

УДК: 615.27+616-092+616-08+616.379-008.64

Н.В. СКРИПНИК, д. мед. н., професор

/ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»/

## Метаболічна терапія – перспективний патогенетичний напрям лікування цукрового діабету

### Резюме

#### Метаболическая терапия – перспективное патогенетическое направление лечения сахарного диабета

Н.В. Скрипник

Проведен обзор работ, посвященных современным взглядам на патогенетические механизмы развития метаболических нарушений при сахарном диабете. В статье приведены литературные данные углубленного изучения механизма лечебного воздействия и терапевтической эффективности новых лекарственных средств – корректоров нарушений метаболического звена гомеостаза. У пациентов с сахарным диабетом триметилгидразиний пропионат положительно влияет на метаболические процессы в организме: уменьшает выраженность проявлений синдрома диабетической стопы; влияет на обмен глюкозы; снижает инсулинорезистентность, снижает уровень гликозилированного гемоглобина; улучшает липидный профиль – снижает уровень триглицеридов в сыворотке крови, повышает скорость постинфарктного восстановления концентрации кислорода в тканях. Использование триметилгидразиния пропионата в комбинации со стандартной терапией является залогом достижения максимального эффекта в профилактике и лечении осложнений сахарного диабета, нарушений периферического и мозгового кровообращения, а также других ишемических состояний.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, метаболические нарушения, метаболическая терапия

### Summary

#### Metabolic Therapy is a Promising Direction of Pathogenetic Treatment of Diabetes Mellitus

N.V. Skrypnyk

The review overall is dedicated to modern views on the pathogenetic mechanisms of metabolic disorders in diabetes. In the article published data of deep study of the mechanisms of therapeutic effects and therapeutic efficacy of new drugs – correctors of metabolic disturbances. In patients with diabetes trimethylhydrazinium propionate has a positive effect on metabolic processes: it reduces symptoms of diabetic foot syndrome, affects the metabolism of glucose; reduces insulin resistance, reduces glycated hemoglobin, improves lipid profile: reduces triglycerides in serum, increased post ischemic recovery rate concentration of oxygen in the tissues. Use trimethylhydrazinium propionate in combination with standard therapy is the key to maximum effect in the prevention and treatment of complications of diabetes mellitus, disorders of peripheral and cerebral circulation, and other ischemic conditions.

**Key words:** diabetes mellitus, metabolic disorders, metabolic therapy

Поширеність захворювання, інвалідизація хворих, висока смертність зробили цукровий діабет (ЦД) одним із пріоритетів національних систем охорони здоров'я всіх країн світу [11]. Першорядним завданням, що стоїть перед лікарями, є вчасно розпочати лікування, що включає немедикаментозні, а також медикаментозні методи корекції метаболічних порушень, причому при виборі лікарських препаратів необхідно враховувати їх можливі метаболічні ефекти і органопротективну дію. Незважаючи на безліч теорій розвитку діабетичних мікросудинних ускладнень, встановлено, що основним фактором патогенезу є не тільки вплив гіперінсулінемії на ендотелій судин, енергетичні та метаболічні процеси, а й безпосередній зв'язок з метаболічним пошкодженням тканин. Саме порушення метаболізму, зумовлені гіперглікемією, формування оксидативного стресу «запускають» каскад патологічних розладів. Початкові метаболічні зміни, які виникають у тканинах, призводять до порушення їх функції та подальших структурних змін [23]. Основою профілактики і лікування пізніх

ускладнень ЦД є, перш за все, надійна нормалізація вуглеводного обміну. Однак навіть дотримання цієї умови не завжди запобігає розвитку ускладнень ЦД при тривалому перебігу захворювання. Проблема лікування та профілактики ЦД та хронічних ускладнень залишається остаточно не вирішеною, що спонукає до пошуку нових патогенетичних підходів та розробки алгоритму диференційованого лікування. У зв'язку з цим постає проблема поглибленого вивчення механізмів лікувального впливу та терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів порушень метаболічної ланки гомеостазу.

