

## ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Рыжикова Ю.А.<sup>2</sup>, Ворожцова И.Н.<sup>1,2</sup>, Павленко О.А.<sup>2</sup>, Лукьянёнков П.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, e-mail: kabirova.y86@mail.ru;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

Цель исследования – оптимизировать с помощью лабораторных и лучевых маркеров раннего повреждения почек алгоритм диагностики диабетической нефропатии (ДН) у больных с сахарным диабетом 1 типа (СД1). В исследование вошли 87 пациентов с СД1 и 31 здоровый доброволец (контрольная группа). Больные с СД1 были разделены на подгруппы в зависимости от уровня альбуминурии – нормоальбуминурия (НАУ, n=30), микроальбуминурия (МАУ, n=29), протеинурия (ПУ, n=28), стажа СД1 – до 5 лет (n=17), 5-10 лет (n=14), 10-20 лет (n=34) и более 20 лет (n=22). Пациентам с СД1 проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почечных артерий (ПА) и динамическая нефросцинтиграфия (ДНСГ). Всем участникам исследования определялось содержание сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты (HFABP), в моче. Мочевая экскреция HFABP у больных СД1 с НАУ была выше, чем у лиц контрольной группы (p<0,001). Проведена оценка показателей почечной гемодинамики в соответствии со стажем СД1, по результатам которой создана схема этапов УЗИ ПА у лиц с СД1. Разработан оптимизированный алгоритм диагностики ДН у больных СД1, включающий определение мочевой экскреции HFABP, проведение УЗИ ПА, а также ДНСГ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, лучевые и лабораторные маркеры, ультразвуковое исследование почечных артерий, динамическая нефросцинтиграфия, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты.

## APPROACHES TO OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC ALGORITHM OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

Ryzhikova Y.A.<sup>2</sup>, Vorozhtsova I.N.<sup>1,2</sup>, Pavlenko O.A.<sup>2</sup>, Lukyanenok P.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: kabirova.y86@mail.ru;

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

The purpose of this study was to optimize the diagnostic algorithm for diabetic nephropathy (DN) in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) using laboratory and radiological markers of early kidney injury. The study included 87 patients with T1DM and 31 healthy volunteers (control group). Patients with T1DM were divided into subgroups depending on the level of albuminuria – normoalbuminuria (n=30), microalbuminuria (n=29), proteinuria (n=28), and the duration of T1DM – up to 5 years (n=17), 5-10 years (n=14), 10-20 years (n=34) and more than 20 years (n=22). Patients with T1DM underwent ultrasonography of the renal arteries (RA) and dynamic renal scintigraphy. The content of heart fatty acid binding protein (HFABP) in urine was determined for all examined persons. Urinary excretion of HFABP of individuals in normoalbuminuria subgroup was higher as compared to the control group (p<0,001). The indicators of renal hemodynamics in relation to T1DM duration were evaluated, which resulted in the creation of a scheme of RA ultrasound examination for T1DM patients with the dependence on the duration of the disease. An optimized algorithm for diagnostics of DN in T1DM patients, including determination of HFABP urinary excretion, renal arteries ultrasound examination, and dynamic renal scintigraphy was developed.

Keywords: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, radiological and laboratory markers, ultrasound examination of renal arteries, dynamic renal scintigraphy, heart fatty acid binding protein.

Серьезным прогностически значимым осложнением сахарного диабета 1 типа (СД1) является диабетическая нефропатия (ДН), приводящая к хронической почечной недостаточности (ХПН) и являющаяся одной из основных причин смерти больных СД1 [11]. При формировании диабетического повреждения почек дисфункция тубулярного аппарата

может предшествовать патологии клубочков, в связи с чем, обнаружение признаков тубулярного повреждения может являться маркером ранней стадии ДН [2]. Существует ряд молекул, которые отражают дисфункцию канальцев почек. По данным литературы к ним относятся N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокаин, ретинол-связывающий белок, печеночная и сердечная формы белка, связывающего жирные кислоты [9]. Роль последнего у больных с ДН изучена недостаточно [7, 14].

Для диагностики диабетического повреждения почек применяется и ультразвуковое исследование (УЗИ) почечных артерий (ПА). Однако работ, характеризующих почечную гемодинамику у взрослых больных СД1 недостаточно [4].

