

Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Хакимова Д.М., Максудова А.Н., Салихов И.Г.

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань
(ректор — д.м.н., профессор А.С. Созинов)

Цель. Изучение функционального почечного резерва и парциальных функций почек у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) без признаков поражения почек.

Материалы и методы. Проведено обследование 41 больного СД2 в возрасте от 38 до 69 лет (в среднем $49,8 \pm 8,3$ лет), длительностью заболевания $4,6 \pm 2,6$ года, из них мужчин — 17, женщин — 24. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека. Для выявления нарушений внутрипочечной гемодинамики определяли функциональный почечный резерв (ФПР). В суточной моче и сыворотке крови определяли количество этаноламина, мочевой кислоты, кальция, фосфора, а также суточную экскрецию аммиака и аминокислот с мочой.

Результаты. По результатам ФПР больные СД2 распределились на две группы: у 21 человека ФПР был сохранен и составил в среднем $60,7 \pm 27,6\%$; у 20 человек наблюдалось истощение ФПР в среднем был равен $-25,8 \pm 23,4\%$. Корреляционный анализ выявил наличие связи показателей липидного обмена, абдоминального типа ожирения с канальцевыми функциями почек и состоянием внутрисекреторной гемодинамики.

Заключение. Обследование больных СД2 с отсутствием клинико-лабораторных признаков поражения почек выявило нарушение работы всех отделов нефрона: внутрисекреторную гипертензию, нарушение стабильности почечных цитомембран, признаки канальцевых дисфункций. Установлена связь гемодинамических нарушений с канальцевыми дисфункциями.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, гиперфильтрация, функциональный почечный резерв, канальцевые дисфункции

Renal functional reserve and tubular function in patients with type 2 diabetes mellitus

Khakimova D.M., Maksudova A.N., Salikhov I.G.
Kazan State Medical University, Kazan

Aim. To study renal functional reserve and partial functions in patients with type 2 diabetes mellitus in the absence of renal lesions

Materials and methods. We examined 42 patients (17 men and 24 women) aged 38–69 (mean 49.8 ± 8.3) years with DM2 4.6 ± 2.6 yr in duration. Control group comprised 32 practically healthy subjects. Intrarenal hemodynamics was estimated from RFR values. Ethanolamine, uric acid, Ca, and P levels were measured in sera and 24-hr urine; daily excretion of ammonia and aminosulfur in the urine was determined.

Results. The patients were divided into 2 groups based on the results of RFR measurement. FRF remained unaltered in 21 patients (mean $60.7 \pm 27.6\%$) and decreased in the absence of filtration reserve in 20 ($-25.8 \pm 23.4\%$). Correlation analysis revealed the relationship of lipid metabolism and abdominal obesity with the renal tubular function and intraglomerular hemodynamics.

Conclusion. Examination of DM2 patients without clinical and laboratory signs of renal lesions revealed compromised function of all nephron compartments, viz. intraglomerular hypertension, impaired stability of renal cell membranes, and tubular dysfunction. The latter is related to hemodynamic disturbances.

Key words: diabetic nephropathy, hyperfiltration, renal functional reserve, tubular dysfunction

Диабетическая нефропатия (ДН) является ведущим осложнением, определяющим прогноз и продолжительность жизни больных сахарным диабетом (СД). Причины и условия возникновения ДН, особенности проявлений на ранних этапах болезни служат предметом пристального внимания специалистов.

Наиболее ранним методом диагностики доклинической стадии ДН является исследование микроальбуминурии (МАУ) [1]. Однако даже при медикаментозной коррекции пациенты с МАУ характеризуются высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2]. Изучение механизмов развития заболевания и выявление более ранних признаков почечной дисфункции может повысить эффективность профилактики нефропатии.

