

М.Б. АНЦИФЕРОВ¹, д.м.н., профессор, О.М. КОТЕШКОВА¹, М.В. ШЕСТАКОВА², д.м.н., профессор, член-корр. РАН

¹ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ:

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ МЕТФОРМИН + ЭКСЕНАТИД + ГЛИБЕНКЛАМИД

Рассматриваются вопросы поэтапной коррекции метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением. Показаны преимущества разных схем трехкомпонентной терапии в зависимости от целей контроля и основных патогенетических дефектов. Приведены результаты клинического исследования, дающие возможность обосновать разные варианты терапии. Оценены преимущества трехкомпонентной терапии, включающей метформин, глибенкламид (микронизированная форма), эксенатид.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа

ожирение

эксенатид

эффективность

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа относится к наиболее распространенной эндокринной патологии. У 90% больных СД 2-го типа имеется избыточная масса тела или ожирение. В настоящее время отработаны алгоритмы назначения сахароснижающих препаратов (ССП). Терапия СД 2-го типа начинается с назначения метформина, а в случае его непереносимости – с ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), аналогов глюкагон-подобного пептида-1 (аГПП-1) [1, 2].

Так как многие пациенты не достигают целевых параметров контроля углеводного обмена на монотерапии, им требуется интенсификация терапии за счет назначения препаратов 2-го ряда. К ним относятся инсулин, идПП-4, аГПП-1, тиазолидиндионы (ТЗД), препараты сульфонилмочевины (СМ), ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы типа 2 (и НГТЛ-2). В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, вызывающих развитие СД 2-го типа, наиболее оправданна комбинированная терапия заболевания. В современной клинической практике двойная комбинация чаще всего представлена препаратом из группы сульфонилмочевины и метформином. Такой вариант терапии способствует коррекции ИР и стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. На определенном этапе течения СД 2-го типа

двойная комбинация ССП становится неэффективной. В этом случае и требуется интенсификация терапии за счет назначения третьего ССП. Препаратом выбора в данном случае могут быть идПП-4, ТЗД, аГПП-1 и НГТЛ-2, базальный инсулин. При выборе третьего ССП предпочтение нужно отдавать препаратам с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Именно к таким препаратам относятся аГПП-1 эксенатид. Комбинация трех ССП с разнонаправленным механизмом действия (глибенкламид + метформин + эксенатид) широко в практической диабетологии не используется и поэтому требует оценки потенциальных преимуществ [3].

В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, вызывающих развитие СД 2-го типа, наиболее оправданна комбинированная терапия заболевания

Эксенатид – синтетический аналог белка эксендин-4. Эксенатид взаимодействует с чувствительными к ГПП-1 рецепторами, действует идентично нативному ГПП-1. Препарат оказывает инсулинотропное, глюкозозависимое действие на β-клетки поджелудочной железы, повышает массу β-клеток, снижает гиперглюкагонию, нормализует показатели углеводного обмена. Препарат вызывает замедление пассажа жидкой и твердой пищи, снижение аппетита, более быстрое насыщение, способствует снижению массы тела [4, 5].

Целью работы явилось изучение клинико-метаболической обоснованности назначения эксенатида пациентам СД 2-го типа с ожирением, получавших до этого метформин и глибенкламид.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 45 пациентов СД 2-го типа с ожирением: медиана возраста 58 [50; 67] лет, медиана ИМТ 34,1 [29,5; 38,4] кг/м². Исходно все включенные в исследование пациенты получали двухкомпонентную терапию глибенкламидом (в микронизированной форме) и метформинном в максимальных или среднетерапевтических дозах, которая не обеспечивала должного контроля углеводного обмена. Методом блоковой рандомизации путем применения таблицы случайных чисел пациенты были разделены на 2 сопоставимые по исходным параметрам группы. Первую группу составили 30 пациентов, где интенсификация терапии была проведена эксенатидом (500 мкг/сут). У 15 пациентов 2-й группы интенсификация терапии не проводилась. Клиническая эффективность изучаемых схем терапии оценивалась исходно и через 24 нед. терапии.

В основе патогенеза развития СД 2-го типа лежат изменения секреторной активности α - и β -клеток поджелудочной железы

Для изучения особенностей секреции ГПП-1 и секреторного резерва α - и β -клеток поджелудочной железы пациентам проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Результаты теста оценивали исходно и через 15, 30, 60, 120 и 180 мин после приема раствора глюкозы. Определение функциональной активности β -клеток и индекса ИР у больных проводили по методу НОМА (homeostasis model assessment), разработанному D.R. Matthews с соавт. (1985).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана; 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили).