Плохо освещена в литературе и роль радионуклидных методов исследования для диагностики ДН у больных с СД1 [12]. Вместе с тем, необходимо отметить, что динамическая нефросцинтиграфия (ДНСГ) является наиболее точным методом оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у лиц с заболеваниями почек, в том числе и у пациентов с СД1 [5].

Цель исследования – оптимизировать с помощью лабораторных и лучевых маркеров раннего повреждения почек алгоритм диагностики ДН у больных с СД1.

### **Материалы и методы**

Исследование выполнено на базе НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, кафедрах эндокринологии и диабетологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 2013-2016 гг. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер протокола 3309; дата проведения заседания – 29 апреля 2013 г.).

В исследование было включено 118 пациентов. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Основная группа - 87 пациентов с СД1 типа (48 мужчин (55,2%) и 39 женщин (44,8%)) в возрасте 28,0 (24,0-36,8) лет, стаж заболевания которых составил 13,0 (7,0-20,0) лет. Диагноз СД устанавливался на основании диагностических критериев СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999 г.). Критерии включения в основную группу: диагноз СД1, возраст от 18 до 55 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: кетоацидоз, нефротический синдром, вирусные и аутоиммунные гепатиты в анамнезе, повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы любой этиологии, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, эмболия легочной артерии), инфекции мочевыводящих путей, гипотиреоз, нейродегенеративные заболевания

головного мозга, терапия тестостероном, беременность. У 18 пациентов с СД1 (20,7%) была диагностирована артериальная гипертензия (АГ).

Контрольная группа - 31 здоровый доброволец (14 (45,2%) мужчин и 17 (54,8%) женщин) в возрасте 25,0 (24,0-27,0) лет без нарушений углеводного обмена и диагноза (АГ). Критерии исключения были аналогичны критериям для пациентов с СД1.

У больных с СД1 показатели HbA<sub>1c</sub> в 75,4% были выше целевого диапазона и в 24,6% - имели целевой уровень HbA<sub>1c</sub>. Все больные с СД1 получали заместительную терапию инсулином в базис-болюсном режиме препаратами аналогов инсулина ультракороткого и длительного действия (n=81; 93,1%) либо в режиме помповой инсулинотерапии (n=6; 6,9%).

Для оценки функции почек у пациентов с СД1 проводилось определение содержания креатинина и мочевины в сыворотке, протеинурии в ОАМ и в суточной моче, альбуминурии, расчет СКФ [5]. Уровень альбумина в моче оценивали иммунотурбидиметрическим методом (набор «Микроальбумин-Витал», Россия). В зависимости от величины альбуминурии пациенты с СД1 были разделены на подгруппы: категория А1 – нормоальбуминурия (НАУ, n=30), категория А2 – микроальбуминурия (МАУ, n=29) и категорию А3 – протеинурия (ПУ, n=28). Кроме того, в зависимости от длительности СД1 были выделены подгруппы пациентов, имеющих стаж болезни до 5 лет (n=17), 5-10 лет (n=14), 10-20 лет (n=34) и более 20 лет (n=22).

УЗИ почечных артерий (ПА) выполнялось на аппарате ALOKA SSD-5500 PROSOUND с использованием конвексного и спектрального датчиков с частотой сканирования 3,5 МГц. Оценка почечной гемодинамики осуществлялась методом импульсной доплерометрии (ИДМ) в стволых, сегментарных, междольевых и дуговых ПА в правой и левой почках. Кроме того, были определены скоростные и резистивные показатели почечного кровотока с учетом общего количества обследованных почек, что позволило нивелировать влияние физиологической асимметрии кровотока в почках. Для количественной оценки результатов определялись максимальная (V<sub>max</sub>), минимальная (V<sub>min</sub>) скорости кровотока, индекс резистивности (RI), систоло-диастолическое соотношение (S/D).

С целью наиболее точной оценки СКФ пациентом с СД1 также проводилась ДНСГ на двухдетекторной гамма-камере (ОФЭКТ) Philips Bright View с применением радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-ДТПА (Пентатех, Россия), который вводился внутривенно в дозе 74 МБк. Проводилась оценка таких показателей, как время максимального накопления РФП (T<sub>max</sub>), период полувыведения РФП (T<sub>1/2</sub>), остаток РФП на 20 мин исследования, вклад каждой почки в фильтрацию, СКФ (общая и отдельно для левой и правой почки, нормализованная к площади поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>).

