



ФГУ ЭНЦ,
Москва

Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус® в повседневной клинической практике в Российской Федерации

К.м.н. И.Р. Ярек-Мартынова, д.м.н. М.Ш. Шамхалова,
д.м.н., проф. М.В. Шестакова

В последнем десятилетии отмечается тенденция к увеличению числа больных сахарным диабетом, в основном типа 2 (СД 2). В 1994 году количество больных СД составляло 110 млн, в 2000 году – 171 млн (2,8% общей популяции) [1, 2, 3]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 году во всем мире насчитывается 285 млн больных СД, а по прогнозам, менее чем через 20 лет это число возрастет до 439 млн [4]. В России, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 1 января 2009 года СД выявлен более чем у 3 млн человек, из них 2,7 млн страдают СД 2 [5]. В то же время данные эпидемиологических исследований показывают, что истинная численность больных СД превышает официально зарегистрированную в несколько раз.

НbA1c, а также их безопасности, специфическим побочным эффектам, переносимости, удобстве в применении».

В документе также подчеркивается особая роль инсулина в лечении СД 2, что обосновано следующим: инсулин является самым мощным сахароснижающим препаратом; своевременное начало инсулинотерапии обеспечивает оптимальный контроль гликемии, улучшая тем самым прогноз СД 2, замедляя развитие в организме необратимых изменений. Доказано влияние интенсивной инсулинотерапии на предупреждение развития микро- и макрососудистых осложнений при диабете. По мере прогрессирования диабета заболеванием все труднее управлять, в этом плане инсулин дает дополнительные преимущества, поскольку его действие не зависит от остаточной секреторной активности β -клеток.

Эксперты ADA и EASD рекомендуют инсулинотерапию в качестве второго эффективного шага в лечении СД 2 в том случае, если предшествующая терапия в виде изменения образа жизни и приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) не привела к достижению целевого уровня НbA1c. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным са-

Тактика лечения СД 2 предполагает более раннее и агрессивное начало медикаментозной терапии для достижения адекватного гликемического контроля. В настоящее время специалисты выделяют 9 групп таблетированных и инъекционных препаратов, применяемых в терапии СД 2. В совместном консенсусе Американской Диабетологической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) [6], а также в недавно опубликованном Консенсусе Американской Ассоциации Клинических Эндокрино-

логов (AACE) и Американской Коллегии Эндокринологов (ACE) [7] оговаривается сравнение различных препаратов в виде следующего заявления: «В настоящее время недостаточно данных, чтобы поддержать рекомендации по какому-то конкретному классу сахароснижающих препаратов или их комбинации в отношении влияния на предупреждение осложнений. Поэтому выбор и сравнение сахароснижающих агентов, так же, как и их сочетания, должен быть основан на их способности нормализовать и поддерживать уровень

Эндокринология



харным диабетом» (2009) Российской Ассоциации Эндокринологов этот показатель составляет < 7% [8].

Согласно рекомендациям IDF (2005) [9] и стандартам специализированной помощи больным с сахарным диабетом Российской Ассоциации Эндокринологов (2009) в качестве начала инсулинотерапии могут использоваться базальные или двухфазные инсулины. Учитывая более безопасный и физиологичный профиль фармакодинамики, предпочтение отдается современным аналогам инсулина.

Инсулин гларгин (Лантус®) – первый аналог инсулина длительного действия [10], который используется в России с 2003 года. В большинстве клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность инсулина гларгин, проводилось его сравнение с НПХ-инсулином, наиболее широко применяемым для заместительной базальной терапии [11, 12, 13, 14, 15, 16].

С января 2008 г. по июль 2009 г. проводилась наблюдательная программа LAURUS (Lantus Utilisation in Russia) по применению инсулина Лантус® у пациентов с СД 2 в повседневной клинической практике в Российской Федерации.

Основной целью являлась оценка и сравнение эффективности и безопасности инсулина гларгин и инсулина НПХ по изменениям следующих параметров: HbA1c; уровень глюкозы крови натощак; средняя доза инсулина во время проведения программы; количество документированных явлений симптоматической гипогликемии (тяжелых и умеренных) на пациента в месяц; количество ночных симптоматических гипогликемий.

