

Влияние гликвидона на структурно-функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом типа 2

С.Б. Шустов, О.А. Нагибович

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

В настоящее время число больных сахарным диабетом (СД) в мире превысило 100 млн. человек; в России – 8 млн., в С.-Петербурге 110 тыс. человек [3], ежегодно число больных увеличивается на 5-7% [8]. На долю СД типа 2 приходится 75-80% всех больных [2, 9]. Несмотря на большой арсенал средств лечения этих пациентов, больные СД в 2 раза чаще нуждаются в госпитализации, чем население тех же возрастных групп. СД сокращает ожидаемую продолжительность жизни пациентов на 2-12% [7]. Ведущей причиной смертности больных СД типа 2 в России и в мире является инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, которые в структуре летальности составляют 56-58% [10]. В этой связи терапия больных СД должна быть направлена на различные звенья патологических процессов, что требует назначения большого количества препаратов. Это приводит, с одной стороны, к неудобству при их приеме, с другой – к большим материальным затратам на их приобретение. Решение этих проблем могло быть найдено при наличии препарата, который обладал бы не только сахароснижающим, но и кардиопротективным действием. Исследование UKPDS [17] показало, что отсутствуют различия между влиянием терапии пероральными сахароснижающими препаратами (хлорпропамидом и глибенкламидом) и частотой развития клинических исходов СД, кроме того, не было получено данных о взаимосвязи между терапией любым из препаратов сульфонилмочевины и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Т.е. сахароснижающая терапия не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему. Могут ли препараты сульфонилмочевины обладать кардиопротективным действием? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня нет. Различные препараты сульфонилмочевины, помимо сахароснижающего, обладают дополнительными свойствами, следовательно, можно полагать, что они по-разному влияют на структуру и функцию миокарда. Перспективным в этом отношении мог бы быть препарат группы сульфонилмочевины – гликвидон. В частности, имеется сообщение о возможности улучшения диастолической функции левого желудочка у больных СД типа 2 на фоне снижения артериального давления при лечении гликвидоном [13].

Целью настоящего исследования явилось сравнение влияния гликвидона и глибенкламида на структурно-функциональное состояние сердца и эндотелия сосудов у больных СД типа 2 с нормоальбуминурией.

турно-функциональное состояние сердца и эндотелия сосудов у больных СД типа 2 с нормоальбуминурией.

Объект исследования и методы

Обследовали 42 больных в возрасте от 40 до 71 года, проходивших лечение в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии. После рандомизации методом последовательных номеров пациенты были распределены на 2 группы. Первая включала 21 больного (12 мужчин и 9 женщин) в возрасте $57,7 \pm 1,8$ лет с продолжительностью СД $8,7 \pm 1,7$ лет. Ранее они получали глибенкламид и в целях исследования были переведены на монотерапию гликвидоном в дозе от 30 до 120 мг в сутки. Во второй группе был 21 пациент (15 мужчин и 6 женщин) в возрасте $57,6 \pm 1,7$ лет с продолжительностью СД $10,6 \pm 1,6$ лет, которые продолжили получать глибенкламид в дозе от 3,5 до 20 мг в сутки. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, состоянию углеводного и липидного обмена без наличия инфекций мочевыводящих путей. Краткая клиничко-лабораторная характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Всем больным проводили эхокардиографическое исследование. Ультразвуковое исследование почек выполняли на аппарате SONOLINE OMNIA (SIEMENS, Германия) с использованием датчика Р 4-2 МГц в М, В и D режимах по общепринятой методике [12]. Состояние левого желудочка оценивали по толщине