Пациентам основной и контрольной групп определялось содержание HFABP в моче (утренняя порция) методом ИФА с использованием наборов фирмы Вектор-Бест (Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5. Соответствие нормальному закону распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения  $M$  и стандартного отклонения  $SD$  ( $M \pm SD$ ), несоответствующие нормальному закону распределения - в виде медианы  $Me$  и 25-го, 75-го перцентилей ( $Me(O1-Q3)$ ). Качественные признаки представлены в виде количества наблюдений и процентных долей ( $n, \%$ ). Для межгруппового сравнения независимых выборок применяли непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни либо параметрический  $t$ -критерий Стьюдента в зависимости от вида распределения. Для сравнения количественных признаков при количестве пар сравнения более двух использовалась поправка Бонферрони для исключения ошибки, связанной с множественным сравнением. Критический уровень значимости  $\alpha$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Для определения диагностической эффективности HFABP как маркера ранней стадии ДН выполнялся ROC-анализ с оценкой диагностической чувствительности и специфичности.

### **Результаты**

Отличий по возрасту, полу, антропометрическим данным между больными с СД1 и лицами контрольной группы не наблюдалось. Больные СД1 с НАУ, МАУ и ПУ были сопоставимы по полу, антропометрическим данным, содержанию HbA1C в сыворотке. Пациенты подгруппы ПУ были старше и имели статистически значимо более высокие показатели САД, ДАД, чем у больных с НАУ и МАУ.

Данные об уровне мочевого экскреции сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты (HFABP), у пациентов с СД1 и лиц контрольной группы представлены нами в предыдущей публикации [6]. Наиболее существенными представляются статистически значимо более высокие показатели мочевого экскреции HFABP у больных СД1 на стадии НАУ по сравнению с лицами контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Для определения диагностической эффективности мочевого экскреции HFABP как маркера раннего повреждения почек у больных СД1 был выполнен ROC-анализ, в ходе которого дифференциально-диагностическим критерием между пациентами с СД1 с НАУ и здоровыми добровольцами явился уровень HFABP в моче 0,123нг/ммоль и более (чувствительность 93%; специфичность 87%).

При анализе лучевых параметров следует отметить, что по сравнению с пациентами с СД1 с НАУ, показатели  $V_{max}$  на уровне междолевых и дуговых ПА у пациентов с МАУ были выше ( $p=0,009$ ;  $p=0,013$ , соответственно). У больных с СД1 и ПУ величины  $V_{max}$  и  $V_{min}$  были статистически значимо меньше, а величины  $RI$  и  $S/D$  больше на уровне всего артериального русла почек, чем у лиц с МАУ.

Данные сравнительного анализа показателей почечного кровотока у больных СД1 в зависимости от длительности болезни представлены в таблице. Отмечается достоверное повышение  $V_{max}$  и  $V_{min}$  на уровне стволых ( $p<0,001$ ;  $p=0,001$ , соответственно), сегментарных ( $p=0,001$ ;  $p=0,034$ , соответственно), междольевых ( $p=0,011$ ;  $p=0,021$ , соответственно) и дуговых ( $p<0,001$ ;  $p=0,004$ , соответственно) ПА у лиц с СД1 со стажем 5-10 лет по сравнению с больными, страдающими заболеванием менее 5 лет.

Показатели УЗИ почечных артерий у пациентов с СД1 в зависимости от стажа заболевания  
(по данным общего количества обследованных почек)