Материалы и методы

Дизайн. Многоцентровая, открытая, ретроспективная программа для оценки пациентов, переведенных с инсулина НПХ на инсулин гларгин (активная группа), в сравнении с контрольной группой (пациенты, продолжающие терапию инсулином НПХ) (рис.1).

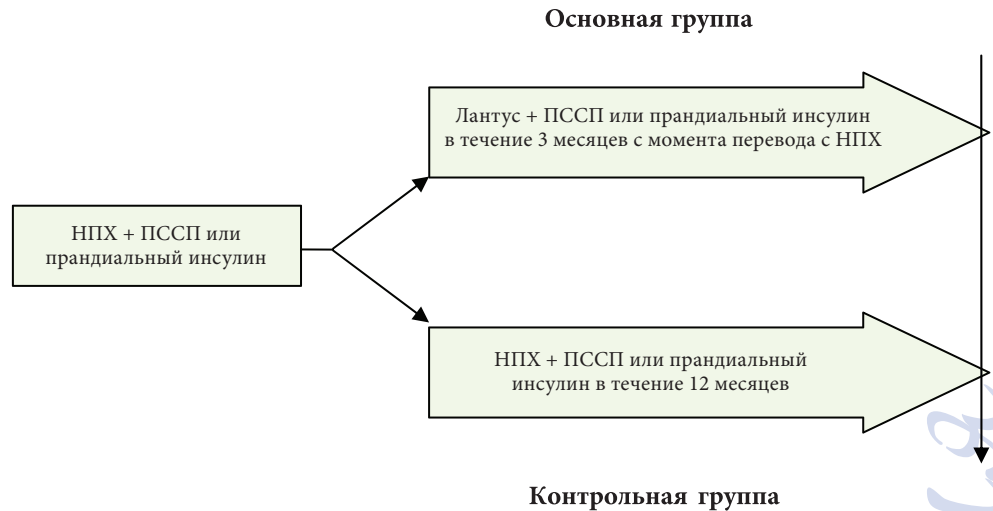


Рис. 1. Схема проведения программы LAURUS

В программу было включено 10 000 пациентов с СД 2 в возрасте старше 18 лет. Данные 6004 пациентов были доступны для анализа эффективности и безопасности.

Основную группу составили пациенты с СД 2 (5329 человек), которые были переведены лечащим врачом с инсулина НПХ на Лантус® за 3 месяца до включения

в программу, при условии стабильной терапии ПССП и прандиальными инсулинами.

Контрольная группа состояла из 675 пациентов, получающих терапию инсулином НПХ в последние 12 месяцев без изменений в приеме ПССП в течение 6 месяцев до включения. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу (M ± SD, %)

Показатель	Основная группа «Лантус», n = 5329	Контрольная группа «НПХ», n = 675
Мужчины, n (%)	1606 (30,1)	201 (29,8)
Женщины, n (%)	3613 (67,8)	460 (68,1)
Нет данных касательно пола, n (%)	110 (2,1)	14 (2,1)
Возраст, лет	58,6 ± 8,7	60,5 ± 9,5
Длительность СД 2, лет	9,8 ± 5,0	11,0 ± 5,6
ИМТ, кг/м ²	29,7 ± 4,5	29,6 ± 4,7
Доза базального инсулина, МЕ	28,1 ± 11,7	29,9 ± 10,7
Терапия бигуанидами, n (%)	1388 (26,0)	141 (20,9)
Терапия препаратами сульфонилмочевины, n (%)	1768 (33,2)	185 (27,4)
Терапия прандиальными инсулинами, n (%)	798 (15,0)	187 (27,7)
HbA1c, %	8,9 ± 1,5	8,9 ± 1,6
Гликемия натощак, ммоль/л	9,5 ± 2,4	9,4 ± 2,3