Таблица 1

| Клиничко-лабораторные показатели больных сахарным диабетом типа 2, включенных в исследование и получавших гликвидон или глибенкламид ($M \pm m$) | | |
|--|--------------------|-----------------------|
| Показатель | Гликвидон (n = 21) | Глибенкламид (n = 21) |
| Пол, м/ж | 12/9 | 15/6 |
| Возраст, лет | $57,7 \pm 1,8$ | $57,6 \pm 1,7$ |
| Длительность СД, лет | $8,7 \pm 1,7$ | $10,6 \pm 1,6$ |
| ИМТ, кг/м ² | $29,3 \pm 0,9$ | $30,4 \pm 1,0$ |
| АДс, мм рт.ст. | 143 ± 5 | 140 ± 4 |
| АДд, мм рт.ст. | 84 ± 3 | 86 ± 2 |
| НbA1, % | $9,0 \pm 0,4$ | $9,4 \pm 0,4$ |
| Гликемия, ммоль/л | | |
| натощак | $7,6 \pm 0,4$ | $8,1 \pm 0,6$ |
| через 2 ч после еды | $8,6 \pm 0,4$ | $9,2 \pm 0,6$ |
| Холестерин, ммоль/л | $5,7 \pm 0,3$ | $5,7 \pm 0,2$ |
| Триглицериды, ммоль/л | $2,4 \pm 0,7$ | $1,9 \pm 0,2$ |
| Альбуминурия, мг/л | $12,6 \pm 4,1$ | $9,2 \pm 2,2$ |

межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС) в диастолу, конечному диастолическому (КДР) и конечному систолическому (КСР) переднезадним размерам. Конечный диастолический и конечный систолический объемы вычисляли по методу Teihholz. Измеряли диаметр правого желудочка, переднезадний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по значению максимальной скорости быстрого наполнения (V_e), максимальной скорости активного наполнения (V_a), соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (V_e/V_a) и времени замедления пика быстрого наполнения (T_2) [1]. Систолическую функцию левого желудочка оценивали по значению фракции укорочения (ФУ) и фракции выброса (ФВ).

Общеизвестно, что маркером дисфункции эндотелия (ДЭ) является нарушение синтеза NO. Образование NO происходит из L-аргинина. Известно, что 90% циркулирующего нитрита получается из L-аргинина [15], при низконитритной диете около половины нитрата и нитрита мочи происходит из L-аргинина плазмы [14]. Следовательно, определение в биологических средах относительно стабильных продуктов его окисления – нитритов позволяет судить о нарушении функции эндотелия. Для оценки уровня эндогенного NO мы определяли экскрецию нитритов в утренней порции мочи с помощью реакции Griess. Использовали раствор реактива Griess в 12% уксусной кислоте, дающий в присутствии нитритов пригодную для спектрофотометрического определения красную окраску. К образцам мочи раствор Griess добавляли в соотношении 3:1, инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, далее проводили спектрофотометрирование при $\lambda=538$ нм. Концентрацию нитритов в пробах рассчитывали по калибровочной кривой, в качестве которой использовали последовательные разведения 20 мкмоль раствора NaNO_2 . Результат приводили к величине экскретируемого креатинина и выражали в мкмоль нитритов на 100 мкмоль креатинина.

Креатинин в моче определяли по цветной реакции Яффе методом Поппера. Измерение его концентрации проводили на биохимическом анализаторе SPECTRUM фирмы АBBOT (США). Альбуминурию выявляли методом конкурентного рецепторно-ферментного анализа с заменой антител на рекомбинантный альбуминсвязывающий рецепторный белок стрептококка группы G [4]. Уровень сахара в крови определяли глюкозооксидазным методом. Содержание гликированного гемоглобина (HbA1) определяли ионообменным методом с использованием диагностического набора Bioson (Германия). Нормальный уровень HbA1 при определении данным методом не превышает 8%.

Все больные были обследованы до начала и через 1 и 3 мес после лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATGRAPHICS («Manugistic Inc.», США) с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя величина изучаемого параметра, m – ее средняя ошибка. Оценку достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществляли по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Больные 1-й группы, получавшие гликвидон, до начала исследования находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена (уровень HbA1 в среднем составлял $9,0 \pm 0,4\%$). Через 3 мес лечения, несмотря на снижение данного показателя, эти пациенты по-прежнему находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена (HbA1 был равен $8,3 \pm 0,3\%$, $p > 0,05$). Аналогичная закономерность выявлялась при исследовании уровней гликемии этих пациентов. Так, среднее значение глюкозы крови натощак через 1 мес лечения составило $7,4 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$), а через 3 месяца – $6,8 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,05$). Постпрандиальная гликемия снизилась до $8,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $7,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно.