Одним из основных механизмов развития и прогрессирования ДН считают внутрисекреторную гипертензию, которая является ведущим гемодинамическим фактором прогрессирования ДН. Отмечено, что у пациентов с гиперфильтрацией на 300% возрастает риск развития МАУ в сравнении с пациентами с нормальным уровнем клубочковой фильтрации [3]. Внутрисекреторную гипертензию можно выявить с помощью функциональных нагрузочных проб, из которых наиболее часто применяемой является определение функционального почечного резерва (ФПР) с использованием белковой (глюкагоновой, допаминовой, аминокислотной) нагрузки [4, 5]. Впервые

данный метод был введен в клиническую практику J.P. Bosch и соавт. в 1983 г. [6].

Данные последних лет указывают на роль канальцевого повреждения в развитии нефропатий. Так, у пациентов с СД 1 типа (СД1) гиперфильтрация сопровождается повышенной реабсорбцией органических веществ клетками проксимальных канальцев; отмечены значимые изменения экскреции аминокислот, фосфора, титруемых кислот, аммиака [7]. У взрослых пациентов с признаками дисметаболической нефропатии обнаружены не только нарушения обмена оксалатов и уратов, но и нарушение реабсорбции фосфора, кальция, этаноламина [8]. Подобное изучение функций канальцев у пациентов с СД 2 типа (СД2) ранее не проводилось.

Целью данной работы было изучение функционального почечного резерва и парциальных функций почек, а также их взаимосвязи у больных СД2 без клинико-лабораторных признаков поражения почек.

Материалы и методы

Проведено обследование 41 больного СД2 в возрасте от 38 до 69 лет (в среднем $49,8 \pm 8,3$ лет). Длительность заболевания от 1 до 10 лет ($4,6 \pm 2,6$ года), из них мужчин — 17, женщин — 24, не имеющих клинико-лаборатор-

ных признаков ДН (отсутствие протеинурии, уровень МАУ $14,1 \pm 13,3$ мг/сут, нормальный уровень клубочковой фильтрации (СКФ) $126,2 \pm 40,6$ мл/мин/1,73 м²). Помимо общеклинического обследования, включавшего вычисление индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии, изучали состояние липидного обмена по уровню общего холестерина, триглицеридов, β -ЛП; определяли уровень мочевой кислоты. Степень компенсации СД оценивалась по концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c}, который составил $5,56 \pm 1,25\%$; все больные принимали пероральные сахароснижающие препараты. У 35 больных (85,4%) выявлен абдоминальный тип ожирения, ИМТ составил $31 \pm 5,2$ кг/м²; у большинства пациентов отмечено нарушение липидного обмена, а именно: повышение уровня триглицеридов у 70,7% и общего холестерина у 87,85%.

Контрольную группу составили здоровые лица ($n=32$) в возрасте от 25 до 50 лет, средний возраст $38 \pm 7,5$ лет (14 мужчин, 18 женщин), у которых были исключены заболевания почек, ожирение, артериальная гипертензия и СД. Дополнительным критерием отбора было отсутствие отклонений в общеклинических анализах крови и мочи.

Исследование функционального почечного резерва проводилось с использованием нагрузки инфузией допамина по следующей схеме: в утренние часы натощак после опорожнения мочевого пузыря обследуемый в течение 30 минут пил воду в объеме 5 мл/кг массы тела (для обеспечения скорости диуреза). Затем в течение часа производился сбор мочи; в этот период у пациента брали пробу крови и рассчитывали базальную скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Далее исследуемому внутривенно вводили раствор допамина в дозе 1 мкг/кг/мин в течение 30 минут, после чего следовал еще один часовой период сбора мочи. [9]. По клиренсу креатинина рассчитывалась базальная и стимулированная СКФ, и ее значения были приведены к стандартной поверхности тела (1,73 м²). В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на стимулы различают сохранный ФПР, т.е. способность почек увеличивать СКФ более чем на 10%, сниженный ФПР — при возрастании СКФ в ответ на стимул на 5–10% и отсутствие резерва фильтрации — при приросте СКФ менее чем на 5% [10, 11].

