

МОХОРТ Т.В.¹, МАХЛИНА Е.С.², МАШКОВА М.А.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гмель, Республика Беларусь

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА

Введение

Проблема обеспечения и поддержания долгосрочной компенсации сахарного диабета сохраняет актуальность, несмотря на совершенствование методов заместительной терапии, поскольку только жесткая и длительная компенсация обеспечивает предупреждение осложнений заболевания [3, 12]. Несмотря на достаточное количество фактов, которые показывают, что критерием оптимального гликемического контроля является уровень HbA_{1c} , неопровержимо доказано значение экскурсий гликемии и понятия гликемической памяти [10, 11]. Приведенные данные обосновывают актуальность оценки состояния гомеостаза глюкозы при сахарном диабете с определением влияния различных факторов и использованием методологических подходов, позволяющих выявлять субклинические гипо- и гипергликемические состояния.

Непрерывный длительный мониторинг гликемии обеспечивает наиболее полную информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений содержания глюкозы в крови в течение суток, позволяет определить продолжительность нормо-, гипо- и гипергликемии, а также амплитуды колебаний гликемии, что помогает провести интегрированную оценку гликемического контроля по сравнению с оценкой уровня HbA_{1c} .

С момента публикации результатов Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [4, 5] широко обсуждается значение variability гликемии как одного из основных факторов риска развития осложнений сахарного диабета. В исследованиях *in vitro* было показано, что постоянные изменения внеклеточной концентрации глюкозы приводят к ускоренному апоптозу эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек и усиленной пролиферации мезангиальных клеток за счет индукции оксидативного стресса [6, 13]. Результаты одного из недавних исследований свидетельствуют о том, что высокая variability гликемии является фактором риска развития периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) [2].

Доказано, что некоторые показатели variability гликемии (например, Low Blood Glucose Index (LBGI) и Average Daily Risk Range (ADRR)) являются более сильными предикторами выраженной гипогликемии по сравнению с HbA_{1c} [7, 8].

Цель исследования

Для оценки влияния колебаний уровня глюкозы на развитие субклинических (скрытых) гипогликемических эпизодов нами были проведены последовательный анализ компенсации пациентов с СД 1 в общеклинической практике и оценка возможности использования различных препаратов пролонгированного инсулина для снижения variability гликемии.

Материалы и методы

Для решения первой задачи было обследовано 200 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с СД 1 длительностью более 1 года (155 женщин и 45 мужчин). В исследование не включались пациенты с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися манифестным нарушением ее функции; почечной и печеночной недостаточностью; активными формами гепатита; беременностью; острыми воспалительными процессами и обострениями хронических на момент обследования; психическими нарушениями.

Для оценки variability тощачковой гликемии при использовании различных препаратов инсулина выделены методом случайной выборки 43 пациента с СД 1 (19 пациентов, получавших в качестве базальной инсулинотерапии пролонгированный аналог инсулина (ПАИ) гларгин, и 24 пациента, получавших 2 инъекции в сутки инсулина НПХ (протафан НМ, протамин ЧР или хумулин Н). Тощачковый период рассматривался как промежуток времени между 23:00 (через 4 часа после ужина) и 7:00.

Исследование variability гликемии проведено с помощью СДМГ (система CGMS System Gold™ MMT-7102W компании Medtronic MiniMed, США), состоящей из монитора, сенсора, кабеля Medtronic

MiniMed Com — Station (ММТ-7301) и программного обеспечения Solutions™ Software, ММТ 7310, v3.0B.

Для комплексного анализа непрерывной гликемической кривой были применены предложенная В. Kovatchev и соавт. методика проведения симметризации шкалы непрерывной гликемии с последующей оценкой вероятности риска гипо- и гипергликемии и расчет индексов риска (ИнР) гипо- и гипергликемии за период исследования (ИнР гипогликемии > 4,5 указывает на высокий риск, а < 2,5 — на низкий риск развития гипогликемии; ИнР гипергликемии > 9,0 указывает на высокий риск, а < 4,5 — на низкий риск развития гипергликемии) и ИнР дисгликемии (разность ИнР гипер- и гипогликемии) [7, 8].