Калибр сосуда	Параметр	Стаж сахарного диабета 1 типа			
		0-5 лет (n=34)	5-10 лет (n=28)	10-20 лет (n=68)	>20 лет (n=44)
Ствол почечной артерии	$V_{max}$ , см/с	76,0 (71,0-84,0)	91,5 (81,5-99,5)*	79,0 (71,0-95,8) ^	83,0 (67,0-99,0) ^
	$V_{min}$ , см/с	30,0 (27,0-32,0)	33,0 (31,3-40,8)*	28,0 (25,0-36,5)^	26,0 (22,0-32,0)^*
	RI	0,61±0,01	0,62±0,01	0,63±0,01	0,66±0,02*^*
	S/D	2,61 (2,40-2,85)	2,54 (2,29-2,97)	2,75 (2,37-3,08)	3,0 (2,57-3,63)* ^*
Сегментарная почечная артерия	$V_{max}$ , см/с	45,0±1,47	51,3±1,22*	47,8±1,13^	44,5±1,96
	$V_{min}$ , см/с	17,7±0,66	20,6±1,04*	19,1±0,58^	15,5±0,93^*
	RI	0,58±0,01	0,60±0,02	0,60±0,01	0,65±0,02*^*
	S/D	2,43 (2,25-2,64)	2,46 (2,16-2,93)	2,49 (2,26-2,80)	2,76 (2,39-3,50)* ^*
Междольевая почечная артерия	$V_{max}$ , см/с	32,0 (29,8-38,0)	38,0 (31,0-44,3)*	32,0 (30,0-40,0) ^	30,5 (27,3-33,8) ^
	$V_{min}$ , см/с	14,0 (11,8-15,3)	15,0 (13,5-20,3)*	14,0 (12,0-16,0) ^	10,5 (9,0-12,0)* ^*
	RI	0,58 (0,54-0,61)	0,59 (0,53-0,65)	0,59 (0,56-0,63)	0,68 (0,61-0,70)* ^*
	S/D	2,38 (2,17-2,61)	2,43 (2,0-3,44)	2,46 (2,14-2,78)	2,91 (2,55-3,52)* ^*
Дуговая почечная артерия	$V_{max}$ , см/с	22,0 (20,0-25,0)	26,5 (24,3-31,3)*	23,5 (20,3-29,8) ^	24,0 (22,0-30,8) ^
	$V_{min}$ , см/с	10,0 (8,0-11,0)	12,0 (10,3-13,0)*	10,0 (9,0-11,8) ^	8,5 (6,5-11,0) ^*
	RI	0,58 (0,55-0,60)	0,57 (0,54-0,62)	0,58 (0,52-0,62)	0,66 (0,57-0,71)**
	S/D	2,38 (2,22-2,50)	2,33 (2,18-2,63)	2,37 (2,10-2,66)	2,91 (2,31-3,50)* ^*

Примечание: - данные представлены в виде  $M\pm SD$  либо  $Me(Q1-Q3)$ ; \* -  $p<0,05$  по сравнению с подгруппой со стажем СД1 до 5 лет; ^ -  $p<0,05$  по сравнению с подгруппой со стажем СД1 5-10 лет; • -  $p<0,05$  по сравнению с подгруппой со стажем СД1 10-20 лет.

Кроме того, была проведена оценка параметров почечной гемодинамики у больных СД1 с длительностью болезни до 2 лет и от 2 до 5 лет, по результатам которой получены статистически значимое более высокие показатели  $V_{min}$  в сегментарных ПА ( $p=0,018$ ), а также более низкие значения RI и S/D в сегментарных ( $p=0,002$ ;  $p=0,002$ , соответственно) и

междолевых ПА ( $p=0,008$ ;  $p=0,039$ , соответственно) у пациентов со стажем СД1 от 2 до 5 лет по сравнению с больными, стаж заболевания которых был менее 2 лет.

На основании данных дуплексного сканирования ПА у больных СД1 в соответствии со стажем заболевания была создана схема УЗИ артерий почек, представленная на рис. 1.

