

УДК 616.379-008.64

НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

А. А. Спасов, М. В. Чепурнова

Кафедра фармакологии ВолгГМУ

Сахарный диабет типа 2 является гетерогенным заболеванием, в основе которого лежат периферическая инсулинорезистентность и прогрессирующее нарушение секреции инсулина, начиная с дисфункции β -клеток островков поджелудочной железы и развития недостаточности до полной атрофии. В связи с чем достижение компенсации углеводного обмена возможно лишь при рациональном воздействии на все звенья патогенеза заболевания. Монотерапия одним из гипогликемических средств эффективна непродолжительное время, поэтому применение комбинированных пероральных сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета типа 2 является оптимальным для достижения адекватного гликемического контроля. В обзоре рассматриваются оптимальные комбинации гипогликемических средств с учетом их молекулярного механизма действия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, пероральные сахароснижающие препараты, комбинированная терапия.

SCIENTIFIC APPROACHES TO COMBINATION THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A. A. Spasov, M. V. Chepurnova

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous disorder characterized by insulin resistance and progressive disturbance of insulin secretion starting with pancreatic beta cell dysfunction to full atrophy. Therefore a rational influence on all chains of pathogenesis of the disease results in compensation of carbohydrate metabolism. Monotherapy of type 2 diabetes mellitus is effective only for a short period. Therefore the treatment of type 2 diabetes mellitus with a combination of oral hypoglycemic agents leads to appropriate glycemic control. The review throws light on optimal combinations of oral hypoglycemic drugs taking into consideration their molecular mechanism of action.

Key words: type 2 diabetes mellitus, oral hypoglycemic drugs, combination therapy.

На протяжении последних десятилетий заболеваемость сахарным диабетом (СД) типа 2 (СД 2) неуклонно увеличивается, и в настоящее время СД признан неинфекционной эпидемией [11]. СД 2 — хроническое, прогрессирующее заболевание, в основе патогенеза которого лежат такие эндокринные дефекты, как инсулинорезистентность периферических тканей (мышечной, жировой и печени), нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, избыточная продукция глюкозы печенью, снижение продукции инкретинов. На стадии нарушенной толерантности к глюкозе снижается первая фаза секреции инсулина, что приводит к постпрандиальной гипергликемии и впоследствии к гиперинсулинемии. Вместе с прогрессирующим снижением секреции инсулина нарастает инсулинорезистентность, а также увеличивается выброс глюкозы печенью, и, как следствие, повышается уровень глюкозы плазмы натощак [9]. Нарушение действия инсулина в печени характеризуется отсутствием его ингибирующего влияния

на процессы глюконеогенеза, снижением синтеза гликогена в печени, активацией процессов гликогенолиза, что приводит к повышению продукции глюкозы печенью. Кроме того, неспособность инсулина подавлять окисление липидов приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот, что вызывает ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы и снижение окисления глюкозы и синтеза гликогена в мышцах [15]. Пока β -клетки поджелудочной железы способны компенсировать инсулинорезистентность повышением продукции достаточного количества инсулина, нормогликемия поддерживается. Однако при истощении резервов β -клеток прекращается компенсаторная гиперинсулинемия, возникает гипергликемия натощак и непосредственно манифестация СД [2].

Утилизация поступающей в организм глюкозы происходит за счет тесно взаимосвязанных процессов: стимуляции выработки инсулина; подавления продукции

эндогенной глюкозы в печени за счет повышения уровня инсулина в крови и опосредуемой инсулином стимуляции захвата глюкозы периферическими тканями [17].

Основным патологическим механизмом повышения скорости базальной продукции глюкозы в печени является усиление глюконеогенеза [6]. Избыточная продукция глюкозы печенью тесно коррелирует с увеличением уровня глюкозы крови натощак. Поэтому препараты, уменьшающие скорость базальной продукции глюкозы в печени, особенно эффективно снижают уровень глюкозы в крови.

