Сахарный диабет. 2013;(4):33–37

Анализ фосфорно-кальциевого обмена и функции паращитовидных желез у больных сахарным диабетом 1 типа

Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М.

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск (ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Цель. *Провести анализ фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) в зависимости от функционального состояния почек.*
Материалы и методы. *Обследованы 235 больных СД1 мужского пола. Группу без диабетической нефропатии (ДН) составили 134 больных, группу с ДН составил 101 больной. Для изучения фосфорно-кальциевого обмена исследовались следующие показатели в плазме крови: уровень интактного паратиреоидного гормона (ПТГ), общего кальция (Са), ионизированного кальция (Ca^{2+}), сывороточного фосфора (Р), а также рассчитывалось Са×Р произведение.*
Результаты. *У больных СД1 при прогрессировании ДН наблюдалось повышение уровня Р, снижение уровня Са в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП). Повышение уровня ПТГ отмечалось от стадии ХБП 3, хотя единичные случаи вторичного гиперпаратиреоза регистрировались у больных со стадией ХБП 2. В то же время у значительной части больных СД1 отмечался уровень ПТГ ниже целевых значений на стадиях ХБП 3, 4, 5. Ухудшение гликемического контроля у больных СД1 ассоциировало со снижением уровня ПТГ. У больных СД1 без ДН и с ДН наблюдалась обратная зависимость уровня ПТГ от уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).*
Заключение. *У больных СД1 прогрессирование ДН приводило к различным нарушениям фосфорно-кальциевого обмена: снижению уровня Са, повышению уровня Р, изменению функции паращитовидных желез (вторичному гиперпаратиреозу и снижению уровня ПТГ ниже целевых значений). Ухудшение гликемического контроля у больных СД1 ассоциировало со снижением уровня ПТГ.*
Ключевые слова: *сахарный диабет 1 типа; диабетическая нефропатия; кальций; фосфор; паратиреоидный гормон; гликемия*

Analysis of the calcium-phosphorus metabolism and function of the parathyroid glands in patients with type 1 diabetes mellitus

Khantakova E.A., Khamnueva L.Yu., Orlova G.M.
Irkutsk state medical University, Irkutsk, Russian Federation

Objective. *To analyze the calcium-phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 depending on the functional state of the kidneys.*
Materials and Methods. *The study involved 235 patients with type 1 diabetic (males). One hundred and thirty-four patients entered the group without diabetic nephropathy (DN) and 101 patients entered the group with DN. To study the phosphorous-calcium metabolism in patients with type 1 diabetes there were studied the following parameters in blood plasma: the level of intact parathyroid hormone (PTH), total calcium (Ca), ionized calcium (Ca^{2+}), serum phosphorus (P), as well as calculated Ca×P product.*
Results. *In patients with type 1 diabetes in the progression of DN the increase of P was observed from stage 4 CKD and reduction of Ca – from CKD stage 5. The increase of the level of PTH was observed from the stage of CKD 3, although isolated cases of secondary hyperparathyroidism were registered in patients with stage CKD 2. At the same time in a large group of the patients with type 1 diabetes there was observed level of PTH below the target values of the stages CKD 3, 4, 5. The deterioration of glycemic control in patients with type 1 diabetes is associated with decreased level of PTH. In patients with type 1 diabetes without DN and with DN there was observed inverse relationship between the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}).*
Conclusion. *In patients with type 1 diabetes the progression of DN leads to various disorders of phosphorus-calcium metabolism: reduction of Ca, higher level of P, alter the function of the parathyroid glands (secondary hyperparathyroidism and reduction of PTH below the target value). Deterioration of glycemic control in patients with type 1 diabetes is associated with a reduction of PTH.*
Keywords: *type 1 diabetes; diabetic nephropathy; calcium; phosphorus; parathyroid hormone; blood glucose*

DOI: 10.14341/DM2013433-37

При прогрессировании диабетической нефропатии (ДН) нарушаются все этапы регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что приводит к структурным изменениям костной системы, а также к поражению различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой. Известно, что нарушения фос-

форно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом (СД) с ДН развиваются на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) [1, 2] и характеризуются более тяжелым течением в сравнении с больными без СД [3]. В исследовании A. Levin обследовано 1814 больных с ХБП, 48% из которых составили больные СД. Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и снижение уровня кальцитриола наблюдались уже со стадии ХБП 2. В то же время уровни Са и Р крови сохранялись в нормальных пределах до снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 40 мл/мин/1,73 м^2 [1]. Аналогичные результаты в отношении повышения уровня ПТГ и снижения уровня кальцитриола получены в исследовании А.В. Смирнова с соавт. при обследовании больных с ХБП 1–5 стадий, в том числе и на фоне ДН. Повышение уровня Р в сыворотке крови зафиксировано со стадии ХБП 4 [2].

