

© Яновская Э. Ю., 2003

Э. Ю. Яновская

ПРОГНОЗИРУЕМАЯ ЧАСТОТА, МЕТОДЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Сахарный диабет типа I (СД1) обусловлен абсолютной инсулиновой недостаточностью, которая приводит к нарушению, преимущественно, углеводного обмена, проявляющегося хронической гипергликемией. СД1 заболевают в основном лица моложе 15 лет, что приводит к ранней инвалидизации и увеличивает смертность в молодом возрасте. В связи с этим СД1 считается одной из важнейших медико-социальных проблем современности.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости детей СД1. Так, например, в Дании за 20 лет частота возникновения СД1 увеличилась на 20–25% [6]. На протяжении 20 лет (1973 – 1992 гг.) обнаружена тенденция к повышению заболеваемости СД1 в Японии (о. Хоккайдо, население 5,3 млн. человек). Однако частота СД1 здесь остается на уровне 20% от европейских стран и 7 % от уровня Скандинавии [41]. В Болгарии (1982–1995 гг.) также отмечен рост частоты СД1 у детей, хотя заболеваемость остается ниже, чем в странах Северной Европы [57]. Анализ заболеваемости СД1 по странам мира выявил ее снижение с севера на юг — так называемый широтный градиент. Наибольшая частота СД1 отмечается в странах Скандинавии (40 на 100 000 у лиц в возрасте до 14 лет), наименьшая — в странах Средиземноморья (5–10 на 100 000 детского населения) [29], еще ниже — в Гонконге [1, 3] и в Китае (0,51) [58]. В России средняя заболеваемость ниже среднеевропейской и составляет 7 на 100 000 детей в год [18]. Большинство случаев выявления СД1, приходится на более холодное время года (зима — весна), минимальное — летом [32, 42, 54]. Данные многих авторов указывают на значительные колебания частоты СД1 в зависимости от этнического происхождения [1, 41]. Таким образом, на основании тенденций в эпидемиологии СД1 составлено 3 модели ожидаемой частоты СД1 на 1990–2020 гг. Согласно первой модели, ожидается рост заболеваемости СД1 на 1,2% в год. По 2-й модели заболева-

емость СД1 с 1995 г. стабилизируется. По 3-й модели заболеваемость СД1 благодаря профилактическим мерам снизится к 2000 году на 5% [35]. СД — одно из распространенных заболеваний в России. По данным Министерства здравоохранения, число больных СД ежегодно увеличивается на 5,8%. В 1987 г. распространенность СД1 среди детей Сибирского региона составила 20,8 на 100 000 детей, а первичная заболеваемость — 1,86 на 100 000; в 1996 г. — 56 и 9,04 на 100 000 детей соответственно [9]. Наименьшая распространенность СД у детей зарегистрирована на юге и юго-востоке Сибири (21—26 : 100 000 детского населения). В северных зонах Сибири показатели выше (31–38 : 100 000 детского населения) [14], что подтверждает существование широтного градиента. По данным регистра Саратовской области, на 1 января 1997 г. распространенность СД1 среди детей и подростков составила 37,1 на 100 000, заболеваемость — 7,2 на 100 000 [13]. Среди детей Московской области в структуре СД тип I составляет 76,5%, тип II — 1,84%. Распространенность СД среди детей до 15 лет составила в 1994 г. 46,24 на 100 000 детей, заболеваемость — 9,84 на 100 000 детского населения [6]. При анализе регистров СД по стране выявляется максимальный подъем заболеваемости СД1 в пре- и пубертатный периоды [6, 9, 13], что, вероятно, связано с повышением секреции контринсулярных гормонов. Как и в европейских странах, в России отмечается осенне-зимний подъем заболеваемости СД1 [6, 9, 13].