При СД 2 значительно снижается способность эндогенного инсулина стимулировать захват глюкозы мышцами [37], чем и обусловлено чрезмерное повышение уровня глюкозы в плазме крови после еды. Поэтому применение препаратов, повышающих чувствительность мышц к инсулину, должно способствовать менее выраженному повышению уровня глюкозы в крови после употребления в пищу углеводов. У всех больных с СД 2 наблюдается нарушение секреции инсулина, что обуславливает применение препаратов, увеличивающих секрецию инсулина.

Инсулинорезистентность может быть реализована как на рецепторном, так и на пострецепторном уровне [1]. Это патологическое состояние может развиваться вследствие снижения числа рецепторов к инсулину, снижения тирозинкиназной активности инсулиновых рецепторов, дефекта инсулинстимулированного транспорта глюкозы в результате снижения транслокации GLUT-1, GLUT-2, GLUT-4, дефекта внутриклеточных ферментов, вовлеченных в действие инсулина [2].

СД 2 является гетерогенным заболеванием, в связи с чем достижение компенсации углеводного обмена возможно лишь при рациональном воздействии на все известные звенья его патогенеза: при уменьшении секреции инсулина необходимо применять секретогены инсулина [производные сульфонилмочевины (ПСМ), несульфонилмочевинные стимуляторы секреции инсулина — прандиальные регуляторы гликемии (меплитиниды)], при увеличении инсулинорезистентности — использовать сенситайзеры инсулина (глитазоны или тиазолидиндионы), при увеличении высвобождения глюкозы печенью — ингибиторы скорости продукции глюкозы печенью (бигуаниды), ингибиторы α -глюкозидазы [20]. Субкалорийная диета и физические нагрузки играют важную роль в успешной терапии СД 2. Однако большинству пациентов для достижения компенсации заболевания необходимо назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [8]. Продолжающаяся в течение дня гипергликемия и патологически повышенные колебания прандиальной гликемии могут быть нормализованы, если восстановить раннюю фазу секреции инсулина с помощью лекарственных препаратов [31]. В последние годы помимо диеты, физических нагрузок, снижения и контроля за массой тела, инсулинотерапии внедряются новые методы повыше-

ния эффективности действия ПССП, в том числе электрофизиологические воздействия на организм [12].

Традиционно тактика лечения СД 2 предполагает постепенный переход от диетотерапии и изменения образа жизни к медикаментозной монотерапии. По мере прогрессирования ухудшения показателей углеводного обмена происходит замена менее эффективных средств на более эффективные, и лишь при неуспехе применения высших доз наиболее эффективных средств переходят к комбинации двух и более препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза СД 2. Отсутствие адекватного гликемического контроля в течение ряда лет приводит к истощению инсулярного аппарата за счет снижения массы β -клеток вследствие «окислительного стресса», развивающегося при самоокислении глюкозы (феномен «глюкозотоксичности»). На данном этапе отмечается неэффективность пероральной сахароснижающей терапии, что вынуждает к началу инсулинотерапии [10]. Критерии назначения инсулинотерапии при СД 2 — отсутствие компенсации сахарного диабета при диетотерапии в сочетании с ингибиторами глюкозидаз (глюкобай), бигуанидами, тиазолидиндионами или ПСМ, а также так называемая вторичная резистентность к пероральным препаратам.

Монотерапия одним из ПССП эффективна непродолжительное время, обычно в первые годы заболевания, а в дальнейшем возникает необходимость назначения комбинаций из двух и более препаратов [5]. Так, по данным проведенного клинического исследования [25], через 3 года от начала лечения только у 50 % больных на фоне терапии диетой и монотерапии ПССП достигается уровень HbA1c менее 7 %. Более того, так как СД 2 является прогрессирующим заболеванием, даже пациенты с оптимальным начальным ответом на монотерапию в итоге нуждаются в комбинированном лечении. Рациональное использование комбинированной терапии ПССП может задерживать необходимость назначения многократных инъекций инсулина, облегчать поддержание целевого уровня HbA1c и предотвращать развитие сосудистых осложнений СД 2 [19]. Поскольку у большинства пациентов с СД 2 нарушена секреция инсулина и увеличена инсулинорезистентность, наиболее рациональным является назначение препаратов разного действия [27]. Обычно это сочетание секретогенов и препаратов, влияющих на утилизацию глюкозы периферическими тканями. Единственным исключением из этого правила является сочетание тиазолидиндионов и метформина [13]. Применение комбинированной терапии на ранних этапах заболевания можно считать вполне оправданным, поскольку при этом отмечается значительная эффективность с практическим достижением нормогликемии и целевых параметров метаболизма, снижается риск развития гипогликемии, предотвращается неконтролируемая гиперинсулинемия и появляется возможность воздействия на основные звенья патогенеза СД 2.

