

Эффективность лечения диабетической полинейропатии у детей и подростков таблетированными формами α -липоевой кислоты и витаминами группы В

Г.Т. Сивоус, И.А. Строков, С.П. Мясоедов,
Н.М. Макарова, Э.П. Касаткина

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста, эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ; кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) значительно реже наблюдается у детей и подростков по сравнению со взрослыми больными сахарным диабетом (СД) типа 1, что обусловлено прямой зависимостью распространенности этого осложнения от длительности заболевания [1, 9]. У детей и подростков ДПН может встречаться уже в дебюте СД, что, вероятно, связано с генетической предрасположенностью. Считается, что в детстве развиваются преимущественно легкие формы ДПН без существенного ухудшения качества жизни, однако и в этой возрастной категории возможно развитие синдрома диабетической стопы при длительности диабета более 10 лет [2-4].

Развитие ДПН сопряжено со взаимосвязанными метаболическими и сосудистыми нарушениями. Современная фармакотерапия ДПН основана на применении препаратов, которые либо улучшают сосудистое обеспечение нерва, либо нормализуют нарушенные обменные процессы; существуют препараты, оказывающие симптоматическое действие при ДПН [7]. Анализ фармакологического действия и возможных побочных эффектов лекарственных средств, предлагаемых для патогенетического и симптоматического лечения ДПН, показывает, что только некоторые из них могут быть использованы у детей и подростков.

В России, Германии и Японии для устранения субъективных проявлений ДПН (боль, парестезии, жжение, онемение) традиционно используется внутримышечное введение водорастворимых форм витаминов группы В (тиамина, пиридоксина, цианкобаламина). Эффект лечения комплексом водорастворимых витаминов группы В зависит от дозы препаратов, что требует введения достаточно больших объемов раствора, причем продолжительное время, что нежелательно при лечении детей и подростков, тем более получающих ежедневные инъекции инсулина. Появление жирорастворимого тиамина (бенфотиамин), выпускаемого в таблетированной форме, существенно изменило ситуацию. Благодаря его высокой биодоступности и способности проникать через липидную составляющую клеточных мембран, удалось получить хороший эффект от применения комбинации бенфотиамина и пиридоксина в драже при лечении болевых форм ДПН у взрослых больных [21]. Возможность использования бенфоти-

амина для лечения легких форм ДПН, в том числе у детей и подростков, не изучена.

С середины 90-х годов XX века до настоящего времени наиболее интенсивно проводятся исследования по изучению механизмов действия и клинической эффективности α -липоевой кислоты (АЛК), характеризующейся широким спектром действия на различные механизмы развития патологии периферических нервов при СД. Поскольку АЛК является естественным липофильным антиоксидантом, основным механизмом ее действия считают уменьшение окислительного стресса [18]. Имеются исследования, подтверждающие эффективность АЛК при ее внутривенном использовании у больных с ДПН [5, 6, 26], однако возможности таблетированной формы препарата исследованы еще недостаточно, особенно у детей и подростков.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности применения таблетированных форм α -липоевой кислоты и витаминов группы В (бенфотиамин и пиридоксин) у детей и подростков с субклинической и легкой ДПН.

Объем и методы исследования

В исследование был включен 51 больной в возрасте от 8 до 18 лет (23 мальчика и 28 девочек). Критериями включения в группу служили наличие у больных доклинической или легкой симптомной формы ДПН (стадии 1А, 1Б, 2А по [9]). Обследование и лечение больных проводилось амбулаторно и в условиях стационара на базе детского эндокринологического отделения ЦКБ МПС РФ.

Больные 1-й группы получали АЛК (препарат «Тиоктазид» PLIVA, произведено в Германии) по 600 мг в таблетках 1 раз в сутки утром за 30 мин. до завтрака в течение 8 нед. (10 мальчиков и 13 девочек, возраст больных $14,9 \pm 0,7$ лет, длительность диабета $7,3 \pm 0,7$ лет, уровень HbA_{1c} – $11,4\% \pm 0,53$).

