс с алиментарным ожирением была на 52% меньше. Есть основания полагать, что повышение алиментарной гипергликемии в этом случае обусловлено снижением ранней

Таблица 3

**Гипергликемия и секреция инсулина при оральном глюкозотолерантном тесте у крыс с алиментарным ожирением**

Временной параметр Реакции	Группы животных	
	Контроль (13)	Ожирение (18)
Гликемия, ммоль/л		
Исходный уровень	$4,82 \pm 0,18$	$5,11 \pm 0,17$
10 мин	$5,42 \pm 0,20$	$6,27 \pm 0,23$
20 мин	$6,15 \pm 0,23$	$6,48 \pm 0,26$
30 мин	$6,30 \pm 0,25$	$6,91 \pm 0,20$
60 мин	$7,12 \pm 0,28$	$7,57 \pm 0,26$
120 мин	$5,41 \pm 0,22$	$6,29 \pm 0,21^*$
Гликемия, интегрально за 120 минут, усл.ед. $173 \pm 11,5$ $214 \pm 13,8^*$		
Инсулинемия, мкЕ/мл		
Исходный уровень	$23,0 \pm 2,15$	$29,1 \pm 2,05^*$
10 мин	$48,8 \pm 3,31$	$37,0 \pm 3,12$
20 мин	$75,1 \pm 6,55$	$45,3 \pm 3,46^*$
30 мин	$63,3 \pm 4,95$	$52,8 \pm 4,10$
60 мин	$60,0 \pm 4,60$	$83,5 \pm 6,25^*$
120 мин	$50,6 \pm 4,13$	$56,7 \pm 4,21$
Инсулинемия, интегрально за 120 минут, усл.ед.	$4147 \pm 269,2$	$4568 \pm 210,7$

**Влияние сульфатного нарзана на гипергликемию и секрецию инсулина при оральном глюкозотолерантном тесте у крыс с алиментарным ожирением**



**Рис. 1. Гипогликемическая реакция на внутривенное введение инсулина у крыс с различной массой тела.**

фазы секреции инсулина, поскольку между этими параметрами выявлялась четкая обратная корреляционная зависимость ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ).

Исследование чувствительности к инсулину организма животных при алиментарном ожирении показало, что гипогликемическая реакция в ответ на внутривенное введение инсулина у крыс опытной группы была выражена в меньшей степени, чем у здоровых животных того же возраста (рис. 1), при этом, поскольку эксперименты носили хронический характер, выявлялась определенная зависимость между скоростью повышения секреции инсулина в раннюю фазу реакции при оральном глюкозотолерантном тесте и развитием гипогликемии при внутривенном введении гормона ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), что позволяет предположить, что для реализации биологических эффектов инсулина (по крайней мере, в системе гликогемеостаза) необходима достаточная активность энтероинсулярного сигнала.

Таким образом, у крыс с алиментарным ожирением отмечаются некоторые признаки метаболического синдрома — увеличение массы тела, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам, снижение чувствительности тканей к инсулину и одним из механизмов этих изменений является недостаточность секреции инсулина в раннюю фазу реакции при пероральных нагрузках.

Для оценки способности минеральной воды при ее внутреннем приеме оказать модифицирующее влияние на инсулиновую регуляцию метаболизма мы провели изучение влияния сульфатного нарзана на секрецию инсулина и алиментарную гипергликемию в ходе орального глюкозотолерантного теста у крыс с алиментарным ожирением, при этом в контроле глюкоза растворялась в водопроводной воде, а в опытной группе — в сульфатном нарзане. Установлено, что на фоне приема минеральной воды эффективность гликогемостатической системы возрастает, что проявляется в уменьшении площади алиментарной гипергликемии (табл. 4).

Не вызывает сомнений, что снижение патологически повышенной алиментарной гипергликемии у крыс с алиментарным ожирением обусловлено стимулирующим влиянием сульфатного нарзана на секрецию инсулина в раннюю фазу реакции, когда уровень гормона в крови превышал соответствующие контрольные значения на 18–25%.