Комбинированная терапия основана большей частью на добавлении сенситайзеров инсулина к произ-

водным сульфонилмочевины. Препараты сульфонилмочевины на протяжении уже длительного времени занимают основное место в лечении СД 2. Действие препаратов этой группы связано с усилением секреции инсулина и повышением уровня циркулирующего инсулина, однако с течением времени они теряют способность поддерживать гликемический контроль и функцию β -клеток, так как пик действия любого препарата сульфонилмочевины и повышение постабсорбционной гипергликемии не совпадают по времени. В результате недостаточно снижается уровень глюкозы в крови в течение длительного времени и развивается гипогликемия в последующие после приема пищи часы [4]. Учитывая все вышесказанное, целесообразно использовать производные сульфонилмочевины в комбинации с инсулин-сенситайзерами, бигуанидами.

Метформин оказывает антигипергликемическое действие, в присутствии инсулина ингибирует глюконеогенез в печени, снижает гликогенолиз, усиливает периферическую утилизацию глюкозы. Под действием метформина не только повышается аффинность инсулиновых рецепторов и изменяется их конформация, но и стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала (усиливает киназную активность и фосфорилирование инсулиновых рецепторов, в том числе β -субъединицы) [21]. Усиливаются эффекты инсулина: транскрипция, трансляция, синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию GLUT-4 из интрацеллюлярного депо на плазматическую мембрану, вследствие чего увеличивается поглощение глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками [28].

Наиболее часто применяемым на практике вариантом комбинированной терапии является сочетание производных сульфонилмочевины и метформина [34]. В клинической практике широко применяется препарат глибомет (фирма «Берлин-Хеми»). Глибомет — фиксированная комбинация 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина гидрохлорида. Проводилось изучение эффективности глибомета [3, 14] при лечении 15 больных СД 2. Через 12 недель лечения достоверно снижался уровень HbA1c на 1,5 %. Комбинация бигуанидов и производных сульфонилмочевины представляется рациональной, поскольку влияет на оба звена патогенеза СД 2: стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность тканей к инсулину [18]. Проводилось исследование [29] эффективности глюкованса в группах больных, у которых не был достигнут адекватный гликемический контроль на фоне монотерапии глибенкламидом и метформином. Через 16 недель лечения показатели HbA1c и уровня глюкозы плазмы натощак в группе больных, принимавших глюкованс (соотношение метформин + глибенкламид 500 мг / 2,5 мг) снизились на 1,2 % и 2,62 ммоль/л соответственно, при соотношении метформин + глибенкламид 500 мг / 5 мг — на 0,91 % и 2,43 ммоль/л, в группе больных, принимавших метформин, эти показатели снизились лишь на 0,19 % и 0,57 ммоль/л, а в группе больных, прини-