Обсуждается роль хронической гипергликемии в изменении показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных СД. Так, в исследовании P.Wahl в группе обследуемых с ХБП 2–4 у больных СД уровень ПТГ и Р были выше, а уровень Са и кальцитриола ниже в сравнении с больными без СД [3]. В то же время в литературе имеется ряд исследований, которые свидетельствуют, что при прогрессировании ХБП у больных СД уровень ПТГ ниже, чем у больных без СД [4, 7]; неудовлетворительный контроль гликемии рассматривается как причина низкого уровня ПТГ [5, 6]. В исследовании T. Yamamoto обсуждается роль конечных продуктов гликирования в патогенезе адинамической болезни костей у больных СД. Предполагается, что процесс гликирования ингибирует остеобласты и снижает ответную реакцию ПТГ на гипокальциемию [5]. Косвенно подтверждается эта точка зрения в исследовании M.M. Campos Pastor, где у больных 1 типа (СД1) на фоне интенсификации инсулинотерапии наблюдалось повышение уровня ПТГ [6].

Цель

Провести анализ состояния фосфорно-кальциевого обмена у больных СД1 в зависимости от функционального состояния почек.

Материалы и методы

За период с 2009 по 2012 гг. в эндокринологическом отделении ГБУЗ Иркутская областная клиническая больница (гл. врач к.м.н. П.Е. Дудин) обследованы 235 больных СД1 мужского пола. Группу без ДН составили 134 больных, группу с ДН составил 101 больной. Всеми больными подписано добровольное информированное согласие на проведение обследования. В исследование включались больные, возраст которых составил 18 лет и старше. Критериями исключения больных из исследования служили неспецифические поражения почек, а также кетоацидотическое состояние. В зависимости от стадии ХБП больные с ДН распределились следующим образом: ХБП 1, 2, 3, 4 и 5-й стадии – 43,6% (n=44), 14,9% (n=15), 16,8% (n=17), 7,9% (n=8) и 16,8% (n=17) соответственно. В группе больных с ДН медиана (Me) возраста составила 35 лет, Me длительности СД – 16 лет; в группе больных без ДН – 31,5 лет ($p>0,05$) и 6 лет ($p<0,05$) соответственно. Все обследованные находились на базисно-болюсной инсулинотерапии. Уровень Са и Р в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX9 PRO фирмы BECKMAN COULTER (США). Уровень ПТГ крови определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA на автоматическом анализаторе фирмы Roche. СКФ высчитывали по формуле MDRD. Уровень HbA_{1c} определяли методом жидкостной ионообменной высокоэффективной хроматографии на анализаторе B-10 производства BIO-RAD. Референсные значения показателей фосфорно-кальциевого обмена были следующие: общий Са – 2,10–2,60 ммоль/л, Ca^{2+} – 1,12–1,27 ммоль/л, сывороточный Р – 0,8–1,48 ммоль/л и уровень ПТГ – 15–65 пг/мл. Уровень ПТГ оценивался у больных с ДН в зависимости от целевых значений гормона на каждой стадии ХБП: ХБП 1 и 2 – 15–65 пг/мл, ХБП 3 – 35–70 пг/мл, ХБП 4 – 70–110 пг/мл и ХБП 5 – 150–300 пг/мл (K/DOQI, 2002) [8]. Результаты исследования подвергли математической обработке с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение исследуемых показателей не подчинялось закону нормального распределения, использовали непараметрические методы статистического анализа, обсуждалась медиана вариационных рядов. При сравнении двух несвязанных групп использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении трех и более несвязанных групп – критерий Краскела–Уоллиса. Анализ зависимостей проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время не определено точное значение показателя СКФ, при котором регистрируется значимое снижение уровня Са в плазме крови у больных СД при прогрессировании ДН. Представлены данные проведенных исследований, в которых указаны значения рубежной точки СКФ – как 40 мл/мин, так и СКФ 15 мл/мин [1, 2].

Результаты проведенного нами исследования показали отсутствие значимых различий в уровне Са в плазме крови у больных СД1 с ХБП 1, 2, 3, 4-й стадией. Регистрировалось снижение общего Са от стадии ХБП 5 (Me Са 2,10 ммоль/л), тогда как при ХБП 1, 2, 3 и 4 Me Са составили 2,4; 2,35; 2,38; 2,32 ммоль/л соответственно ($p<0,05$). Динамика изменений Ca^{2+} носила сходный характер.