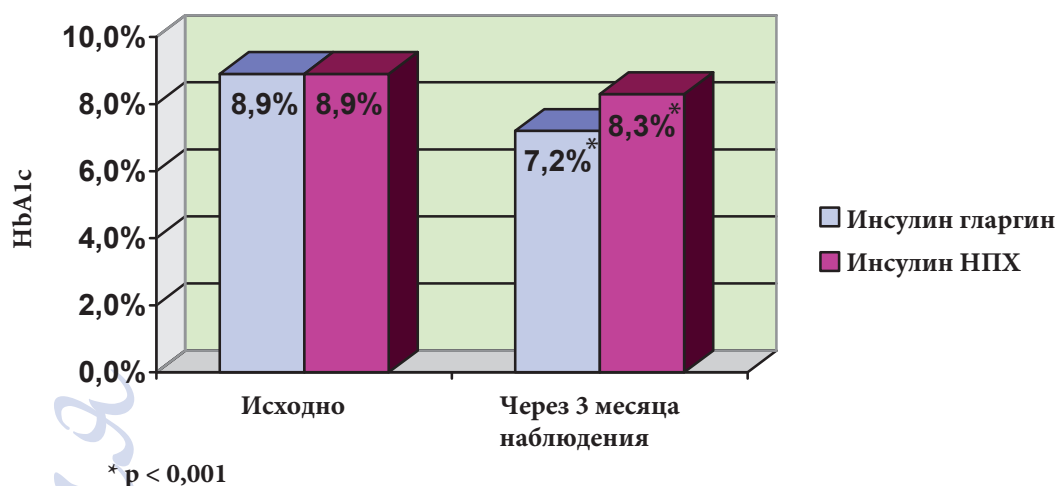


Рис. 2. Изменение уровня HbA1c у пациентов с СД 2

Критерии исключения:

- пациенты, получающие другие, отличные от инсулина гларгин и НПХ, инсулины среднего и длительного действия;
- для пациентов основной группы: изменения в антидиабетической терапии (ПССП или прандиальные инсулины);
- для контрольной группы: любые изменения в антидиабетической терапии в течение 6 месяцев до включения;
- СД 2, леченный смешанными инсулинами;
- гестационный диабет;
- беременные и кормящие женщины;
- стационарное лечение;

- любые клинически значимые органические или системные заболевания, делающие невозможным интерпретацию и оценку результатов.

Статистический анализ

Все статистические тесты были запланированы как двусторонние с уровнем статистической значимости $\alpha = 0,05$.

Для непрерывных данных сравнение групп терапии на исходном уровне выполнялось с использованием дисперсионной модели (ANOVA), либо непараметрических методов (в случае ненормального распределения данных). Сравнение дискретных данных выполнялось с ис-

пользованием Хи-квадрат или других применимых статистических методов. Сравнение изменения HbA1c между группами терапии произведено с использованием дисперсионной модели (ANOVA).

Дискретные величины, представляющие собой значения «норма» или «выше нормы» описаны по визитам и группам терапии. Внутригрупповые изменения тестировались с использованием теста Мак-Немара. Межгрупповые сравнения тестировались с использованием статистик Мантеля-Хенцеля.

Зависимость качественных переменных оценивалась с использованием тестов Хи-квадрат, точного критерия Фишера или различных статистик Кохран-Мантель-Хенцеля.

Результаты

Анализ эффективности

Исходно уровень HbA1c статистически не различался между группами и составлял в группе, переведенной на терапию инсулином гларгин – $8,9 \pm 1,5\%$, в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином, – $8,9 \pm 1,6\%$ ($p = 0,275$). После 3 месяцев терапии изменение параметра в группе «Лантус®» составило – $1,7 \pm 1,4\%$, а в группе «НПХ – $0,6 \pm 1,2\%$; изменения как внутри группы, так и между группами были значимыми ($p < 0,001$) (рис. 2).

Важной характеристикой сравниваемых препаратов являлась их способность снижать уровень HbA1c до целевых значений. До начала лечения 4972 (93,3%) пациента группы «Лантус®» и 635 (94,1%) пациентов группы «НПХ» имели HbA1c > 7%. После 3 месяцев плановой терапии в группе, получавшей инсулин гларгин, доля пациентов с уровнем HbA1c < 7% составила 41,9% (2235 человек), в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином, 12,4% (84 человека). Изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 3).