Больные 2-й группы получали витамины группы В – препарат «Мильгамма драже 100». Верваг Фарма ГмБХ, содержащий бенфотиамин и пиридоксин по 100 мг в одном драже. Препарат назначали по 1 драже 3 раза в сутки во время еды в течение 6 нед. В группу вошли 13 мальчиков и 15 девочек (возраст больных $14,9 \pm 0,65$ лет, длительность диабета $6,9 \pm 0,65$ лет, уровень HbA_{1c} – $11,1\% \pm 0,6$).

Неврологическое и электромиографическое (ЭМГ) обследо-

вание, а также исследование углеводного обмена больных проводили до начала лечения и по завершении приема препаратов. Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии и контролировали уровень гликемии индивидуальными средствами самоконтроля.

Неврологический осмотр включал оценку субъективных симптомов: исследование вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности на большом пальце стопы; ахиллова и коленного рефлексов, силы мышц стоп. Для количественной оценки субъективных ощущений использовали шкалу TSS (Total Symptom Score), для количественной оценки объективных признаков ДПН – шкалу NIS/LL (Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs). Суммарная оценка проявления ДПН выражена в баллах [5, 6].

Тактильную чувствительность исследовали при помощи 10-граммового монофиламента (Thio-Feel), болевую чувствительность – с помощью иглы, температурную чувствительность – с помощью прибора (Thio-Therm); вибрационную чувствительность – с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц. Рефлексы ахилловы и коленные исследовали с помощью неврологического молоточка.

Стимуляционную электромиографию проводили на отечественном нейроэлектромиографе фирмы МБН. Сенсорное проведение изучали при стимуляции икроножного нерва (n.suralis dextr.) на основании параметров потенциала действия (ПД) и скорости распространения возбуждения (СРВ). Оценка функционального состояния двигательного нерва осуществляли при исследовании амплитуды М-ответа, СРВ и резидуальной латентности (РЛ) на малоберцовом нерве (n.peroneus dextr.).

В работе была использована классификация ДПН по стадиям тяжести Р. Dyck и Р. Thomas [6]. Данная классификация предполагает 5 стадий в развитии ДПН. Стадия 0 регистрируется в случае отсутствия характерных жалоб, неврологических симптомов и изменений при ЭМГ-исследовании 2 периферических нервов. Стадия 1 (доклиническая) подразделяется на 2 подстадии: 1А регистрируется в случае отсутствия неврологических признаков и наличия 2 любых измененных параметров ЭМГ; стадия 1Б включает сочетание не менее 2 объективных неврологических проявлений ДПН при отсутствии субъективных жалоб. Стадия 2 (клиническая) также подразделяется на 2 подстадии: 2А – умеренная симптомная ДПН, включает чувствительные, двигательные, автономные нарушения в сочетании с характерными жалобами при отсутствии признаков слабости сгибателей стопы; стадия 2Б – выраженная симптомная ДПН, включает перечисленные проявления в сочетании с признаками слабости сгибателей стопы (пациент не может стоять на пятках); стадия 3 – нейропатия с нарушением трудоспособности.

Статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с помощью стандартного пакета статистических программ. Досто-

верность различий определялась с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

До начала лечения в группах больных преобладали жалобы на умеренные, эпизодические боли в ногах после физической нагрузки и в ночное время (28 больных), реже – на парестезии (9 больных) и крайне редко на онемение и жжение (5 больных). Объективные признаки ДПН включали снижение ахилловых и коленных рефлексов (36 больных), снижение болевой и температурной чувствительности (42 больных), реже – вибрационной (11 больных). Нарушений тактильной чувствительности не отмечено. При стимуляционной ЭМГ чаще выявлялось снижение амплитуды М-ответа (у 36 больных) и реже – скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности (РЛ) при исследовании n.peroneus (у 16 больных). Изменения СРВ и потенциала действия (ПД) при стимуляции n.suralis наблюдались наиболее редко (13 больных). Индивидуальная переносимость обоих препаратов была хорошей. Случаев аллергических реакций и других побочных эффектов на фоне приема лекарств не зарегистрировано.