### Патогенетичні механізми розвитку метаболічних порушень при цукровому діабеті

Гіперглікемія є не тільки діагностичною ознакою ЦД, але й лежить в основі патогенезу мікросудинних і неврологічних усклад-

нень. При цьому порушується обмін не тільки вуглеводів, а й жирів і білків, відбуваються зміни нейрогуморальних чинників та іонного обміну, що зумовлює цілу низку метаболічних порушень, які супроводжуються численними функціональними розладами [5, 26]. Дизрегуляція метаболізму ліпідів значно передує розвитку маніфестованої гіперглікемії при ЦД 2-го типу. Збільшення виділення вільних жирних кислот (ВЖК) із жирової тканини та спрямування їх до паренхіматозних органів шкідливо впливає на процеси регулювання інсуліном метаболізму вуглеводів і є причиною підвищення вмісту тригліцеридів (ТГ) у крові за умови інсулінорезистентності (ІР), сприяє їх накопиченню у цитозолі гепатоцитів і чинить несприятливі ефекти на ендотелій, міокард та клітинну проліферацію [21]. При гіперглікемії глюкоза не може повною мірою включатися в процес гліколізу внаслідок часткового інгібування супероксидом одного з ферментів гліколізу гліцеральдегідрофосфатдегідрогенази, тим самим «розвертаючи» перетворення всіх інших метаболітів (глюкози, фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату) у напрямку альтернативних патологічних шляхів їх перетворення [1]. По-перше, це активація поліолового шляху з накопиченням сорбітолу в клітинах та порушенням обміну міоїнозиту. По-друге, іншим альтернативним шляхом утилізації глюкози при гіперглікемії є гексозаміновий шлях, який призводить до виснаження запасів клітинного глутатіону.

Гексозаміновий механізм є одним із механізмів розладу метаболізму глюкози у м'язах, індукованих ВЖК. Іншим механізмом, за допомогою якого ВЖК індукують розлади метаболізму глюкози, є оксидативний стрес. Вони підсилюють активні форми кисню внаслідок їх мікросомальної та мітохондріальної пероксидації, а також – через біосинтез гексозамінів. З інших ефектів ВЖК слід відзначити їх активуючу дію на процеси окиснення глюкози та пригнічення транслокації GLUT-4. Усе це призводить до зниження включення глюкози у м'язи та прогресивного розвитку нечутливості тканини до інсуліну. В умовах гіперглікемії всередині клітин мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази С (-β, -δ, -α) і редокс-сенситивного чинника транскрипції NF-κB, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, спричиняючи розвиток судинної дисфункції [17, 25]. При цьому знижується активність ендотеліальної NO-синтази, внаслідок чого знижується синтез монооксиду нітрогену (NO), посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції – ендотеліну-1. Окрім того, гіперглікемія призводить до активації перетворення гліцеральдегід-3-фосфату в трифосфатоксоальдегід, посилення процесів неферментативного і ферментативного глікування мембранних і цитоплазматичних білків з накопиченням кінцевих продуктів неферментативного глікування [15].

Мішенями глікування невральних протеїнів є компоненти периферичної нервової тканини: периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові протеїни. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що призводить до тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF-κB і змінює структуру стінок капілярів, посилюючи ендоневральну гіпоксію. І навпаки, причиною змін функції ендотеліальних клітин і експресії генів може вважатися оксидативний стрес [22].