Для оценки вариабельности тощаковой гликемии использовали следующие показатели: стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (КВ), межквартильный диапазон (МД), суточная лабильность гликемии, рассчитанная с использованием n-часового интервала времени (СЛГчас), и средняя амплитуда колебаний гликемии (САКГ). Межсуточную вариабельность тощаковой гликемии оценивали с помощью показателя, аналогичного средней разности значений гликемии (СРЗГ), но рассчитанного только на основании значений гликемии за выбранный промежуток времени. Индекс риска развития гипогликемии (ИРгипо) рассчитывался за 24 часа. При мониторинге уровня глюкозы с помощью СДМГ были определены следующие

критерии гликемических параметров: границы эугликемии — от 3,9 до 10,0 ммоль/л; умеренные гипогликемии — 3,8–2,8 ммоль/л; выраженные гипогликемии — < 2,8 ммоль/л.

Состояние углеводного обмена оценивалось также по уровню глюкозы капиллярной крови, определенному посредством глюкометра Precision PCx™, MediSense, Abbot (США), HbA_{1c}, определяемого референсным методом.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерного статистического пакета Microsoft Excel 2000, SPSS Statistics 17.0 и StatSoft Statistica 6.0. В представленной работе использовались методы описательной статистики, оценки достоверности различий средних величин и долей признаков, тесты множественных сравнений, корреляционный анализ. Различия считали существенными при p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования были выделены 2 группы: группа с адекватным контролем СД 1, HbA_{1c} ≤ 7,5 % (n = 38), что составило 23 % от общего количества пациентов, и группа с неадекватным контролем, HbA_{1c} > 7,5 % (n = 124), соответственно 77 % (p < 0,05). В табл. 1 приведены данные показателей гликемии по данным СДМГ в зависимости от адекватности контроля СД 1 (табл. 2).

Таблица 1. Показатели гликемии с учетом контроля СД 1, Ме [25; 75]

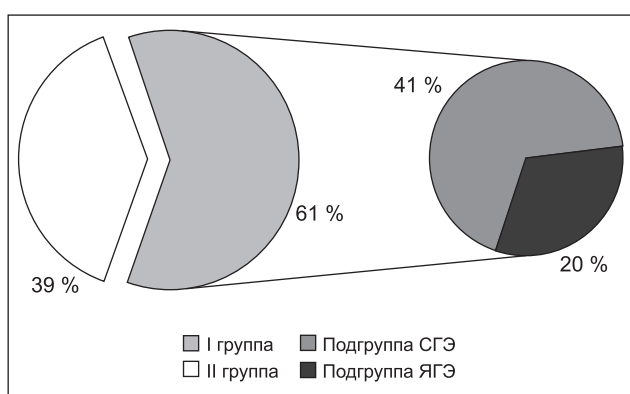
Показатель	Группа		P
	HbA _{1c} ≤ 7,5 %, n = 38	HbA _{1c} > 7,5 %, n = 124	
Уровень глюкозы в ИСЖ натошак, ммоль/л	10,30 [7,90; 12,60]	12,95 [10,40; 15,80]	0,001
Уровень глюкозы в ИСЖ постпрандиальный, ммоль/л	11,00 [8,40; 12,70]	13,10 [10,70; 15,70]	0,001
ИнР гипогликемии	5,60 [3,00; 10,50]	5,00 [1,60; 9,20]	0,406
ИнР гипергликемии	8,25 [4,80; 14,70]	16,24 [10,45; 20,60]	0,001

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов в зависимости от наличия гипогликемических эпизодов, Ме [25; 75]