В ходе лечения обоими препаратами значительных изменений суточной дозы инсулина, получаемой больными, и частоты гипогликемических состояний не произошло. Контроль гликированного гемоглобина в группе больных, получавших АЛК, показал тенденцию к улучшению после 8 нед. лечения ($11,4 \pm 0,53$ до лечения, $10,6 \pm 0,46$ после лечения), однако различия оказались статистически недостоверными.

Лечение тиоктацидом и мильгаммой сопровождалось улучшением состояния больных (см. таблицу), причем это относилось не только к субъективным проявлениям ДПН, но и к неврологической симптоматике до начала терапии.

На фоне приема препаратов отмечено достоверное уменьшение числа пациентов, предъявляющих жалобы на боли в ногах, и полный регресс других субъективных проявлений. Отмечено значительное улучшение всех видов чувствительности, при этом вибрационная чувствительность нормализовалась у 100% пациентов. Существенная положительная динамика на фоне лечения отмечена со стороны ахилловых и коленных рефлексов, различия оказались высоко достоверными. Средний балл субъективных проявлений (TSS) и объективных неврологических симптомов (NIS/LL) в динамике достоверно снизился.

Электромиографические показатели функции мо-

Динамика проявлений ДПН на фоне лечения тиоктацидом и мильгаммой

Жалобы, балл	Тиоктацид (n=23)		Мильгамма (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боли	9	2 *	19	1 ***
Парестезии	3	0	6	0 *
Чувствительность				
болевая	16	1 ***	6	0 *
вибрационная	7	0 **	4	0
температурная	13	3 *	13	1 **
Рефлексы ахилловы	26	6 ***	14	1 ***
Рефлексы коленные	44	23 *	10	4
TSS	0,7 ± 0,25	0,1 ± 0,06 *	1,1 ± 0,15	0,1 ± 0,05 ***
NIS/LL	4,6 ± 0,68	1,4 ± 0,4 ***	1,6 ± 0,38	0,2 ± 0,09 ***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

торного и чувствительного нервов рассматривались в общих группах больных и в подгруппах с исходно измененными параметрами. Показатели функции n.peroneus в общей группе больных, получавших АЛК, имели положительную динамику. Отмечена тенденция к увеличению СРВ ($43,2 \pm 0,89$ против $44,7 \pm 0,98$ м/с) и снижению РЛ ($2,6 \pm 0,14$ против $2,3 \pm 0,1$ м/с). В подгруппе с измененными параметрами зарегистрировано достоверное уменьшение РЛ ($3,5 \pm 0,17$ против $2,4 \pm 0,13$ м/с, n=6, p<0,001) по сравнению исходными данными. При лечении бенфотиамином и пиридоксином в общей группе больных отмечены достоверное увеличение амплитуды М-ответа ($2,9 \pm 0,21$ мВ против $4,5 \pm 0,25$ мВ, p<0,001) и тенденция к снижению РЛ ($2,4 \pm 0,13$ м/с против $2,2 \pm 0,11$ м/с). В подгруппе с измененными параметрами тенденция сохранилась, однако суммарная СРВ несколько снизилась, оставаясь в пределах нормальных значений.

На n.suralis в общей группе больных, получавших тиоктацид, сохранилась тенденция к повышению СРВ ($44,6 \pm 1,4$ м/с против $47,7 \pm 1,08$ м/с). При раздельном подсчете отмечено достоверное увеличение СРВ в подгруппе с исходным ее снижением ($37,0 \pm 1,58$ м/с против $48,5 \pm 2,69$ м/с, n=6, p<0,001). В общей группе больных, получавших мильгамму, СРВ также имела положительную динамику ($47,9 \pm 1,31$ м/с против $49,0 \pm 1,04$ м/с). Существенных изменений со стороны ПД не отмечено.

Таким образом, на фоне лечения АЛК и комбинацией витаминов группы В у детей и подростков с субклиническими и легкой формами ДПН отмечено существенное улучшение клинических проявлений полинейропатии и положительная динамика некоторых параметров ЭМГ, свидетельствующих об улучшении функционального состояния периферических нервов.