Кроме того был произведен перерасчет базальной клубочковой фильтрации по формулам Кокрофта-Голта и MDRD. При сравнении СКФ по формуле Кокрофта-Голта с базальной СКФ, полученной в исследовании, достоверных различий не было выявлено. Значения СКФ по формуле MDRD были достоверно ниже значений базальной СКФ в исследовании, что соответствует литературным данным, согласно которым расчет СКФ по формуле MDRD менее надежен у пациентов с нормальной или повышенной СКФ, поскольку не позволяет распознать гиперфильтрацию. Вопрос о правомерности использования данной формулы у пациентов с нормальным и высоким уровнями СКФ остается спорным [12, 13].

О состоянии канальцевой части нефрона и характере метаболических нарушений судили по экскреции и клиренсу кальция, фосфора, мочевой кислоты, суточной экскреции аминокислот, аммиака. Показатели клиренса и экскреции кальция, фосфора и аминокислот свидетельствуют о реабсорбционной способности проксимального канальца нефрона. Как известно, именно проксимальный извитой каналец является первым сегментом нефрона, который сталкивается с повышенной нагрузкой ультрафильтратом при возрастании СКФ, т.е. при гиперфильтрации [14, 15]. Экскреция аммиака отражает функцию канальцевого аппарата почки по поддержанию кислотно-основного равновесия. Гиперурикемия на фоне повышения экскреции и клиренса мочевой кислоты свидетельствует о метаболической форме нарушения пуринового обмена у больных СД2. Увеличение экскреции мочевой кислоты с мочой носит компенсаторный характер, в то же время она может способ-

ствовать развитию патологических изменений в почках. Гиперурикемия способствует гипертрофии гладкомышечных клеток внутрипочечных артериол, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [16]. Даже при умеренной гиперурикемии наблюдается персистирующая констрикция афферентной и эфферентной почечных артериол, приводящая к внутриклубочковой гипертензии [17, 18].

Для изучения нарушений стабильности почечных цитомембран определяли в суточной моче и сыворотке крови этаноламин. Этанолламин является показателем функционально-структурной перестройки цитомембран (деструкции мембран и мембранолиза). Поэтому повышение суточной экскреции этаноламина и снижение содержания этаноламина в сыворотке крови характеризует фосфолипидную дезорганизацию почечных мембран [19, 20].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартного пакета программ «Статистика 7.0».

Результаты и их обсуждение

У здоровых лиц ФПР был сохранный и составил в среднем $30,5 \pm 23,5\%$, на фоне инфузии допамина наблюдалось повышение клубочковой фильтрации от $140,1 \pm 31,9$ мл/мин до $173,6 \pm 23,4$ мл/мин. Полученные данные существенно не отличаются от данных, полученных исследователями при проведении аналогичных нагрузочных проб с белковой и аминокислотной стимуляцией [21].

Исследование внутриклубочковой гемодинамики с помощью нагрузочной пробы с допамином у больных СД2 установило тенденцию к снижению ФПР (среднее значение $18,5 \pm 50,6\%$) по сравнению с контрольной группой. Однако это снижение неоднозначно, так как показатели ФПР показали выраженную вариабельность: от отрицательных (до -66,2%) до положительных значений (до 99,7%).

Анализ парциальных функций почек у больных СД2 выявил значимое повышение клиренса кальция ($p < 0,05$), гиперурикемию ($p < 0,05$), повышение экскреции мочевой кислоты и ее клиренса ($p < 0,05$), а также повышение экскреции аммиака и аминокислот (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о наличии ранних нарушений функции тубулярного отдела нефрона у больных СД2.

Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение содержания этаноламина в сыворотке крови и повышение

Таблица 1

Показатели парциальных функций почек обследованных пациентов (M $\pm$ SD)		
Показатель	Контрольная группа, n=32	Больные СД2, n=41
Креатинин крови, мкмоль/л	82,4 $\pm$ 13,9	84,1 $\pm$ 15,8
Клубочковая фильтрация, мл/мин/1,73 м ²	140,1 $\pm$ 31,9	126,2 $\pm$ 40,6
Фосфор мочи, ммоль/сут	13,6 $\pm$ 1,5	21,8 $\pm$ 12,6
Почечный клиренс фосфора, мл/мин/1,73 м ²	11,5 $\pm$ 3,1	17,7 $\pm$ 16,7
Кальций мочи, ммоль/сут	2,51 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 2,4
Почечный клиренс кальция, мл/мин/1,73 м ²	0,84 $\pm$ 0,1	2,84 $\pm$ 0,4*
Мочевая к-та крови, ммоль/л	0,21 $\pm$ 0,01	0,32 $\pm$ 0,07*
Мочевая к-та мочи, ммоль/сут	3,2 $\pm$ 0,1	6,5 $\pm$ 1,2*
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин/1,73 м ²	11,0 $\pm$ 2,1	24,7 $\pm$ 9,7*
Аммиак, мг/сут	525,9 $\pm$ 38,6	655,2 $\pm$ 153*
Аминокислоты, мг/сут	218,6 $\pm$ 19	459,1 $\pm$ 103,5*
Этанолламин крови, мг/%	34,2 $\pm$ 1,6	24,7 $\pm$ 4,6*
Этанолламин мочи, мг/сут	44,85 $\pm$ 6,2	88,04 $\pm$ 35,2*

* $p < 0,05$ (по сравнению с контрольной группой).

Таблица 2

Показатели парциальных функций почек у больных СД2 в зависимости от ФПР ($M \pm \delta$)		
Показатель	Пациенты с сохранным ФПР, n=21	Пациенты с истощенным ФПР, n=20
Клубочковая фильтрация (базальная), мл/мин/1,73 м ²	93,8±30	160,1±54,4*
ФПР, %	+60,7±27,6	-25,8±23,4*
Фосфор мочи, ммоль/сут	24,5±12,7	18,3±12,2
Почечный клиренс фосфора, мл/мин/1,73 м ²	15,6±11,4	20,5±12,2
Кальций мочи, ммоль/сут	2,9±2,4	3,7±2,6
Почечный клиренс кальция, мл/мин/1,73 м ²	0,96±0,9	2,56±1,3*
Мочевая к-та крови, ммоль/л	0,3±0,06	0,33±0,08
Мочевая к-та мочи, ммоль/сут	6,3±3,9	6,6±3,1
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин/1,73 м ²	16,2±6,1	29,5±16,9*
Аммиак, мг/сут	669,7±323,1	637,4±256,3
Аминоазот, мг/сут	525,5±279,8	378,1±125,6*
Этаноламин крови, мг/%	26,02±4,6	23,05±4,1*
Этаноламин мочи, мг/сут	86,7±16,6	89,6±13,2

* $p < 0,05$ (по сравнению с группой с сохранным ФПР).

экскреции этаноламина в суточной моче, характерное для нарушения стабильности почечных цитомембран ($p < 0,05$).

В зависимости от состояния ФПР больные СД2 распределились на две группы – с сохранным и истощенным ФПР (табл. 2).

Первая группа – пациенты с сохранным резервом фильтрации – 21 человек (51,2%), у которых прирост клубочковой фильтрации составил в среднем 60,7±27,6%. Длительность СД в среднем составила 3,9±2,6 лет. При оценке показателей парциальных функций почек наблюдалось повышение суточной экскреции фосфора, мочевой кислоты, аммиака, аминокислот и этаноламина по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о ранних нарушениях реабсорбции этих веществ. В группе с сохранным ФПР уровень фосфора в суточной моче выше, чем у пациентов с истощенным ФПР.