мавших глибенкламид, — на 0,33 % и 0,73 ммоль/л соответственно. Сочетание производных сульфонилмочевины и метформина обеспечивает благоприятный контроль гликемии, что предполагает сравнение этой комбинации препаратов с другими существующими альтернативами. Согласно данным многоцентрового исследования [23], в группе больных СД 2, получавших комбинацию производных сульфонилмочевины и пиоглитазона в течение 52 недель, уровень HbA1c снизился на 1,2 %, а у больных, получавших производные сульфонилмочевины с метформином, — на 1,36 %; кроме того, уровень глюкозы крови уменьшился на 2,2 и 2,3 ммоль/л соответственно. Одним из удачных примеров эффективности комбинированной терапии являются результаты исследования [33], в котором добавлением гликлазида МВ к метформину удалось значительно улучшить гликемический контроль. В проведенном клиническом исследовании [20] высокую эффективность показала фиксированная комбинация гликлазида (80 мг) и метформина (500 мг). У наблюдавшихся больных до лечения уровень глюкозы плазмы натощак составлял 179,6 мг/дл, спустя 6 недель применения вышеуказанной комбинации (глизид-М) — 111,4 мг/дл. Исходный уровень HbA1c составлял 8,26 %, под влиянием глизида-М этот показатель значительно снизился на 3,4 %, что указывает на тенденцию достижения оптимального контроля гликемии. Помимо этого было выявлено существенное улучшение липидного профиля после лечения с глизидом-М, отмечалось статистически значимое увеличение уровня липопротеидов высокой плотности с 43,6 до 48,14 мг/дл и значительное снижение уровня триглицеридов с 365 до 148,9 мг/дл.

Ингибиторы ДПП-4, в основе механизма которых лежит стимуляция инкретинового эффекта, рекомендуются преимущественно для лечения начальных стадий СД 2, когда способность β -клеток секретировать инсулин мало нарушена. В отличие от глитазонов и препаратов сульфонилмочевины ингибиторы ДПП-4 не повышают массу тела больных и не приводят к резкому снижению уровня глюкозы крови. Ситаглиптин допущен для монотерапии, а также используется в комбинации с метформином или одним из глитазонов; вилдаглиптин — в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Проводилось сравнение 4 вариантов 24-недельного лечения [19]: вилдаглиптин 100 мг в день; пиоглитазон 30 мг в день; вилдаглиптин 50 мг + пиоглитазон 15 мг в день; вилдаглиптин 100 мг в день + пиоглитазон 30 мг в день. Исходный уровень HbA1c составлял в среднем от 8,6 до 8,8 %. Под влиянием вилдаглиптина уровень HbA1c снизился на 1,1 %, пиоглитазона — на 1,4 %, комбинации низких доз этих препаратов — на 1,7 %, высоких доз — на 1,9 %. Комбинация вилдаглиптина и пиоглитазона была достоверно эффективнее монотерапии. Вилдаглиптин в комбинации с метформином дополнительно снижал HbA1c примерно на 1 %.

Проводились экспериментальные исследования [26] по изучению эффекта комбинированного назначе-

ния ингибитора ДПП-4 К 579 и глибенкламида у интактных крыс при проведении перорального теста толерантности к глюкозе. В результате было выявлено, что К 579 значительно снижает подъем уровня глюкозы в крови у крыс, получавших глибенкламид, не вызывая при этом выраженной гипогликемии. Это указывает на возможность использования ингибиторов ДПП-4 в комбинации с глибенкламидом для коррекции постпрандиальной гипергликемии у пациентов с СД 2.

Тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность периферических тканей за счет связывания с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (PPAR γ) на ядерной мембране, что приводит к стимуляции синтеза в клетке инсулинчувствительных белков (ферментов), участвующих в метаболизме глюкозы. Эти препараты не вызывают риска осложнения в виде гипогликемии, улучшают липидный спектр, однако отмечается нарастание отеков и снижение гемоглобина. Отмеченная прибавка в весе обусловлена увеличением мышечной массы. Использование первого представителя этой группы препаратов, троглитазона, выявило токсическое воздействие на печень, однако современные препараты, пиоглитазон и розиглитазон, гепатотоксичностью не обладают. Тем не менее длительное применение тиазолидиндионов в качестве монотерапии требует контроля гемоглобина, функции печени [10]. Указанные недостатки этой группы препаратов обуславливают их применение в составе комбинированной терапии. Согласно клиническим исследованиям [24], комбинированная терапия троглитазоном и метформином аддитивно снижает уровень глюкозы натощак и ограничивает постпрандиальную гликемию у пациентов с СД 2, так как метформин главным образом снижает продукцию эндогенной глюкозы, а троглитазон увеличивает периферическую утилизацию глюкозы. Это подтверждается и результатами экспериментального исследования [30], в ходе которого изучалась эффективность комбинации метформина и пиоглитазона у крыс с СД и генетически модифицированных крыс с ожирением. При внутрижелудочном комбинированном введении метформина (300 мг/кг) и пиоглитазона (1 мг/кг) уровень глюкозы в крови крыс снижался на 38 % по сравнению с контрольными показателями. Пиоглитазон и метформин оказывают выраженный индивидуальный гипогликемический эффект, но не обнаруживается взаимодействия между препаратами. Кроме того, совместное назначение с метформином значительно снижало вызванную пиоглитазоном прибавку в весе у экспериментальных крыс.