Показатель	I группа (n = 99)		II группа (n = 63)		P
	1	2	3	4	
Возраст, лет	М	33,30 [24,24; 38,76]	М	29,85 [21,13; 38,84]	0,556
	Ж	28,56 [24,04; 35,11]	Ж	27,83 [21,14; 34,37]	0,239
Длительность СД 1, лет	М	9,73 [2,98; 12,28]	М	5,50 [2,00; 6,00]	0,059
	Ж	9,25 [5,47; 14,39]	Ж	7,87 [3,21; 14,53]	0,251
HbA _{1c} , %	М	9,05 [7,20; 9,70]	М	8,80 [7,80; 9,40]	0,564
	Ж	8,20 [7,40; 9,20]	Ж	9,95 [8,40; 11,35]	0,001
ИМТ, кг/м ²	М	24,81 [22,53; 26,98]	М	24,78 [20,40; 25,66]	0,520
	Ж	23,58 [21,56; 25,71]	Ж	23,20 [21,50; 27,38]	0,729
Масса, кг	М	77,00 [72,00; 83,00]	М	80,00 [65,00; 85,00]	0,826
	Ж	63,00 [57,00; 68,00]	Ж	62,00 [58,00; 73,00]	0,757

Окончание табл. 2

1	2		3		4
Количество ХЕ в сутки	М	8,00 [14,00; 21,00]	М	17,00 [15,00; 20,00]	0,589
	Ж	16,00 [14,00; 19,00]	Ж	16,00 [14,00; 18,00]	0,640
Суточная доза инсулина, МЕ/кг	М	0,66 [0,53; 0,85]	М	0,75 [0,52; 1,05]	0,226
	Ж	0,67 [0,60; 0,87]	Ж	0,72 [0,56; 0,90]	0,873
Суточная доза ИКД, МЕ/кг	М	0,37 [0,25; 0,44]	М	0,41 [0,30; 0,67]	0,334
	Ж	0,40 [0,31; 0,49]	Ж	0,42 [0,28; 0,52]	0,607
Суточная доза ИПД, МЕ/кг	М	0,28 [0,21; 0,38]	М	0,33 [0,21; 0,45]	0,447
	Ж	0,31 [0,21; 0,40]	Ж	0,29 [0,22; 0,40]	0,599
Число определений гликемии дома, полосок в день	М	1,71 [1,00; 2,00]	М	1,00 [1,00; 2,14]	0,578
	Ж	1,71 [1,00; 2,85]	Ж	1,00 [1,00; 2,00]	0,147


Рисунок 1. Случаи скрытых и явных гипогликемических эпизодов

В группе пациентов с адекватным контролем СД 1 у 82 % больных зарегистрированы гипогликемические эпизоды. По результатам анализа данных по группе с неадекватным контролем СД 1 сделано заключение, что декомпенсация обусловлена постгипогликемической гипергликемией (ИнР гипогликемии 5,00 [1,60; 9,20], ИнР гипергликемии 16,24 [10,45; 20,60]). При этом независимо от адекватности контроля СД 1 ИнР гипогликемии превышал 4,5, что определяет высокий риск гипогликемических эпизодов.

Далее исходя из наличия гипогликемических эпизодов из общего количества обследованных были выделены следующие группы: группа I — с гипогликемическими эпизодами ($n = 99$; 61 %) и группа II — без гипогликемических эпизодов ($n = 63$; 39 %). Клинико-лабораторные характеристики групп представлены в табл. 2.

Приведенные результаты свидетельствуют о наличии различий по дозе инсулина пролонгированного действия, вводимого перед завтраком (в I группе — 14,00 МЕ [12,00; 16,00], во II группе — 12,00 МЕ [10,00; 14,00]) ($p = 0,034$).

С целью уточнения особенностей клинико-лабораторной характеристики I группы пациентов с зарегистрированными гипогликемическими реакциями были

выделены подгруппа с наличием скрытых гипогликемических эпизодов (СГЭ) — $n = 67$, подгруппа с явными гипогликемиями (ЯГЭ) — $n = 32$ (рис. 1). Зарегистрировано превалирование скрытых гипогликемических эпизодов над явными ($p < 0,01$).

В I группе (лица с гипогликемическими реакциями) основная часть зарегистрированных эпизодов пришлось на скрытые дневные гипогликемические эпизоды (50 % случаев против 21 % явных дневных гипогликемий ($p < 0,05$)). Скрытые ночные гипогликемические эпизоды (25 % случаев) превалировали над явными ночными (4 % случаев) ($p < 0,05$) [9].