Рисунок 1. Показатели абсолютного снижения уровня HbA1c у пациентов СД 2-го типа с ожирением на различных вариантах комбинированной терапии (группа 1 (n = 30), 2 (n = 15))

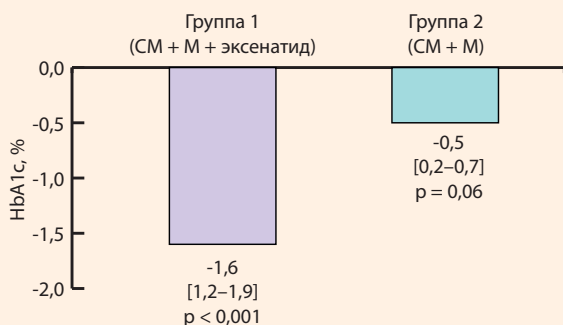


Таблица 1. Клинико-метаболическая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n = 30) Me [Q25–Q75]	2-я группа (n = 15) Me [Q25–Q75]	p
Возраст, лет	59 [53; 63]	55 [50; 60]	н/д
Пол, м/ж, п,	10/20	1/14	
Длительность СД, лет	8 [6; 10]	7 [6; 10]	н/д
Масса тела, кг	89 [81; 107]	90 [85; 100]	н/д
ИМТ, кг/м ²	33,2 [30,4; 38,4]	34,9 [30,5; 38]	н/д
HbA1c, %	8,5 [7,9; 9,3]	8,8 [8,0; 9,2]	н/д
Окружность талии (ОТ), см	103,5 [97; 106]	100 [92; 100]	н/д

Примечание. м – мужчины, ж – женщины, p – достоверность различий, н/д – недостоверно.

Клинико-метаболическая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Как видно из представленных данных, у всех пациентов был неудовлетворительный контроль СД 2-го типа.

Исходно у пациентов имелась выраженная ИР (медиана НОМА IR 1-й группы составила 7,1 [5,0; 8,9], во 2-й группе – 7,1 [4,6; 9,1]). Было выявлено снижение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы (медиана НОМА- β составила в 1-й группе 34,6 [23,7; 48,3], во 2-й группе – 34,7 [24,6; 62,8]).

Через 6 мес. лечения было установлено, что интенсификация терапии за счет добавления эксенатида привела к достоверному снижению уровня HbA1c (медиана абсолютного снижения – Δ 1,6 [1,2; 1,9] %, p < 0,001), ГПН (медиана абсолютного снижения – Δ 1,8 [0,1; 3,6] ммоль/л, (p < 0,001)). В конце исследования 15 пациентов (50%) 1-й группы достигли целевого уровня HbA1c \leq 7%.

Через 6 мес. терапии у пациентов 2-й группы было отмечено снижение уровня HbA1c (медиана абсолютного снижения – Δ 0,5 [0,2; 0,7] %, p = 0,6), ГПН (медиана абсолютного снижения – Δ 0,5 [0,0; 1,4] ммоль/л, p < 0,06). Один пациент 2-й группы (6,7%) достиг цели терапии.

Показатели абсолютного снижения уровня HbA1c у пациентов СД 2-го типа с ожирением на различных вариантах комбинированной терапии представлены на *рисунке 1*.

В основе патогенеза развития СД 2-го типа лежат изменения секреторной активности α - и β -клеток поджелудочной железы. Поэтому была проведена оценка динамики изменения уровней С-пептида, ИРИ, проинсулина, глюкагона (*табл. 2*).

На фоне интенсификация терапии эксенатидом имелась тенденция к повышению секреции С-пептида и ИРИ. На фоне ПГТТ было отмечено повышение стимулированного уровня ИРИ и С-пептида на 120-й минуте теста. Оценивая динамику уровня С-пептида и ИРИ на фоне ПГТТ контроль-

Рисунок 2. Динамика изменения медианы концентрации С-пептида в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом

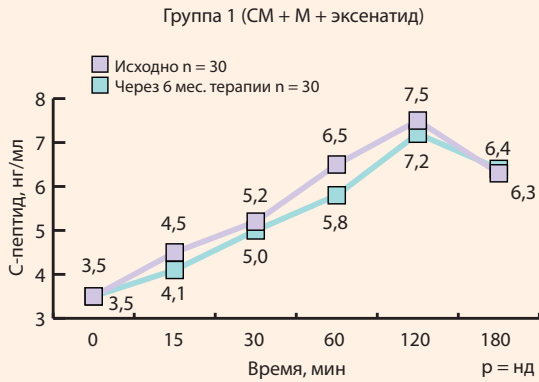


Рисунок 3. Динамика изменения медианы концентрации глюкагона в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом

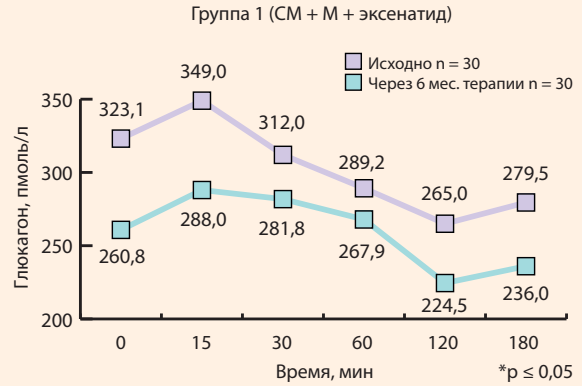


Таблица 2. Динамика изменения концентрации С-пептида, ИРИ, проинсулина, глюкагона у пациентов с СД 2-го типа в изучаемых группах

Показатель, группа, время теста, мин	С-пептид, нг/мл		ИРИ, мКед/мл		Проинсулин, пмоль/л		Глюкагон, пмоль/л		
	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	
0	Исходно	3,5 [2,7; 4,3]	3,2 [2,4; 3,7]	13,8 [10,3; 19,4]	13,8 [8,8; 20,5]	17,8 [10,5; 29,0]	13,9 [10,2; 21,5]	323,1 [254,0; 429,8]	265,4 [199,4; 357,5]
	Через 6 мес.	3,5 [2,8; 4,7]	2,9 [2,8; 5,1]	14,5 [10,3; 19,4]	11,9 [8,8; 23,9]	15,7 [9,3; 20,2]	13,9 [6,4; 21,1]	260,8 [207,3; 352,4]	279,6 [210,8; 354,9]
	р	0,9	0,4	0,2	0,2	0,3	0,8	0,001	0,6
15	Исходно	4,5 [3,7; 5,6]	3,7 [2,7; 4,7]	22,2 [15,7; 28,8]	20,3 [11,8; 23,9]	23,0 [11,1; 32,2]	14,2 [10,1; 22,0]	349,0 [288,0; 458,0]	332,7 [250,0; 410,9]
	Через 6 мес.	4,1 [3,6; 5,1]	4,2 [3,7; 5,6]	22,3 [16,4; 29,3]	22,9 [13,5; 34,4]	16,6 [9,9; 24,2]	13,3 [7,4; 18,6]	288,0 [224,5; 324,7]	312,9 [247,8; 404,6]
	р	0,5	0,1	0,5	0,4	0,05	0,1	0,001	0,7
30	Исходно	5,2 [4,2; 6,5]	4,4 [3,8; 5,7]	30,9 [22,2; 39,4]	31,5 [16,8; 35,9]	26,2 [13,0; 37,8]	17,1 [11,4; 22,2]	312,0 [264,0; 430,6]	311,5 [253,8; 453,9]
	Через 6 мес.	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [3,9; 6,4]	28,9 [20,7; 34,9]	31,4 [14,6; 47,6]	15,7 [11,5; 28,2]	14,4 [11,8; 25,4]	281,8 [209,0; 368,0]	294,0 [222,6; 342,8]
	р	0,1	0,06	0,6	0,6	0,007	0,2	0,05	0,7
60	Исходно	6,5 [5,0; 7,6]	6,1 [5,0; 6,4]	30,3 [24,0; 40,5]	25,6 [22,5; 43,8]	29,6 [18,6; 48,5]	25,9 [13,6; 32,2]	289,2 [244,4; 389,0]	279,6 [196,3; 349,7]
	Через 6 мес.	5,8 [4,5; 7,3]	6,5 [4,4; 8,5]	32,6 [26,1; 40,1]	22,5 [17,3; 31,1]	26,1 [17,7; 36,9]	21,2 [16,1; 29,1]	267,9 [195,5; 339,0]	288,4 [236,4; 375,1]
	р	0,1	0,09	0,6	0,7	0,15	0,009	0,05	0,5
120	Исходно	7,5 [5,1; 8,3]	6,1 [4,6; 6,6]	35,8 [26,4; 49,3]	35,4 [26,3; 48,8]	33,9 [24,2; 50,6]	29,8 [16,4; 34,0]	265,0 [204,2; 346,0]	251,6 [10,1; 15,9]
	Через 6 мес.	7,2 [6,3; 11,7]	6,3 [4,4; 7,7]	42,6 [34,5; 82,9]	41,4 [20,4; 60,4]	32,2 [25,9; 57,4]	26,4 [16,8; 31,3]	224,5 [183,9; 289,0]	238,5 [187,6; 367,1]
	р	0,73	0,6	<0,05	<0,05	0,0	0,2	0,004	0,5
180	Исходно	6,3 [5,0; 7,4]	4,6 [3,9; 6,5]	22,8 [14,8; 30,2]	21,8 [12,4; 28,9]	34,9 [22,9; 44,4]	27,8 [15,5; 34,3]	279,5 [194,5; 374,1]	242,8 [208,2; 296,9]
	Через 6 мес.	6,4 [5,3; 9,6]	5,2 [4,1; 6,2]	28,4 [18,4; 49,8]	15,1 [10,1; 20,9]	31,5 [22,8; 55,8]	16,7 [10,7; 21,3]	236,0 [184,3; 308,0]	224,1 [179,1; 320,9]
	р	0,9	0,08	<0,05	<0,05	0,7	<0,005	0,004	0,9