Особо следует подчеркнуть, что если глюкоза растворялась в водопроводной воде (контроль), то максимум инсулинемии отмечался в среднем к  $66 \pm 3,8$  минуте, тогда как глюкоза, растворенная в сульфатном нарзане, спо-

Временной параметр реакции	Группы животных	
	Контрольная группа (15)	Опытная группа (16)
Гликемия, ммоль/л		
Исходный уровень	5,12±0,15	5,15±0,13
10 мин	6,30±0,22	6,02±0,20
20 мин	6,55±0,28	6,37±0,25
30 мин	6,88±0,33	6,54±0,32
60 мин	7,62±0,38	6,20±0,27*
120 мин	6,40±0,32	5,58±0,25*
Гликемия, интегрально за 120 минут, усл.ед.	225±15,9	214±13,8*
Инсулинемия, мкЕ/мл		
Исходный уровень	28,5±2,11	29,0±2,02
10 мин	35,3±3,05	49,8±3,52*
20 мин	46,1±3,28	58,2±4,08*
30 мин	53,0±4,55	65,5±4,62
60 мин	79,7±6,82	62,0±4,93
120 мин	61,4±4,09	50,6±3,73
Инсулинемия, интегрально за 120 минут, усл.ед.	4493±238,2	4027±186,3

собствовала наступлению пиковой концентрации гормона в среднем к  $39 \pm 2,5$  минуте. Наконец, между площадью повышения инсулинемии в раннюю фазу реакции и алиментарной гипергликемией выявлялась достоверная обратная корреляционная зависимость ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,01$ ). На наш взгляд, это свидетельствует о двух принципиально важных фактах: еще раз постулируется важная роль ранней фазы инсулиновой секреции в пищеварительный период в оптимизации глюкозной толерантности и показана возможность применения минеральной воды для коррекции этой функциональной системы, деятельность которой нарушена при алиментарном ожирении.

Механизм реализации инсулинстимулирующего влияния минеральных вод безусловно связан с их способностью модифицировать деятельность органов пищеварения: ощелачивается содержимое желудка, запускается гастрин, активируется моторно-эвакуаторная функция верхних отделов желудочно-кишечного тракта, усиливается продукция интестинальных гормонов, которые практически все обладают выраженным инсулинстимулирующим действием [8]. Активизация энтероинсулярных гормональных взаимосвязей при внутреннем применении сульфатного нарзана позволяет оказывать положительное влияние на толерантность к глюкозе и, по-видимому, повышать чувствительность тканей к действию инсулина, а именно нарушение этих механизмов и является одной из составляющих метаболического синдрома.

Дальнейшая проверка возможности использования минеральной воды для коррекции метаболических нарушений у крыс с алиментарным ожирением была пред-

Таблица 5

Влияние курсового приема сульфатного нарзана на метаболические показатели у крыс с алиментарным ожирением

Показатели	Группы	Водопродоводная вода (n=15)	Сульфатный нарзан (n=16)
Масса тела, г	I	290±9,35	294±9,48
	II	298±9,86	286±9,02
Глюкоза, ммоль/л	I	5,13±0,12	5,18±0,12
	II	5,15±0,13	5,01±0,10
Инсулин, мкЕ/мл	I	28,3±0,98	29,1±1,08
	II	29,5±1,03	26,9±0,91
Кортизол, нмоль/л	I	36,9±2,33	41,0±2,15
	II	40,9±2,57	49,5±2,77*
Холестерин, ммоль/л	I	6,59±0,15	6,53±0,14
	II	6,51±0,16	6,28±0,15
Триглицериды, ммоль/л	I	4,73±0,08	4,91±0,07
	II	4,61±0,08	4,43±0,06*
МДА, ммоль/л	I	12,2±0,24	12,3±0,30
	II	12,8±0,31	9,5±0,23*

Примечание: I – до начала курса, II – после окончания курсового воздействия; надстрочный индекс обозначает достоверность курсового влияния в каждой группе по критерию Стьюдента.

принята нами при изучении эффектов курсового приема минеральной воды: животные получали ежедневно в утренние часы кислородный нарзан в дозе 1,5 мл на 100 г массы тела в течение 3-х недель (в контроле – водопроводную воду). Поение осуществлялось принудительно с помощью интрагастрального зонда. Выявлено, что и при курсовом приеме сульфатный нарзан оказывал положительное влияние на различные параметры у крыс с алиментарным ожирением (табл. 5).