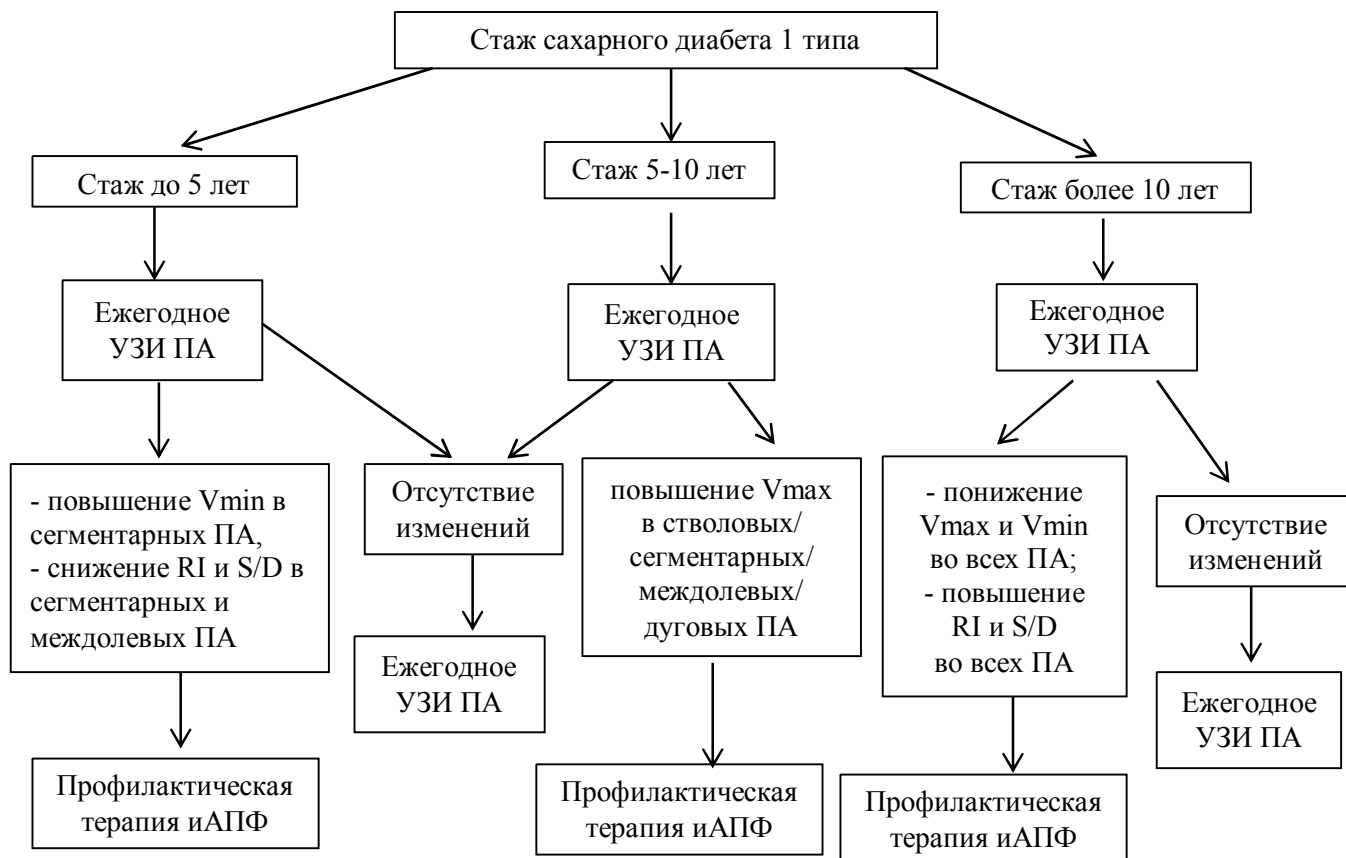


Рис. 1. Схема этапов УЗИ почечных артерий у больных с СД1 в зависимости от стажа заболевания

Кроме того, полученные в ходе настоящего исследования результаты позволили оптимизировать существующий алгоритм диагностики ДН [1]. Собственные данные, включающие исследование мочевой экскреции HFABP, проведение ультразвукового дуплексного сканирования ПА с определением  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ , RI и S/D и ДНСГ с оценкой СКФ, легли в основу рекомендации использования новых разработанных маркеров на ранних этапах развития ДН (рис. 2).