Использование ингибиторов α -глюкозидазы в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином также приводит к улучшению контроля гликемии [22]. Ингибиторы α -глюкозидазы в тонком кишечнике, такие как акарбоза и миглитол, конкурентно подавляют способность ряда ферментов (мальтаза, изо-мальтаза, сахараза и глюкоамилаза), действующих в области щеточной каемки тонкой кишки, расщеплять

олиго- и дисахариды до моносахаридов, благодаря чему снижают постпрандиальную гипергликемию и потребность в инсулине [32]. Акарбоза в качестве монотерапии значительно менее эффективна по сравнению с производными сульфонилмочевины, однако при длительном применении приводит к достоверному снижению веса, инсулинорезистентности и базальной гликемии. Ограничением для использования акарбозы в качестве монотерапии является метеоризм и диарея, лимитирующие увеличение дозы, а также снижение ее эффективности по мере продолжительности лечения за счет адаптации желудочно-кишечного тракта к ингибирующему кишечные α -глюкозидазы действию препарата. Клинические испытания [35] показали, что по выраженности гипогликемического эффекта акарбоза уступает препаратам сульфонилмочевины и метформину. При монотерапии акарбозой уровень глюкозы плазмы натощак снижается на 1,4—1,7 ммоль/л, а уровень HbA1c — на 0,7—1 %. В большей степени препарат уменьшает уровень постпрандиальной гликемии (на 2,2—2,8 ммоль/л). Акарбоза наиболее эффективна при недавно выявленном СД 2 с незначительным повышением уровня глюкозы плазмы натощак или у больных, которые уже принимают препараты сульфонилмочевины или метформин, но уровень глюкозы плазмы натощак у них необходимо снизить еще. При подключении ингибитора α -глюкозидазы второй генерации, миглитола, к метформину также суммируется гипогликемическое действие препаратов [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеприведенных данных можно заключить, что для СД 2 характерно прогрессивное естественное течение. Обычно лечение СД 2 начинают с монотерапии метформином или препаратами сульфонилмочевины. Но практически на всех стадиях болезни для достижения компенсации углеводного обмена трудно обойтись монотерапией [7]. Поэтому по мере прогрессирования ухудшений показателей углеводного обмена переходят к комбинированной терапии, а в случае неэффективности к назначению инсулина. Для достижения адекватного гликемического контроля целесообразным является интенсивное терапевтическое воздействие в более ранние сроки развития заболевания одновременно на оба звена патогенеза СД 2 (инсулиновую резистентность и дефект β -клеток островков поджелудочной железы). Комбинированная терапия проводится препаратами с учетом их синергетического действия и молекулярных механизмов влияния на углеводный обмен. Поэтому применение комбинированных препаратов в терапии СД 2 является оптимальным и перспективным направлением для контроля этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алишева Е. К., Красильникова Е. И., Шляхто Е. В. // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 1. — С. 29—33.