Это проявилось не по всем показателям, хотя и выявленные тенденции были весьма демонстративны. Достоверно уменьшилась базальная секреция инсулина (на 19%), уровень в крови триглицеридов (на 11%), малонового диальдегида (на 23%) и повысилась продукция кортизола почти на 20%. Однако следует обратить внимание и на тот факт, что в отличие от животных контрольной группы, масса тела у крыс с алиментарным ожирением не только не продолжала увеличиваться, но под влиянием курсового приема сульфатного нарзана даже несколько снизилась. То же самое можно сказать и об уровне глюкозы в крови. Таким образом, можно однозначно делать вывод о корригирующем эффекте курсового нарзана в плане оптимизации метаболизма углеводов и липидов у животных с алиментарным ожирением, которое является одной из манифестных форм метаболического синдрома. Повышение активности глюкокортикоидов при курсовом приеме минеральной воды может быть обусловлено формированием адаптационных реакций, всегда сопровождающих длительный прием минеральной воды [7].

Не вызывает сомнений, что результаты модельных экспериментов, проводимых в контролируемых условиях, чаще дают ожидаемые результаты, чем клинические наблюдения, поэтому мы провели дополнительные исследования по изучению способности сульфатного нарзана оказывать модифицирующее влияние на инсулиновую регуляцию метаболизма глюкозы у пациентов с нормальной

Таблица 6

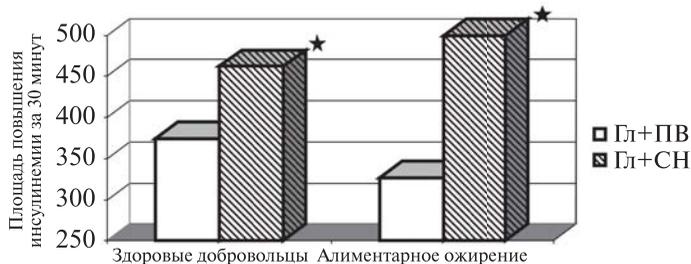
Влияние сульфатного нарзана на гипергликемию и секрецию инсулина при оральном глюкозотолерантном у пациентов с разной массой тела

Временной параметр реакции	Группы пациентов	
	Нормальная масса тела (12)	Алиментарное ожирение (15)
Гликемия, ммоль/л		
Исходный уровень	4,28±0,11 4,33±0,11	5,11±0,13 5,12±0,15
10 мин	5,15±0,15 5,22±0,18	6,03±0,21 6,12±0,23
20 мин	5,83±0,21 5,98±0,23	6,76±0,30 7,02±0,31
30 мин	6,22±0,25 6,14±0,25	7,78±0,35 7,64±0,32
60 мин	6,02±0,23 5,79±0,28	8,25±0,33 7,42±0,32
120 мин	5,45±0,22 5,09±0,17	6,59±0,30 6,10±0,28
Гликемия, интегрально за 120 минут, усл.ед.		
	177±10,2 151±9,70 265±15,8 212±13,2*	
Инсулинемия, мкЕ/мл		
Исходный уровень	12,1±0,92 13,8±0,95	21,4±1,80 22,7±1,73
10 мин	21,4±1,15 27,6±1,20	26,2±2,03 31,9±2,28
20 мин	32,9±2,33 38,0±2,76	37,5±2,92 46,8±3,13
30 мин	26,6±1,62 30,3±1,91	45,1±3,87 47,0±3,92
60 мин	22,9±1,08 25,3±1,15	52,9±4,69 41,3±3,75
120 мин	19,1±1,01 16,5±0,94	46,8±3,69 33,5±2,90
Инсулинемия, интегрально за 120 минут, усл.ед.	1287±102,2 1308±116,1	2688±199,1 2090±184,4*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии и инсулинемии при нагрузке глюкозой, растворенной в питьевой воде, нижние – при нагрузке глюкозой, растворенной в сульфатном нарзане.