Уровень глюкозы крови натощак в начале наблюдения значительно не различался между группа-

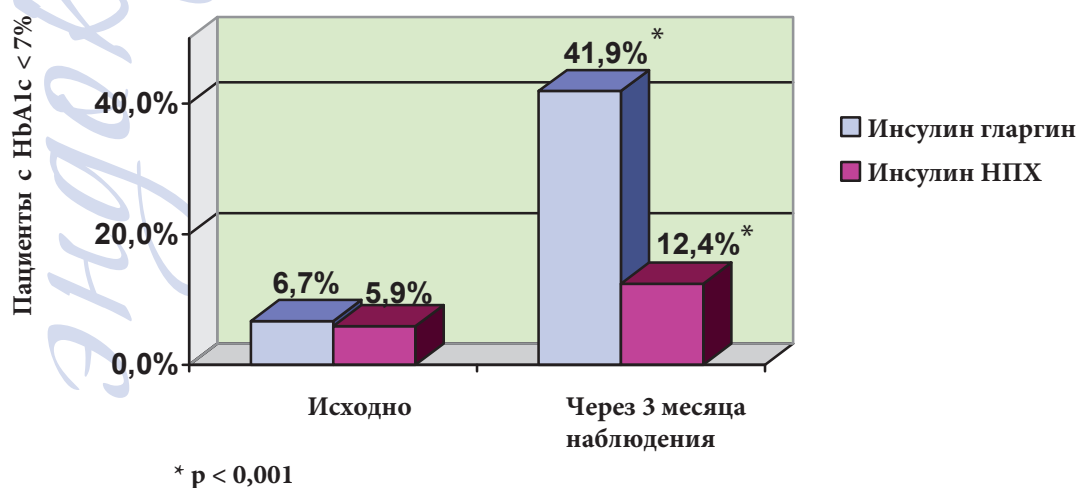


Рис. 3. Доля пациентов с СД 2, достигших целевых значений HbA1c



ми и составлял в группе «Лантус» – $9,5 \pm 2,4$ ммоль/л, в группе «НПХ» – $9,4 \pm 2,3$ ммоль/л ($p = 0,362$). После 3 месяцев терапии значения уровня глюкозы крови натощак у пациентов изменились и составили $6,6 \pm 1,5$ ммоль/л в группе «Лантус» и $8,5 \pm 2,2$ ммоль/л в группе «НПХ» (рис. 4). Изменение параметра в группе «Лантус» составило $-2,9 \pm 2,3$ ммоль/л, а в группе «НПХ» – $1,0 \pm 2,2$ ммоль/л; изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Спустя 3 месяца терапии доза принимаемого пациентами базального инсулина изменилась незначительно и составила в группах «Лантус» и «НПХ» $29,3 \pm 11,1$ МЕ (медиана $28,0$ МЕ) и $32,0 \pm 10,6$ МЕ (медиана $32,0$ МЕ) соответственно. Изменения за время программы составили $1,2 \pm 8,5$ МЕ и $2,1 \pm 5,5$ МЕ в группах «Лантус» и «НПХ» соответственно. Изменения внутри групп ($< 0,001$) были статистически значимыми.

3310 (62,1%) пациентов проводили самостоятельное ежедневное мониторирование глюкозы крови в группе «Лантус» и 346 (51,3%) пациентов проводили самостоятельное ежедневное мониторирование глюкозы крови в группе «НПХ».

Анализ безопасности

Была проанализирована частота всех типов гипогликемии в обеих группах в течение месяца перед включением в программу. В группе, получавшей инсулин гларгин, статистически значимо меньшая доля пациентов испытала симптоматические подтвержденные гипогликемии, чем в группе, получавшей НПХ-инсулин. Количество эпизодов документированной симптоматической гипогликемии было следующим: 1 эпизод отмечался у 223 (4,2%) пациентов группы «Лантус» и у 54 (8,0%) пациентов группы «НПХ»; 2 эпизода отмечались у 88 (1,7%) пациентов группы «Лантус» и у 41 (6,1%) пациентов группы «НПХ»; 3 и более эпизодов отмечалось у 57 (1,1%) пациентов группы «Лантус» и у 32

