

# Использование современных ультракоротких аналогов инсулина в лечении сахарного диабета 2 типа

К.м.н. И.В. Глинкина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) 2 типа является прогрессирующим заболеванием, требующим постоянной интенсификации сахароснижающей терапии для поддержания целевого гликемического контроля с целью снижения риска развития и прогрессирования поздних осложнений. За последние 15 лет разработано и внедрено в клиническую практику несколько новых классов сахароснижающих препаратов, в т. ч. препаратов аналогов инсулина как длительного, так и ультракороткого действия. Дискутабельными являются вопросы выбора схемы и препаратов инсулина для инициации и интенсификации терапии у пациентов с СД 2 типа. В обзоре рассмотрены рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета по инициации и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, в т. ч. по применению ультракоротких аналогов инсулина.

Препараты и схемы лечения, используемые при СД 2 типа, должны не только способствовать улучшению гликемического контроля, но и повышать удовлетворенность пациентов проводимой терапией и улучшать качество их жизни. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства современных аналогов инсулина позволяют максимально имитировать физиологическую секрецию гормона при меньшем риске развития гипогликемических состояний, достигать и поддерживать целевые уровни гликемии.

**Ключевые слова:** инсулин глизин, режим «базал+», базис-болюсная инсулинотерапия, сахарный диабет 2 типа.

**Для цитирования:** Глинкина И.В. Использование современных ультракоротких аналогов инсулина в лечении сахарного диабета 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(1):26–30.

## ABSTRACT

Use of modern ultra-short insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus

I.V. Glinkina

Sechenov University, Moscow

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a progressive disease that requires constant intensification of sugar control therapy to maintain targeted glycemic control to reduce the risk of development and progression of late complications. Over the past 15 years, several new classes of sugar reducing drugs have been developed and introduced into clinical practice, including both long-lasting and ultra-rapid acting insulin analogues. The choice of insulin regimen and medications for initiation and intensification of therapy in patients with type 2 diabetes mellitus is debatable. The recommendations of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes for the initiation and titration of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, including the use of ultra-rapid acting analogues of insulin, discussed in this review.

The drugs and treatment regimens used in DM2 should not only improve glycemic control, but also increase patient satisfaction with the therapy and improve quality of life. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of modern insulin analogues allow imitating the physiological secretion of the hormone to the maximum extent possible with less risk of hypoglycemic states development, and achieve and maintain the target levels of glycaemia.

**Keywords:** insulin; glulisine; “basal+” mode; basal-bolus insulin therapy; type 2 diabetes mellitus.

**For citation:** Glinkina I.V. Use of modern ultra-short insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. RMJ. Medical Review. 2019;1(1):26–30.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — социально значимое заболевание, рост распространенности которого приобрел масштаб мировой эпидемии. Согласно данным ВОЗ, в 2016 г. 1,6 млн смертельных случаев произошло по причине СД, а к 2030 г. это заболевание станет седьмой причиной смерти во всем мире [1]. За последние 17 лет, по данным Государственного регистра Российской Федерации, число пациентов с СД возросло практически в 2 раза и составило в 2017 г. 4,5 млн человек, при этом подавляющее число пациентов —

92,1% (4,15 млн) — это больные СД 2 типа. С момента открытия в 1921 г. Ф. Бантингом и вплоть до начала применения в клинической практике в 1950-х гг. препаратов сульфонилмочевины инсулин оставался единственным препаратом для лечения пациентов не только с СД 1 типа, но и с СД 2 типа. В настоящее время в арсенале эндокринологов насчитывается 8 классов таблетированных и инъекционных сахароснижающих препаратов (ССП), воздействующих на различные звенья патогенеза этого заболевания, и количество новых молекул в каждом классе прогрессивно растет.

Осенью 2018 г. Американская диабетическая ассоциация (АДА) и Европейская ассоциация по изучению СД (ЕАСД) выпустили обновленные рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа, в которых пересмотрены стратегия выбора сахароснижающей терапии и тактика по ее интенсификации. В качестве первой линии терапии по-прежнему остается терапия метформином при отсутствии противопоказаний. В то же время стратегия выбора ССП для интенсификации терапии или при необходимости назначения комбинированной терапии основана не столько на параметрах гликемического контроля, сколько на сопутствующих заболеваниях, наличие и прогрессирование которых определяют дальнейший прогноз жизни пациента: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП). При наличии у пациента вышеуказанных состояний и отсутствии противопоказаний рекомендовано применение препаратов из классов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), обладающих не только сахароснижающей активностью, но и снижающих сердечно-сосудистую смертность, прогрессирование ХСН и ХБП. При отсутствии этих состояний выбор ССП будет определяться необходимостью решения той или иной клинической задачи (снижение риска развития гипогликемии, предотвращение увеличения или снижение массы тела), а также основываться на наличии имеющихся ресурсов с учетом стоимости терапии [3].

