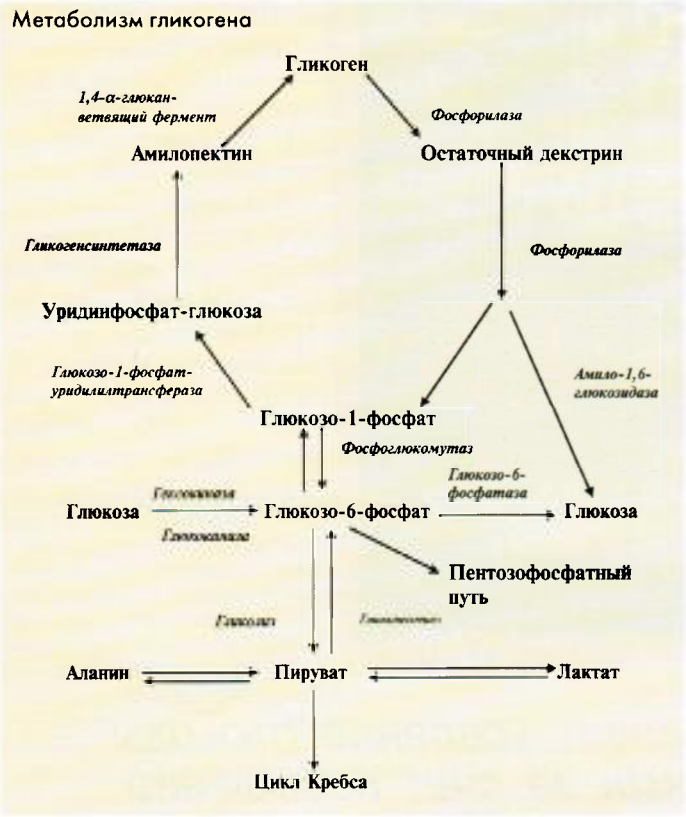
Гликогеновая болезнь и сахарный диабет типа 1

Е.В. Титович, Л.Н. Щербачева

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Гликогенозы – нарушения, вызванные мутациями структурных или регуляторных генов, ответственных за синтез и активность различных ферментов обмена гликогена, приводят к его аномальному накоплению и/или изменению его структуры, особенно в печени и мышцах. В норме синтез и распад гликогена происходит в печени и мышцах (см. схему).



Описано несколько сотен случаев этого заболевания; в отечественной литературе описано около 40 случаев гликогеновой болезни (ГБ). Распространенность болезни составляет 1:40 000 новорожденных [4, 3].

Клиническая картина ГБ разнообразна. Выделяют три основные формы: печеночную, мышечную, генерализованную. *Печеночная форма* характеризуется увеличением живота, гепатомегалией, приступами гипогликемий, метаболическими нарушениями (ацидоз, кетонемия), изменением жирового обмена (увеличение уровней НЭЖК, холестерина, триглицеридов). Признаки заболевания проявляются в основном с 1-го года жизни. *Мышечная форма* чаще выявляется в возрасте 7-10 лет. Появляются утомляемость, малоподвижность, боли в мышцах при физических нагрузках. С возрастом мышечная слабость прогрессирует, возможны сердцебиение, одышка. Прогноз заболевания благоприятный. *Генерализованная форма* характеризуется тем, что практически во всех органах и тканях накапливается значительное количество гликогена, развивается поражение сердца. Прогноз неблагоприятный.

Общепринятая номенклатура гликогенозов пока не разработана. В мировой практике используется классификация, построенная по хронологическому принципу: типы гликогенозов обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Некоторые типы гликогенозов (О, I, III, VI, IX) сопровождаются различной степенью выраженности симптомов гипогликемии голодания (см. таблицу). Приведем краткую клиническую картину наиболее распространенных типов гликогенозов [4].

I тип. Эта болезнь описана впервые Гирке в 1929 г., однако ферментный дефект был установлен Кори только в 1952 г. Болезнь Гирке встречается у 1 из 200 000 новорожденных. Нарушается одна из главных функций печени – поддержание гомеостаза глюкозы крови. Нарушены процессы гликогенолиза, глюконеогенеза. Накопление гликогена в гепатоцитах происходит за счет большого количества глюкозо-6-фосфата. Несмотря на повышенное количество гликогена в печени, структура его остается нормальной.

Иногда гипогликемии возникают в первые недели жизни. Однако в большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно, так как грудной ребенок получает достаточное количество глюкозы. Болезнь диагностируется в 8-9 мес., когда у ребенка обнаруживают увеличение живота и гепатомегалию. Иногда возникает одышка, вызванная гипогликемией и лактатацидозом. Когда интервалы между кормлениями увеличиваются, симптомы гипогликемий начинают появляются по утрам. Тяжесть гипогликемии увеличивается, что приводит к системным метаболическим нарушениям. При отсутствии лечения изменяется внешность ребенка: характерным является гипотрофия мышц и скелета, задержка физического развития, отложение жира по кушингоидному типу. Характерны носовые кровотечения, вызванные нарушениями адгезии и агрегации тромбоцитов за счет метаболических нарушений. Происходит увеличение размера почек без выраженных нарушений их функций. В тяжелых случаях может развиться тубулопатия с глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией. У взрослых возможно поражение почек с протеинурией, повышением АД и падением клиренса креатинина, обусловленное гломерулосклерозом. С возрастом тяжесть гипогликемии уменьшается. Скорость продукции глюкозы возрастает за счет активности амило-1.6-глюкозидазы в печени и мышцах.

Типы гликогенезов				
Тип	Неактивный фермент	Тип наследования	Органы, ткани, в которых найден дефект фермента	Структура гликогена, его содержание
0	Гликогенсинтетаза	Аутосомно-рецессивное	Печень	Нормальная Пониженное
I (болезнь Гирке)	Тип Ia -глюкозо-6-фосфатаза, тип Ib – глюкозо-6-фосфатаза-транслоказа	Аутосомно-рецессивное	Печень, почки, слизистая тонкого кишечника	Нормальная Повышенное
II (болезнь Помпе)	Лизосомальная α-D-глюкозидаза	Аутосомно-рецессивное	Печень, почки, мышцы, лейкоциты, нервная ткань, фибробласты	Нормальная Повышенное
III (болезнь Форбса, Кори)	Амило-1,6-глюкозидаза	Аутосомно-рецессивное	Печень, мышцы, лейкоциты, эритроциты, фибробласты	Короткие боковые цепи Повышенное
IV (болезнь Андерсена)	1,4-α-глюканветвящий фермент	Аутосомно-рецессивное	Печень, мышцы, лейкоциты, эритроциты, фибробласты	Удлиненные боковые цепи Нормальное
V (болезнь Мак-Ардля)	Фосфорилаза в мышцах	Аутосомно-рецессивное	Мышцы	Нормальная Умеренное
VI (болезнь Герса)	Фосфорилаза в печени	Аутосомно-рецессивное	Печень, эритроциты, лейкоциты	Нормальное Повышенное
VII (болезнь Таруи)	Мышечная фосфофруктокиназа	Аутосомно-рецессивное	Мышцы, эритроциты, лейкоциты, фибробласты	Нормальное Повышенное
IXa	Киназа фосфорилазы	Аутосомно-рецессивное	Печень, мышцы, эритроциты, лейкоциты	Нормальное Повышенное
IXb	Альфа-субъединица киназы фосфорилазы	Сцепленное с полом	Печень, эритроциты, лейкоциты, фибробласты	Нормальное Повышенное

II тип. Болезнь впервые описана в 1932 г. Помпе. Характеризуется наследственным дефектом кислой α-1,4-глюкозидазы (мальтазы). Кислая мальтаза локализуется в лизосомах и осуществляет гидролиз гликогена и других олигосахаридов до свободной глюкозы. Гликоген накапливается в лизосомах и цитоплазме миокарда, скелетных мышцах и печени. Замещение миофибрил в сердце гликогеном приводит к увеличению его массы и размеров и снижению сократимости. В зависимости от времени появления симптоматики выделяют инфантильную, юношескую и взрослую формы. Заболевание развивается во внутриутробном периоде и возможна гибель плода из-за сердечной недостаточности. Иногда болезнь манифестирует в возрасте 2-7 мес. с кардиомегалией и сердечной недостаточностью. При юношеской форме кардиомегалия может выявляться случайно при обследовании по поводу мышечной слабости, а сердечная недостаточность носит латентный характер. Иногда развивается симптоматика легочной гипертензии с правожелудочковой недостаточностью. Диагностическим тестом является сниженное количество мальтазы в биоптатах печени, лейкоцитах и фибробластах из культуры клеток кожи. Возможна пренатальная диагностика: в амниотической жидкости определяется активность фермента.

III тип. Причина заболевания – дефект амило-1.6-глюкозидазы. Поскольку боковые цепи гликогена полностью не отщепляются, главные цепи оказываются недоступными для фосфорилазы. В результате продукция глюкозы резко снижается, в печени накапливается аномальный гликоген – декстрин. Нарушение распада гликогена включает компенсаторные механизмы: усиливается распад белков (часть аминокислот идет на образование глюкозы, часть – для образования кетоновых тел). Происходит распад жиров натощак, вызванный гипогликемией, что способствует образованию ацетона и избытку кетоновых тел. Продукция глюкозы нарушена не полностью, поскольку она образуется под действием фосфорилазы из боковых цепей гликогена, а также в результате глюконеогенеза. Клиническая картина не отличается от 1 типа ГБ. Дети способны переносить более длительное голодание и гипогликемии у них не такие тяжелые. При длительном голодании отмечается выраженная кетонемия. Уровни лактата и мочевой кислоты в плазме нормальные, так как гликолиз в печени не усилен, а глюконеогенез не нарушен. У 70% больных отмечается мышечная слабость, обусловленная накоплением декстрина в мышцах. Также возможна кардиопатия, вызванная накоплением остаточного декстрина. С возрастом проявления болезни исчезают, но у части больных прогрессирует миопатия. Возможно развитие тяжелой миопатии и кардиомиопатии к 20-40 годам.

V тип. Характеризуется дефицитом фосфорилазы в мышцах. Гликоген накапливается в мышцах. Поражение сердца протекает латентно. Прогноз благоприятный.

VI, IX типы – гликогенозы, обусловленные дефектами системы фосфорилазы, которая отщепляет остатки глюкозы от концов боковых цепей гликогена. Количество глюкозы, образующееся таким путем, составляет 92% от общего количества глюкозы. При этих гликогенозах содержание гликогена в печени повышено, но

его структура нормальная. **VI тип** – дефект фосфорилазы в печени, лейкоцитах, эритроцитах. **IXa тип** – дефект киназы фосфорилазы в печени и мышцах. **IXb тип** – дефект α-субъединицы киназы фосфорилазы в печени, эритроцитах, лейкоцитах. В мышцах и миокарде активность фермента нормальная. Гипогликемии у больных возникают только при длительном голодании. Кетонемия натощак менее выражена, чем при гликогенозе типа III. Первые и наиболее характерные проявления заболевания – гепатомегалия и увеличение живота. С возрастом клинические и биохимические нарушения постепенно исчезают. Для диагностики этих заболеваний необходимо определять активность киназы фосфорилазы в эритроцитах и лекойцитах.

Общий принцип лечения всех типов гликогенозов печени – дробное питание, направленное на поддержание нормогликемии [2]. Из рациона исключают продукты, содержащие фруктозу, галактозу, другие сахара, которые усиливают образование эндогенного лактата, пищевой сахар, сорбит, лактозу, мед, свежие и сушеные фрукты, кондитерские изделия, соки, большинство овощей. Разрешается употребление зеленых яблок, лимонов, которые содержат следы фруктозы, капусты, шпината, лука-порея. Разрешается употребление сладких продуктов, приготовленных на глюкозе. Легкорастворимые углеводы назначают в виде глюкозы, доля которой от общего количества углеводов составляет 5-20% в зависимости от ее уровня в крови. В 24 ч рекомендовано употребление кукурузного крахмала из расчета 1,5-2,0 г/кг для поддержания ночной нормогликемии.

Проводится лекарственная гепатопротекторная и липотропная терапия. В условиях стационара – курс внутривенного капельного введения эссенциале в 200 мл 5% раствора глюкозы в сочетании с пероральным приемом эссенциале в возрастных дозировках в течение месяца. В поликлинических условиях проводится мембраностабилизирующая терапия (эссенциале, карсил) повторными курсами в течение 1-2 мес. 2 раза в год. Систематически, длительно (6-8 мес.) проводится желчегонная терапия курсами по 2 нед. в месяц.

По данным литературы, сочетание ГБ с сахарным диабетом (СД) встречается крайне редко. Впервые на связь между болезнью депонирования гликогена (болезнью Гирке) и СД еще до описания болезни Гирке в 1921 г. обратили внимание Parnas и Wagner.

Они наблюдали грудного ребенка, у которого отмечались гепатомегалия, частая ацетонурия и гипогликемия. У больного позже развился СД. В дальнейшем ряд авторов нашли связь между СД и болезнью Гирке. Так, Sundal установил частое совпадение этих болезней и обратил внимание на то, что в семьях, в которых встречается диабет, встречается и гликогеноз. Hetenyi описал случай, где у больного последовательно развились диабет, гликогеноз и ксантоматозный билиарный цирроз [1].

В современной литературе мы нашли описание только одного случая сочетания ГБ с СД типа 1 у мужчины в возрасте 47 лет [5]. ГБ III типа была выявлена в возрасте 18 лет, нарушений углеводного обмена не отмечалось. С возрастом печеночная дисфункция и мышечная атрофия прогрессировали и в возрасте 45 лет у него развился СД типа 1.

Приводим собственное наблюдение.

Больной Г., 15 лет, поступил в отделение с жалобами на слабость, полиурию, жажду, повышение гликемии до 22 ммоль/л, кетонурию.

Матери 46 лет, отцу 47 лет, сестре 22 года, здоровы. Семейный анамнез по диабету не отягощен. Больной от второй беременности, протекавшей с токсикозом в I и II половине. Роды срочные на 40-й нед. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар – 8-9 баллов. Вес при рождении 3700 г, длина тела 50 см. До 2-недельного возраста отмечалась физиологическая желтуха. Психомоторное развитие без особенностей.

С месячного возраста у мальчика отмечалось увеличение живота. С 1 года 6 мес. по поводу увеличения печени, селезенки, а также периодически возникающих болей в животе больной находился под наблюдением гастроэнтеролога. Выявлено постоянное увеличение печеночных трансаминаз, кетонурия: АЛТ – 4,9 ммоль/л (норма до 0,8 ммоль/л), АСТ – 2,2 ммоль/л (норма до 0,5 ммоль/л), HBs-Ag – отрицательный. Уставлен диагноз: «Хронический агрессивный гепатит. Гликогеноз?» В дальнейшем стали отмечаться «утренние» судороги, купировавшиеся приемом сладкого чая. Однократно выявлена гликемия 2 ммоль/л. Периодически отмечались носовые кровотечения. В возрасте 2 лет после проведения адреналиновой пробы (гликемия: натощак – 4,7; через 30 мин – 4,7; через 60 мин – 2,6; через 90 мин – 2,3 ммоль/л) был установлен диагноз: «Гликогеновая болезнь; печеночная форма». (В норме адреналин активизирует фосфорилазную систему, усиливая распад гликогена и вызывая подъем уровня глюкозы выше исходного на 50-70% на 40-60 мин. При I типе нагрузка адреналином не приводит к гипергликемическому эффекту. При III типе – только через 3-4 ч после еды отмечается такой же, как в норме, подъем уровня глюкозы, что позволяет дифференцировать эту форму болезни от I типа.) При обследовании выявлено увеличение печени (выступает из-под края реберной дуги по левой среднеключичной линии на 11 см, по срединной линии – на 10 см), кетонурия, отставание в физическом развитии. Назначена диета с исключением фруктов (кроме яблок), овощей (кроме картофеля), пищевого сахара, легкоусвояемых углеводов. Дополнительно было назначено 50 г глюкозы и 20 г крахмала на ночь для исключения ночных гипогликемий. Кроме того, 1 раз в 6 мес. мальчик получал курс инъекций эссенциале и 5% растворов глюкозы. На фоне лечения гипогликемических состояний не отмечалось, к 6-8 годам нормализовались печеночные трансаминазы, к 10-12 годам исчезла кетонурия. Физическое развитие стало соответствовать возрасту к 10-летнему возрасту. Динамика размеров печени больного положительная: от +11 см в 2 года до 4,5 см в 12 лет.

Учитывая благоприятное течение заболевания, отсутствие других осложнений, стабилизацию процесса к 14-летнему возрасту, тип ГБ был определен как III или VI, имеющие наиболее хороший прогноз и полную компенсацию процесса во взрослом состоянии.

В 14 лет больной перенес краснуху. С августа 2000 г. стал нарушать диету, с конца декабря появились жажда, полиурия, сла-

бость. В январе 2001 г. гликемия натощак – 9,7 ммоль/л, через 3 ч после еды – 6,0 ммоль/л, ацетон +. Назначена строгая диета с исключением легкоусвояемых углеводов. В течение 5 дней гликемия нормализовалась. В марте 2001 г. после перенесенного гриппа вновь выявлена гипергликемия: 10,0 (натощак), в течение дня до 15,0-22,0 ммоль/л, резко положительная реакция на ацетон в моче. Больной направлен в ЭНЦ для обследования и лечения.

При осмотре: рост – 165,2 см (25-я перцентиль), вес – 39 кг (< 3-й перцентили). Тип телосложения астенический. Мальчик пониженного питания. Кожные покровы бледные, сухие, на плечах acne vulgaris. Диабетический румянец на щеках. Скелет без деформаций. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 84 уд/мин., АД 110/70 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой передней подмышечной линии на 3,5 см, по среднеключичной линии на 4,0 см, по срединной линии на 3,0 см, по левой парастернальной линии на 1,0 см. Край печени плотноэластичный, болезненный при пальпации. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена. Клинически эутиреоз. Половое развитие соответствует возрасту.

В общем анализе крови, мочи, анализе мочи по Нечипоренко патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: АЛТ – 28 Ед/л (норма 0 – 40 Ед/л), АСТ – 23 Ед/л (норма 4 – 38 Ед/л), общий билирубин – 19,5 нмоль/л (норма 0 – 20,4 нмоль/л), креатинин – 69 нмоль/л (норма 44 – 110 нмоль/л), общий холестерин – 5,19 ммоль/л (норма 3,30 – 5,20 ммоль/л), холестерин высокой плотности – 1,20 ммоль/л (норма 0,70 – 2,61 ммоль/л), холестерин низкой плотности – 3,55 ммоль/л (норма 0 – 3,90 ммоль/л), общий белок 79 г/л (норма 67 – 87 г/л), триглицериды – 0,96 ммоль/л (норма 0,45 – 1,86 ммоль/л), мочевина 5,7 ммоль/л (норма 1,7 – 7,5 ммоль/л), лактат 0,69 ммоль/л (норма 0,63 – 2,44 ммоль/л).

Маркеры гепатита: HBs Ag – отр, Anti-HBc – отр., Anti-HCV – отр.

HbA1 – 19,2% (норма до 7,8%), HbA1c – 16,6% (норма до 6,4%).

УЗИ органов брюшной полости и почек: размеры *печени* не увеличены; правая доля 13,6 см, левая доля 5,8 см. Структура однородная, повышенной эхогенности, без изменений. *Желчный пузырь* типично расположен. Ближе к шейке – неполный перегиб. Контуры ровные, четкие, конкрементов нет, стенки не утолщены. *Поджелудочная железа:* контуры с нечеткими контурами из-за метеоризма. Структура диффузно неоднородная, повышенной эхогенности. *Селезенка* нормальных размеров и структуры. *Почки* типично расположены, размеры соответствуют возрасту; структура диффузно неоднородная, повышенной эхогенности; чашечно-лоханочная система не расширена, уплотнена, конкрементов не выявлено; в правой почке визуализируется лоханка до 1,5 см. Заключение: эхопризнаки гепатомегалии, диффузные изменения почек.

Аутоантитела к β-клеткам (ICA) – отрицательные, аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA) 27,7 Ед/л (норма до 1 Ед/л).

С-пептид – 0,37 ммоль/л (норма 1,1-3,2 ммоль/л). Глюкозурия 32,5 г. В течение 4 дней сохранялась кетонурия. Консультация окулиста: патологии не выявлено.

Гликемия, ммоль/л

Время, ч	**9.00**	**14.00**	**18.00**	**21.00**	**3.00**	**6.00**
При поступлении	**28,4**	**24,5**	**20,0**	**12,6**	**17,6**	**12,2**

Учитывая наличие жажды, полиурии, снижение веса, слабости, высокой гликемии, глюкозурии, выраженной кетонурии (++++), положительных титров аутоантител (GADA), сниженного уровня С-пептида, диагностирован сахарный диабет типа 1. Назначено дробное введение инсулина короткого действия «Актрапид» в дозе – 21 Ед. Через 10 дней больной переведен на интенсифицированный режим инсулинотерапии в суточной дозе 43 Ед.

Обращает внимание распределение доз инсулина – максимальное в течение дня и минимальная доза на ночь – 2-4 Ед. У больного отмечалась тенденция к снижению гликемии в ночные часы (ночное голодание), что, возможно, связано с особенностями течения ГБ (распад гликогена в печени затруднен, но продукция глюкозы нарушена не полностью, поскольку она образуется под действием фосфорилазы из боковых цепей гликогена, а также глюконеогенеза, что и не приводит к развитию ночных гипогликемий).

Мальчик был выписан из отделения через 1 мес. на суточной дозе инсулина 47 – 51 Ед, в субкомпенсированном состоянии с колебаниями гликемии от 5,9 до 14 ммоль/л в течение дня.

На повторное обследование больной поступил через 6 мес. с жалобами на нестабильные показатели гликемии, утомляемость, на периодически отмечаемую жажду. В течение прошедшего времени отмечались постоянные гипогликемии в течение дня (гликемия определялась визуально – полоски «Betachek»). В связи с низкими показателями гликемии в утренние часы и в течение дня больной самостоятельно снизил дозу инсулина до 13 Ед в сутки, отменил инъекции продленного инсулина перед сном. В связи с частыми гипогликемиями пациент постоянно принимал легкоусвояемые углеводы, что приводило к гипергликемии и дополнительному «подколу короткого инсулина» (одномоментно пациент подкалывал до 10-12 Ед). Компенсации углеводного обмена достичь не удалось, больной поступил для контрольного обследования в детское отделение ЭНЦ РАМН. За две недели до госпитализации у мальчика отмечалось носовое кровотечение, что связывалось с обострением ГБ, а также периодически отмечались боли в правом подреберье.

Суточная доза инсулина при поступлении – 13-15 Ед. Перед завтраком: Хумулин Р – 3 Ед, Хумулин Н – 6 Ед, перед обедом – Хумулин Р – 2-3 Ед, перед ужином Хумулин Р – 2-3 Ед.

За 6 мес. мальчик прибавил 3,5 кг. Состояние внутренних органов без существенной динамики. Размеры печени остались прежними. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой передней подмышечной линии на 3,5 см, по среднеключичной линии на 4,0 см, по срединной линии на 3,0 см, по левой парастернальной линии на 1,0 см. Край печени плотноэластичный, болезненный при пальпации.

HbA1 16,3%, HbA1c – 13,3%.

Данные УЗИ брюшной полости и почек без существенной динамики. В суточной моче МАУ составила в первой порции 56 мг/сут, во второй порции 4,5 мг/сут (норма до 30 мг/сут), что может быть связано как с особенностями течения ГБ (тубулопатии), так и с развитием ранних диабетических осложнений и требует дальнейшего наблюдения.

Гликемия при поступлении колебалась от 12-15,0 натощак, до 20,8 в течение дня и до 12,0 ммоль/л в ночные часы. Отмечалась кетонурия (++++). Пациенту была увеличена доза инсулина до 38 Ед, назначен подкол продленного инсулина на ночь – 2 Ед.

Компенсации углеводного обмена достичь не удавалось, вновь сохранялась удовлетворительная гликемия в ночные часы и высокая в течение дня. В связи с лабильным течением диабета назначен инсулин ультракороткого действия «Хумалог». На фоне терапии улучшились показатели гликемии. Но периодически в утренних анализах мочи отмечалась положительная реакция на ацетон, чаще соответствующий хорошим показателям гликемии, который мог образоваться за счет распада жиров, вызванного низкой гликемией, что возможно как при СД, так и при ГБ. Однократно отмечалось сильное носовое кровотечение, что указывало на одно из проявлений ГБ (нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов за счет метаболических изменений).

Больной был выписан на суточной дозе инсулина 52 Ед, гликемия при выписке колебалась от 6,2 натощак до 13,5 в течение дня и до 9,5 ммоль/л в ночные часы.

Таким образом, приведенный случай продемонстрировал редкое сочетание гликогеновой болезни и сахарного диабета типа 1 у ребенка 16 лет. Следует указать на большие сложности при ведении таких пациентов. Эти заболевания затрагивают одни и те же биохимические процессы распада гликогена, участвующие в метаболизме глюкозы. Возникает порочный круг при лечении этих больных, так как и введение инсулина и сама гликогеновая болезнь приводят к снижению гликемии.

В настоящее время для компенсации углеводного обмена таким пациентам рекомендуется использование **ингибитора** α-глюкозидазы для снижения постпрандиальной гликемии. По данным японских специалистов, такое лечение весьма успешно [5].

Литература

1. Гегеши Кишш, Барта. Л. «Сахарный диабет в детском возрасте». Будапешт. 1967. с. 178.
2. «Справочник педиатра».Под ред. Студеникина. М. 1994 г., с. 228.
3. Фанкони Г., Вальгрен А. «Руководство по детским болезням». М.1960., с.141.
4. N.Lavin «Эндокринология». Перевод с англ. М. 1999. с. 740-754.
5. Oki Y., Okubo M., Tanaka S., Nakanishi K., Kobayashi T., Murase T. // Diabet Med. 2000/ Nov., 17(11): P. 810-2.