ной группы, не было отмечено изменений изучаемых показателей. Динамика изменения медианы концентрации С-пептида в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом представлена на *рисунке 2*.

Комбинация трех ССП с разнонаправленным механизмом действия (глибенкламид + метформин + эксенатид) широко в практической диабетологии не используется и поэтому требует оценки потенциальных преимуществ

Максимальное повышение уровня проинсулина наблюдалось на 120 мин теста исходно и через 6 мес. терапии во всех группах пациентов и полностью совпадало с пиками секреции инсулина и С-пептида.

Для оценки возможного влияния добавления к терапии эксенатида на секрецию проинсулина оценили молярное соотношение проинсулина к инсулину. Было отмечено в 1-й группе достоверное уменьшение показателя (исходно – 17,5 [11,5; 27,8] , через 6 мес. – 12,9 [8,9; 22,3], (p = 0,05) на 0 мин и исходно – 12,4 [8,6; 23,2] , через 6 мес. – 9,0 [6,5; 16,9] , (p = 0,01) на 120-й минуте теста). Во 2-й группе пациентов не была отмечено динамики изучаемого показателя (p = 0,7; p = 0,5).

Через 6 мес. лечения было отмечено достоверное повышение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (НОМА-β) на 54,5%, (p = 0,0001) в 1-й группе пациентов. Во 2-й группе пациентов таких особенностей отмечено не было.

Таким образом, на трехкомпонентной терапии метформин, глибенкламидом и эксенатидом выявлена тенденция к повышению секреции инсулина и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Также было отмечено уменьшение секреции проинсулина, изменение молярного соотношения проинсулин/инсулин, что, возможно, свидетельствует о качественных изменениях синтеза инсулина β-клетками поджелудочной железы. Однако это требует уточнения и проведения дополнительных исследований.

В представленных данных влияния изучаемых схем терапии на секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы на фоне ПГТТ исходно было отмечено максимальное повышение уровня глюкагона (ближе к верхней границе нормы) как натощак, так и на 15-й минуте теста. Динамика изменения медианы концентрации глюкагона в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом представлена на *рисунке 3*.

При оценке данных *таблицы 2* только в 1-й группе было отмечено достоверное уменьшение уровня глюкагона через 24 нед. терапии (p < 0,01). Во 2-й группе пациентов изменения были не значимые.

Таким образом, у пациентов СД 2-го типа в комбинации с ожирением и относительной гиперглюкагонемией оправданно использование препаратов, способных уменьшить концентрацию глюкагона. Мощным ингибитором глюкагона является аГПП-1 эксенатид.

Анализируя данные по изучению концентрации ГПП-1 и изменению его динамики на изучаемых вариантах терапии, мы не отметили его дефицита у пациентов СД 2-го типа с ожирением. Динамика изменения медианы концентрации ГПП-1 в ходе ПГТТ у пациентов на фоне подключения к терапии эксенатида представлена на *рисунке 4*.