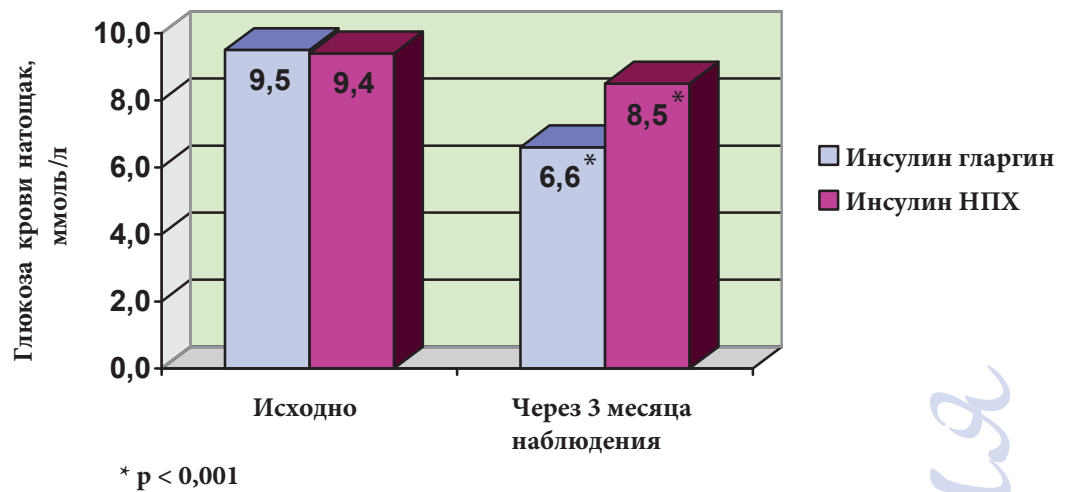


Рис. 4. Уровень гликемии натощак у пациентов с СД 2

(4,7%) пациентов группы «НПХ» ($p < 0,001$) (таб. 2).

Количество эпизодов ночной гипогликемии было значимо меньшим в группе получающей терапию инсулином гларгин ($p < 0,001$): 1 эпизод отмечался у 233 (4,4%) пациентов группы «Лантус» и у 99 (14,7%) пациентов группы «НПХ»; 2 эпизода отмечались у 105 (2,0%) пациентов группы «Лантус» и у 71 (10,5%) пациентов группы «НПХ»; 3 и более эпизодов отмечалось у 46 (0,8%) па-

циентов группы «Лантус» и у 44 (6,5%) пациентов группы «НПХ» (Табл. 3).

Случаи тяжелой гипогликемии встречались редко (15 (0,3%) пациентов в группе «Лантус» и 19 (2,8%) пациентов в группе «НПХ»). Процент тяжелых гипогликемий был выше в группе «НПХ» ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов

В программе LAURUS были проанализированы данные 6004 па-

Таблица 2. Количество эпизодов документированной симптоматической гипогликемии, %

Показатель	1 эпизод	2 эпизода	3 эпизода
Основная группа «Лантус», n = 5329	4,2	1,7	1,1
Контрольная группа «НПХ», n = 675	8,0	6,1	4,7

Таблица 3. Количество эпизодов ночной гипогликемии, %

Показатель	1 эпизод	2 эпизода	3 эпизода
Основная группа «Лантус», n = 5329	4,4	2,0	0,8
Контрольная группа «НПХ», n = 675	14,7	10,5	6,5



Программа продемонстрировала улучшение контроля уровня гликемии при переводе пациентов с СД 2 с инсулина НПХ на Лантус® (снижение показателей HbA1c и глюкозы крови натощак) при меньшем числе и меньшей выраженности гипогликемических эпизодов. По результатам программы в группе Лантус® значительно большее количество пациентов достигло целевых значений – HbA1c < 7% после 3 месяцев плановой терапии.

циентов с СД типа 2. Полученные результаты позволяют сделать заключение о возможностях и недостатках терапии базальными инсулинами среди больных с СД 2 в Российской Федерации. Неоспоримым преимуществом инсулина Лантус® перед инсулином НПХ является лучший суточный профиль действия, позволяющий достигать улучшения уровней глюкозы натощак и HbA1c с меньшим риском гипогликемий, в том числе в ночное время. Такие же результаты были получены ранее в исследовании ATLANTUS [17], в котором приняли участие около 5000 больных СД 2. Исследование, прове-