У больных 2-й группы, продолживших принимать глибенкламид, исходное состояние метаболического контроля расценивалось как удовлетворительное (уровень HbA1 в среднем по группе составил $9,4 \pm 0,4\%$). На фоне проводимой терапии состояние углеводного обмена у пациентов несколько улучшилось. Так, среднее значение HbA1 за период наблюдения снизилось до $8,7 \pm 0,3\%$ ($p > 0,05$). Гликемия натощак через 1 мес лечения составила $7,3 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$), а через 3 мес – $7,1 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,05$). Подобная динамика отмечена и для постпрандиальной гликемии – $8,3 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $8,0 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно.

При изучении динамики систолического артериального давления у пациентов 1-й группы было установлено, что через 1 (140 ± 5 мм рт.ст.) и 3 мес (143 ± 6 мм рт.ст.) лечения глюренормом оно практически не отличалось от исходного значения (143 ± 5 мм рт.ст., $p > 0,05$). Средние значения диастолического артериального давления в данной группе на фоне проводимой терапии составили 82 ± 2 мм рт.ст. и 84 ± 2 мм рт.ст. соответственно.

У больных, получавших глибенкламид, систолическое артериальное давление через 1 мес лечения составило 138 ± 4 мм рт.ст., в конце периода наблюдения – 141 ± 2 мм рт.ст., что статистически не отличалось от исходного значения. Уровень диастолического артериального давления составил 81 ± 2 мм рт.ст. и 82 ± 3 мм рт.ст. соответственно.

Установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных, получавших гликвидон, исходно, через 1 и 3 мес лечения практически не изменилась (табл. 2). Подобная закономерность прослеживалась и у пациентов, получавших глибенкламид. Средние значения показателей в группах статистически не различались между собой при контрольных обследованиях. Аналогичная динамика была выявлена для конечного диастолического (КДР) и конечного систолического (КСР) размеров левого желудочка (см. табл.2).

Трехмесячная терапия пероральными сахароснижающими препаратами существенно не отразилась на геометрии и других камер сердца – левого и правого предсердий, правого желудочка (см. табл.2).

Преобладание максимальной скорости активного наполнения (V_a) над максимальной скоростью быстрого наполнения (V_e) отмечалось в обеих группах исходно (табл. 3) и свидетельствовало о нарушении диастолической функции левого желудочка у большинства больных, включенных в исследование. При индивидуальном анализе исходное наличие диастолической дисфункции, диагностируемое по отношению $V_e/V_a < 1$, выявлялась у 66,7% (95% доверительный интервал от 46 до 88%) больных 1-й группы и у 61,9% (95% доверительный интервал от 40 до 80%) больных 2-й группы. Распространение этого нарушения в изучаемых группах достоверно не отличалось.

В 1-й группе V_e увеличилась через месяц ($0,706 \pm 0,027$ с, $p > 0,05$) и была максимально выражена после 3 мес ($0,733 \pm 0,039$ с, $p < 0,05$) терапии гликвидом. Среднее значение V_a в этой группе

снизилось до $0,751 \pm 0,042$ с ($p > 0,05$) и $0,746 \pm 0,033$ с ($p < 0,05$) соответственно. Во 2-й группе средние значения V_e и V_a за период наблюдения практически не менялись (см. табл. 3).

В 1-й группе улучшение диастолической функции, диагностируемое на основании увеличения отношения V_e/V_a в конце лечения, наблюдалось у 61,9% (95% доверительный интервал от 40 до 80%), во 2-й группе лишь у 38,1% (95% доверительный интервал от 16 до 60%).

Время замедления пика быстрого наполнения (T_2) у больных изученных групп исходно не отличались (см. табл.3). Не было статистических отличий данного показателя и через 1 мес наблюдения.

Однако через 3 мес лечения T_2 у больных 1-й группы ($0,129 \pm 0,006$ с) стал статистически значимо ниже исходного значения ($0,160 \pm 0,010$ с) и аналогичного показателя во 2-й группе ($0,146 \pm 0,007$ с).

Показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались в изученных группах (см. табл. 3). Трехмесячная терапия сахароснижаю-

Таблица 2

| Динамика показателей структурных особенностей сердца у больных сахарным диабетом типа 2, получавших гликвидон или глибенкламид ($M \pm m$) | | |
|--|--------------------|-----------------------|
| Показатель | Гликвидон (n = 21) | Глибенкламид (n = 21) |
| ТМЖП, мм | | |
| исходно | $12,5 \pm 0,6$ | $11,7 \pm 0,3$ |
| через 1 мес | $12,9 \pm 0,4$ | $12,1 \pm 0,2$ |
| через 3 мес | $12,5 \pm 0,5$ | $11,8 \pm 0,3$ |
| ТЗС, мм | | |
| исходно | $11,9 \pm 0,4$ | $11,3 \pm 0,3$ |
| через 1 мес | $12,2 \pm 0,3$ | $11,9 \pm 0,3$ |
| через 3 мес | $12,0 \pm 0,3$ | $11,6 \pm 0,2$ |
| КДР, мм | | |
| исходно | $52,2 \pm 1,1$ | $53,1 \pm 0,9$ |
| через 1 мес | $51,3 \pm 1,2$ | $52,4 \pm 1,0$ |
| через 3 мес | $52,1 \pm 0,9$ | $51,9 \pm 0,8$ |
| КСР, мм | | |
| исходно | $34,8 \pm 1,1$ | $36,4 \pm 0,9$ |
| через 1 мес | $34,7 \pm 0,8$ | $35,0 \pm 0,8$ |
| через 3 мес | $34,2 \pm 0,9$ | $34,6 \pm 0,9$ |
| Левое предсердие, мм | | |
| исходно | $40,5 \pm 1,0$ | $38,2 \pm 0,6$ |
| через 1 мес | $40,3 \pm 0,8$ | $39,2 \pm 0,7$ |
| через 3 мес | $39,5 \pm 0,8$ | $38,8 \pm 0,8$ |
| Правое предсердие, мм | | |
| исходно | $38,6 \pm 1,1$ | $38,6 \pm 1,1$ |
| через 1 мес | $37,0 \pm 1,3$ | $37,0 \pm 1,3$ |
| через 3 мес | $37,1 \pm 1,1$ | $37,1 \pm 1,1$ |
| Правый желудочек, мм | | |
| исходно | $27,0 \pm 0,6$ | $27,7 \pm 0,8$ |
| через 1 мес | $27,4 \pm 0,4$ | $27,9 \pm 0,5$ |
| через 3 мес | $28,1 \pm 0,7$ | $28,5 \pm 0,6$ |

Таблица 3

| Динамика показателей диастолической и систолической функции левого желудочка больных сахарным диабетом типа 2, получавших гликвидон или глибенкламид ($M \pm m$) | | |
|--|-----------------------------|-----------------------|
| Показатель | Гликвидон (n = 21) | Глибенкламид (n = 21) |
| V_e , м/с | | |
| исходно | $0,660 \pm 0,029$ | $0,694 \pm 0,033$ |
| через 1 мес | $0,706 \pm 0,027$ | $0,702 \pm 0,034$ |
| через 3 мес | $0,733 \pm 0,039^{\wedge}$ | $0,673 \pm 0,027$ |
| V_a , м/с | | |
| исходно | $0,825 \pm 0,038$ | $0,772 \pm 0,035$ |
| через 1 мес | $0,751 \pm 0,042$ | $0,755 \pm 0,034$ |
| через 3 мес | $0,746 \pm 0,033^{\wedge}$ | $0,770 \pm 0,036$ |
| V_e/V_a | | |
| исходно | $0,84 \pm 0,06$ | $0,92 \pm 0,05$ |
| через 1 мес | $1,06 \pm 0,09$ | $0,94 \pm 0,06$ |
| через 3 мес | $1,03 \pm 0,06^{\wedge}$ | $0,95 \pm 0,06$ |
| T_2 , с | | |
| исходно | $0,160 \pm 0,010$ | $0,163 \pm 0,012$ |
| через 1 мес | $0,154 \pm 0,009$ | $0,149 \pm 0,009$ |
| через 3 мес | $0,129 \pm 0,006^{\wedge*}$ | $0,146 \pm 0,007$ |
| ФУ, % | | |
| исходно | $33,6 \pm 0,9$ | $32,1 \pm 0,8$ |
| через 1 мес | $32,8 \pm 0,5$ | $33,1 \pm 0,8$ |
| через 3 мес | $34,1 \pm 0,7$ | $33,8 \pm 0,7$ |
| ФВ, % | | |
| исходно | $61,8 \pm 1,4$ | $59,9 \pm 1,1$ |
| через 1 мес | $61,5 \pm 0,6$ | $61,2 \pm 1,1$ |
| через 3 мес | $63,1 \pm 1,0$ | $62,2 \pm 1,3$ |