Вторая группа – пациенты с истощенным ФПР – 20 человек (48,8%), у которых наблюдали снижение или отсутствие резерва фильтрации в среднем на 25,8±23,4%. Длительность СД составила 5,4±2,5 года. У 14 пациентов данной группы выявлены высокие значения исходного уровня клубочковой фильтрации, превышающие 150 мл/мин/1,73 м², что указывает на наличие гемодинамических нарушений и гиперфильтрации. Высокий уровень базальной СКФ был получен исследователями при проведении аналогичных проб с белковой и аминокислотной стимуляцией у больных СД1 [22]. Кроме того, в группе больных с истощенным ФПР было отмечено повышение экскреции этаноламина, кальция, мочевой кислоты, аммиака и аминокислот по сравнению с контрольной группой.

Оценка канальцевых функций почек у пациентов с сохранным и истощенным ФПР показала достоверные различия по уровню клиренса кальция, мочевой кислоты и суточной экскреции аминокислот ($p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии более выраженных канальцевых нарушений у больных СД2 с исходной гиперфильтрацией.

С целью выявления взаимосвязей между показателями парциальных функций почек и клинико-лабораторными данными больных СД2 нами проведен корреляционный анализ показателей, представленный в табл. 3.

Выявленные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи показателей липидного обмена, абдоминального типа ожирения с канальцевыми функциями почек: чем выше показатели липидного обмена и окружность талии, тем более вы-

Таблица 3

Взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и показателями парциальных функций почек у больных с СД2		
Коррелируемые показатели	r	p
β-ЛП – мочевая кислота мочи	+0,51	<0,05
Триглицериды – мочевая кислота мочи	+0,60	<0,01
Триглицериды – мочевая кислота крови	+0,53	<0,03
Триглицериды – клиренс фосфора	-0,73	<0,02
Холестерин общий – мочевая кислота крови	+0,47	<0,05
Суточная альбуминурия – HbA _{1c}	+0,74	<0,03
ИМТ – канальцевая реабсорбция	-0,90	<0,01
ИМТ – этаноламин мочи	+0,75	<0,03
Длительность СД – этаноламин крови	+0,78	<0,02
Окружность талии – клиренс фосфора	+0,98	<0,02
Окружность талии – кальций мочи	+0,99	<0,01
Окружность талии – клиренс кальция	+0,89	<0,03
Окружность талии – канальцевая реабсорбция	-0,79	<0,04
Аминоазот – аммиак	+0,63	<0,04
Клиренс мочевой кислоты – СКФ	+0,54	<0,05
Фосфор мочи – СКФ	-0,47	<0,05
СКФ – ФПР	-0,62	<0,03
ФПР – кальций мочи	+0,67	<0,03
ФПР – аминокислот мочи	+0,66	<0,03

ражены дисфункции канальцев. Состояние гиперфильтрации коррелирует с показателями канальцевых функций. Обращает внимание, что дисфункции канальцев связаны с нарастанием СКФ, а ФПР, наоборот, снижается с увеличением базальной СКФ.

Для выяснения зависимости состояния ФПР от изучаемых факторов был применен метод множественной линейной регрессии с использованием пошагового отбора значимо влияющих факторов. В регрессионную модель из всех переменных включились следующие наиболее значимые факторы: длительность СД, уровень СКФ, этаноламин крови, суточная экскреция мочевой кислоты и аминокислот.

Регрессионная модель имеет следующий вид:

$ФПР = 45,82 + 3,94 \times \text{триглицериды} - 3,71 \times \text{длительность СД} - 0,56 \times \text{СКФ} + 2,47 \times \text{этаноламин крови} - 4,25 \times \text{мочевая кислота мочи} + 0,02 \times \text{аминоазот мочи}$ ($p < 0,009$; $R^2 = 0,52$).

Полученные результаты доказывают значимое влияние длительности заболевания, показателей стабильности почечных цитомембран, липидного обмена, обмена мочевой кислоты и аминокислот на состояние ФПР у больных с СД2.

