УДК: 616.12.-008.331.1-05652-07

Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Х. Х. Аль Шейкх Диб

**ПЛАЗМАТИЧНІ МАРКЕРИ АПОПТОЗУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ**

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1

(зав.каф. проф. О.М. Ковальова)   
Харківський національний медичний університет

(ректор проф. В.М. Лісовий)

**ПЛАЗМАТИЧНІ МАРКЕРИ АПОПТОЗУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ**

Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Х. Х. Аль Шейкх Диб

Метою нашого дослідження було вивчення плазматичного рівню маркерів апоптозу: FasR та FasL у хворих на артеріальну гіпертензію з глюкометаболічними порушеннями.

Обстежено 104 пацієнта на артеріальну гіпертензію. Рівень FasR та FasL у плазмі крові визначали імуноферментним методом. Пацієнтів розділили на тертильні групи залежно від вмісту FasR та від вмісту FasL у плазмі крові.

Отримані результати свідчать про перевагу відсотку пацієнтів на артеріальну гіпертензію с супутнім цукровим діабетом 2 типу у 3 тертильній групі з максимальним плазматичним вмістом маркерів апоптозу: FasL та FasR. Показники вуглеводного обміну у цих групах, також, мали максимальні значення. Таким чином, дані нашого клінічного дослідження можуть свідчити про те, що погіршення вуглеводного обміну: гіперглікемія, інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу супроводжуються гіперактивацією апототичних маркерів у хворих на артеріальну гіпертензію.

**Ключові слова:** маркери апоптозу, глюкоза, інсулін, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія.

Харківський національний медичний університет (м. Харків).

**ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ГЛЮКОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Ащеулова Т.В., Ковалева О.Н., Х. Х. Аль Шейкх Диб

Целью нашего исследования было изучение плазматического уровня FasR и FasL у больных артериальной гипертензией с глюкометаболическими нарушениями.

Обследовано 104 пациента артериальной гипертензией. Уровень FasR и FasL в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Пациентов разделили на тертильные группы в зависимости от содержания FasR и FasL в плазме крови.

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании частоты пациентов артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в 3 тертильной группе с максимальным плазматическим содержанием маркеров апоптоза: FasL и FasR. Показатели углеводного обмена в этих группах, также, имели максимальные значения. Таким образом, данные нашего клинического исследования могут свидетельствовать о том, что ухудшение углеводного обмена: гипергликемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа сопровождается гиперактивацией апоптотических маркеров у больных артериальной гипертензией.

**Ключевые слова**: маркеры апоптоза, глюкоза, инсулин, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков).

**PLASMA APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH GLUCOMETABOLIC DISORDERS**

Ashcheulova TV, Kovalyova OM, HH Al Sheikh Dib

The aim of our study was to investigate plasma FasR and FasL levels in patients with arterial hypertension with glucometabolic disorders.

104 patients with arterial hypertension were examined. Plasma FasR and FasL levels by ELISA were detected. Patients were divided into tertile group depend on plasma FasR and FasL content.

Obtained results suggest predominance of patients rate with arterial hypertension associated with diabetes mellitus 2 type in 3 tertile group with maximum plasma FasL and FasR content. Carbohydrate metabolism parameters in these groups have also maximum means. Thus, data of our clinical study can suggest that worsening of carbohydrates metabolism: hyperglucemia, insulin resistance and diabetes mellitus 2 type is accompanied by hyperactivation of apoptosis markers in patients with arterial hypertension.

**Kew words**: apoptosis markers, glucose, insulin, diabetes mellitus 2 type, arterial hypertension.

Kharkiv National Medical University (Kharkiv).

Артеріальна гіпертензія (АГ), незважаючи на певний успіх у вивченні патогенезу, клініки та лікування, залишається одним із розповсюджених та прогностично неблагоприємним серцево-судинним захворюванням на Україні та у всьому світі. Поширеність АГ вдвічі вища в осіб з цукровим діабетом (ЦД) щодо загальної популяції. При цьому АГ є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, підвищуючи частоту розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, ретинопатії та нефросклерозу. Так, поєднання АГ та ЦД підвищує ризик серцевих та цереброваскулярних ускладнень у середньому в 5-6 разів порівняно з хворими на АГ без ЦД [1].