В умовах гіперглікемії внаслідок перенавантаження циклу Кребса надлишком глюкози в електрон-транспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів – НАД $\times$ H та ФАД $\times$ H, які передають ці електрони на молекули кисню з утворенням радикалів супероксиду, реактивних сполук кисню. Причиною блокади природного обміну глюкози є активація спеціальних полімераз, полі/АДФ-рибозил/полімераз, шляхом пригнічення активності гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази, який є ключовим ферментом гліколітичного каскаду, що виникає у відповідь на руйнування мітохондріальної ДНК супероксидом [19], а в результаті внаслідок гіперпродукції НАДФН-залежної оксидази виникає експресія понад 200 генів, більшість з яких регулюють процеси клітинного поділу, росту і диференціювання. Внаслідок цього процесу, що призводить до зниження НАД $^{+}$ , відбувається уповільнення гліколізу, зменшення утворення АТФ і пригнічення транспорту електронів; це зумовлює розвиток гострої ендотеліальної дисфункції в уражених судинах. Саме тому оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білків та ДНК на фоні слабкості власної антиоксидантної системи (АОС), вважається фундаментальним механізмом в патогенезі всіх ускладнень діабету [24]. Оскільки частина антиоксидантів синтезується та активується печінкою, зокрема ферменти глутатіонової системи, супероксиддисмутаза, каталаза, трансферин, церулоплазмін (Цп), їх активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів.

Головними захисними системами в сироватці крові є антиоксидантні білки, що зв'язують іони металів змінної валентності у форми, які не можуть стимулювати вільнорадикальні реакції. Окислюючи іони металів змінної валентності, Цп перешкоджає утворенню нових радикалів і зменшує вираженість оксидативного стресу. Крім того, він здатен до прямої нейтралізації супероксид-аніону; впливає на активність ферментів, що беруть участь в регуляції судинного тону, таких як мієлопероксидаза і ендотеліальна NO-синтаза; Цп необхідний для виведення заліза з тканин і вбудову його в трансферин; Цп виступає оксидазою аскорбінової кислоти, адреналіну, має дезінтоксикаційні, антиліпідні властивості, переносить мідь з печінки до органів і тканин, де вона функціонує у вигляді цитохром-С-редуктази і супероксиддисмутази (СОД) [13].

Порушення обміну жирних кислот вважається ще одним чинником ураження судин та нервових волокон при діабеті [20]. В першу чергу, це порушення обміну дигомо- $\gamma$ -ліноленової і арахідонової кислот, що призводить до порушень в циклооксигеназному циклі, зниженню продукції вазоактивних субстанцій і в результаті – до ослаблення ендоневрального кровотоку. Однією з патогенетичних ланок виникнення хронічних ускладнень ЦД є зміни секреції нейротрофічних факторів, зокрема інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), який має протективний ефект на судинні клітини і запобігає апоптозу клітин гладких м'язів судин [18]. Печінка – основне джерело ІФР-1, і його концентрація може відображати функціональний стан гепатоцитів. М.І. Балаболкін зазначає, що понад 40-річний досвід вивчення ЦД і його ускладнень переконує в тому, що мова йде не про кожну окрему із перерахованих

ланок патогенезу, а про їх послідовне або навіть одночасне підключення [4]. Перелічені джерела деструктивних процесів, пов'язані з порушенням структури і функції мембран, зумовлюють метаболічні зміни, які формують синдром ендогенної інтоксикації, маркерами якої є середні молекули або середньомолекулярні пептиди.

Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХГ), яка виникає на фоні ЦД 2-го типу у 64–88% [7, 12] випадків, негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує його перебіг, впливаючи на розвиток і прогресування пізніх ускладнень діабету. Між чинниками, що спричиняють формування НАЖХГ, та впливом їх на перебіг ЦД існують відносини взаємного обтяження – утворюється патологічне хибне коло. Недооцінка ролі печінки в лікуванні ЦД 2-го типу погіршує лікувальний ефект цього захворювання [3]. Дизрегуляція метаболізму ліпідів значно передувє розвитку маніфестованої гіперглікемії при ЦД 2-го типу. Механізм цієї дизрегуляції залишається до кінця не встановленим. Збільшення виділення ВЖК із жирової тканини та спрямування їх до паренхіматозних органів шкідливо впливає на процеси регулювання інсуліном метаболізму вуглеводів і є причиною підвищення вмісту ТГ у крові за умов ІР, сприяє їх накопиченню у цитозолі гепатоцитів і чинить несприятливі ефекти на ендотелій, міокард та клітинну проліферацію.