Отмечено, что ИнР дисгликемии коррелирует с уровнем HbA_{1c} ($r_s = 0,44$; $p < 0,001$), продолжительностью периодов гипогликемии ($r_s = -0,62$; $p < 0,001$) и гипергликемии ($r_s = 0,70$; $p < 0,001$), что указывает на потенциальную возможность использования этого параметра в качестве дополнительного критерия риска развития осложнений СД 1.

Для выявления возможных факторов, оказывающих влияние на ИнР гипер-, гипогликемии и дисгликемии, проведен корреляционный анализ методом Спирмена. В результате анализа получена статистически значимая прямая связь ИнР гипер- и дисгликемии с продолжительностью периода гипергликемии ($r_s = 0,71$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,70$; $p < 0,001$), а также уровнем средней ($r_s = 0,75$; $p < 0,001$), минимальной ($r_s = 0,26$; $p = 0,001$ и $r_s = 0,62$; $p < 0,001$) и максимальной глюкозы в ИСЖ ($r_s = 0,69$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,49$; $p < 0,001$) и обратная взаимосвязь с продолжительностью периода нормогликемии ($r_s = -0,75$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,60$; $p < 0,001$). ИнР гипогликемии напрямую связан с продолжительностью периода гипогликемии ($r_s = 0,58$; $p < 0,001$) и обратно связан с продолжительностью периода гипергликемии ($r_s = -0,23$; $p = 0,005$) и уровнем средней ($r_s = -0,28$; $p < 0,001$) и минимальной глюкозы в ИСЖ ($r_s = -0,72$; $p < 0,001$). Полученные корреляции свидетельствуют о том, что чем продолжительнее период гипергликемии и выше уровень средней и минимальной глюкозы в ИСЖ,

тем выше показатель ИнР гипергликемии и дисгликемии и ниже ИнР гипогликемии.

На основании полученных данных корреляционно-го анализа для прогнозирования ИнР гипер- и гипогликемии были построены уравнения линейной регрессии, позволяющие оценить ИнР:

$$\text{ИнР гипергликемии} = 4,064 + 0,225 \times \text{продолжительность периода гипергликемии, } p < 0,05;$$

$$\text{ИнР гипогликемии} = 0,584 + 0,438 \times \text{продолжительность периода гипогликемии, } p < 0,05 [1].$$

Для выявления основных предикторов гипогликемических эпизодов проведена статистическая обработка данных с использованием метода логистической регрессии (табл. 3) с пошаговым отбором значимых коэффициентов для включения в модель. Статистически значимыми ($p < 0,05$) факторами риска гипогликемических реакций у лиц молодого возраста являются уровень средней глюкозы в ИСЖ в течение суток менее 13 ммоль/л, продолжительность периода нормогликемии более 50 % и продолжительность периода гипергликемии менее 50 %.

В качестве факторов риска скрытых гипогликемических реакций у лиц молодого возраста определены уровень HbA_{1c} менее 7 % (ОШ = 0,71; 95% ДИ: 0,55–0,90), ИнР гипогликемии более 2,5 (ОШ = 1,42; 95% ДИ: 1,09–1,86), ИнР гипергликемии менее 9,0 (ОШ = 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,97).

На втором этапе исследования был проведен анализ вариабельности тощакового уровня глюкозы ИСЖ в зависимости от применяемого препарата пролонгированного инсулина. В табл. 4 приведена характеристика пациентов, включенных в исследование.

Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы по возрасту, стажу диабета, ИМТ, уровню HbA_{1c} , средним значениям тощаковой и суточной гликемии (табл. 4). Значения гликемии перед ужином, через 2 и 4 часа после ужина также не имели значимых различий между группами. Корреляций между значениями гликемии в вышеуказанных точках и показателями вариабельности гликемии выявлено не было.