Існує припущення, що висока концентрація циркулюючої глюкози призводить до порушення секреції інсуліну та функції β-клітин підшлункової залози при ЦД. Та, у крайньому разі, один із цих ефектів може бути спричинений глюкозо-індукованим апоптозом β-клітин [2]. Апоптоз складний активний процес, в результаті якого здійснюється фізіологічно запрограмована загибель клітин при ембріогенезі та нормальній життєдіяльності тканин для підтримки клітинного гомеостазу організму. З іншого боку, апоптоз відіграє важливу роль при патологічних станах, які обумовлено впливом різноманітних ушкоджуючих факторів [3].

Апоптотична загибель клітин контролюється взаємодією проапоптотичних та протиапоптотичних факторів. Одними з екзогенних факторів, які запускають апоптоз є рецептори смерті сімейства прозапального цитокіна – фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), до числа яких входять ФНП-Р1, Fas (Fibloblast associated), DR3 (Death Receptor 3), DR4, DR5, DR6 та інші. У випадку Fas-залежного апоптозу, рецептор Fas (FasR) індукує апоптотичний сигнал шляхом зв’язування зі своїм лігандом - Fas лігандом (FasL), так-звана “Fas/FasL” система [4].

Метою нашого дослідження було вивчення плазматичного рівню маркерів апоптозу: FasR та FasL у хворих на АГ з глюкометаболічними порушеннями.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 104 пацієнта на АГ: 59 жінок, що становило 56,7 % та 45 чоловіків (43,3 %), яким було проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. „Офісний” артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи у стані спокою тричі з інтервалом дві хвилини. Аналізували середньоарифметичне значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ). Частоту серцевих скорочень визначали одразу після другого вимірювання АТ. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проведено згідно критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів та Європейським товариством з артеріальної гіпертензії / Європейським товариством з кардіології [5].

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, за наявності супутньої аутоімунної, онкологічної патології, гострих та хронічних захворюваннях печінки та нирок, запальних процесів чи захворювань, виражених порушень серцевого ритму та провідності, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності, хронічної серцевої недостатності ІІІ ст., супутніх психічних захворювань, наркоманії, алкоголізму.

Визначення плазматичного рівню FasR та FasL проводилося імуноферментним методом з використанням набору “Human Fas Ligand/TNFSF6 Immunoassay” (R&D System Europe, Ltd. United Kingdom).

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами непараметричної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 8.0 for Windows (Statsoft, USA). Для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Mе) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат виражали у вигляді Me (LQ; UQ). Визначення тертилів проведено за 33,3 та 66,6 процентилями. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уітні (Mann-Whitney). У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення**. Відповідно до поставленої мети дослідження, ми розділили пацієнтів залежно від рівня апоптотичних маркерів у плазмі крові: FasL та FasR.

Тертилі за рівнем FasL становили 6,4 пг/мл та 6,8 пг/мл, таким чином виділено тертильні групи: 1 групу з інтервалом значень менше 6,4 пг/мл, 2 групу з інтервалом значень 6,4–6,7 пг/мл, 3 групу з інтервалом значень 6,8 пг/мл і більше (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів на АГ за тертильними групами рівня FasL**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Пацієнти, n (%) | Групи за тертилями рівня FasL | | |
| 1 група, n=23 | 2 група, n=36 | 3 група, n=45 |
| АГ | 23 (31,5 %) | 34 (46,6 %) | 16 (21,9 %) |
| АГ та ЦД 2 типу | 0 | 2 (6,5%) | 29 (93,5 %) |
| Абдомінальне ожиріння | 19 (24,4 %) | 27 (34,6 %) | 32 (41,0 %) |
| Нормальна маса тіла | 8 (36,4 %) | 5 (22,7 %) | 9 (40,9 %) |
| Надмірна маса тіла | 15 (34,9 %) | 11 (25,6 %) | 17 (39,5 %) |
| Ожиріння 1 ступеня | 4 (17,4 %) | 10 (43,5 %) | 9 (39,1 %) |
| Ожиріння 2 ступеня | 5 (22,7 %) | 8 (36,4 %) | 9 (40,9 %) |
| Ожиріння 3 ступеня | 0 | 2 (66,7 %) | 1 (33,3 %) |
| Інсулінорезистентність | 12 (34,3 %) | 9 (25,7 %) | 14 (40,0 %) |
| Гіперглікемія | 5 (20,8 %) | 1 (4,2 %) | 18 (75,0 %) |
| Гіперінсулінемія | 8 (30,8 %) | 10 (38,5 %) | 8 (30,8 %) |