Включення до базисного лікування ЦД метаболічної терапії дозволить розірвати ланцюг цих патологічних змін.

## Метаболічні коректори патогенетичних порушень при цукровому діабеті

На сьогоднішній день метаболічна терапія посіла одне з провідних місць у схемах лікування ЦД. Новим етапом в історії метаболічної терапії стало створення класу інгібіторів окислення ВЖК [6, 16]. Дані ряду досліджень дозволили зробити висновок про те, що, блокуючи окислення ВЖК, можна досягти значної активації окислення глюкози. Широко застосовуються такі коректори метаболізму, як триметилгідразиній пропіонат (метамакс), триметазидин, ранолазин, тіотриазолін, оксиметилетилпіридину сукцинат (мексікор), кверцетин, комбінований препарат, що містить карнітину хлорид, лізин, піридоксаль фосфат, кокарбоксілази хлорид, кобамамід (кардонат), гемодериват з крові телят депротеїнізований (актовегін), етилметилгідроксипіридину сукцинат (мексидол), пірацетам, комбінований препарат, що містить гексобендин, етаміван, етофілін (інстенон). Позитивними властивостями метаболічних засобів є відсутність небажаного гемодинамічного впливу, хороша переносимість пацієнтами всіх вікових груп. Триметилгідразиній пропіонат діє як засіб, що допомагає клітинам до максимального ступеня оптимізувати споживання кисню для отримання енергії. Триметилгідразиній пропіонат оборотно обмежує швидкість біосинтезу карнітину, за допомогою якого здійснюється проникнення жирних кислот через мембрани мітохондрій. Зменшуючи проникнення жирних кислот у мітохондрії і відновлюючи транспорт АТФ, триметилгідразиній пропіонат допомагає клітинам вижити в умовах гіпоксії. Крім того, триметилгідразиній пропіонат сприяє біосинтезу фізіологічно регульованої кількості NO, що дозволяє організму самому визначати необхідний

рівень захисту від радикалів. Триметилгідразиній пропіонат здатний захистити клітини також від впливу вільних радикалів, але механізм його дії повністю відрізняється від такого для триметазидинію, адже реалізується через індукцію біосинтезу NO. Саме цим механізмом пояснюються деякі ефекти триметилгідразинію пропіонату: зниження периферичного опору судин, зменшення їх спазму, викликане норадреналіном або ангіотензином, гальмування агрегації тромбоцитів і підвищення еластичності мембран еритроцитів.