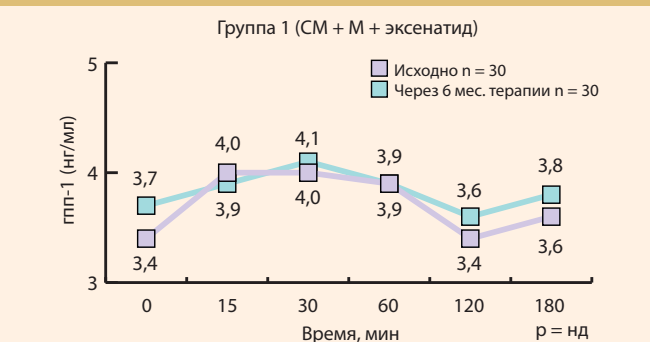
Было отмечено, что в 1-й группе пациентов исходно медиана ГПП-1 составила 3,4 [2,7; 3,8] нг/мл, через 6 мес. терапии – 3,6 [3,2; 4,3] нг/мл, (p = 0,07). Исходно на 15-й минуте теста наблюдалось максимальное повышение показателя до 3,9 [3,3; 4,6] нг/мл, через 6 мес. терапии до 3,7 [3,2; 4,2] нг/мл, (p = 0,07). Во 2-й группе пациентов исходно медиана ГПП-1 составила 2,2 [1,7; 3,1] нг/мл, через 6 мес. терапии – 2,7 [1,8; 3,7] нг/мл, (p = 0,01). Исходно на 15-й минуте теста наблюдалось максимальное повышение показателя до 2,5 [1,7; 3,3] нг/мл, через 6 мес. терапии – до 2,8 [1,8; 3,6] нг/мл, (p = 0,06).

Таким образом, терапия эксенатидом не вызывает подавление секреции нативного ГПП-1. Достижение компенсации углеводного обмена за счет уменьшения глюкозотоксичности, возможно, приводит к повышению функциональной активности клеток, продуцирующих ГПП-1.

На трехкомпонентной терапии метформин, глибенкламидом и эксенатидом выявлена тенденция к повышению секреции инсулина и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы

Учитывая, что большинство больных СД 2-го типа имеет ожирение, можно предположить, что жировая ткань играет ключевую роль в поддержании ИР при СД 2-го типа. Оценка изменения уровня адипоцитокинов на фоне интенсификации терапии позволяет более дифференцированно подойти к назначению ССП. Наиболее важным протективным адипоцитокином является адипонектин.

Рисунок 4. Динамика изменения медианы концентрации ГПП-1 в ходе ПГТТ у пациентов на фоне подключения к терапии эксенатида



У пациентов с СД 2-го типа и ожирением чаще выявляется низкий уровень адипонектина, который поддерживает ИР, низкую чувствительность к инсулину. Исходно у пациентов 1-й группы ($n = 30$) показатель концентрации медианы адипонектина в сыворотке крови составил 7,9 [7,0; 10,8] мкг/мл, 2-й группы ($n = 15$) – 9,8 [7,5; 11,1] мкг/мл. У всех пациентов уровень адипонектина был ближе к нижней границе нормы. Через 6 мес. терапии концентрация в сыворотке крови адипонектина практически не изменилась в 1-й ($n = 30$) и 2-й ($n = 15$) группе пациентов и составляла 8,0 [6,4; 10,1] и 9,58 [6,4; 13,0] мкг/мл соответственно ($p = 0,93$, $p = 0,71$). Была выявлена отрицательная корреляция между адипонектином и концентрацией проинсулина ($r = -0,436$; $p = 0,008$), индексом НОМА-IR ($r = -0,458$; $p = 0,03$), что подтверждает данные исследований о роли гипoadипонектинемии в развитии и прогрессировании ИР.

У пациентов СД 2-го типа в комбинации с ожирением и относительной гипергликемией оправданно использование препаратов, способных уменьшить концентрацию глюкогена

Неоднозначно трактование роли резистина как одного из возможных факторов, участвующих в развитии и поддержании ИР при СД 2-го типа. Уровень резистина в сыворотке крови у всех пациентов соответствовал нормальным значениям. В процессе терапии регистрировали изменения показателя. Так, у пациентов 1-й группы отметили снижение уровня резистина на фоне интенсификации терапии эксенатидом на 26,6%, ($p = 0,002$) ($с 6,4 \pm 2,0$ нг/мл до $4,7 \pm 1,7$ нг/мл), во 2-й группе достоверных изменений отмечено не было. Нами была отмечена положительная корреляция между концентрацией резистина и индексом НОМА-IR ($r = + 0,425$; $p = 0,01$) и HbA1c ($r = + 0,546$; $p = 0,01$), проинсулином ($r = + 0,349$, $p = 0,029$).