Известно, что прогрессирование диабетического гломерулосклероза приводит к нарушению выведения Р и нарастанию гиперфосфатемии. Анализ уровня Р в плазме крови у больных с ДН показал, что по мере про-

Сахарный диабет. 2013;(4):33–37

грессирования нефропатии до ХБП 4 уровень Р сохранялся в пределах нормальных значений. Однако, начиная с ХБП 4, отмечалось его повышение (Me 1,40 ммоль/л), при этом максимальных значений уровень Р достигал при ХБП 5, Me составила 2,04 ммоль/л ($p<0,05$). Полученные результаты содержания Р в крови в зависимости от стадии ХБП сопоставимы с результатами других исследований [1, 2].

Показатели ПТГ возрастали при снижении СКФ и увеличении стадии ХБП. Данные представлены в таблице 1. Следует отметить, что Me ПТГ находилась в границе целевого диапазона гормона соответственно стадии ХБП.

Известно, что прогрессирование ХБП любого генеза приводит к увеличению частоты вторичного гиперпаратиреоза [9]. Нами была исследована частота вторичного гиперпаратиреоза у больных с ДН на различных стадиях ХБП. На стадии ХБП 1 у всех обследуемых уровень ПТГ находился в пределах целевых значений. На стадии ХБП 2 у больных с ДН зарегистрированы 2 случая (13,3%) вторичного гиперпаратиреоза, при ХБП 3, 4 и 5 – 17,6% (n=3), 50,0% (n=4) и 47,1% (n=8) соответственно. Отмечено, что у части больных с ДН зафиксирован уровень ПТГ ниже целевых значений. Так, частота ПТГ ниже целевых значений при ХБП 3, 4 и 5 составила 35,3% (n=6), 37,5% (n=3) и 29,4% (n=5) соответственно. Таким образом, у больных с ДН по мере утяжеления ХБП наблюдалось как повышение, так и снижение уровня ПТГ в сравнении с его целевыми значениями.

Обнаружена обратная зависимость величины СКФ от уровней ПТГ ($r=-0,69$, $p=0,0$), Р плазмы крови ($r=-0,49$, $p=0,0$) и прямая зависимость от уровней общего Са ($r=0,42$, $p=0,00001$) и Ca^{2+} ($r=0,26$, $p=0,01$), что не противоречит ранее проведенным исследованиям, в которых доказана причинно-следственная связь снижения СКФ с формированием нарушений фосфорно-кальциевого обмена [1, 2, 9].

Сравнительный анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных с ДН и без ДН выявил, что при ХБП 1 и 2 у больных с ДН анализируемые данные

Таблица 1

Показатели фосфорно-кальциевого обмена у больных СД1

Показатели Me [25; 75]	1 гр. ДН (+) ХБП 1 (n=44)	2 гр. ДН (+) ХБП 2 (n=15)	3 гр. ДН (+) ХБП 3 (n=17)	4 гр. ДН (+) ХБП 4 (n=8)	5 гр. ДН (+) ХБП 5 (n=17)	6 гр. ДН (-) (n=134)	p
Са, ммоль/л	2,40 [2,31; 2,49]	2,35 [2,22; 2,44]	2,38 [2,30; 2,49]	2,32 [2,26; 2,42]	2,10 [2,02; 2,13]	2,38 [2,29; 2,50]	$p_{1-5}=0,0$ $p_{2-5}=0,007$ $p_{3-5}=0,0004$ $p_{4-5}=0,001$ $p_{5-6}=0,0$
Ca^{2+}, ммоль/л	1,14 [1,11; 1,19]	1,14 [1,12; 1,22]	1,13 [1,09; 1,22]	1,18 [1,13; 1,20]	1,0 [0,94; 1,02]	1,14 [1,10; 1,19]	$p_{1-5}=0,00004$ $p_{2-5}=0,0005$ $p_{3-5}=0,002$ $p_{4-5}=0,004$ $p_{5-6}=0,000004$
Р, ммоль/л	1,25 [1,03; 1,36]	1,13 [1,05; 1,40]	1,31 [1,20; 1,35]	1,40 [1,33; 1,57]	2,04 [1,79; 2,35]	1,18 [1,03; 1,37]	$p_{1-4}=0,01$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{1-5}=0,0$ $p_{2-5}=0,000007$ $p_{3-5}=0,00002$ $p_{4-5}=0,001$ $p_{4-6}=0,005$ $p_{5-6}=0,0$
Са×Р	3,04 [2,45; 3,30]	2,72 [2,50; 3,11]	2,98 [2,73; 3,26]	3,17 [3,04; 3,57]	4,19 [3,60; 4,99]	2,80 [2,52; 3,35]	$p_{2-4}=0,01$ $p_{1-5}=0,00001$ $p_{2-5}=0,00006$ $p_{3-5}=0,0002$ $p_{4-5}=0,01$ $p_{4-6}=0,03$ $p_{5-6}=0,000001$
ПТГ, пг/мл	29,13 [22,87; 39,55]	39,16 [27,65; 72,60]	53,05 [33,79; 61,25]	126,82 [38,09; 227,35]	290,90 [119,30; 617,70]	34,69 [25,53; 45,26]	$p_{1-3}=0,002$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{1-5}=0,0$ $p_{2-5}=0,00005$ $p_{3-5}=0,000007$ $p_{4-5}=0,03$ $p_{3-6}=0,01$ $p_{4-6}=0,006$ $p_{5-6}=0,0$