Неуклонный рост СД1 среди детей отмечается и в Москве. В 1998 г. распространенность СД1 среди детской популяции составила 64,68 на 100 000, тогда как в 1992 г. — 50,9, в 1995 г. — 57,23, а по России в целом — 45,6. Заболеваемость в среднем составила 10,9 на 100 000 детского населения [15]. При анализе возрастного и полового состава больные распределились следующим образом: 0–14 лет — 5,7%; 5–9 лет — 31,3%; 10–14 лет — 63%, соотношение мальчиков и девочек соответственно

50,6% и 49,4% [15]. То есть, наибольшее число случаев СД1 также приходится на пре- и пубертатный периоды. Таким образом, распространенность СД1 среди детей московской популяции в 1,2 раза превышает показатели по России и сохраняется преобладание детей старше 10 лет среди вновь заболевших.

СД является тяжелым бременем для здравоохранения всех стран. Причем отмечается постоянное увеличение расходов на СД. Расходы США, связанные с СД, составляют 3,6% от общих затрат на здравоохранение, в Великобритании — 4–5% [5]. Таким образом, первичная профилактика СД выгодна как экономически, так и с точки зрения здравоохранения. Болезнь предотвращается, значит, экономятся деньги, которые должны были бы израсходованы на ее лечение [5].

Первичная профилактика СД типа I у детей.

Возможности профилактики СД1 существуют на разных уровнях. Эксперты ВОЗ предлагают различать первичную, вторичную и третичную профилактику [50].

Первичная профилактика направлена на предупреждение развития болезни и включает любые мероприятия, проводимые до манифестации СД1. Существует два вида первичной профилактики:

1) популяционная стратегия, направленная на изменение образа жизни и условий окружающей среды, а также социальных и экономических факторов, обуславливающих причину возникновения СД различных типов;

2) стратегия для лиц с высоким риском, направленная на обеспечение профилактической помощи тем, кто может быть причислен к категории лиц с высоким риском развития СД [4].

Вторичная профилактика объединяет диагностические и лечебные мероприятия, цель которых заключается в раннем выявлении уже начавшегося СД1 и достижении реверсии болезни или предотвращение ее дальнейшего развития.

Третичная профилактика направлена на предупреждение и торможение развития осложнений СД1. Ее основная цель — предотвращение инвалидизации и снижение смертности больных.

Современные методы терапии СД1 не позволяют излечивать больных и предотвращать тяжелые хронические осложнения, поэтому сегодня самым перспективным способом снижения заболеваемости является выявление и профилактическое лечение лиц в доклиническом периоде болезни.

Методы раннего выявления доклинических форм СД типа I у детей

Основным направлением современной диабетологии является разработка вопросов ранней диагностики и профилактики СД1 и его осложнений. По

заключению экспертов ВОЗ, особое внимание в первичной профилактике СД1 следует уделять выявлению групп высокого риска по развитию данного заболевания, так как 6–12% всех случаев СД1 возникают в семьях с уже имеющимся случаем заболевания [19]. В настоящее время СД1 рассматривается как аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных индивидуумов с деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы и развитием инсулинопении [8, 46]. Развитие СД1 приблизительно на 80% обусловлено генетически, а на 20% — внешнесредовыми факторами.

Предрасположенность к СД1 сочетается с генами комплекса HLA DR3, DR4 или DR3/DR4 и определенными генами локуса HLA DQ (DQA1, DQB1, DRB), которые в определенных комбинациях увеличивают в разной степени риск развития заболевания [11, 59]. Среднепопуляционный риск развития СД1 у лиц с отягощенной наследственностью составляет 12% при наличии в семье одного больного ребенка и одного больного родителя, 34% — при наличии СД1 у обоих родителей и 54% — при возникновении диабета у родителей и 4 сибсов [10]. Средний риск развития СД1 для сибсов составляет 6,4% [12]. Однако генетическая оценка риска развития СД1 имеет прогностическое, а не диагностическое значение. Экспертами ВОЗ выдвинуты новые диагностические критерии СД. Согласно им диагноз СД может быть установлен при наличии одного положительно теста из нижеприводимых: 1) клинические симптомы СД в сочетании с уровнем глюкозы в любое время суток более 11,1 мМ при однократном анализе независимо от времени, прошедшего после приема пищи; 2) уровень глюкозы натощак более 7,0 мМ; 3) уровень глюкозы более 11,1 мМ через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (75 г глюкозы) [54]. Отличием новых критериев диагностики СД от ранее принятых является уровень глюкозы натощак более 7,0 мМ (ранее критерием СД считали уровень глюкозы натощак более 7,8 мМ). Лица с уровнем гликемии натощак 6,1–7,0 мМ выделены в «пограничную» группу [54].