2. Аметов А. С., Козедубова И. В. // *Consilium Medicum*. — 2008. — Т. 8, № 9. — С. 28—33.
3. Анциферов М. Б., Майоров А. Ю., Дорофеева Л. Г. // *Фарматека*. — 2006. — № 3. — С. 68—72.
4. Балаболкин М. И. *Диабетология*. — М., 2000. — 672 с.
5. Бирюкова Е. В., Мкртумян А. М. // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — Т. 14, № 6. — С. 455—460.
6. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски и др. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. — М., 2010. — 488 с.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. // *Сахарный диабет*. — 2009. — № 2. — С. 4—5.
8. Демидова И. Ю. // *Фарматека*. — 2007. — № 5 (57). — С. 42—47.
9. Колузлл Д. А. Сахарный диабет. Новое в лечении и профилактике. — М., 2007. — 288 с.
10. Недосугова Л. В. // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — Т. 14, № 13. — С. 989—992.
11. Петров В. И., Рогова Н. В., Михайлова Д. О. // *Вестник ВолГМУ*. — 2010. — № 1 (33). — С. 28—32.
12. Рогова Н. В., Лукасик О. В. // *Вестник ВолГМУ*. — 2007. — № 2 (22). — С. 80—83.
13. Смирнова О. М. // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8, № 9. — С. 23—28.
14. Смирнова О. М. // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 7—10.
15. Стаценко М. Е., Туркина С. В. // *Вестник ВолГМУ*. — 2010. — № 1 (33). — С. 9—14.
16. Шварц В. // *Проблемы эндокринологии*. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 39—45.
17. Alice Y. Y. Cheng, I. George Fantus // *CMAJ*. — 2005. — № 172 (2). — P. 387—397.
18. Bailey C. J., Del Prato S., Eddy D., Zinman B. // *Int J Clin Pract*. — 2005. — № 59 (11). — P. 1309—1316.
19. Bain S. C. // *Endocr Pract*. — 2009. — № 15 (7). — P. 750—762.
20. Bajpai N., Singh A.P., Chatterjee A. // *Ind. Pract*. — 2005. — № 58 (6). — P. 1202—1208.
21. De Souza Silva F. M., Rocha Alves da Silva M. H., Bracht A., et al. // *Mol Cell Biochem*. — 2009. — № 1—2. — P. 283—289.
22. Floris Alexander van de Laar // *Vasc Health Risk Manag*. — 2008. — № 4 (6). — P. 1189—1195.
23. Hanefeld M., et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — № 27(1). — P. 141—147.
24. Inzucchi S. E., Maggs D. G., Spollett G. R., et al. // *N. Engl. J. Med*. — 1998. — № 338. — P. 867—872.
25. Kimmel B., Inzucchi E. M. // *Clin. Diabetes*. — 2005. — № 23 (2). — P. 64—76.
26. Kotaro Takasaki, Takao Nakajima, Kimihisa Ueno, et al. // *J Pharmacol Sci*. — 2004. — № 95. — P. 291—293.
27. Krentz A. J., Bailey C. J. // *Drugs*. — 2005. — № 65 (3). — P. 385—411.
28. Li Zhang, Huamei He, James A. Balschi // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2007. — № 293. — P. 457—466.
29. Mare M., Howlett H., Lehert P., Allavoine T. // *Diabet Med*. — 2002. — № 19. — P. 673—680.
30. Masami Suzuki, Hiroyuki Odaka, Noriko Suzuki, et al. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. — 2002. — № 29. — P. 269—274.
31. Mona M. Chitre, Pharm D., Susan Burke // *Diabetes Spect*. — 2006. — № 19. — P. 249—255.
32. Padwal R., Majumdar S. R., Johnson J. A., et al. // *Diabetes Care*. — 2005. — № 28(3). — P. 736—744.
33. Sieradzki J. // *Diabetologia Praktyczna*. — 2003. — № 4 (2). — P. 133—136.
34. Spada A., Philippe J. // *Rev Med Suisse*. — 2008. — № 4(160). — P. 1392—1394, 1396—1397.
35. Van de Laar F. A., Lucassen P. L., Akkermans R. P., et al. // *Cochrane Database Syst Rev* CD00363. — 2005.
36. Van Gaal L., Maislos M., Schernthaner G., et al. // *Diabetes Obes Metab*. — 2001. — Vol. 3. — P. 326—331.
37. Virally M., Blickle J. F., Girard J., et al. // *Diabetes Metab*. — 2007. — Vol. 33(4). — P. 231—244.

Контактная информация

Спасов Александр Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, проректор ВолГМУ по учебно-воспитательной работе с зарубежными студентами и международной деятельностью, (8442)94-24-23, 97-15-34, farm@vlpost.ru.