Як видно з таблиці 1, простежується тенденція зростання частоти глюкометаболічних порушень паралельно зростанню плазматичного рівню FasL. Так, у 3 тертильній групі з максимальним плазматичним рівнем FasL відзначено максимальний відсоток пацієнтів на АГ з супутнім ЦД 2 типу, абдомінальним ожирінням, нормальною та надмірною масою тіла, ожирінням 2 ступеня, ІР, гіперглікемією.

При проведенні порівняльної характеристики у тертильних групах за рівнем FasL встановлено, що вік пацієнтів 2 та 3 групи достовірно перевищував вік пацієнтів 1 групи (табл. 2). Антропометричні параметри, такі як окружність талії (ОТ), маса тіла, ІМТ (індекс маси тіла); рівень систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), тривалість АГ у 2 тертильній групі перевищували аналогічні показники 1 та 3 групи, однак ці відмінності виявилися недостовірними (p>0,05). Разом з тим, показники вмісту глюкози та HbA1c характеризувалися максимальними значеннями у пацієнтів 3 групи з максимальним рівнем FasL в плазмі крові хворих на АГ.

Таблиця 2

**Антропометричні, гемодинамічні, вуглеводні показники пацієнтів на АГ, розподілених за тертилями рівня FasL, Me (LQ; UQ)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи за тертилями рівня FasL | | |
| 1 група, n=23 | 2 група, n=36 | 3 група, n=45 |
| Вік, років | 54 (41; 64) | 61 (50; 67)\* | 60 (49; 69)\* |
| ОТ, см | 100 (82; 113) | 102 (88; 121) | 100 (84; 116) |
| Маса тіла, кг | 82 (70; 96) | 89 (70; 115) | 85 (66; 100) |
| Зріст, м | 1,71 (1,62; 1,77) | 1,71 (1,58; 1,82) | 1,66 (1,54; 1,79) |
| ІМТ, кг/м2 | 28,73 (23,92; 35,44) | 31,05 (24,91; 37,98) | 28,34 (23,31; 37,38) |
| САТ, мм рт. ст | 140 (120; 180) | 155 (120; 195) | 150 (130; 190) |
| ДАТ, мм рт. ст | 90 (80; 100) | 93 (80; 105) | 90 (80; 105) |
| Тривалість АГ, років | 5,00 (2,00; 15,00) | 10 (3; 25) | 8,00 (2,00; 19,00) |
| ЧСС, с-1 | 80 (68; 92) | 80 (65; 92) | 85 (76; 96)† |
| Інсулін, мкОД/мл | 12,47 (7,30; 30,18) | 8,63 (7,50; 26,67) | 9,02 (7,50; 22,63) |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,79 (4,00; 6,09) | 4,68 (3,90; 5,13) | 5,20 (4,30; 7,40)† |
| HbA1c, % | 5,84 (4,10; 7,75) | 5,94 (4,10; 7,98) | 7,00 (4,10; 9,70) |
| HOMA | 2,87 (1,39; 8,40) | 1,81 (1,34; 6,10) | 2,24 (1,54; 5,40) |
| FasL, пг/мл | 6,20 (6,10; 6,30) | 6,53 (6,40; 6,70)\* | 7,50 (6,80; 8,23)\*† |
| FasR, пг/мл | 7,70 (7,30; 8,10) | 7,60 (7,30; 8,01) | 8,20 (7,50; 8,58)\*† |

Примітки:

ОТ – окружність талії; ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; НОМА – індекс інсулінорезистентності.

1. \* — відмінності відносно 1 тертильної групи вірогідні при р<0,05;

2. † — відмінності відносно 2 тертильної групи вірогідні при р<0,05;

Тертилі за рівнем FasR становили 7,50 пг/мл та 8,01 пг/мл, таким чином виділено тертильні групи: 1 групу з інтервалом значень менше 7,50 пг/мл, 2 групу з інтервалом значень 7,50–8,00 пг/мл, 3 групу з інтервалом значень 8,01 пг/мл і більше (табл. 3).