денное на базе более тысячи исследовательских центров в 59 странах, подтвердило уникальный 24-часовой профиль действия Лантус®а, позволяющий проводить интенсивную титрацию дозы в ежедневной клинической практике при низком риске развития тяжелых гипогликемий. Исследование включало в себя пациентов с длительностью СД 2 более 12 лет, во всех группах больных терапия Лантус®ом продемонстрировала существенные преимущества по сравнению с ранее проводимой терапией. Существует большое количество публикаций, свидетельствующих об улучшении показателей углеводного обмена и снижении частоты ночных гипогликемий при однократном применении инсулина гларгин перед сном у больных с СД 2 в сравнении с инсулином НПХ [18, 19, 20]. Во всех исследованиях продемонстрировано значимое снижение утренней гликемии натощак. В отношении уровня HbA1c в одних исследованиях получен эффект, сопоставимый с таковым при применении НПХ, в других исследованиях отмечено его достоверное снижение при применении гларгина. Кроме того, в исследованиях показано, что при переводе на инсулин гларгин отмечается значимое снижение клинических, в первую очередь ночных гипогликемий.

В то же время в программе LAURUS показано, что, несмотря на улучшение показателей как утренней гликемии, так и HbA1c, доза Лантус®а значимо не менялась на протяжении периода наблюдения. В целом это показывает, что улучшение углеводного обмена связано с меньшей вариабельностью гликемии в течение суток при применении инсулина гларгин в сравнении с инсулином НПХ. В повседневной практике в отличие от клинических исследований как врачами, так и пациентами недостаточно используется возможность титрации дозы Лантус®а, который при своевременном назначении и интенсификации терапии позволяет достигать целевых значений углеводного обмена с минимальным риском гипогликемий.

Выводы

Программа продемонстрировала улучшение контроля уровня гликемии при переводе пациентов с СД 2 с инсулина НПХ на Лантус® (снижение показателей HbA1c и глюкозы крови натощак) при меньшем числе и меньшей выраженности гипогликемических эпизодов. По результатам программы, в группе Лантус® значительно большее количество пациентов достигло целевых значений – HbA1c < 7% после 3 месяцев плановой терапии. Ⓢ

Литература →
С. 65

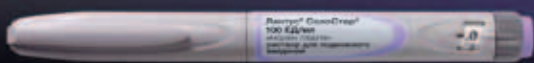
эндокринология

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту



рег. удостоверение ЛСР-007047/09 от 07.09.2009 г.

ЛАНТУС **СОЛОСТАР**
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

RU/GIA/10/11.01

sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11 www.sanofi-aventis.ru



Литература

15. Bougain A., Isnard U., Gillet I.V. Obesity in obstetrics and gynecology // Eur. J. Obstet. Reprod. Biol. 1998. Vol. 77. № 2. P. 217–228.
16. Cogswell M.E., Serdula M.K., Hungerford D. et al. Gestational weight gain among average-weight and overweight women – what is excessive? // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. № 172 (27.1). P. 705–712.
17. Cnattingius S., Bergstorm R., Lipworth L. Pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes // N. Eng. J. Med. 1998. № 338 (3). P. 147–152.
18. De Fronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol. 1979. Vol. 237. P. 214–223.
19. Despres J.P., Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // Current Opinion in Lipidology. 1994. № 5 (4). P. 274–289.
20. Edwards L.E., Hellerstedt W.L., Alton I.R. et al. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: effects of gestational weight change // Obstet. Gynecol. 1996. № 87 (3). P. 389–394.
21. Feig D.S., Naylor S.D. Ending for two: are guidelines for weight gain during pregnancy too liberal? // Lancet. 1998. Vol. 351. № 4. P. 1054–1055.
22. Fields S.J., Vainder M., Livshits G. Obesity and the risk of toxemia of pregnancy // Ann. Hum. Biol. 1996. Vol. 23 (5). P. 353–362.
23. Fox P., Jamaguchi C. Body image change in pregnancy: a comparison of normal weight and overweight primigravidae // Birth. 1997. № 24 (1). P. 35–40.
24. Galtier-Derenze F., Bringer Y. Maternal overweight and pregnancy // Diabetes Metab. 1997. Vol. 23. № 6. P. 192–195.
25. Harris H.E., Ellison G.T., Richter L.M. Are overweight women at increased risk of obesity following pregnancy // Br. J. Nutr. 1998. Vol. 79. № 6. P. 480–494.
26. Hodge A.M., Dows G.K., Gareeboo H., Tuomilehto J., Alberti K.G. Incidence, increasing prevalence of change in obesity and fat distribution over 5 years the rapidly developing population of Mauritius // Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. 1996. Feb; 20 (2). P. 137–146.
27. Knopp R.H., Bergelin R.O., Wahl P.W., Walden C. Relationship of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, lipids, hormones, clinical chemistries and body weight at 36 weeks gestation // Diabetes. 1985. Vol. 34. P. 71–77.
28. Rossner S. Weight gain in pregnancy // Hum. Reprod. 1997. Vol. 12 (suppl. 1). P. 110–115.
29. Rettigrew R., Hamilton-Farley D. Obesity and female reproductive function // Br. Med. Bull. 1997. № 53 (2). P. 341–358.
30. Schindler A.E. Obesity and pregnancy // Zentrabl. Gynecol. 1998. Vol. 120. № 3. P. 241–244.
31. Tomoda S., Tamura T., Sudo V. et al. Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change // Am. J. Perinatal. 1996. № 13 (2). P. 73–78.
32. Whitaker R.C., Dietz W.H. Role of the prenatal environment in the development of obesity // Y. Pediatr. 1997. Vol. 132. № 5. P. 768–776.