Примечание: Me [25; 75] – медиана [25-й и 75-й процентили]; p – достоверность различий показателей в группах больных СД 1 типа (критерий Манна–Уитни)

Сахарный диабет. 2013;(4):33–37

Таблица 2

Уровень ПТГ у больных СД1 в зависимости от уровня среднесуточной гликемии и уровня HbA_{1c}

		ССГЛ<7 ммоль/л	ССГЛ>7 ммоль/л	p_1	HbA_{1c}<9%	HbA_{1c}>9%	p_2
Больные без ДН (n=134)	ПТГ (пг/мл) Me [25; 75]	(n=54)	(n=80)	p=0,02	(n=64)	(n=70)	p=0,0005
		36,69 [27,11; 48,11]	28,59 [22,68; 39,34]		38,88 [29,77; 48,03]	28,22 [20,32; 36,28]	
Больные с ДН ХБП 1, 2 (n=59)	ПТГ (пг/мл) Me [25; 75]	(n=20)	(n=39)	p>0,05	(n=15)	(n=44)	p>0,05
		28,96 [19,82; 43,41]	25,92 [20,61; 32,93]		35,01 [29,97; 41,19]	28,91 [22,87; 43,41]	
Больные с ДН ХБП 3, 4 (n=25)	ПТГ (пг/мл) Me [25; 75]	(n=12)	(n=13)	p>0,05	(n=13)	(n=12)	p>0,05
		56,90 [40,53; 183,40]	35,64 [22,0; 68,95]		61,25 [35,01; 183,40]	44,70 [23,46; 59,64]	

Примечание: ССГЛ – среднесуточная гликемия; p_1 – достоверность различий показателей в группах больных СД1 с различным уровнем ССГЛ; p_2 – достоверность различий показателей в группах больных СД1 с различным уровнем HbA_{1c} (критерий Манна–Уитни).

не отличались от таковых у больных без ДН. На стадии ХБП 3 уровень ПТГ был выше (Me 53,05 пг/мл), чем у больных без ДН (Me 34,69 пг/мл) (p<0,05). На стадии ХБП 4 у больных с ДН наблюдались более высокие значения P плазмы крови и Ca×P произведения, на стадии ХБП 5 – более низкие показатели общего Ca, Ca^{2+} в плазме крови, чем у больных без ДН (p<0,05) (табл. 1). Таким образом, у больных с ДН до момента снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 анализируемые показатели не имели различий с показателями у больных СД1 с нормальной почечной функцией.

В литературе обсуждается влияние хронической гипергликемии на уровень ПТГ. Так, в экспериментальной работе T.Sugimoto повышение концентрации глюкозы в среде, содержащей культуру паратиреоцитов, приводило к снижению секреции ПТГ [10]. В выполненной нами работе у больных без ДН при среднесуточной гликемии менее 7 ммоль/л (Me 5,1 ммоль/л) уровень ПТГ был выше (Me ПТГ составила 36,69 пг/мл), чем у больных с уровнем среднесуточной гликемии более 7 ммоль/л (Me 9,1 ммоль/л) (Me ПТГ составила 28,59 пг/мл) (p<0,05). Та же закономерность наблюдалась и при анализе уровня ПТГ в зависимости от уровня HbA_{1c}: при уровне HbA_{1c} менее 9% (Me 7,8%) Me содержания ПТГ составила 38,88 пг/мл; при уровне HbA_{1c} более 9% (Me 11,1%) Me уровня ПТГ составила 28,22 пг/мл (p<0,05) (табл. 2). Анализ корреляционной связи показал, что у больных без ДН уровень ПТГ имел обратную зависимость от уровня HbA_{1c} (r=-0,33, p=0,001).