Большое количество ССП с различными свойствами, с одной стороны, дает возможность достаточно длительного ведения пациентов с СД 2 типа на двойной или тройной комбинированной сахароснижающей терапии без назначения препаратов инсулина. С другой стороны, прогрессирующее течение заболевания требует своевременной интенсификации сахароснижающей терапии, а новые классы ССП не всегда доступны в реальной клинической практике. Согласно данным Государственного регистра, в 2017 г. терапию новыми классами ССП — ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), аГПП-1 и иНГЛТ-2 получали суммарно менее 6% пациентов — 4,5%, 0,7% и 0,1% соответственно. В то же время доля пациентов с СД 2 типа, находящихся на инсулинотерапии, составила 18,6%: 10,8% получали комбинированную терапию инсулинами в сочетании с различными ССП, 7,8% находились на монотерапии инсулинами. При этом уже в момент установления диагноза 6,2% пациентов находились на инсулинотерапии, в дальнейшем их доля возрастала пропорционально длительности заболевания, составив 43,4% при стаже СД более 20 лет [2].

Диагноз СД требует от пациентов изменения образа жизни, а также зачастую вносит ограничения в ежедневную деятельность в связи с проводимой терапией и развитием осложнений, что не может не влиять на качество жизни пациентов. Термин «инсулинотерапия» обобщает различные режимы и схемы терапии, которые реализуются путем введения препаратов инсулина с разными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Принятие решения о начале терапии инсулином у конкретного пациента требует индивидуального подхода для выбора режима инсулинотерапии, обеспечения безопасности лечения, достижения индивидуальных целевых уровней гликемии без ухудшения качества жизни пациента.

## ИНИЦИАЦИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Согласно обновленным рекомендациям АДА/ЕАСД, в большинстве случаев инъекционная терапия рекомендована при неэффективности двойной или тройной комбинации ССП, при этом в качестве первой линии, если не были назначены ранее, рекомендованы аГПП-1. В случае выявления у пациента симптомов метаболической декомпенсации или уровня HbA1c > 10% (или более чем на 2% выше целевого уровня) рекомендовано рассмотреть возможность начала инсулинотерапии [3]. Однако с учетом достаточно низкого уровня доступности аГПП-1 в РФ в силу их высокой стоимости интенсификация сахароснижающей терапии у большей доли пациентов осуществлялась и, вероятно, будет осуществляться путем инициации инсулинотерапии. При принятии решения о целесообразности назначения инсулина рекомендовано добавление к терапии ССП базального инсулина — мощнейшего ингибитора глюконеогенеза в печени, что позволит прежде всего снизить уровень гликемии натощак, а это будет способствовать снижению гликемии в течение дня.

В настоящее время в РФ доступны практически все препараты базальных инсулинов: классический нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин), а также аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия — инсулин детемир, инсулин гларгин в двух концентрациях (100 ЕД/мл или 300 ЕД/мл) и инсулин деглудек (100 ЕД/мл) [4]. Препараты отличаются длительностью действия, что обуславливает различия кратности введения (1 р./сут или 2 р./сут). Терапия аналогами инсулина длительного действия ассоциирована с более низким риском гипогликемии по сравнению с таковым при терапии НПХ-инсулином, что предпочтительно для пациентов, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск или ССЗ [5]. Частота гипогликемий на терапии инсулином гларгин 300 ЕД/мл ниже, чем на терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Кроме этого, применение концентрированного инсулина гларгин (300 ЕД/мл) позволяет уменьшить объем вводимого инсулина, что удобно для пациентов с ожирением, получающих высокие дозы препарата [6–8]. Одним из основных условий достижения целевых значений гликемического контроля после начала терапии базальным инсулином является своевременная титрация его дозы. Это практически осуществимо лишь при обучении пациента самостоятельной титрации препарата, что возможно при применении ее простого и понятного алгоритма (рис. 1) [2].