Таким чином, триметилгідразиній пропіонат є цитопротектором, який діє кількома шляхами: він інгібує проникнення надлишку ВЖК в клітини при гіпоксії та ішемії, тим самим перешкоджаючи порушенню їх життєдіяльності і загибелі, а також активує найбільш економний з точки зору споживання кисню процес отримання енергії – аеробний гліколіз. З іншого боку, триметилгідразиній пропіонат активує синтез оксиду азоту, тим самим нормалізуючи мікроциркуляцію, а також усуваючи ендотеліальну дисфункцію, яка є одним із основних патогенетичних чинників розвитку ускладнень при ЦД. Перевагою триметилгідразинію пропіонату є його здатність оптимізувати метаболізм тканин в умовах ішемії у всіх органах. Це створює передумови для його широкого застосування у пацієнтів з поєднаною патологією – ішемічною хворобою серця (ІХС), церебральним атеросклерозом, хронічною серцевою недостатністю (ХСН), цукровим діабетом, ангіопатіями. Найбільш істотний досвід застосування триметилгідразинію пропіонату накопичено при лікуванні пацієнтів з різними формами ІХС, ХСН, цереброваскулярних захворювань. Однак в останні роки значно розширилася доказова база щодо застосування триметилгідразинію пропіонату і при інших патологічних станах. Ряд досліджень довів ефективність триметилгідразинію пропіонату в лікуванні дисциркуляторної енцефалопатії [10, 14], сприяючи поліпшенню рухових і когнітивних функцій у хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Виявлено сприятливий вплив триметилгідразинію пропіонату на показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД. Показано позитивний вплив триметилгідразинію пропіонату у складі комбінованої терапії на ПОЛ у хворих на ЦД 2-го типу, що робить доцільним включення триметилгідразинію пропіонату в стандартні схеми лікування таких пацієнтів з метою корекції ПОЛ. Вивчено вплив триметилгідразинію пропіонату в комплексній терапії периферичної (сенсомоторної) нейропатії у хворих на ЦД 2-го типу, а також на вуглеводний, ліпідний обмін, параметри оксидативного стресу, АОЗ [2]. Застосування триметилгідразинію пропіонату пов'язано з результатами раніше проведених досліджень, в яких показано наявність у нього антиоксидантних і антигіпоксантних властивостей [2]; крім того, включення його до складу базисної терапії діабетичної нейропатії знижує вираженість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань і викликає значно більшу редукцію симптомів діабетичної нейропатії, ніж монотерапія іншими препаратами [9]. У пацієнтів із ЦД триметилгідразиній пропіонат чинить позитивний вплив на метаболічні процеси в організмі:

- зменшує вираженість симптомів захворювання: печіння, біль, оніміння, судоми нижніх кінцівок; вірогідно покращує якість життя;

- впливає на обмін глюкози: знижує інсулінорезистентність, на 9,4% зменшує рівень глікозильованого гемоглобіну, покращує ліпідний профіль: на 18% знижує рівень ТГ у сироватці крові, на 48% зменшує число пацієнтів з гіпертригліцеридемією;
- збільшує швидкість постішемичного відновлення концентрації кисню в тканинах.

В дослідженнях було зареєстровано збільшення концентрації метаболіту NO в сироватці крові та достовірне його зниження в еритроцитах – ознаки нормалізації обміну оксиду азоту; наближення показників функції ендотелію судин до значень практично здорових осіб – свідоцтво нормалізації вазорегулюючої функції ендотелію судин, поліпшення неендотеліальних механізмів регуляції вазодилатації, відновлення ауторегуляторних властивостей судинної стінки; відзначено зниження рівня екскреції альбумінів з сечею – ознака нефропротекторного ефекту терапії; фіксували зміни концентрації кортизолу та інсуліну в сироватці крові залежно від їх вихідного рівня у вигляді тенденції до нормалізації показників гуморальної регуляції, без випадків прогресування гіперінсулінемії [8].

## Фармакологічні властивості, спосіб застосування та дози Метамаксу (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)

Метамакс – 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат, структурний аналог  $\gamma$ -бутиробетаїну, який покращує метаболізм та енергозабезпечення клітин. Кардіопротекторний, антиангінальний, антигіпоксичний та ангіопротективний засіб. Препарат пригнічує активність  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилази, знижує вміст вільного карнітину, знижує карнітинзалежне окиснення жирних кислот. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання в клітинах, попереджає порушення транспорту АТФ, одночасно з цим активує гліколіз, що відбувається без додаткового споживання кисню. В результаті зниження концентрації карнітину посилено синтезується  $\gamma$ -бутиробетаїн, для якого характерні вазодилаторні властивості. Механізм дії триметилгідразинію пропіонату визначає широкий спектр його фармакологічних ефектів. Він підвищує працездатність, зменшує симптоми психічного і фізичного перевантаження, активує імунітет тканин та гуморальний імунітет. При серцевій недостатності підвищує скорочення міокарда, толерантність до фізичних навантажень, знижує частоту нападів стенокардії. При гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу триметилгідразинію пропіонат поліпшує циркуляцію крові у вогнищі ішемії, сприяючи перерозподілу мозкового кровообігу на користь ішемізованої ділянки. Триметилгідразинію пропіонату властива також тонізуюча дія на центральну нервову систему, він усуває функціональні порушення соматичної і вегетативної нервової системи, у тому числі при абстинентному синдромі у хворих на хронічний алкоголізм. Препарат також має позитивний вплив на дистрофічно змінені судини сітківки і на клітинний імунітет. Біодоступність препарату становить 100%. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається відразу ж після введення. Період напіввиведення становить 3–6 годин. Метаболізується в організмі з утворенням двох основних метаболітів, які виводяться нирками.