Затем уровень ПТГ был проанализирован в зависимости от степени гипергликемии у больных с ДН. Известно, что у больных, получающих заместительную почечную терапию, уровень HbA_{1c} имеет прямую зависимость от уровня гемоглобина [11] и обратную зависимость от дозы рекомбинантного эритропоэтина [12], что не позволяет достоверно оценить состояние углеводного обмена у данной категории больных.

В группу больных, в которой оценивалось влияние гипергликемии на уровень ПТГ, вошли больные с ДН ХБП 1, 2, 3 и 4 (n=84). У больных с ДН ХБП 1, 2 (СКФ>60 мл/мин/1,73 м^2) и ХБП 3, 4 (СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2) наблюдалась тенденция к снижению уровня ПТГ по мере ухудшения гликемического контроля (p>0,05) (табл. 2). При развитии ДН у больных СД уровень ПТГ имел обратную зависимость от уровня HbA_{1c} (r=-0,33, p=0,005), что согласуется с данными исследования I. Martinez, где у больных с ДН, не получающих заместительную почечную терапию, уровень ПТГ имел обратную зависимость от уровня гликемии [7]. Складывается впечатление, что ухудшение гликемического контроля ассоциировано с низким уровнем ПТГ. Полученные нами данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований [4, 6, 7].

Заключение

Таким образом, у больных СД1 развитие и прогрессирование ДН приводит к различным нарушениям фосфорно-кальциевого обмена: снижению уровня Ca, повышению уровня P, изменению функции паращитовидных желез (вторичному гиперпаратиреозу и снижению ПТГ ниже целевых значений). Повышение уровня P наблюдалось от стадии ХБП 4, снижение уровня Ca – от стадии ХБП 5. Повышение уровня ПТГ отмечалось от стадии ХБП 3, хотя единичные случаи вторичного гиперпаратиреоза регистрировались у больных со стадией ХБП 2. В то же время у значительной части больных СД1 наблюдался уровень ПТГ ниже целевых значений на стадиях ХБП 3, 4, 5. Ухудшение гликемического контроля у больных СД1 было ассоциировано со снижением уровня ПТГ.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007;71(1):31–38. d20.1038/sj.ki.5002009.

2. Смирнов АВ, Волков ММ, Галкина ОВ, Жлоба АА, Эмануэль ВЛ. Взаимосвязь уровней витамина D, паратгормона, кальция, фосфатов крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих терапию, замещающую функцию почек. Терапевтический архив. 2009;81(8):49–52. [Correlations between the levels of vitamin D, parathormone, calcium, blood phosphates in patients with chronic disease of the kidneys untreated with replacement renal therapy.Terapevticheskii arkhiv.2009;(8):49–52.]
3. Wahl P, Xie H, Scialla J, Anderson CA, Bellovich K, Brecklin C, et al, Group CRICS. Earlier onset and greater severity of disordered mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease. Diabetes Care 2012;35(5):994–1001. doi: 10.2337/dc11-2235
4. Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, et al. Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. Nephrol Dial Transplant 2007;23(1):315–320. doi: 10.1093/ndt/gfm639
5. Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, Kasayama S, Kojima Y, Shima M, et al. Role of advanced glycation end products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. Am. J. Kidney Dis 2001;38(4 Suppl 1):161. PubMed PMID: 11576945.
6. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia – Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. Osteoporosis International 2000;2000(11):455.
7. Martinez I. Moina I, Montenegro J, Saracho R, Llach F. Is there a lesser hyperparathyroidism in diabetic patients with chronic renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation 1998;13(Suppl 3):9–11. doi: 10.1093/ndt/13.suppl_3.9
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):1–266.
9. Tomasello S. Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease. Diabetes Spectrum. 2008;21(1):19–25. doi: 10.2337/diaspect.21.1.19
10. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. Kidney Int. 1990;37(6):1522–1527. doi: 10.1038/ki.1990.144
11. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;18(3):896–903.
12. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. Diabetes Care 2007;30(5):1049–1055. doi: 10.2337/dc06-2127

Хантакова Екатерина Александровна	ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск **E-mail: hantakovaea@mail.ru**
Хамнуева Лариса Юрьевна	д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск
Орлова Галина Михайловна	д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

DOI: 10.14341/DM2013433-37