### Стартовая доза базального инсулина:

10 МЕ или 0,1–0,2 МЕ/кг веса

### Выбор целевого уровня гликемии натощак:

в зависимости от рекомендованного индивидуального целевого уровня HbA1c

### Титрация:

увеличение дозы на 2 ЕД каждые 3 дня до достижения целевого значения уровня гликемии натощак без гипогликемий

### При гипогликемии:

выяснение и устранение причины; если причина не найдена, уменьшить дозу базального инсулина на 10–20%

Рис. 1. Алгоритм титрации базального инсулина [2]

Вместе с тем не у всех пациентов с СД 2 типа интенсификация сахароснижающей терапии путем добавления базального инсулина позволяет достичь целевого уровня HbA1c. В частности, пациентам с более высоким исходным уровнем HbA1c, имеющим избыточный вес или ожирение, большую продолжительность заболевания и длительно находящимся на комбинированной терапии несколькими ССП, с большей вероятностью потребуются дальнейшая интенсификация сахароснижающей терапии в более ранние сроки [2].

## ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Если добавление к сахароснижающей терапии базального инсулина не привело к снижению HbA1c до целевого уровня, несмотря на адекватную титрацию и достижение нормогликемии натощак, или суммарная суточная доза базального инсулина превышает 0,7–1 ЕД/кг веса, следующим этапом интенсификации терапии СД 2 типа, согласно рекомендациям АДА/ЕАСД, является назначение прандиального инсулина с целью контроля постпрандиальной гликемии [2].

В настоящее время в РФ в качестве прандиальных инсулинов применяются как классические препараты человеческого инсулина короткого действия, так и аналоги инсулина ультракороткого действия — инсулин лизпро, инсулин аспарт и инсулин глулизин, структура которых отличается от структуры человеческого инсулина аминокислотной последовательностью [4]. По сравнению с инсулином короткого действия аналоги инсулина ультракороткого действия имеют более быстрое начало действия (5–15 мин), пиковая активность достигается за 1–2 ч, продолжительность действия — короткая (4–5 ч) [4]. Даже при введении больших доз длительность действия аналогов ультракороткого инсулина не превышает 5 ч, в то время как длительность человеческого инсулина короткого действия составляет 6–7 ч, что увеличивает риск гипогликемий в постабсорбтивном периоде и в ночное время [9]. Терапия аналогами инсулина ультракороткого действия ассоциирована с более низким риском развития гипогликемии по сравнению с таковым при терапии человеческим инсулином короткого действия.

В связи с этим эксперты АДА/ЕАСД в качестве первого этапа интенсификации терапии предлагают использовать режим «Базал+» — добавление к терапии базальным инсулином инъекции прандиального инсулина перед основным приемом пищи или приемом пищи, после которого регистрируется самый высокий уровень гликемии. Этот режим можно рассматривать как переходный от комбинированной терапии ССП и базальным инсулином к базис-болюсной инсулинотерапии.

Эффективность и безопасность режима «Базал+» были изучены в исследовании Proof-of-Concept (Owens et al.) на примере добавления инъекции инсулина глулизин перед завтраком пациентам с СД 2 типа, находившимся на комбинированной терапии таблетированными ССП и инсулином гларгин: перевод пациентов на режим «Базал+» привел к улучшению гликемического контроля без увеличения частоты гипогликемий [10]. В исследовании OPAL (Lankish et al.), включавшем 316 пациентов с СД 2 типа (HbA1c — 7,3%, ИМТ — 31,3 кг/м<sup>2</sup>, длительность СД — более 10 лет), не достигших целевого уровня HbA1c на комбинированной терапии инсулином гларгин и таблетированными ССП,

**Инсулин глулизин** — аналог инсулина человека ультракороткого действия, зарегистрирован в РФ в 2006 г. В структуре молекулы инсулина глулизина аспарагин заменен на лизин в позиции В3, а лизин заменен на глутамин в позиции В29 (рис. 2) [11].

В отличие от растворов аналогов инсулина аспарта и лизпро раствор инсулина глулизин не содержит Zn<sup>2+</sup>, таким образом, молекула инсулина глулизин в растворе находится в виде мономерно-димерной структуры, что обеспечивает быструю диссоциацию инсулина в подкожной жировой клетчатке и, соответственно, более быстрое всасывание и достижение пика концентрации в плазме крови (рис. 3) [12]. Инсулин глулизин можно вводить как за 5–15 мин до еды, так и непосредственно перед едой, что важно не только для людей, ведущих активный образ жизни, но и для всех пациентов с СД: было показано, что лишь 21% пациентов соблюдают рекомендованный интервал между инъекцией короткого человеческого инсулина и едой, что не может не отражаться на гликемическом контроле [13]. Важной особенностью инсулина глулизин является то, что, в отличие от инсулина лизпро, более быстрое начало его действия не зависит от индекса массы тела, что особенно значимо при применении у пациентов с СД 2 типа, подавляющее большинство которых имеет избыточный вес или ожирение [14].