Препарат можна комбінувати з антиангінальними засобами, антикоагулянтами та антиагрегантами, антиаритмічними засобами, серцевими глікозидами, діуретичними та іншими препаратами. Метамакс може потенціювати дію нітрогліцерину, ніфедипіну, блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів, антигіпертензивних засобів і периферичних вазодилаторів та викликати розвиток помірної тахікардії, артеріальної гіпотензії (слід бути обережними при застосуванні цієї комбінації).

При спільному застосуванні Метамакс посилює дію антиангінальних засобів, деяких гіпотензивних препаратів, серцевих глікозидів.

*Форма випуску:* 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату 100 мг; упаковка: по 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пацці.

Одна капсула містить 250 мг 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату; упаковка: по 10 капсул у контурній чарунковій упаковці, по 4 контурні чарункові упаковки в пацці.

У зв'язку з можливістю розвитку стимулюючого ефекту препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня.

1. *Серцево-судинні захворювання.* Добова доза при внутрішньовенному введенні становить 5–10 мл 10% розчину (0,5–1 г відповідно). Курс лікування – 4–6 тижнів.
2. *Порушення мозкового кровообігу.* Гостра фаза – по 0,5 г 1 раз на добу внутрішньовенно протягом 10 днів, у подальшому переходять на пероральний прийом по 250 мг 1–3 рази на добу. Курс лікування – 2–3 тижні. При дисциркуляторній енцефалопатії: по 250 мг 1–3 рази на добу у першій половині дня. Загальний курс лікування – 4–6 тижнів.  
*Хронічні порушення* – застосовують пероральну лікарську форму: по 250 мг 3 рази на добу протягом 3–4 днів, далі – 2 рази на тиждень протягом 1–1,5 місяця. Повторні курси (зазвичай 2–3 рази на рік) можливі після консультації з лікарем.
3. *Судинна патологія і дистрофічні захворювання сітківки.* Парабульбарно і субкон'юнктивально по 0,5 мл 10% розчину Метамаксу протягом 10 днів. При запальних захворюваннях ока лікування комбінують із парентеральним або локальним введенням кортикостероїдів, при судинних і дистрофічних захворюваннях – з препаратами, що покращують мікроциркуляцію.

*Побічна дія.* З боку органів серцево-судинної системи: тахікардія, зниження артеріального тиску; з боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія; алергічні реакції: рідко – шкірний свербіж, висип; інші: збудження нервової системи.

*Протипоказання.* Підвищена чутливість до препарату та його компонентів, органічні ураження центральної нервової системи, період вагітності та лактації.

## Висновки

Отримані результати свідчать про доцільність включення триметилгідразинію пропіонату до стандартної схеми лікування хворих на цукровий діабет.