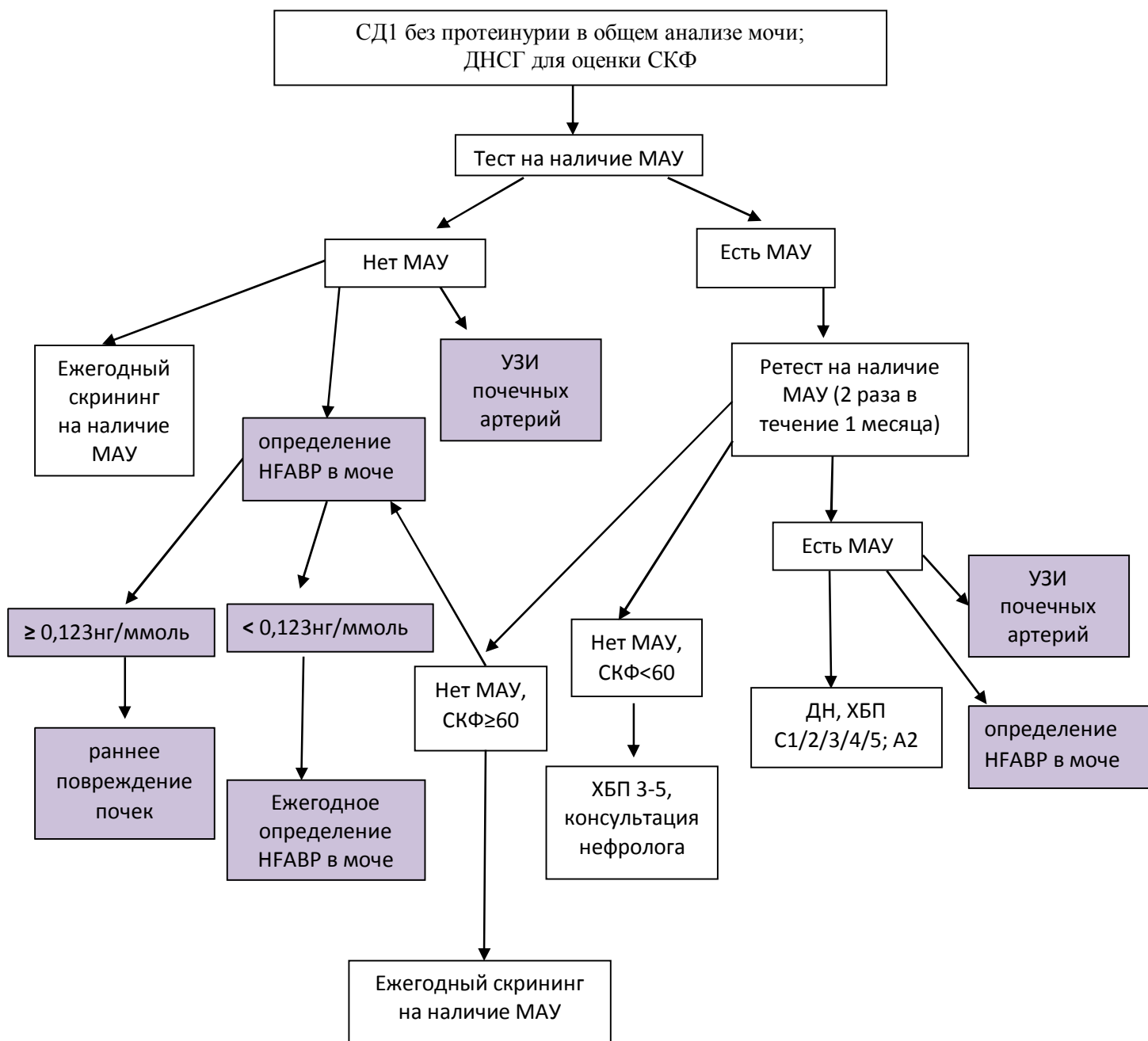


Рис. 2. Оптимизированный алгоритм диагностики ранней стадии ДН у больных СД1 (на основании существующего алгоритма диагностики [1] и собственных данных)

■ – собственные данные

### Обсуждение

Анализируя данные проведенного исследования необходимо отметить, что наиболее существенным представляется статистически значимое повышение содержания НФАВР в моче у пациентов с СД1, начиная со стадии МАУ ( $p < 0,001$ ), которое нарастало с увеличением альбуминурии. В исследовании F.L.Nauta et al. получены аналогичные данные, касающиеся мочевой экскреции НФАВР у лиц с СД1. [10]. Данный результат может быть обусловлен

тубулотоксическим эффектом альбумина в просвете дистального почечного канальца, хотя он и менее подвержен негативному действию альбумина [8]. При этом не исключается и тубуло-интерстициальное повреждение, которое может развиваться до структурно-функциональных нарушений клубочков почек.