В группе пациентов, получающих гларгин, не было зафиксировано эпизодов снижения тощаковой глике-

Таблица 3. Результаты расчета отношения шансов (ОШ) возникновения гипогликемических реакций

Влияющий признак	ОШ Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		P*
		Нижний предел	Верхний предел	
Уровень средней глюкозы в ИСЖ, ммоль/л	≤ 13,0	0,76	0,62	0,008
	> 13,0	0,26	0,05	0,087
Продолжительность нормогликемии, %	≤ 50	1,08	1,04	< 0,001
	> 50	0,98	0,94	0,259
Продолжительность гипергликемии, %	≤ 50	0,99	0,94	0,535
	> 50	0,92	0,88	< 0,001

Примечание: *P — оценка значимости прогностических признаков; Exp(B) — экспоненциальный коэффициент.

Таблица 4. Характеристика пациентов по группам (M ± SD)

Показатель	Группа 1 (гларгин), n = 19	Группа 2 (НПХ), n = 24
Возраст, лет	31,75 ± 11,51	32,35 ± 12,04
ИМТ, кг/м ²	22,73 ± 2,64	22,51 ± 2,52
Масса, кг	64,75 ± 10,99	65,01 ± 10,77
Стаж диабета, лет	10,52 ± 7,13	9,98 ± 5,48
HbA_{1c} , %	7,88 ± 1,21	7,79 ± 1,63
Среднесуточное значение гликемии, ммоль/л	8,69 ± 2,01	8,43 ± 2,97
Среднее значение тощаковой (ночной) гликемии, ммоль/л	8,46 ± 3,14	8,19 ± 4,21
Относительная продолжительность периода ночной гипергликемии, %	33,10 ± 26,37	45,43 ± 39,12
Относительная продолжительность периода выраженной ночной гипогликемии, процент от общей продолжительности тощаковой гликемии	0*	15,41 ± 23,12
Выраженные ночные гипогликемии, количество на одного пациента	0*	2,12 ± 2,34
Индекс риска развития гипогликемии	2,42 ± 1,26*	9,18 ± 8,21

Примечание: * — $p < 0,001$ против соответствующего значения показателя во 2-й группе.

Таблица 5. Вариабельность тощаковой гликемии по группам ($M \pm SD$)

Показатель	I группа (гларгин)	II группа (НПХ)	P
SD, ммоль/л	1,98 ± 1,01	2,71 ± 1,39	< 0,05
KB, %	24,32 ± 15,49	31,51 ± 16,21	< 0,05
МД, ммоль/л	3,21 ± 1,74	5,16 ± 2,75	< 0,05
СЛГчас, ммоль/л × ч ⁻¹	1,60 ± 0,72	2,71 ± 1,62	< 0,05
Амплитуда колебаний, ммоль/л	7,31 ± 3,42	11,24 ± 5,58	< 0,05

Таблица 6. Результаты оценки влияния выраженности ночных гипогликемических эпизодов на показатели вариабельности тощаковой гликемии методом множественной линейной регрессии

Показатель	Факторы		β	P
SD	Продолжительность периода	умеренной гипогликемии	0,112	0,214
		выраженной гипогликемии	-0,412	0,026
SD	Число эпизодов	умеренной гипогликемии	0,102	0,324
		выраженной гипогликемии	0,456	0,011
СЛГчас	Продолжительность периода	умеренной гипогликемии	0,169	0,146
		выраженной гипогликемии	-0,483	0,018
СЛГчас	Число эпизодов	умеренной гипогликемии	0,012	0,212
		выраженной гипогликемии	0,412	0,024

мии менее 2,8 ммоль/л, тогда как во второй группе относительная продолжительность периода выраженной ночной гипогликемии составила $15,41 \pm 23,12$ %. Полученные данные позволяют оценить риск развития гипогликемии как низкий в I группе (LBG1 $2,42 \pm 1,26$) и соответственно высокий (LBG1 $9,18 \pm 8,21$) — во II группе.

Далее была проведена оценка вариабельности тощаковой гликемии на протяжении суток.