Обсуждение

У детей и подростков, страдающих СД, редко

возникают клинически выраженные проявления ДПН, однако ее субклинические формы выявляются у большого числа пациентов. Так, нарушения температурной чувствительности выявлены у 16% больных детей, нарушения вариативности сердечного ритма – у 15-31%, а изменения ЭМГ у 32-51% [12, 13, 16, 17]. Считают, что прежде всего при СД начинают страдать более тонкие волокна [24], что подтверждается и в данном исследовании. Болевая и температурная чувствительность, отражающая состояние более тонких волокон, у обследованных нами больных нарушалась чаще, чем вибрационная, связанная с толстыми волокнами. При повторных исследованиях у детей через различные периоды времени выявлено нарастание нарушений функции как соматических, так и вегетативных нервов [8, 10]. Вероятно, у детей и подростков имеется такой же риск развития осложнений и смертности, обусловленный ДПН, как и у взрослых больных СД, что делает чрезвычайно важной разработку методов эффективного лечения ДПН в этой возрастной группе.

В последние годы достигнуты большие успехи в изучении патогенеза поражения периферических нервов при СД и разработке различных методов лечения ДПН [7], однако основные исследования по изучению эффективности препаратов, предлагаемых для лечения, проводились у взрослых лиц с выраженными проявлениями ДПН. Вместе с тем при лечении детей и подростков необходимо учитывать целый ряд факторов: возрастные особенности, преимущественно легкие формы ДПН, удобство в использовании препарата, сочетающееся с его эффективностью и доступностью по цене. Особо следует отметить нежелательность применения инъекционных методов введения препаратов (внутривенно, внутримышечно). В этой связи крайне важна разработка эффективного метода лечения ДПН таблетированными формами препаратов.

Возможность использования таблетированных препаратов витаминов группы В для лечения детей и подростков с ДПН появилась после создания так

называемых аллотиаминов — жирорастворимой формы витамина В₁ [11]. Витамины В₁ и В₆ играют важную роль в обеспечении энергией аксонального транспорта, синтеза транспортных протеинов, регенерации нерва. В последние годы было показано, что бенфотиамин уменьшает формирование некоторых типов AGEs (Advanced Glucation End Products), играющих важную роль как в нарушении функции аксона и мембраны нерва, так и в развитии феномена окислительного стресса за счет продукции свободных радикалов [22]. В ряде клинических исследований, выполненных по программе GCP (Good Clinical Practice), показано, что при лечении витаминами группы В уменьшаются клинические проявления ДПН и функция периферических нервов по данным ЭМГ обследования при отсутствии значительных побочных эффектов, кроме нескольких случаев аллергических реакций [14, 21]. Все эти исследования проведены у взрослых пациентов с выраженными проявлениями ДПН. Вопрос о применении таблетированной формы витаминов группы В на субклинических стадиях ДПН, а также у детей и подростков оставался открытым. Полученные нами данные показали высокую эффективность миллиграммы драже у детей и подростков с субклиническими и легкими формами нейропатии. Мы не проводили сопоставления эффективности жирорастворимого бенфотиамина и водорастворимых форм препаратов в своей работе, так как ранее неоднократно было показано, что бенфотиамин имеет более высокую биодоступность, дольше сохраняет высокую концентрацию в плазме и клинически значительно эффективнее водорастворимых аналогов [15]. Обсуждая вопрос о длительности применения миллиграммы при лечении ДПН у детей и подростков, следует обратить внимание на то, что даже короткие курсы приема препарата (3-6 нед.) уменьшали проявления ДПН [14, 21]. Более продолжительное лечение миллиграммой (до 3 мес.) проводилось с использованием меньших доз препарата [14]. Тем не менее, известно, что длительный прием больших доз пиридоксина может вызывать поражение периферических нервов [20], поэтому, по нашему мнению, наиболее приемлемым для детей является курс лечения от 3 до 6 нед. в оптимальной дозировке, затем следует делать перерыв в лечении.