В соответствии с современными представлениями нарушение внутрпочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гипертензии являются патогенетической основой для формирования ДН [3]. В нашем исследовании получено повышение  $V_{max}$  на уровне междолевых и дуговых ПА у пациентов с МАУ по сравнению с лицами с НАУ при отсутствии значимого повышения  $RI$ , что возможно, объясняется компенсаторной реакцией, связанной с повышением давления в афферентной артериоле с достаточным растяжением ее гладкомышечных волокон, способствующей сохранению должного внутрпочечного кровотока на начальном этапе развития ДН. Возможно, данный механизм лежит и в основе статистически значимого повышения  $V_{max}$  и  $V_{min}$  в стволовых, сегментарных, междолевых и дуговых ПА у лиц со стажем СД1 5-10 лет по сравнению с таковыми у больных с длительностью заболевания до 5 лет, выявленного в нашем исследовании, что делает необходимым проведение УЗИ почечных артерий на ранней стадии ДН.

Данные литературы, касающиеся изменения  $RI$  и  $S/D$  по мере прогрессирования ДН неоднозначны. Часть авторов утверждают, что у больных СД1 с ПУ имеет место снижение  $RI$  и  $S/D$ . Однако есть работы, в которых у лиц с СД по мере нарастания альбуминурии резистивные параметры почечных артерий, так же как и в нашем исследовании, увеличивались, что вероятно связано с такими патогистологическими изменениями, как гиалиноз почечных артерий, тубулярная атрофия, гломерулярный склероз, интерстициальный фиброз [13].

### **Заключение**

С учетом выявленных лучевых и лабораторных маркеров нами предложен оптимизированный алгоритм диагностики ДН, а также схема этапов УЗИ почечных артерий в зависимости от стажа заболевания, которые позволяют обнаружить структурно-функциональные нарушения почек на ранних этапах заболевания, а также отслеживать нарастающие изменения почечной функции у больных с СД1.

### **Список литературы**

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедов, М.В. Шестаковой. – 6-й вып. – М., : 2013. – 120 с.



2. Выбор стратегии профилактики и лечения диабетической нефропатии / Д.Б. Бальжиров, Т.Г. Селиверстова, Б.Г. Бальжиров и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 1. – С. 26–30.
3. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 240 с.
4. Меринов, А.Б. Роль комплексной лучевой диагностики в оценке состояния почек у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Меринов. – Томск, 2015. – с. 28.
5. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов и др. // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89–115.
6. Характеристика сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, интерлейкинов-6 и -8 как альтернативных маркеров прогрессирования диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Ю.А. Рыжикова, И.Н. Ворожцова, Т.В. Саприна и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 61–72.
7. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy / M.L. Alter, A. Kretschmer, K. V. Websky et al. // Clin. Lab. – 2012. – Vol. 58, N 7–8. – P. 659–671.
8. Indomethacin Reduces Glomerular and Tubular Damage Markers but Not Renal Inflammation in Chronic Kidney Disease Patients: A Post-Hoc Analysis / M.H. de Borst, F.L. Nauta, L. Vogt et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 5. – e37957.
9. Fiseha T. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy / T. Fiseha, Z. Tamir // Int. J. Nephrol. – 2016. – Vol. 2016. – 4647685.
10. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes / F.L. Nauta, W. E. Boertien, S.J. Bakker et al. // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 4. – P. 975–981.
11. Li X. Acetylation and its modifiers in the pathogenesis of diabetic nephropathy / X. Li, S. Li, G. Sun // J. Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – 4065382.
12. Radionuclide staging of renal function in type 1 diabetes mellitus / M. Rajic, S. Ilic, M. Vljakovic et al. // Ren. Fail. – 2007. – Vol. 29, N 6. – P. 685–691.
13. Renal duplex sonographic evaluation of type 2 diabetic patients / M. Mancini, M. Masulli, R. Liuzzi et al. // J. Ultrasound Med. – 2013. – Vol. 32, N 6. – P. 1033–1040.
14. Urinary Biomarkers in the Assessment of Early Diabetic Nephropathy / C. Gluhovschi, G. Gluhovschi, L. Petrica et al. // J. Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – 4626125.