В группе пациентов, получавших гларгин (I группа), достоверно ниже оказались как показатели, характеризующие размах колебаний тощаковой гликемии (SD, VC, МД, амплитуда колебаний), так и показатели, характеризующие динамику изменения уровня глюкозы крови (СЛГчас) (табл. 5). При проведении корреляционного и регрессионного анализов достоверных связей между рассчитанными показателями вариабельности и некоторыми клинико-лабораторными характеристиками пациентов (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), стаж диабета (продолжительность инсулинотерапии), продолжительность лечения гларгином (для I группы), HbA_{1c}) выявлено не было.

Более высокую вариабельность тощаковой гликемии во II группе можно объяснить частыми непродолжительными (менее 1 ч) ночными гипогликемиями со снижением уровня глюкозы крови менее 2,8 ммоль/л (табл. 6). Частые гипогликемии обусловлены особенностями фармакокинетики НПХ инсулинов и сложностью титрации дозы (особенно при сочетании высокой чувствительности к инсулину периферических тканей и нарушением активации контринсулярных механизмов).

Таким образом, использование препарата гларгин приводит к значительному снижению показателей суточной

вариабельности тощаковой (ночной) гликемии, минимизирует риск развития гипогликемических реакций и обеспечивает больший резерв в повышении дозы для достижения целевых значений компенсации диабета по сравнению с пролонгированными инсулинами НПХ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования гларгина у пациентов с частыми гипогликемиями, высокой вариабельностью гликемии и лабильным течением сахарного диабета, что позволит стабилизировать течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Выводы

1. Метод СДМГ позволяет идентифицировать периоды спонтанной постпрандиальной гипергликемии и скрытой гипогликемии, что в сопоставлении с почасовым дневником пациента обеспечивает информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений глюкозы в крови, позволяя адекватно контролировать течение болезни и лечение пациентов.

2. Частота выявления скрытых гипогликемических эпизодов у пациентов с компенсированным СД I свидетельствует о необходимости проведения СДМГ при наличии случаев тяжелых гипогликемических эпизодов в анамнезе, несоответствия показателей HbA_{1c} данным самоконтроля.

3. Использование инсулина гларгин позволяет снизить вариабельность тощаковой гликемии и риск развития ночных гипогликемических эпизодов, что позволяет рекомендовать его использование у пациентов с высоким риском гипогликемических эпизодов и нестабильным течением СД.

Список литературы

1. Махлина Е.С. Индекс риска дисгликемии — предиктор скрытых гипогликемических реакций // Мат-лы Международной научно-практической конференции «Чернобыльские чтения — 2010», Гомель, 15–16 апреля 2010 г. — Гомель, 2010. — С. 162-163.
2. Bragd J. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? / Bragd J., Adamson U., Backlund L.B., Lins P.E., Moberg E., Oskarsson P. // *Diabetes Metab.* — 2008. — Vol. 34. — P. 612-616.
3. Daneman D. Type 1 diabetes / D. Daneman // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 847-858.
4. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977-986.
5. DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HBA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // *Diabetes.* — 1995. — Vol. 44. — P. 968-983.
6. Jones S.C. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells / Jones S.C., Saunders H.J., Qi W., Pollock C.A. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1113-1119.
7. Kovatchev B.P. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications / Kovatchev B.P., Cox D.J., Gonder-Frederick L.A., Clarke W. // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20. — P. 1655-1658.
8. Kovatchev B.P. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes / Kovatchev B.P., Otto E., Cox D., Gonder-Frederick L., Clarke W. // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 2433-2438.
9. Makhlina E., Mokhort T. Risk Estimation of Hypoglycemic Reactions among Patients with Type 1 Diabetes Mellitus // 12th European Congress of Endocrinology, Prague, Czech Republic, 24–28 apr. 2010. — Prague, 2010. — P. 282.
10. Ohkubo Y. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28, № 2. — P. 103-117.
11. Rury R. et al. UKPDS 80: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1577-1589.
12. Stettler C. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials // *Am. Heart. J.* — 2006. — Vol. 152, № 1. — P. 27-38.
13. Takeuchi A. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells / Takeuchi A., Throckmorton D.C., Brogden A.P., Yoshizawa N., Rasmussen H., Kashgarian M. // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. 13-19.

Получено 10.01.12 □