И.П. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус в повседневной клинической практике в Российской Федерации

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H. // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 1414–1431.
2. Wild S., Roglic G., Green A. et al. // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Медицина – целевые проекты. 2007. № 1. С. 26–29.
4. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. Assesed December. 15.2009.
5. Суңцов Ю.И., Маслова О.В., Казаков И.В. Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 20–23.
6. Nathan D., Buse J.B., Davidson M.B. // Diabetes Care. 2009. Vol. 32 (1). P. 193–203.
7. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S. // Endocrine Practice. 2009. Vol. 15 (6). P. 540–559.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 4-й выпуск. Москва, 2009.
9. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation. 2005.
10. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C., Porcellati F., Bartocci L., Di Vincenzo A., Cordoni C., Costa E., Brunetti P., Bolli G.B. // Diabetes. 2000. Vol. 49. P. 2142–2148.
11. Eliaschewitz F.G., Calvo C., Valbuena H. et al. // Arch. Med. Res. 2006. Vol. 37. P. 495–501.
12. Fritsche A., Schweitzer M.A., Haring H.-U. 4001 study group // Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 138. P. 952–959.
13. Massi Benedetti M.M., Humburg E., Dressler A., Ziemer M. // Horm. Metab. Res. 2003. Vol. 35. P. 189–196.
14. Pan C.-Y., Sinnassamy P., Chung K.-D., Kim K.-W.; LEAD Study Investigators Group // Diabetes Res. Clin. Pract. 2007. Vol. 76. P. 111–118.
15. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. Insulin Glargine. 4002 Study Investigators // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3080–3086.
16. Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M.Jr., Park G.D., Donley D.W., Edwards M.B. // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 631–636.
17. Davies M., Evans R., Storms F. et al. Initiation of insulin glargine in sub-optimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the AT. Lantus Trial comparing impact of primary care vs secondary care on treatment outcome in the UK. Presented at the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego. California. USA. 2005.
18. Gerstein H.C., Yale J.-F., Harris S.B. et al. A randomized trial of early glargine use to achieve optimal A1c levels in insulin naive people with type 2 diabetes. Presented at the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego. California. USA. 2005.
19. Riddle M.C. et al. The Treat-to-Target Trial. Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3080–3086.
20. Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M.Jr., Park G.D., Donley D.W., Edwards M.B. Diabetes Care. 2001. 24: 631–636.

А.М. Мкртумян, Е.В. Романова

Метаболический синдром у мужчин репродуктивного возраста

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. 2001. № 2. С. 56–60.
2. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // РМЖ. 2001. № 9. С. 2–7.
3. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2005. № 28. P. 2289–2304.
4. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // Diabet. Med. 2006. Vol. 23. № 5. P. 469–480.
5. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I., Lamberts S.W.J., van der Schouw