[^] – достоверность отличия с исходным значением ($p < 0,05$);

* – достоверность отличия с группой сравнения ($p < 0,05$).

шими препаратами существенно не отразилась на фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка в обеих группах.

При проведении корреляционного анализа во всей выборке была установлена прямая зависимость между уровнем гликемии натощак и максимальной скоростью активного наполнения (V_a) левого желудочка ($r=0,43$, $p<0,05$). В то же время была выявлена обратная зависимость между базальным уровнем глюкозы крови и максимальной скоростью быстрого наполнения (V_e) левого желудочка ($r=-0,21$, $p<0,05$) и отношением V_e/V_a ($r=-0,47$, $p<0,05$). Значение V_a находилось в прямой зависимости от уровня гликированного гемоглобина ($r=0,39$, $p<0,05$). Между уровнем систолического артериального давления и V_a была установлена прямая зависимость ($r=0,40$, $p<0,05$) и обратная зависимость с V_e ($r=-0,24$, $p<0,05$) и отношением V_e/V_a ($r=-0,39$, $p<0,05$). Уровень диастолического артериального давления коррелировал с V_a ($r=0,39$, $p<0,05$) и отношением V_e/V_a ($r=-0,38$, $p<0,05$).

В процессе лечения пероральными сахароснижающими препаратами оценивали динамику альбуминурии. Из представленных данных (табл. 4) видно, что за период наблюдения обеих групп альбуминурия находилась в норме.

Экскреция нитритов с мочой у больных обеих групп исходно статистически значимо не отличались. В дальнейшем, в 1-й группе значение изучаемого показателя снижалось и к концу исследования стало значимо ниже исходного уровня и аналогичного показателя в группе сравнения (табл. 4). В то же самое время во 2-й группе значения изучаемого показателя за период наблюдения практически не изменилось.

Таблица 4

| Динамика экскреции нитритов и альбумина мочи у больных сахарным диабетом типа 2, получавших гликвидон или глибенкламид ($M \pm m$) | | |
|--|---------------------------|--------------------------|
| Показатель | гликвидон (n = 21) | глибенкламид (n = 21) |
| Альбуминурия, мг/л | | |
| исходно | 12,6±4,1 | 9,2±2,2 |
| через 1 мес | 8,3±2,1 | 13,3±3,7 |
| через 3 мес | 12,1±2,4 | 7,8±1,8 |
| Нитриты, мкмоль на 100 мкмоль креатинина | | |
| исходно | 0,046±0,014 | 0,035±0,010 |
| через 1 мес | 0,044±0,018 | 0,032±0,011 |
| через 3 мес | 0,025±0,006 ^{^*} | 0,038±0,013 |

[^] – достоверность отличия с исходным значением ($p<0,05$);

^{*} – достоверность отличия с группой сравнения ($p<0,05$).