Заключение

Таким образом, выявление истощенного ФПР у больных СД2 с отсутствием клинико-лабораторных признаков поражения почек свидетельствует о способности пробы с допаминном выявлять скрытые нарушения внутрипочечной гемодинамики, а именно внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию.

Изучение парциальных функций почек у больных СД2 выявило признаки канальцевых дисфункций и фосфолипидную дезорганизацию почечных цитомембран, проявляющуюся нарушением обмена этаноламина.

Проведенное исследование установило связь гемодинамических нарушений с показателями канальцевых функций почек у больных СД2.

Более того, выявлены взаимосвязи длительности заболевания, нарушения липидного обмена и абдоминального типа ожирения с показателями парциальных функций почек у больных СД2.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 240с.
2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Проблема гиперфилтрации в клинической практике // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С. 29–40.
3. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации // Клиническая нефрология. – 2009. – №3. – С. 35–42.
4. Гоженко А.И., Куксань Н.И., Гоженко Е.А. Методика определения почечного функционального резерва у человека // Нефрология. – 2001. – Т.5– №4. – С. 70–73.
5. Amiel C., Blanchet F., Friedlander G. et al. Renal functional reserve // Nephrol. Dial. Transplant. – 1990. – V.5. – P.763–770.
6. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate // Am. J. Med. – 1983. – V. 75. – P. 943–950.
7. Валеева Ф.В. Значение мембранных нарушений в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.03. – Казань, 2005. – 40 с.
8. Максудова А.Н. Клинико-лабораторная характеристика и факторы прогрессирования дисметаболических нефропатий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05. – Казань, 1999. – 28 с.
9. Хуснутдинова Л.А., Максудова А.Н., Хакимова Д.М., Сиразетдинов Д.Т. Исследование функционального резерва почек у здоровых лиц при применении допамина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – №4. – С. 16–18.
10. Денисенко И.Л., Акимов Л.Н., Абисова Т.О. Определение почечного функционального резерва // Клин. лаб. диагн. – 2000. – № 1. – С. 17–18.
11. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфилтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх. – 1992. – № 6. – С. 10–15.
12. O'Meara E., Chong K.S., Gardner R.S., et al. The modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimation of GFR in patients with advanced HF // Eur. J. Heart. Fail. – 2006. – 8. – P. 63–67.
13. Smilde T.M., Hillege H.L., Navis G., et al. Formulas estimating renal function give imprecise estimates in HF // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – 45. – P. 172A–77A.
14. Тареева И.Е. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000.
15. Vervoot G. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion / G. Vervoot, B. Veldman, J.H. Berden // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – V. 35(5). – P. 330–336.
16. Viazzi F., Leoncini G., Ratto E. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension // Am. J. Hypertens. – 2007. – V. 20(12). – P. 1276–1282.
17. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // J.Am.Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13(12). – P. 2888–2897.
18. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // Kidney Int. – 2005. – V. 67(1). – P. 237–247.
19. Вельтищев Ю.Е. Клеточные мембраны и патология детского возраста. // Проблемы мембранной патологии. Сб. научных трудов. – М.: Медицина, 1984. – С. 5–9.
20. Игнатова М.С. Проблемы и состояние почечных мембран при нефропатиях у детей // Сб. научных трудов «Проблемы мембранной патологии в педиатрии». – Москва, 1984. – С. 80–89.
21. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов // Нефрология. – 1999. – Т.3, №4. – С. 81–90.
22. Мухин Н.А., Дедов И.И., Шестакова М.В., Пальцев М.А. и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом // Тер. архив. – 1990. – № 6. – С. 107–109.

Хакимова Диляра Махмутриевна	аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань E-mail: diazkzn@mail.ru
Максудова Аделя Наилевна	к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань
Салихов Ильдар Газимджанович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань