

© Н.Ю.Крюкова, О.А.Дегтерева, В.А.Добронравов, 2002
УДК [616.379-008.64:616.61]:611.61-036.8

Н.Ю.Крюкова, О.А.Дегтерева, В.А.Добронравов

ОБЪЕМ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: АСПЕКТЫ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

N.Yu.Kryukova, O.A.Degtereva, V.A.Dobronravov

VOLUME OF THE KIDNEYS IN DIABETIC NEPHROPATHY: ASPECTS OF THE PROGNOSTIC VALUE

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследовали 176 пациентов с сахарным диабетом (СД) и диабетической нефропатией (ДН). СД 1 типа был у 74 больных, СД 2 типа – у 102. Сонографически определяли средний объем почек (ОП), паренхиматозный (ПИ) и медуло-паренхиматозный индексы (МПИ). Средние величины ОП у пациентов с сохранной азотовыделительной функцией и при хронической почечной недостаточности (ХПН) при любом типе СД практически не различаются ($p>0,05$), достоверно меньшие средние ОП обнаружены только у больных с выраженной ХПН (креатинин сыворотки крови (Cr) $>0,3$ ммоль/л) ($p<0,05$). У пациентов с СД 1 и 2 типа ($Cr \leq 0,18$ ммоль/л) отмечена прямая корреляционная связь между величиной ОП и суточной протеинуреей (СП) ($p<0,001$). Среди пациентов с СД 1 типа выявлена обратная зависимость между ОП и длительностью течения СД ($p=0,004$), которой не обнаружено у инсулиннезависимых больных.

В группе пациентов с СД 1 типа ПИ достоверно коррелировал с выраженностю СП ($p=0,005$), а МПИ – с длительностью СД ($p<0,05$). У больных с СД 2 типа ПИ прямо коррелировал с клиренсом креатинина (CCr) ($p=0,02$) и обратно – с возрастом больных ($p=0,002$).

Установлено, что функциональная выживаемость у пациентов с обоими типами СД и $OP \geq 160$ куб.см. достоверно ниже, чем у пациентов с меньшим ОП.

Линейный пошаговый регрессионный анализ показал, что среди таких показателей, как пол, возраст, СП, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), общий холестерин крови, выраженнаяность ретинопатии на сроки развития ХПН у больных с СД 1 типа и ДН независимо влияет только ОП ($\beta=-0,35$, $R^2=0,12$, $p=0,032$). У пациентов с СД 2 типа и ДН предикторами более быстрого развития ХПН были: возраст в момент установления диагноза диабета ($\beta=-0,44$, $p<0,0027$) и уровень диастолического АД ($\beta=-0,36$, $p=0,012$; (общая модель: $R^2=0,48$, $F=12,3$, $p<0,0001$).

Таким образом, увеличение ОП может быть квалифицировано как фактор, связанный с неблагоприятным прогнозом течения ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, объем почек, реномегалия.

ABSTRACT

An examination of 176 patients with diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DN) has revealed type 1 DM in 74 patients, type 2 DM in 102 patients. The average volume of the kidneys (VK), the parenchymal (PI) and medullo-parenchymal (MPI) indices were determined sonographically. The average VK in patients with the saved nitrogen-excretory function and chronic renal insufficiency (CRI) at any type of DM were practically similar ($p>0.05$). The reliably less average VK was found only in patients with clear CRI (blood serum creatinin (Cr) > 0.3 mmol/l) ($p<0.05$). In patients with 1 and 2 type DM ($Cr \leq 0.18$ mmol/l) there was a direct correlation between the value of VK and daily proteinuria (DP) ($p<0.001$). Patients with type 1 DM had inverse correlation between VK and duration of DM ($p=0.004$), which was not found in insulin-independent patients. In the group of type 1 DM PI had a reliable correlation with the degree of DP ($p=0.005$), and MPI - with the duration of DM ($p<0.05$). In patients with type 2 DM PI had direct correlation with Cr clearance (CrC) ($p=0.02$) and inverse correlation - with the age of the patients ($p=0.002$). The functional survival in patients with the both types of DM and $VK \geq 160$ cm³ was established to be reliably lower than in those with less VK. The linear progression analysis has shown that among such indices as gender, age, systolic and diastolic arterial pressure (AP) level, total blood cholesterol, degree of retinopathy only VK independently influences the time of development of CRI in patients with type 1 DM and DN ($\beta = -0.35$, $R^2 = 0.12$, $p=0.032$). In patients with type 2 DM and DN the predictors of the quicker development of CRI were age at the moment of diagnosing diabetes ($\beta = -0.44$, $p<0.0027$) and the level of diastolic AP ($\beta = -0.36$, $p=0.012$; (general model: $R^2=0.48$, $F=12,3$, $p<0.0001$). So, the increased VK may be considered as a factor associated with an unfavorable prognosis of DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, volume of the kidneys, renomegaly.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из основных причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН), в том

числе и терминальной ее стадии. Значительную долю пациентов, получающих заместительную почечную терапию составляют пациенты с сахарным диабетом (СД) [6,24,27]. Это определя-

ет актуальность изучения параметров, влияющих на течение ДН.

Увеличение размеров и объема почек (ОП) является характерным признаком ДН, что обусловлено типичными для этой патологии изменениями почечной ткани – гипертрофией клубочков [8,17], увеличением мезангия и интерстиция [12]. Развитие реномегалии по данным ряда авторов [6] возникает после продолжительности течения СД от 6 месяцев до 5 лет и сохраняется при умеренно выраженной почечной недостаточности. В ряде работ отмечена связь реномегалии с более высокими темпами прогрессирования ДН и с более выраженным ее клиническими проявлениями [2,7]. Однако работ, связанных с прогностической ролью величины ОП у больных с ДН, мало. Имеет ли увеличение ОП при ДН неблагоприятное прогностическое значение наряду с уже установленными факторами быстрого прогрессирования ДН [1,5,9,13]? Попытка выяснить ответ на этот вопрос явилась целью данного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 176 пациентов с ДН, из них СД 1 типа был у 74 человек (из них – 32 мужчины и 42 женщины) и СД 2 типа – у 102 (из них мужчины и женщины составили соответственно 32 и 70 человек). Из всех – у 6 пациентов с 1 типом СД и у 26 – со 2 типом наблюдалась микроальбуминурическая стадия заболевания, у остальных – протеинурическая стадия ДН. ХПН различной степени выраженности имели 43 пациента с СД 1 типа и 43 пациента с СД 2 типа. Средний возраст пациентов с 1 типом СД составил $37,9 \pm 1,4$ года, со 2 типом СД $61,2 \pm 1$ год, длительность СД 1 типа на момент исследования составила $18,9 \pm 0,8$ года, 2 типа – $15,2 \pm 0,8$ года. Среди пациентов с СД 2 типа 28 человек находилось на лечении инсулином, остальные получали пероральные противодиабетические препараты.

Регистрировали следующие клинические показатели: возраст, пол, длительность СД, суточную протеинурию (СП), уровень сывороточного креатинина (Сг), клиренс креатинина (ССг), средние за период наблюдения цифры АД, концентрацию общего холестерина сыворотки крови, выраженность ретинопатии. Последнюю оценивали в баллах: 0 – отсутствие изменений, 1 – непролиферативная стадия, 2 – препролиферативная стадия, 3 – пролиферативная стадия. Сонографически определяли размеры почек: длину, ширину и толщину в

стандартных проекциях, толщину почечной паренхимы, размер почечных пирамид (при их визуализации), с последующим определением по стандартным формулам: ОП, ($\text{ОП} = 0,523 \times A \times B \times C$, где A – длина, B – ширина и C – толщина почки), медуло-паренхиматозного индекса (МПИ), $\text{МПИ} = (\text{D1/F}) \times 100\%$, где D1 – ширина латеральной паренхимы, а F – размер почечной пирамиды, паренхиматозного индекса (ПИ), $\text{ПИ} = (\text{D1+D2})/E$, где D1+D2 – суммарная толщина латеральной и медиальной паренхимы, а E – ширина чашечно-лоханочного комплекса. Средний объем правой и левой почки относили к стандартной поверхности тела ($1,73\text{m}^2$), для избежания влияния индивидуальных антропометрических особенностей пациентов. Реномегалией считали объем почек, превышающий 160 см^3 [2].

В группах пациентов с отсутствием и наличием реномегалии по методу Каплана-Майера рассчитывали функциональную выживаемость, которую определяли как время от начала СД до развития ХПН с Сг более $0,13 \text{ ммоль/л}$ или до момента исследования (цензурированные случаи). Различия между кривыми дожития оценивали по logrank-тесту. Связи исследуемых параметров изучали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена, различия в группах определяли по t-критерию. Для выявления факторов, влияющих на сроки развития ХПН использовали линейный пошаговый регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной были сроки развития ХПН от момента установления диагноза СД. Независимыми переменными были представленные выше клинические показатели.

Для обработки полученных данных использовали пакет статистических программ Statistica for Windows 5,0. Уровень достоверности определяли, исходя из $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОП у больных СД 1 и 2 типа составили $155,5 \pm 37,8$ куб.см и $155,8 \pm 32,4$ куб.см. При этом ОП достоверно не отличались у больных с начальной ХПН и сохранной функцией почек, заметное уменьшение среднего почечного объема наблюдали только при выраженной ХПН с Сг сыворотки крови $>0,3 \text{ ммоль/л}$ (таблица) ($p < 0,05$).

В группе больных СД 1 типа определена обратная корреляционная связь между ОП и продолжительностью СД (рис.1), которая отсутствовала у пациентов с СД 2 типа ($r = -0,088$,

Различия в средних ОП (см³) у больных с СД и ДН, при различном функциональном состоянии почек ($\bar{X} \pm m$)

| Тип СД | ДН, Cr<0,13 ммоль/л (1) | ДН, Cr>0,13 <0,3 ммоль/л (2) | ДН, Cr>0,3 ммоль/л (3) | p (1-2) | p (2-3) | p (1-3) |
|--------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------|---------|---------|
| 1 | 157,32 ± 28,44 (n=31) | 165,84 ± 40,71 (n=27) | 139,13 ± 39,85 (n=16) | Н/Д | 0,037 | Н/Д |
| 2 | 149,38 ± 29,99 (n=59) | 169,87 ± 35,19 (n=26) | 142,84 ± 40,87 (n=17) | Н/Д | 0,025 | Н/Д |

Примечание. Н/Д – различия недостоверны.

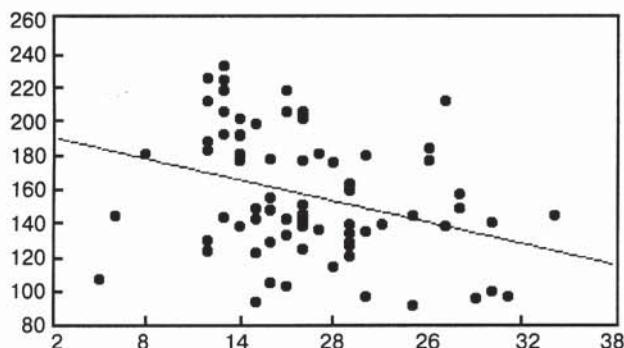


Рис. 1. Зависимость величины среднего ОП от длительности инсулинзависимого СД по данным корреляционного анализа; $r=-0,329$, $p=0,004$ (ордината – длительность СД, годы; абсцисса - величина ОП, см³).

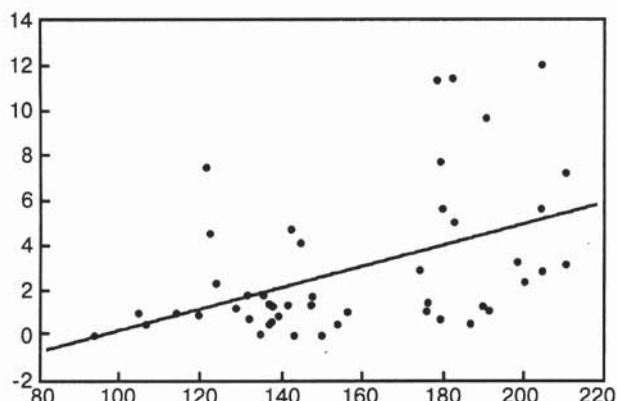


Рис. 2. Зависимость СП от среднего ОП у пациентов с СД 1 типа по данным корреляционного анализа ($Cr \leq 0,18$ ммоль/л); $r=0,53236$, $p<0,001$ (ордината – ОП, см³; абсцисса – величина суточной протеинурии, г/сут).

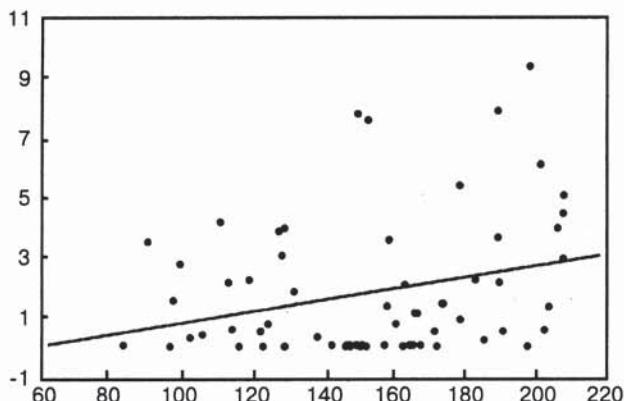


Рис. 3. Зависимость СП от среднего ОП у пациентов с СД 2 типа по данным корреляционного анализа ($Cr \leq 0,18$ ммоль/л); $r=0,27536$, $p<0,001$, (ордината – ОП, см³; абсцисса – величина суточной протеинурии, г/сут).

$p>0,1$). ПИ в группе больных СД 1 типа и ДН достоверно коррелировал с СП ($r=0,32$, $p=0,005$, $n=73$), а МПИ – с длительностью СД ($r=0,28$, $p<0,05$, $n=49$). При СД 2 типа ПИ был прямо связан с ССг у больных с сохранной азотвыделительной функцией почек ($r=0,27$, $p=0,03$) и обратно – с возрастом ($r=-0,36$, $p=0,002$). С другой стороны, высокодостоверная прямая зависимость была обнаружена между ОП и СП в группе пациентов с СД как 1, так и 2 типа (рис.2 и 3 – соответственно).

Функциональная выживаемость была достоверно ниже у пациентов с реномегалией, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа (рис.4 и 5).

Линейный пошаговый регрессионный ана-

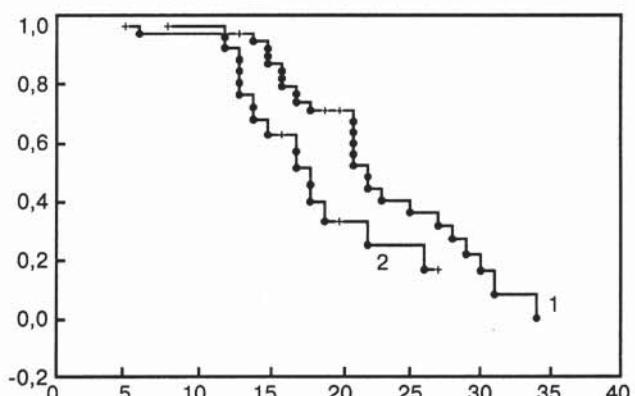


Рис. 4. Кумулятивная функциональная выживаемость в группах пациентов с СД 1 типа и различными средними ОП ($p=0,012$, logrank-тест; 1 – ОП < 160 см³; 2 – ОП ≥ 160 см³).

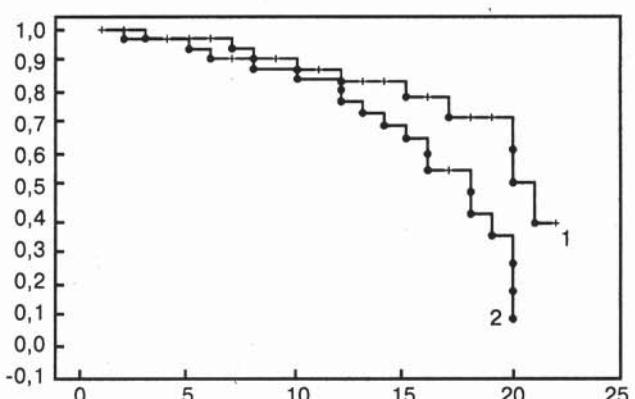


Рис. 5. Кумулятивная функциональная выживаемость в группах пациентов с СД 2 типа и различными средними ОП ($p=0,008$, logrank-тест; 1 – ОП < 160 см³; 2 – ОП ≥ 160 см³).

лиз показал, что среди исследованных клинических показателей у больных СД 1 типа на сроки развития ХПН достоверное влияние оказывают только ОП ($n=38$, $\beta=-0,35$, $R^2=0,12$, $p=0,032$).

У пациентов с СД 2 типа и ДН предикторами более быстрого развития ХПН были: возраст в момент установления диагноза диабета ($(\beta=-0,44$, $p<0,0027$) и уровень диастолического АД ($\beta=-0,36$, $p=0,012$; (общая модель: $n=37$, $R^2=0,48$, $F=12,3$, $p<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные морфологические изменения при ДН при разных типах СД связаны с увеличением объема внеклеточного матрикса, что касается как клубочков, так и интерстициальных пространств [12,15,20,23]. Очевидно, что именно эти изменения определяют развитие реномегалии как таковой у пациентов с ДН, поскольку количество клеток и площадь сосудов остаются практически неизменными[26].

В более ранних исследованиях их авторы указывали на увеличение размеров почек в самом дебюте СД, которое могло носить обратимый характер на фоне стойкой компенсации гликемии [21,22]. В дальнейшем эти данные, однако, не были подтверждены рядом авторов [6]. Было продемонстрировано, что в дебюте СД объем почек достоверно не отличается от ОП в контрольных группах, но закономерно увеличивается при развитии и прогрессировании микроальбуминурии. Так, увеличение ОП выявляют уже при появлении непостоянной микроальбуминурии, превышающей пороговые значения 20 мкг/мин [16]. Приведенные данные, скорее всего, не противоречат друг другу и могут отражать своевременность диагностики СД, эффективность раннего метаболического контроля и неоднородность обследованного контингента больных. По-видимому, реномегалия может быть связана со значительным увеличением перфузии почек на фоне гормональных и метаболических нарушений в самом дебюте СД, и в этом случае является полностью или частично обратимой. Отсутствие обратимости реномегалии у больных с достаточно большой длительностью СД (5-10 лет), которое продемонстрировано некоторыми авторами [18,19], вероятно, свидетельствует о развитии структурных изменений почечной ткани, т.е формировании ДН *per se*. В то же время мы предполагаем, что и в развернутой (протеинурической) стадии ДН в генезе реномегалии, у

части больных также может играть роль и некоторая степень отека почечной ткани, проявляющаяся увеличением пирамид [4] по мере прогрессирования ДН. Это предположение частично подтверждается обнаруженной зависимостью между МПИ и длительностью течения СД 1 типа у пациентов с ДН.

В дальнейшем, как продемонстрировано в представляемой работе и ранее выполненных исследованиях, у больных с СД 1 типа по мере эволюции ДН до протеинурической стадии ОП несколько уменьшается, очевидно, за счет прогрессирования склеротических изменений [14]. Эти сведения подтверждают полученные нами данные о наличии отрицательной зависимости между ОП и длительностью течения СД у больных ДН. При этом ОП остается большим и достоверно не уменьшается даже при развитии ХПН при обоих типах СД. Аналогичные данные представлены и в других наблюдениях, в которых значимое уменьшение ОП было обнаружено только у больных с ДН в стадии выраженной ХПН при инсулинзависимом типе СД [6]. По-видимому, уменьшение ОП за счет склероза в значительной мере нивелирует сохраняющееся и даже прогрессирующее увеличение экстрацеллюлярного матрикса, касающееся как гломеруллярных структур, так и интерстиция [10,11,20].

Данные о распространенности реномегалии при ДН у пациентов с СД 2 типа немногочисленны и противоречивы. Некоторые исследователи обнаруживали весьма низкую частоту реномегалии у инсулиннезависимых больных с микроальбуминурией [25]. Наряду с подобными данными есть наблюдения о неоднородности морфологических изменений среди микроальбуминурических случаев при СД 2 типа – помимо типичных признаков ДН находят значительную распространенность тубулоинтерстициальных изменений, ассоциированных с поражением сосудов [12]. Эти работы дали основание некоторым авторам считать, что при ДН у инсулиннезависимых больных реномегалия и гиперфильтрационные процессы в почечной ткани менее выражены, чем у пациентов с СД 1 типа [24]. С другой стороны, мы в проведенных ранее исследованиях обнаружили практически одинаковую и достаточно высокую распространенность реномегалии у больных с 1 и 2 типом СД и ДН в стадии постоянной протеинурии, достигающую 40% среди пациентов с СД 1 типа и 50% среди пациентов со 2 типом СД [2]. По-видимому, данный факт объясняет-

ся тем, что при прогрессировании ДН морфологические различия у больных с СД 1 и 2 типа стираются. Типичные признаки ДН находят у большинства инсулиннезависимых пациентов [3]. Наблюдают отчетливую экспансию мезангимального матрикса, увеличение объема клубочка (в среднем, в 1,6 раза), параллельно с прогрессированием артериолизина [20]. Как и при СД 1 типа с клинически явной ДН выявлены четкие связи между клубочковыми изменениями, включая площадь фильтрационной поверхности, скоростью клубочковой фильтрации и экскрецией белка [10,20]. Не противоречат этим наблюдениям полученные нами данные о положительных корреляциях между ПИ и СП при СД 1 типа, а также ПИ и ССр при СД 2 типа.

Таким образом, ОП у больных СД, в целом, отражает типичных для диабетического гломерулосклероза морфологических изменений в почечной ткани. Этим можно объяснить достоверную и положительную корреляционную связь между ОП и СП, как маркера тяжести поражения почечной ткани, при обоих типах СД (см. рис. 2 и 3).

Нами установлено, что инсулиннезависимые пациенты с ДН и ОП ≥ 160 см³ имеют достоверно более низкую функциональную выживаемость, по сравнению с группами больных, имеющими меньшие ОП. Только ОП, среди других исследованных нами клинических параметров, был достоверно связан со сроками развития ХПН у инсулиннезависимых больных по данным пошагового регрессионного анализа. Полученные данные позволили подтвердить предположения других исследователей [6,7] о том, что, по крайней мере, у инсулиннезависимых пациентов, ОП является важным клиническим и прогностическим показателем. Он ассоциируется и возникновением ранних стадий ДН [18,19], и является фактором риска более быстрого развития ХПН. В группе больных с СД 2 типа ОП не вошел в число предикторов более быстрого наступления ХПН. Однако при развитии реномегалии, как и в случае СД 1 типа, нами была отмечена более низкая функциональная выживаемость этой группы больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что у больных с ДН ОП является важным клиническим показателем. Развитие реномегалии имеет неблагоприятное прогностическое значение и связано с более быстрыми темпами развития ХПН у больных СД

1 типа и ДН. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения роли ОП в течении ДН у пациентов с инсулиннезависимым СД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Добронравов В.А., Жичихина А.А., Карпова И.А. и др. Нарушение липидного состава крови у больных с сахарным диабетом I типа с нефропатией // Нефрология – 2001. – Т. 5. №1. – С.82-85.
2. Крюкова Н.Ю., Дегтерева О.А., Добронравов В.А. Объем почек при диабетической нефропатии: связь с клиническими параметрами // Нефрология – 2001 – Т. 5, № 6 – С.60-64.
3. Рябов С.И., Клемина И.К., Ракитянская И.А., Добронравов В.А. Протеинурия при сахарном диабете: все ли случаи обусловлены гломерулосклерозом? // Нефрология. – 2000.- Т. 4. №4. – С.58-60.
4. Строкова Л.А., Дегтерева О.А. Опыт использования количественной нефросонографии в определении изменений в паренхиме почек у больных с гломерулонефритом // Впервые в медицине – 1995. – №1. - С. 62.
5. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. // Тер. арх. – 1999. – № 6. – С. 38-41.
6. Banholzer P., Haslbeck M., Edelmann E. et al. Sonographische Grobenanderung der Nieren bei Typ-I-Diabetes als Fruherkennungsmethode der diabetischen Nephropathie// Ultraschall. – 1988. – Bd. 9 – S.255-259.
7. Baumgartl H.-J., Sigl G., Banholzer P. et al. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 13, N 3. – P. 630-634.
8. Brenner B.M., Hosteter T.H., Olson J.L. et al. The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy // Acta Endocrinol.- 1981.- Vol.97, Suppl.242.- P.7-10.
9. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K. et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy // Kidney Int. – 1996. – Vol. 50. – P. 1651-1658.
10. Caramori M.L., Kim Y., Huang C. et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes// Diabetes – 2002. – Vol. 51. – P.506-513.
11. Cordonnier D.J., Pinel N., Barro C. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group// J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol.10. – P.1253-1263.
12. Dalla Vestra M., Saller A., Bortoloso E. et al. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy// Diabetes Metab.- 2000. – Vol.26, Suppl. 4. – P.8-14.
13. Descamps O., Buyschaert M., Ketelslegers J. M. et al. Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabetiques de type 1 et 2// Diabete Metab. – 1991. – Vol. 17, №5. – P. 469-475.
14. Feldt-Rasmussen B., Hegedus L., Mathiesen E.R. Kidney volume in type 1 (insulin-dependent) di normal or increased urinary albumin excretion: improved metabolic control// Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1991. – Vol.51. – P.31-36.
15. Fioretto P.; Steffes M.W., Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM palevels of albuminuria // Diabetes. – 1994. – Vol.43. – P.1358-1364.
16. Frazer F.L., Palmer L.J., Clarey A. Relationship between renal volume and increased rates in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus// J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol.14. – P.875-881.
17. Gundersen H.J., Kroustrup J.P., Mogensen C.E. et al. Early structural changes in glomerular capillaries and their relationship to long-term diabetic nephropathy// Acta Endocrinol.- 1981.- Vol. 97, Suppl. 242.- P.19-21.
18. Lawson M.L., Sochett E.B., Chait P.G., Balfe J.W. Effect

- of puberty on markers of glomerular hypertension in IDDM// Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P.51-55.
19. Lawson M.L., Sochett E.B., Frank M.R. Intensive diabetes management decreases Na-Li countertransport in young subjects with type 1 diabetes and enlarged kidneys// J. Diabetes Complications. – 2000. – Vol.14. – P.333-339.
20. Matsumae T., Jimi S., Uesugi N. et al. Clinical and morphometrical interrelationships in patients with overt nephropathy induced by non-insulin-dependent diabetes mellitus. A light- and electron-microscopy study// Nephron – 1999. – Vol. 81. – P.41-18.
21. Mogensen C.E., Andersen M.J. Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment// Diabetologia. – 1975. – Vol.11. – P.221-224.
22. Mogensen C.E. Diabetes mellitus and the kidney// Kidney Int. – 1982. – Vol.21. – P. 673-675.
23. Osterby R., Bangstad N.J., Rudberg S. Follow-up study of glomerular dimensions and cortical interstitium in microalbuminuric type 1 diabetic patients with or without antihypertensive treatment// Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15, N. 10. – P. 1609-1616.
24. Ritz E., Keller C., Bergis K. Nephropathy of type 2 diabetes mellitus// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 12, Suppl.9. – P. 630-634.
25. Signorini A.M., Tanganeli I., Fondelli C. et al. Glomerular filtration and renal volume in type II diabetes (non-insulin-dependent): study in normal and microalbuminuria patients// Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. – 1991. – Vol.67. – P.767-772.
26. Steffes M.W., Schmidt D., McCrery R. et al. Glomerular cell number in normal subject and in type 1 diabetic patients// Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P.2104-2113.
27. US Renal Data System.USRDS Registry Annual Data Report. Incidence and causes of treated renal disease// Am. J. Kidney Dis. –1994. – Vol.24, Suppl.2. – P. S48-S56.

Поступила в редакцию 20.02.2002 г.