Роль свободнорадикального окисления с формированием феномена окислительного стресса в развитии ДПН и других осложнений СД не вызывает сомнения [19]. В связи с этим одним из наиболее широко применяемых препаратов в лечении ДПН является АЛК — мощный естественный антиоксидант. Значительный опыт применения АЛК (препарат Тиоктацид), в том числе в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, свидетельствует о высокой эффективности данного средства для

внутривенного введения при клинически выраженной ДПН, но результаты исследований по применению таблетированной формы данного препарата не столь однозначны [26]. Однако недавние длительные исследования показали клиническую эффективность перорального применения АЛК. В исследовании ALADIN II показано, что прием таблеток АЛК в течение 2 лет в дозе 600 и 1200 мг достоверно улучшал ЭМГ характеристики двигательного и чувствительного нервов (n. tibialis, n. suralis) у больных с 1 и 2 типами СД. Исследование ALADIN III, проведенное у больных с СД 2 типа, показало, что прием таблеток АЛК в дозе 1800 мг в сутки в течение 6 мес. существенно уменьшал симптомы ДПН [26]. Исследование DEKAN убедительно продемонстрировало, что пероральная терапия АЛК (800 мг в сутки на протяжении 4 мес) оказывает положительное воздействие при автономной кардиальной диабетической нейропатии. Кроме того, в этом исследовании впервые было показано значимое улучшение электрофизиологического параметра.

Несмотря на положительный опыт применения АЛК в таблетках у больных с клинически выраженной нейропатией, эффективность препарата при легких и субклинических стадиях ДПН у пациентов с СД 1 типа практически не изучена. По данным нашего исследования, прием таблеток в дозе 600 мг в сутки (из расчета 10-15 мг/кг веса) в течение 8 нед. у детей и подростков с СД 1 типа привел к достоверному регрессу как неприятных ощущений, связанных с ДПН, так и к уменьшению ее клинических симптомов. Возможно, хороший эффект АЛК при относительно небольшой продолжительности лечения связан с тем, что терапия применялась при минимальных проявлениях ДПН.

Современный уровень оценки эффективности лекарственных препаратов при ДПН требует обязательного контроля ЭМГ. Динамическое исследование амплитуды мышц и нервов. СРВ позволяет в процессе лечения оценить возможности регенерации структур периферического нерва, процессы ремиелинизации или улучшения функции нервных мембран, обеспечивающих проведение возбуждения [1]. У взрослых больных СД 2 типа неоднократно было показано, что лечение витаминами группы В и АЛК улучшает функцию соматических нервов [21,26]. В нашем исследовании отмечено достоверное снижение РЛ на двигательном нерве и повышение СРВ на чувствительном нерве в подгруппах больных с исходно измененными параметрами. При лечении витаминами зарегистрировано достоверное повышение амплитуды М-ответа как в общей группе больных, так и в подгруппе с исходно измененными параметрами. Столь скромные, хотя и несомненные, позитивные изменения параметров ЭМГ, полученные в данной работе, по сравнению с иссле-

дованиями во взрослой популяции больных с ДПН могут определяться несколькими причинами. Известно, что существует корреляция между клинической выраженностью ДПН и ЭМГ-показателями функции соматических нервов [23]. В связи с этим трудно ожидать, что у больных с доклинической и легкой формой ДПН изменения ЭМГ были бы выявлены у каждого пациента. В нашем исследовании изменения на ЭМГ в основном проявлялись снижением амплитуды М-ответа на моторном нерве (14 пациентов в группе больных, получавших АЛК, и 22 больных в группе, получавших витаминотерапию). Более грубые изменения в виде снижения СРВ и РЛ отмечены только у небольшого количества пациентов (9 в 1-й и 7 во 2-й группах). Снижение ПД и СРВ при исследовании чувствительного нерва были выявлены у еще меньшего числа больных (7 в 1-ой и 6 во 2-ой группах). Поэтому, поскольку показатели ЭМГ не были основным критерием включения больного в исследование, возможно только небольшая выборка пациентов с нарушением СРВ, РЛ по

двигательным нервам и СРВ, ПД по чувствительным нервам не позволили получить достоверного улучшения большинства показателей ЭМГ. Кроме того, необходимо учитывать, что СРВ по двигательным и чувствительным нервам отражает проведение возбуждения по толстым быстро проводящим волокнам [24], а в нашем исследовании как основная симптоматика, так и регресс симптомов были связаны с патологией тонких волокон.