Таким образом, мы обнаружили прямую взаимосвязь между ИР и уровнем резистина. Циркулирующий уровень резистина существенно влияет на ИР и ожирение, однако он снижается на фоне уменьшения гликемии. Снижение резистина является дополнительным фактором, подавляющим продукцию глюкозы печенью, уменьшающим ИР.

Гормоном, оценивающим метаболическую активность жировой ткани, является лептин. При оценке уровня лептина нами были получены следующие результаты: исходно у пациентов 1-й группы ($n = 30$) показатель медианы составил 19,9 [11,8; 34,2] нг/мл, во 2-й группе ($n = 15$) – 32,5 [23,5; 42,3] нг/мл.

Через 6 мес. терапии содержание в сыворотке крови лептина практически не изменилось во всех группах пациентов и составляло 24,6 [11,1; 33,1] нг/мл, 34,5 [21,1; 50,3] нг/мл соответственно ($p = 0,27$, $p = 0,32$).

Растворимый рецептор лептина человека принимает участие в транспорте лептина через гематоэнцефалический барьер, способен связывать и инактивировать

циркулирующий лептин. При оценке уровня растворимого рецептора лептина в плазме крови отмечено его снижение в 1-й группе на 39,6% ($p = 0,0001$), во 2-й группе – на 15,3% ($p < 0,09$). Снижение концентрации лептина в крови свидетельствует об уменьшении резистентности к лептину, восстановлении физиологической чувствительности к нему. Нами была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией лептина и растворимым рецептором лептина ($r = -0,346$, $p = 0,03$), положительная корреляция между концентрацией лептина и НОМА-β ($r = 0,308$, $p = 0,049$) и адипонектином ($r = 0,47$, $p < 0,01$).

Учитывая, что ИР играет ключевую роль в патогенезе развития СД 2-го типа, важно было изучить, как тройная комбинация ССП модулирует ИР (индекс НОМА-IR). Наблюдалась тенденция к снижению ИР, не достигшая уровня статистической значимости, на 22,8% ($p = 0,07$) ($с 7,1 [5,0; 8,9]$ до $5,6 [4,8; 8,8]$) у больных на терапии эксенатидом и уменьшение на 17% ($p = 0,09$) ($с 7,1 [4,6; 9,1]$ до $5,9 [4,9; 7,4]$) у пациентов контрольной группы.

К моменту завершения исследования выявлено статистически достоверное снижение массы тела на 4,4 кг ($p = 0,001$) у пациентов 1-й группы, отсутствие динамики массы тела у пациентов 2-й группы. Была подтверждена прямая корреляция между концентрацией лептина и весом ($r = 0,388$, $p = 0,0002$).

Побочные эффекты в виде тошноты (7 человек), рвоты (2 человека), запоров (1 человек) отмечали 9 пациентов (30%) 1-й группы, однако это не привело к отмене препарата. Не было отмечено побочных эффектов во 2-й группе пациентов. В 1-й группе пациентов при инициации терапии эксенатидом проводилось уменьшение дозы глибенкламида на 25–30%. У 10 пациентов 1-й группы (33%) в связи с появлением гипогликемических состояний была уменьшена доза глибенкламида в 2 раза. У пациентов 2-й группы не было отмечено гипогликемических состояний, и коррекция дозы СМ не проводилась. Необходимость в коррекции ПСМ при комбинированном использовании с инкретинами связана с тем, что препараты синергически, через единые сигнальные системы, оказывают влияние на синтез и секрецию инсулина.

Циркулирующий уровень резистина существенно влияет на ИР и ожирение, однако он снижается на фоне уменьшения гликемии. Снижение резистина является дополнительным фактором, подавляющим продукцию глюкозы печенью, уменьшающим ИР

Выводы

1. На 3-м этапе интенсификации лечения у пациентов СД 2-го типа и ожирением на терапии глибенкламидом (микронизированная форма) и метформинном добав-