и повышенной массой тела. Следует сразу отметить, что у лиц с алиментарным ожирением отмечаются достаточно выраженные изменения метаболических реакций, которые ассоциируются с повышением артериального давления. Так, установлено, что коэффициент атерогенности у лиц с высоким ИМТ был равен 6,2±0,66, тогда как у здоровых добровольцев соответствующий показатель составлял только 3,9±0,47 (p<0,001). Показатели систолического и диастолического артериального давления у пациентов с большой массой тела составили 148±3,8 и 102±2,1 мм.рт.ст., тогда как в контроле 125±3,1 и 82±1,8 мм.рт.ст.

При проведении орального глюкозотолерантного теста (два раза с перерывом в 3-4 дня, глюкоза растворялась в питьевой воде и сульфатном нарзане) выявлена интересная закономерность: реакция на прием сульфатного нарзана у человека не так сильно выражена, как у экспериментальных животных, но основные тенденции сохранились, однако они выявлялись путем дополнительных расчетов (табл. 6).



**Рис. 2.** Влияние сульфатного нарзана на раннюю фазу секреции инсулина в динамике орального глюкозотолерантного теста. Гл+ПВ – глюкоза растворялась в питьевой воде (контроль), Гл+СН – глюкоза растворялась в сульфатном нарзане.

Так, изменение абсолютных значений гликемии и инсулинемии при применении стандартных статистических процедур были недостоверными, однако если анализировать площадь повышения гликемии и инсулинемии не только за 2 часа проведения теста, но и с вычленением ранней фазы секреции инсулина, то отчетливо отмечается инсулинстимулирующее действие минеральной воды (рис. 2), которое ассоциируется со снижением алиментарной гипергликемии (табл. 6).

Примечательно, что у пациентов с алиментарным ожирением на фоне приема глюкозы вместе с сульфатным нарзаном общее количество секретируемого инсулина было достоверно меньше, чем при стандартной нагрузке – глюкозе, растворенной в питьевой воде. Это лишний раз свидетельствует об активирующем влиянии минеральной воды на метаболически более активную раннюю фазу секреции инсулина.

Таким образом, есть основания полагать, что минеральные воды, и, в частности, кисловодский сульфатный нарзан, способны активизировать инсулиновую регуляцию метаболизма глюкозы за счет актуализации энтероинсулярных взаимосвязей, при этом отмечается повышение чувствительности тканей к действию инсулина, уменьшаются проявления глюкозной интолерантности и дислипидемии. Поэтому минеральные воды могут быть включены в методики комплексного лече-

ния метаболического синдрома и профилактики его осложнений.

### Литература

1. Баранов В.Г., Баранов Н.Ф., Беловинцева М.Ф. Чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе и инсулиновая активность крови у крыс с алиментарным ожирением // Пробл. эндокринологии. – 1972. – № 6. – С. 58–52.
2. Баранов В.Г., Степанова Н.А., Тихонова И.Е. Динамика секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой и ее диагностическое значение // Пробл. эндокринологии. – 1980. – № 1. – С. 3–8.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Российский медицинский журнал. – 2001. – т. 9. – № 2. – С. 56–61.
4. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 71–81.
5. Кузнецов Б.Г. Новые представления о физиологических механизмах действия питьевых минеральных вод. /Современные аспекты курортной гастроэнтерологии. Пятигорск, 1988. – С. 9–12.
6. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром // Междунар. мед. журнал. – 1999. – № 2. – С. 21–24.
7. Полушина Н.Д. Адаптационные реакции в гормональных системах при внутреннем применении минеральных вод // Вopr. курортол. – 1991. – № 6. – С. 26–30.
8. Фролков В.К. Общепатологические аспекты нефармакологической коррекции гормональных механизмов пищеварительной системы / Автореферат дисс. доктора биол. наук. – М., 1994. – 38 с.
9. Palmer J.P., Ensinnck J.W. Acute-phase insulin secretion and glucose tolerance in young aged normal and diabetic patients // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1975. – Vol. 41. – № 3. – P. 498–503.
10. Reaven G.M. Banting lecture. Role insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.