Основные факторы риска СД — случаи заболевания у ближайших родственников, ожирение, ранее выявленное нарушение толерантности к глюкозе, выраженная гиперлипидемия, рождение детей с большой массой тела, принадлежность к определенным этническим группам, СД беременных в анамнезе, гипертония [55]. Поэтому исследователи рекомендуют проведение скрининга СД именно у этих категорий людей. Скрининг направлен на выявление лиц, находящихся на любой стадии преддиабета. Для этого предполагается определение генетических, иммунологических и метаболических маркеров у лиц, не имеющих симптомов заболевания. Обследование рекомендуют начинать с определения уровня глюкозы натощак и в течение суток в 12.00, 14.00, 19.00, 21.00, при возможности в 24.00 и в 4.00 [41]. Для выявления ранних нарушений углеводного обмена

показано определение содержания гликированного гемоглобина (ГГ), который признан в мире как скрининговый метод для диагностики СД. Уровень ГГ больше 6,8% указывает на высокий риск СД [58]. Наиболее доступным и распространенным методом диагностики СД является стандартный глюкозотолерантный тест (СГТТ) [41]. Частота нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), по данным литературы, составляет от 2% до 17%. Диагностируется НТГ при сочетании двух основных признаков — содержание сахара в крови натощак не соответствует критериям СД (6,1–7,0 ммМ), а уровень гликемии через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы в 250–300 мл воды для взрослых и 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г для детей, повышен (7,8–11 ммМ) [5, 51, 54]. Причем проба на толерантность к глюкозе должна проводиться у лиц, не соблюдающих диету и физически активных, в течение не менее 3 дней, а также после 8–12-часового голодания [47], так как бедный углеводами рацион приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Это связывают с развитием резистентности к инсулину, которая обусловлена повышением уровня свободных жирных кислот, угнетающих действие инсулина на утилизацию глюкозы мышцами [22].

СД1 рассматривается как аутоиммунное заболевание с избирательной деструкцией островковых клеток поджелудочной железы и образованием циркулирующих аутоантител (ауто-АТ) к различным структурам β -клеток [53]. Между первым определением АТ или инсулита и развитием выраженного аутоиммунного СД проходит относительно большое время. Следовательно, заболевание характеризуется наличием длительного доклинического периода. Ранние стадии этого периода характеризуются инвазией панкреатических островков аутореактивными Т-лимфоцитами, вызывающими деструкцию β -клеток [44]. Несколько позже появляются плазматические клетки, секретирующие ауто-АТ к антигенам (АГ) β -клеток, в частности, АТ к цитоплазматическим и мембранным АГ, АТ к изоформам глутаматдекарбоксилазы (ГАД) и ауто-АТ к инсулину (ААИ), которые и являются единственным свидетельством скрытого аутоиммунного процесса [20] и стандартизованным иммунологическим маркером доклинического периода СД1. Это совокупность АТ (иммуноглобулины класса G) к различным цитоплазматическим АГ островковых клеток. Большинство исследований основано на определении АТ к островковым клеткам (АОК), так как они появляются за несколько лет до развития клиники СД1 и персистируют еще несколько лет после манифестации [25]. АОК выявляются у 65–85% больных при манифестации СД1 и у 6–10% родственников I степени родства, тогда как в тотальной популяции частота выявления АОК не превышает 3% [23]. У родственников I степени родства с титром АОК от 4 до 14 JDF ед. (Juvenile Diabetes Foundation) манифестации СД1 в 5% случаев отмечались через 5 лет, при титре выше 20 JDF ед. — в 35% через 5 лет и в 60–70% случаев — через 10 лет

[25]. Остальная часть АОК-положительных лиц может никогда не заболеть [27]. Но отсутствие АОК полностью не исключает развитие СД1 [24].

С целью большей достоверности иммунопрогнозирования определяются ААИ, которые рассматриваются как важнейший маркер СД1, но сами по себе имеют низкое прогностическое значение [24], поэтому их определяют в дополнение к АОК. ААИ присутствуют у 20–60% больных в момент манифестации СД1 и у 8–13% sibсов больных СД1 [23]. Среди родственников больных с титром АОК выше 40 JDF ед +ААИ через 5 лет СД1 развился в 77% против 42%, имевших только АОК того же титра [63].

Особое внимание привлекают АТк ГАД — видоспецифическому ферменту, содержащемуся в мембранной и цитозольной фракциях и отсутствующему в ядрах островковых клеток [8]. В литературе была описана только мозговая форма декарбоксилазы глутаминовой кислоты, так как ранее этот фермент обнаруживали только в ГАМК-эргических структурах мозжечка. В настоящее время известно, что ГАМК в высокой концентрации содержится в островках Лангенгарса и, соответственно, определяется у 80% лиц с преддиабетом, иногда АГ и ГАД определяются за 10 лет до выявления СД1 [40]. В настоящее время в β -клетке идентифицировано две формы этого фермента — ГАД с молекулярной массой 65000 кД и 67000 кД. АТ к этим ферментам обнаруживаются у 86% больных с впервые выявленным СД1, причем у детей до 9 лет — в 94%, у детей старше 9 лет — в 80% случаев [16]. У 87,5% sibсов с титром АОК более 20 JDF ед и 0,7% АОК-негативных sibсов имеют АТк ГАД [24, 52]. По данным Е. В. Трофименко [16], у здоровых sibсов детей с СД1 АТк ГАД были обнаружены в 28% случаев, в то время как у здоровых детей с неотягощенной по СД1 наследственностью АТк ГАД не обнаружены. У 12% АОК-негативных лиц с НТГ определяются АТ к изоформе ГАД с мол. массой 65Д [33]. Спустя 5 лет после манифестации СД1 АТк ГАД обнаруживаются у 30% больных [48]. Установлено, что ауто-АТ к островковой ГАД имеют перекрестное взаимодействие с АТк мозговой ГАД [7]. Это различные по иммунореактивности изоформы ГАД [8], которые являются продуктами разных генов [40]. Этот факт позволяет рассматривать АТк мозговой ГАД как иммунологический маркер СД1. Данные АТ обнаруживаются у 83,3% детей с впервые выявленным СД1, причем чаще у заболевших в возрасте 1–9 лет. Выявляемость АТк ГАД у детей с семейным анамнезом СД1 значительно выше по сравнению с детьми, имеющими спорадический СД1 [17]. Установлено, что ауто-АТ к островковой ГАД идентичны ауто-АТ к антигенному комплексу β -клеток р 64–69, который имеет ферментативную активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты [21]. АГ р 64 и семейство АГ р 64–69 являются специфической структурой для β -клеток человека. Доклиническая иммунодиагностика СД1 в группах риска выявляет анти-р 64 АТ за 1–8 лет до клини-

ческого дебюта заболевания, причем частота их обнаружения у больных с впервые выявленным СД1 составляет свыше 90% и практически 100% в доклинической стадии диабета [26]. Прогрессирование СД1 связано с наличием АТ к белкам 37 и 40 кД клеток панкреатических островков. Они обнаруживаются только у 2% дискордантных по СД1 близнецов и отсутствуют у всех АОК-позитивных лиц с полиэндокринной патологией, но не имеющих СД1 [30]. У 62,5% родственников I степени родства, позитивных к АГ 37 кД, в течение 5 лет манифестирует СД1. Однако у 21% негативных лиц за такой же срок наблюдения выявляется СД 1 [43]. У 72% сибсов в возрасте до 3 лет, позитивных к АГ 40 кД, в течение 3–6 лет манифестирует СД1 [60]. Недавно АГ 40 кД был идентифицирован как тирозинфосфатазоподобный белок IA-2 [37], который определяется в сыворотке более 70% больных СД1 [61]. Таким образом, IA-2 также является основным ауто-АГ при СД1, мишенью для АТ к β -клеткам. В качестве практической стратегии более точной оценки риска СД1 у родственников больных предлагается 2-ступенчатый скрининг АТ: вначале определение АТк ГАД и ее изоформе IA-2A, а затем для лиц с положительным ответом на один из маркеров — определение АОК и ААИ [49]. Риск развития СД1 в течение 6 лет после обследования у родственников I степени родства с одним маркером составил 1,5% и 24,7% — у родственников с двумя и более маркерами [49].

Таким образом, для прогнозирования СД1 необходимы комплексные молекулярно-генетические, иммунологические и гормонально-метаболические исследования. Большинство авторов оставляют первое место за иммунологическим скринингом, так как считается, что АОК являются гораздо более значимым фактором риска СД1, чем другие маркеры, в том числе HLA-идентичность с большими пробандами. С помощью обнаружения АТк β -клеткам поджелудочной железы среди родственников I степени родства больных СД1 можно выделить подгруппу с высоким риском развития СД1 для начала терапии по предупреждению или задержке развития заболевания.

Варианты первичной профилактики СД I типа у детей

Традиционный метод коррекции СД1 (инсулинотерапия) не позволяет излечивать больных, то есть добиваться устойчивой реверсии СД1. Нетрадиционные способы лечения (трансплантация островков поджелудочной железы, иммуносупрессия) эффективны лишь в очень редких случаях, поэтому только первичная профилактика дает возможность реально снизить заболеваемость СД1 в популяции.

Профилактика начинается на преддиабетической стадии. Однако к тому моменту, когда удается выявить больных с этой стадией, патологический процесс уже запущен. «Истинные» первичные профи-

лактические мероприятия до начала СД1, то есть до появления маркеров преддиабета, все же возможны. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что потребление коровьего молока в возрасте до 3 месяцев, генетически предрасположенными к СД, повышает риск развития у них в последующем СД1 [36]. Ключевым белком коровьего молока, провоцирующим аутоиммунную атаку против β -клеток, считают бычий сывороточный альбумин (БСА). Сходство АТ к БСА и таких АТ, как АОК 69, лежит в основе гипотезы «антигенной мимикрии» [36]. Причем частота их обнаружения у взрослых больных СД1 ниже чем у больных СД1 детей [38]. Сокращение длительности грудного вскармливания в среднем до 2 месяцев (62,6 дней) и включение в детское питание коровьего молока в возрасте младше 8 дней представляет собой фактор риска развития СД1 (относительный риск 2,13 и 2,29 соответственно) [34]. Таким образом, длительное грудное вскармливание, а также позднее введение молочных смесей оказывают защитное действие по отношению к СД1.

Особенностью β -клеток является их высокая чувствительность к иммунной атаке. Особенно они подвержены действию цитокинов, которые первыми повреждают β -клетки, индуцируя образование кислородных свободных радикалов и перекисное окисление липидов с последующим образованием в клетках островков цитотоксических альдегидов [49]. Поэтому протекторный эффект с целью сохранения β -клеток на ранних стадиях СД1 возможно реализовать путем применения антиоксидантной терапии. В качестве такой терапии используются витамин Е (α -токоферол) и никотинамид (амид никотиновой кислоты), который по строению и действию рассматривается как витамин РР. Никотинамид ингибирует активированные макрофаги, выделяющие большое количество свободных радикалов, повреждающих β -клетки, защищая, таким образом, инсулярный аппарат [39, 45]. Таким образом, никотинамид рекомендуется назначать родственникам I степени родства больных СД1, у которых выявлены высокие титры АОК — более 20 JDF ед. [29]. Вместе с тем при уровне АОК и более JDF ед. препарат менее эффективен [2]. Защитный эффект витамина Е заключается в увеличении плотности упаковки мембранных фосфолипидов, делая их менее доступными процессам перекисления [3]. Таким образом, витамин Е защищает клеточные и субклеточные мембраны от повреждения.

Мощный иммуносупрессорный эффект имеет циклоспорин, что связано с селективным подавлением активации Т-лимфоцитов [62]. Он связывается со специфическими структурами плазматической мембраны лимфоцитов и блокирует продукцию интерлейкина 2, который играет важную роль в иммунном ответе [28]. Однако перспективу имеют лишь клинические исследования на большой популяции лиц с высоким риском развития СД1, но без метаболических изменений [31]. При этом нельзя забывать, что

циклоспорин имеет массу побочных эффектов, среди которых основной — нефротоксичность.

Таким образом, к настоящему времени намечены определенные пути раннего выявления и профилактики клинического развития СД I, требующие дальнейших исследований для внедрения в практическое здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Зилов А. В. и др. // Сахар. диабет. — 1998. — № 1. — С. 19—21.
2. Горельшева В. А., Смирнова О. М., Дедов И. И. // Пробл. эндокрин. — 1996. — Т. 42, № 6. — С. 26—30.
3. Дмитриев Л. Ф., Верховский М. О. // Биохимия. — 1990. — Т. 55, № 2. — С. 2025—2030.
4. Доклад исследовательской группы ВОЗ № 727. — Женева, 1987.
5. Доклад исследовательской группы ВОЗ № 844. — Женева, 1995.
6. Древаль А. В., Римарчук Г. В., Лосева В. А., Редькин Ю. А. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 2. — С. 3—5.
7. Злобина Е. Н. Аутоиммунные механизмы развития ИЗСД: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — М., 1991.
8. Злобина Е. Н., Дедов И. И. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 51—58.
9. Кравец Е. Б., Кондратьева Е. Н., Мурованный А. Н. и др. // 1-й Российск. диабет. конгресс. — М., 1998. — С. 169.
10. Кураева Т. Л. Популяционно-генетические и иммунологические аспекты риска развития ИЗСД: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1998.
11. Кураева Т. Л., Носиков В. В., Сергеев А. С. и др. // 1-й Российск. диабет. конгресс. — М., 1998. — С. 182.
12. Кураева Т. Н., Петеркова В. А., Носиков В. В. и др. // Сахар. диабет. — 1998. — № 1. — С. 34—38.
13. Курмачева Н. А., Гриненко А. А., Поляков В. К. и др. // 1-й Российск. диабет. конгресс. — М., 1998. — С. 184.
14. Никитин Ю. П., Малахина Е. С., Казека Г. Р. и др. // Там же. — С. 232.
15. Петеркова В. А., Щербачева Л. Н., Сунцов Ю. Н. // Там же. — С. 245.
16. Трофименко Е. В. Некоторые эпидемиологические и иммунологические показатели ИЗСД у детей г. Москвы: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 1995.
17. Трофименко Е. В., Злобина Е. В., Лебедев Н. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — Т. 40, № 2. — С. 18—20.
18. Трофименко Е. В., Лебедев Н. Б., Губанов Н. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 4. — С. 61—64.
19. Aanstoot H. J. // Characterization of Antioantigens in type I Diabetes Mellitus. — Alblasterdam, 1993. — 249 p.
20. Aguilar-Diosdado M. et al. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 418.
21. Baekkeskov S., Aanstoot H. J., Christgaun S. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 347. — P. 151—156.
22. Baschetii R., Keiji Y., Sedayoshi Y. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 325, № 9135. — P. 1223—1224.
23. Bingley P. J. et al. // Diabetes Care. — 1993. — № 1. — P. 45.
24. Bingley P. J., Bonifacio E., Gale E. A. M. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, № 2. — P. 213—220.
25. Bonifacio E., Bingleu P. J., Dean B. M. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335, № 8682. — P. 147—149.
26. Bruining J. G., Molenaar J. L., Grobbee D. E. et al. // 24th Annual EASD Meeting. — Paris, 1988. — P. 474.
27. Chaillons L., Delamaire M., Elmansour A. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, № 5. — P. 491—499.
28. Chatenoud L., Feutren G., Nelson D.L. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 249—256.
29. Chiumello G., Bognetti E., Meschi F. et al. // Paediat. croat. — 1997. — Vol. 41, № 2. — P. 105.
30. Christil M. R., Tun R. Y. H., Lo S. S. S. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 41. — P. 782—787.
31. Drash A. L. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 214, № 11. — P. 1499—1501.
32. Forbes L. V., Scott R. S., Brown L. J., Darlow B. A. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18, № 11. — P. 1428—1433.
33. Frazer L. T., Gonzalez P., Hawk B. // Ibid. — 1998. — Vol. 21, № 5. — P. 744—746.
34. Gimeno S. G. A., de Souza J. M. P. // Ibid. — 1997. — Vol. 20, № 8. — P. 1256—1260.
35. Green A., Sjolie A. K., Eshoj O. // Ibid. — 1996. — Vol. 19, № 8. — P. 801—806.
36. Hammond-McKibben D., Dosch H. M. // Ibid. — 1997. — Vol. 20, № 5. — P. 897—901.
37. Hawkes C. J., Wasmeier C., Christie M. R. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, № 9. — С. 1187—1192.
38. Krokowski M., Caillat-Zucman S., Timsit J. et al. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18, № 2. — P. 170—173.
39. Lampeter E. F. // Diabet. Metab. — 1993. — Vol. 19, № 1-2. — P. 105—109.
40. Mackay J. R., Rowley M. Y., Zimmet P. Z. — Monash University. // № 60337/94: Заявка 688304. Австралия, МПК6 G01N 033/564, C12N 099/88. — 12.03.1998.
41. Massabie P. // Feuille. Biol. — 1996. — Vol. 37, № 211. — P. 39—50.
42. Matsura N., Fukuda K., Okuno A. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, № 10. — P. 1632—1636.
43. Mayrhoder M., Rabin D. W., Messenger L. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — Suppl. 1. — P. 5A. — A. 12.
44. McInerney M. F., Flynn J. C., Goldblatt P. J. et al. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 157, № 8. — С. 3716—3726.
45. Mendola J., Wright J. R., Lacy P. E. // Diabetes. — 1989. — Vol. 35. — P. 379—385.
46. Nistico L., Buzzetti R., Pritchard L. E. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1996. — Vol. 5, № 7. — P. 1075—1080.
47. Office guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — Suppl. № 1. — P. 4.
48. Ohta M., Obayashi H., Takahashi K. et al. // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42, № 12. — P. 1975—1978.
49. Pastore M. R., Bazzigaluppi E., Bonfanti R. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, № 9. — С. 1445—1450.
50. Report of a WHO Study Group. // WHO Tech. Rept. Ser. — Geneva, 1994.
51. Report of the expert committee on the diagnosis and classification diabetes mellitus. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, № 7. — P. 1183—1197.
52. Rodriguez-Villar C., Conget I., Esmatjes E. et al. // Med. clin. — 1996. — Vol. 107, № 10. — P. 371—374.
53. Roep Bart O. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, № 9. — P. 1147—1156.
54. Roglic G., Metelko Z. // Diabetol. Croat. — 1997. — Vol. 26, № 3. — P. 121—127.
55. Screening for diabetes. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — Suppl. № 1. — P. 5—7.

56. *Svendsen A. J., Kreutzfeld J. C., Lund E. B. et al.* // *Ugeskr. Laeger.* — 1997. — Vol. 159, № 9. — P. 1257—1260.
57. *Tsaneva V., Yotova V.* // *Scr. sci. Med.* — 1997. — Vol. 29. — Suppl. 3. — P. 7—13.
58. *Ude-Panajatovic N.* // *Diabetol. croat.* — 1996. — Vol. 25, № 4. — P. 151—159.
59. *Undlien D. E., Friede T., Rammensee H.-G. et al.* // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, № 1. — P. 143—149.
60. *Van Haeften T. W., Razenberg P. P. A.* // *Horm. Metabol. Res.* — 1989. — Vol. 21. — P. 214—215.
61. *Zhang B., Lan M. S., Notkins A. L.* // *Ibid.* — 1997. — Vol. 46, № 1. — C. 40—43.
62. *Ziegler A. G., Standl E.* // *Med. Klinik.* — 1987. — Vol. 82, № 22. — P. 796—800.
63. *Ziegler A. G., Ziegler R., Vardi P. et al.* // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38, № 12. — P. 1320—1325.
-