Обсуждение

В отсутствие диабетической нефропатии кардиальные нарушения у больных СД типа 2 представлены нарушением диастолической функции левого желудочка. Диастолическая дисфункция часто наблюдается у данной категории пациентов. Наши данные согласуются с мнением других авторов, которые выявляли это нарушение более чем у половины больных СД с нормальной систолической функцией левого желудочка [16]. Диастолическая дисфункция проявляется замедлением фазы пассивного наполнения левого желудочка и перераспределением трансмитрального кровотока в пользу фазы активного наполнения. Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных СД с нормоальбуминурией. Диастолическая функция ухудшается при декомпенсации сахарного диабета и наличии артериальной гипертензии. Терапия гликвидом приводила к нормализации показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка. Возможно, это связано с лучшей компенсацией углеводного обмена и нормализацией артериального давления у больных 1-й группы. Однако терапия и гликвидом, и глибенкламидом в равной мере обеспечивала снижение гликемии натощак и после еды у наших пациентов. Уровень же артериального давления за период наблюдения практически не изменился в обеих группах. Это позволяет предположить, что благоприятное действие на функцию миокарда оказывал сам препарат. Известно, что гликвидон нормализует адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию [5], положительно влияет на липидный обмен [6]. Полученные нами данные свидетельствуют, что одним из возможных механизмов кардиопротективного действия гликвидона может являться улучшение функции эндотелия сосудов, оцененное по снижению уровня стабильного метаболита NO в моче. Это согласуется с результатами М.В. Шестаковой и соавт. (1996), продемонстрировавшими снижение продукции антагониста NO сосудосуживающего фактора – тромбоксана A_2 на фоне терапии гликвидомом.

Таким образом, терапия пероральными сахароснижающими препаратами не влияет на структуру сердца и систолическую функцию левого желудочка. Состояние диастолической функции левого желудочка зависит от вида проводимого лечения. Трехмесячная терапия глибенкламидом не оказывает на нее какого-либо заметного влияния. Напротив, терапия гликвидомом за тот же период приводит к ее улучшению, вероятно, за счет нормализации функции эндотелия сосудов.

Выводы

1. У больных СД типа 2 с нормоальбуминурией более чем в 60% случаев выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка, проявляющееся замедлением фазы пассивного наполнения ле-

вого желудочка и перераспределением трансмитрального кровотока в пользу фазы активного наполнения.

2. Пациентам с диастолической дисфункцией сердца целесообразно проведение сахароснижающей терапии гликвидомом в целях коррекции миокардиальных нарушений.

Литература

1. Алехин М.Н., Седов В.П. Допплерэхокардиография.- М.: Б.и.- 1996.- 80 с.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет.- М.: Медицина, 1994.-384с.
3. Богданович В.Л. Сахарный диабет (лечение и профилактика).- Нижний Новгород: НГМА, 1997.- 196 с.
4. Гупалова Т.В., Орлова С.Н., Палатнюк В.Г., Волчек Н.А., Кузьмина М.С., Тотолян А.А. // Клин. лаб. диагностика.-1997.- N2.- С.14-16.
5. Кахновский И.В., Корлева Т.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.Н. // Пробл. эндокринологии.- 1993.- Т.39, N2.- С.7-9.
6. Каширина Е.П., Брызгалина С.М., Балаболкин М.И., Клиценко О.А. // Сахарный диабет.- 1999.- N3.- С.36-39.
7. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. // Сахарный диабет.- М.: Медицина, 1987.- 285 с.
8. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика) /Эндокринологический научный центр Российской Академии медицинских наук. Под ред. акад. РАМН Дедова И.И. М.: 1995.- 43с.
9. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Болотская Л.Л. // Сахарный диабет.- 2002.- N.1 (14)- С.28-31.
10. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. // Сахарный диабет.- 2001.- N.3 (12)- С.2-6.
11. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Уханова Т.Ю. и др. // Пробл. эндокринологии.- 1996.- Т.42, N2.- С.8а-11.
12. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.- М.: Мир.- 1993.- 347с.
13. Шустов С.Б., Ромашевский Б.В. // Пробл. эндокринологии.- 1998.- Т.44, N1.- С.15-19.
14. Castillo L., Beaumier L., Ajami A.M., Young V.R. // Proc Natl Acad Sci USA.- 1996.- Vol.93.- P.11460_11465.
15. Rhodes P., Leone A.M., Francis P.L., Struthers A.D., Moncada S., Rhodes P.M. // Biochem Biophys Res Commun.- 1995.- Vol.209.- P.590_596.
16. Salman S., Salman F., Davuto_lu M., Kantarci G, Saargin M., Sengul A.M., Erhan N. // Diabetologia.- 1997.- Vol.40, Suppl. 1.- P.A457.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet.- 1998.- Vol.352.- P.837-853.