Таблиця 3

**Характеристика пацієнтів на АГ за тертильними групами рівня FasR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Пацієнти, n (%) | Групи за тертилями рівня FasR в крові | | |
| 1 група, n=18 | 2 група, n=46 | 3 група, n=40 |
| АГ | 18 (24,7 %) | 43 (58,9 %) | 12 (16,4 %) |
| АГ та ЦД 2 типу | 0 | 3 (9,7 %) | 28 (90,3 %) |
| Абдомінальне ожиріння | 17 (21,8 %) | 32 (41,0 %) | 29 (37,2 %) |
| Нормальна маса тіла | 7 (31,8 %) | 6 (27,3 %) | 9 (40,9 %) |
| Надмірна маса тіла | 12 (27,9 %) | 15 (34,9 %) | 16 (37,2 %) |
| Ожиріння 1 ступеня | 7 (30,4 %) | 8 (34,8 %) | 8 (34,8 %) |
| Ожиріння 2 ступеня | 1 (4,5 %) | 14 (63,6 %) | 7 (31,8 %) |
| Ожиріння 3 ступеня | 0 | 3 (100 %) | 0 |
| Інсулінорезистентність | 4 (11,4 %) | 16 (45,7 %) | 15 (42,9 %) |
| Гіперглікемія | 2 (8,3 %) | 4 (16,7 %) | 18 (75,0 %) |
| Гіперінсулінемія | 3 (11,5 %) | 15 (57,7 %) | 8 (30,8 %) |

При порівняльному аналізі частоти супутнього ЦД 2 типу, наявності абдомінального типу розподілу жирової тканини, нормальної чи надмірної маси тіла, ступеня ожиріння, порушень вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності, гіперглікемії та гіперінсулінемії натще у гіпертензивних хворих залежно від рівня маркеру апоптозу - FasR встановлено подібні до розподілу за рівнем FasL результати.

Характеристику антропометричних, гемодинамічних параметрів та показників вуглеводного профілю хворих на АГ в тертильних за рівнем FasR групах наведено у таблиці 4. Щодо антропометричних та гемодинамічних показників, то нами не виявлено суттєвих відмінностей у групах порівняння. В той час, як показники вуглеводного метаболізму у хворих 3 тертильної групи характеризувалися максимальними значеннями, особливо це стосувалося рівня глюкози та HbA1c.

Таблиця 4

**Антропометричні, гемодинамічні, вуглеводні показники пацієнтів на АГ, розподілених за тертилями рівня FasR, Me (LQ; UQ)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи за тертилями рівня FasR в крові | | |
| 1 група, n=18 | 2 група, n=46 | 3 група, n=40 |
| Вік, років | 57 (47; 65) | 59 (44; 67) | 62 (51; 69)† |
| ОТ, см | 98 (89; 121) | 99 (83; 118) | 100 (85; 120) |
| Маса тіла, кг | 87 (77; 103) | 86 (69; 115) | 83 (65; 99) |
| Зріст, м | 1,72 (1,64; 1,76) | 1,71 (1,60; 1,82) | 1,67 (1,54; 1,81) |
| ІМТ, кг/м2 | 29,06 (24,49; 32,89) | 31,67 (24,82; 38,30) | 28,34 (23,61; 37,18) |
| САТ, мм рт. ст | 155 (125; 200) | 140 (120; 190) | 150 (130; 185) |
| ДАТ, мм рт. ст | 98 (80; 120) | 90 (80; 105) | 90 (80; 100) |
| Тривалість АГ, років | 9 (3; 25) | 6 (1; 16) | 10 (3; 20)† |
| ЧСС, с-1 | 82 (60; 90) | 80 (70; 92) | 82 (73; 98) |
| Інсулін, мкОД/мл | 8,78 (7,56; 27,66) | 8,95 (7,30; 26,45) | 8,96 (7,38; 27,30) |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,67 (3,97; 5,60) | 4,69 (3,95; 5,55) | 5,30 (4,34; 7,60)\*† |
| HbA1c, % | 5,67 (4,10; 7,90) | 5,57 (4,00; 8,10) | 7,00 (4,04; 9,60)† |
| HOMA | 1,81 (1,34; 6,29) | 1,91 (1,38; 6,14) | 2,41 (1,50; 7,13) |
| FasL, пг/мл | 6,50 (6,10; 6,90) | 6,60 (6,20; 6,90) | 7,63 (6,16; 8,27)\*† |
| FasR, пг/мл | 7,30 (7,10; 7,40) | 7,68 (7,50; 7,90)\* | 8,25 (8,10; 8,59)\*† |

Примітки.