В заключение следует подчеркнуть, что уменьшение субъективных симптомов и регресс объективных проявлений нейропатии (нарушения чувствительности и рефлексов), а также улучшение отдельных характеристик ЭМГ свидетельствуют о возможности восстановления нарушенных функций периферических нервов на ранних стадиях ДПН у детей и подростков. Полученные данные позволяют считать целесообразным проведение курсов лечения АЛК и бенфотиамином с пиридоксином в таблетированной форме на самых ранних стадиях ДПН в этой возрастной категории больных.

Литература

1. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. -Л.-1990.
2. Диагностика, лечение и профилактика диабетических осложнений у детей и подростков. / Под редакцией И.И. Дедова. - М. - 1997.
3. Заболевания периферической нервной системы. / Под редакцией А.К. Эсбери, Р.У. Джиллианта. - М.- 1987.
4. Касаткина Э.П., Гурьева И.В., Долль С.Э. // Тезисы докладов 1 Всероссийского диабетологического конгресса - М. 1998. - С. 153.
5. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. // Журнал неврология и психиатрия. -1999.- Т.99. - №6. - С.18-22.
6. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринев А.Н., Яхно Н.Н.// Неврологический журнал. - 2000. - №5.- С. 14-19.
7. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринев А.Н. и соавт. // Русский медицинский журнал. - 2001.- Т.9.- № 7-8. - С.314-317.
8. Duck S. C., Wei F., Parke J. et al.// Diabetes Care - 1991.- Vol.14. - P.292- 386.
9. Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J., O'Brien P.C.// Neurology.- 1997.- Vol.49. - P.229- 239.
10. Eng G.D., Hung W., August G.P. et al.// Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1979.- Vol.57. - P.1- 5.
11. Fujiwara M.// J. Biochem. -1954.- Vol.41. - P.273- 278.
12. Garmstorp I., Shelburne S.A., Engleson G., et al.// Diabetes. -1966.- Vol.15. - P.411- 418.
13. Heimans J.J., Bertelsmann F.W., de Beaufort C.E. et al.// Diabetic Med. -1987.- Vol.4. - P.251- 253.
14. Ledermann H., Wiedy K.D.// Therapieworche. -1989.- Bd.39. - S.1445-1449.
15. Loew D.// Clin. Pharmacol. Therap. Inter. -1996.- Vol.34. - № 2.- P.47- 50.
16. Ludvigsson J., Johannesson G., Heding et al.// Asta Paediatr. Scan. - 1979.- Vol.68. - P.739- 743.
17. Mitchell E.A., Wealthall S.R., Elliot R.B. // Aust. Paediatr. J. -1983.- Vol.19. - P.175- 177.
18. Parker L., Witt E.H., Tritschler H.J.// Free Radic. Biol, Med. -1995.- Vol.19. - P.227- 250.
19. Rosen P., Nawroth P.P., King G. et al.// Diabetes Metab. Res. Rev. - 2001.- Vol.17. - P.189- 212.
20. Schaumburg H., Kaplan J., Rasmus S. et al.// Annals of Neurology. - 1982.- Vol.12. - P.107.
21. Stracke H., Lindermann A., Federlin K.// Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. -1996.- Vol.104. - P.311-316.
22. Stracke H., Hammes H.P., Werkmann D. et al.// Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. -2001.- Vol.109. - P.330-336.
23. Valk G.D., Nauta J.J.P., Strijers P.L.M. et al.// Diabetic Medicine./ - 1992.- Vol.9. - P.717-721.
24. Vinic A.L., Park T.S., Stansberry K.B. et al.// Diabetic neuropathies./ Diabetologia. -2000.- Vol.43. - P.957-973.
25. Eoung R.J., Ewing D.J., Clarke B.F.// Diabetes. -1983.- Vol.32. - P.142-147.
26. Zyegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.// Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. -1999.- Vol.107. - P.421-430.