## Список використаної літератури

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 496 с.
2. Аметов А.С. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии / А.С. Аметов, И.В. Строков, Р.Р. Самигуллин // РМЖ. – 2005. – №6. – С. 339–343.
3. Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу / Т.І. Чабан, Р.М. Доніш, А.В. Доніш, Т.В. Чернецька // Укр. мед. часопис. – 2007. – №4. – С. 37–42.
4. Балаболкин М.И. Применение убихинона (коэнзима Q) в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская // Сахарный диабет. – 2007. – №4. – С. 37–42.
5. Бицадзе Р.М. Метаболические особенности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Р.М. Бицадзе, В.В. Дорофейков, А.Г. Обрезан // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Серия 11, вып. 1. – С. 3–10.
6. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – №3. – С. 32–36.
7. Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Земляничина, О.В. Тяжелова // Ліки України. – 2012. – №3–4. – С. 18–21.
8. Метамакс: новые возможности в профилактике и лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета / Бобров В.О., Боброва О.В., Клименко Л.В. и др. // Ліки України. – 2011. – №10 (156). – С. 34–39.
9. Стаценко М.Е. Клиническая эффективность Милдроната в комплексной терапии диабетической (периферической) сенсомоторной нейропатии / М.Е. Стаценко // Врач. – 2008. – №4. – С. 77–79.
10. Суслина З.А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Метамакса / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // Врач. – 2007. – №4. – С. 40–44.
11. Тронько М.Д. Аналіз, пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки / М.Д. Тронько: Доповідь на I конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» // Здоров'я України. – 2010. – №18 (247). – С. 42–43.
12. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.І. Коломоєць. – Чернівці, 2008. – 320 с.
13. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування / Н.К. Бердинських, К.В. Курищук, Н.М. Лялюшко та ін. – К.: Вид-во медичної літератури СПД Шкода Ю. В., 2006. – 175 с.
14. Шапошник И.И. Эффективность лечения Метамаксом больных с сочетанием ишемической болезни сердца и дисциркуляторной энцефалопатии / И.И. Шапошник, А.О. Салашенко // Медицинские перспективы. – 2007. – №3. – С. 27–33.
15. Ahmed N. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложненной сахарного диабета / N. Ahmed, P.J. Thornalley // РМЖ. – 2009. – Т. 17, №9. – С. 642.
16. Baynes J.W. Oxidative stress in diabetes / J.W. Baynes, S.R. Thorpe // Antioxidants in diabetes management. – N.Y.: M. Dekker Inc, 2000. – P. 77–92.
17. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis / Gadau S., Emanuelli C., Van Linthous S. et al. // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 405–420.
18. Calcutt N.A. Growth factors and therapeutics for diabetic neuropathy / N.A. Calcutt, C.G. Jolivalt, P. Fernyhough // Current Drug Targets. – 2008. – Vol. 9. – P. 47–59.
19. Figueroa-Romero C. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy / C. Figueroa-Romero, M. Sadidi, E.L. Feldman // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 301–314.
20. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy / A.M. Vincent, L.M. Hinder, R. Pop-Busui, E.L. Feldman // J. Periph. Nerv. Syst. – 2009. – Vol. 14, №4. – P. 257–267.
21. Krssak M. The role of lipid accumulation in liver and muscle for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in humans / M. Krssak, M. Roden // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2004. – Vol. 5, №2. – P. 127–134.
22. Paolo M. Clinical Potential of Advanced Glycation End-Product Inhibitors in Diabetes Mellitus / M. Paolo, F. Francescaromana, P. Francesco // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2003. – Vol. 3, №5. – P. 315–320.
23. Perkins B. Modification factors of cardiac risk assist in progression of diabetic neuropathy / B. Perkins, V. Bril // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 50. – P. 341–352.
24. Tahrani A.A. Emerging drugs for diabetic neuropathy / A.A. Tahrani, T. Askwith, M.J. Stevens // Expert. Opin. Emerg. Drugs. – 2010. – Vol. 15, №4. – P. 661–683.
25. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / Vinik A.I., Bril V., Kempler P. et al. // Clin. Ther. – 2005. – Vol. 27, №8. – P. 1164–1180.
26. Zochodne D.W. Diabetic polyneuropathy: an update / D.W. Zochodne // Curr. Opin. Neurol. – 2008. – Vol. 21. – P. 527–533.