1. \* — відмінності відносно 1 тертильної групи вірогідні при р<0,05;

2. † — відмінності відносно 2 тертильної групи вірогідні при р<0,05;

Патогенез як АГ, так і ЦД 2 типу досить складний, мультифакторіальний та не до кінця зрозумілий. Так, вважається, що розвиток ЦД 2 типу пов’язано з дисфункцією панкреатичних β-клітин за наявності інсулінорезистентності (ІР). Результатом прогресуючої дисфункції β-клітин є недостатня секреція інсуліну з метою компенсації ІР. Досі не з’ясовано, що має більш вагомий внесок у розвиток захворювання, чи то зменшення кількості β-клітин, чи то функціональні дефекти секреції інсуліну [6-8].

При вивченні зразків панкреатичної тканини, що було отримано при аутопсії, показано приблизно 60% зменшення кількості β-клітин у померлих, які за життя страждали на ЦД 2 типу порівняно з тими, які не мали ЦД 2 типу. Таке зниження було обумовлено 10-разовим та триразовим зростанням апоптозу β-клітин у померлих з ЦД 2 типу з нормальною та надмірною масою тіла відповідно. Хоча точна причина такої апоптотичної активації невідома, не виключена можливість того, що існують молекули, що є токсичними по відношенню до β-клітин підшлункової залози. Наразі показано залучення таких молекул, до складу яких входять глюкоза, ненасичені жирні кислоти, цитокіни до апоптотичного каскаду панкреатичних β-клітин in vitro [9]. Можливо цим і пояснюються отримані нами результати стосовно переважного відсотку пацієнтів на АГ с супутнім ЦД 2 типу у 3 тертильній групі з максимальним плазматичним вмістом маркерів апоптозу: FasL та FasR. Показники вуглеводного обміну у цій групі, також, мали максимальні значення. Таким чином, дані нашого клінічного дослідження можуть свідчити про те, що погіршення вуглеводного обміну: гіперглікемія, інсулінорезистентність та ЦД 2 типу супроводжуються гіперактивацією апототичних маркерів у хворих на АГ. Доцільним є продовження клінічних досліджень у цьому напрямку з метою визначення взаємозв’язків між порушеннями глікемічного профілю та активацією тригерних механізмів апоптозу у пацієнтів на АГ.

**ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Горбась І.М. Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров’я України. – 2011. – №3(18). – С.32-34.
2. [McKenzie](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20McKenzie%2BMD%5bauth%5d) M.D.Glucose Induces Pancreatic Islet Cell Apoptosis That Requires the BH3-Only Proteins Bim and Puma and Multi-BH Domain Protein Bax / [M.D. McKenzie](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20McKenzie%2BMD%5bauth%5d), [E. Jamieson](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20Jamieson%2BE%5bauth%5d), [E.S. Jansen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20Jansen%2BES%5bauth%5d) [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59(3). – P.644-652.
3. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226с.
4. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S.Elmore // Toxicol Pathol. – 2007. – Vol.35(4). – P.495-516.

Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G.Mancia, S.Laurent, E.Agabiti – Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. –Vol.27. – P. 2121-2158.

1. Muoio DM. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes / DM Muoio, CB Newgard // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2008. – Vol.9. – P.193-205.
2. Prentki M. Islet beta cell failure in type 2 diabetes / M Prentki, CJ Nolan //  J Clin Invest. – 2006. – Vol.116. – P.1802-1812.
3. Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of beta-cell life and death? / CJ Rhodes // Science. – 2005. – Vol.307. – P.380-384.
4. Butler AE. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes / Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, [et al] // Diabetes. – 2003. – Vol.52. – P.102-110.