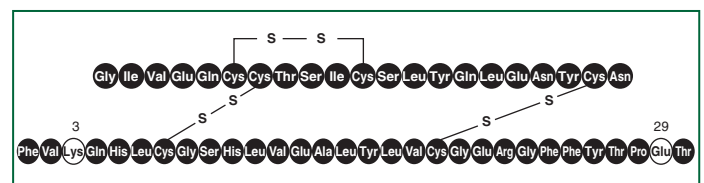


Рис. 2. Структура молекулы инсулина глулизин [11]

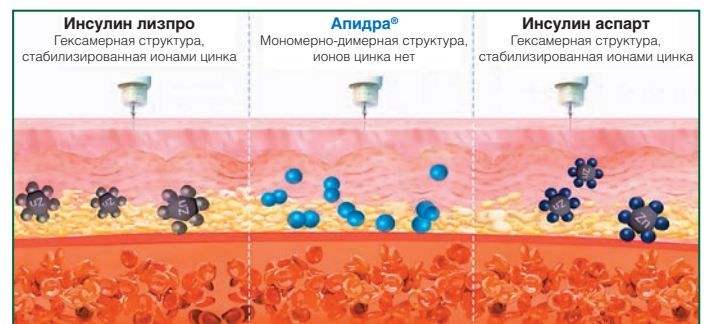


Рис. 3. Структура молекул аналогов инсулина ультракороткого действия (схема)

было продемонстрировано преимущество введения инсулина глужизин перед основным приемом пищи по сравнению с его введением перед завтраком: снижение уровня HbA1c было сопоставимо в обеих группах, однако большее число пациентов достигли целевого уровня HbA1c в группе, вводившей препарат перед основным приемом пищи, по сравнению с группой, вводившей инсулин глужизин перед завтраком, — 52,2% против 36,5% [15].

Залогом эффективности инсулинотерапии является титрация дозы инсулина, вместе с тем обучение пациентов учету углеводов по системе «хлебных единиц» (ХЕ) и коррекции дозы инсулина в реальной практике зачастую невозможно. Сравнение двух алгоритмов титрации прандиального инсулина было проведено в исследовании СНО: 263 пациента с СД 2 типа, не компенсированные на терапии комбинированными инсулинами, были переведены на базис-болюсную терапию инсулином гларгин в комбинации с инсулином глужизин [16]. После включения в исследование пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-й группе пациенты изменяли дозу инсулина глужизин в зависимости от планируемого к приему количества углеводов, во 2-й группе пациентам был предложен стандартный алгоритм титрации инсулина глужизин. Инсулин гларгин в обеих группах титровали одинаково согласно стандартному алгоритму, добиваясь достижения нормогликемии натощак. Через 24 нед. в обеих группах было отмечено значительное снижение уровня HbA1c (–1,59% и –1,46% соответственно), большинство пациентов достигли целевого уровня HbA1c < 7,0% (69,2% и 73,0% соответственно) без статистически значимого различия между группами. При этом в группе, осуществлявшей титрацию дозы инсулина глужизин согласно рекомендованному алгоритму, частота симптоматических гипогликемий была ниже, а приверженность проводимой терапии — выше, чем у пациентов, проводивших учет углеводов.

В настоящее время по аналогии с алгоритмом титрации базального инсулина по уровню гликемии натощак эксперты АДА/ЕАСД предлагают стандартный алгоритм титрации прандиального инсулина без учета углеводов по системе ХЕ, изученный в целом ряде исследований (рис. 4) [2].

После добавления одной инъекции прандиального инсулина при сохранении уровня HbA1c выше целевого значения рекомендовано пошаговое — каждые 3 мес. — добавление второй, а затем третьей инъекции инсулина и, таким образом, относительно плавный перевод пациента на базис-болюсную инсулинотерапию. Такой подход ассо-

циирован с меньшим риском гипогликемии и сопровождается большей удовлетворенностью лечением, чем одномоментный перевод пациента на базис-болюсную схему [2].

Возможность пошагового перехода от терапии базальным инсулином в комбинации с таблетированными ССП к базис-болюсной схеме инсулинотерапии была изучена в многоцентровом рандомизированном открытом параллельном исследовании, проведенном Davidson et al. [17]. Пациенты с СД 2 типа, не достигшие целевых значений гликемии на терапии таблетированными ССП, были переведены на комбинированную терапию инсулином гларгин и таблетированными ССП на 14-недельный вводный период. По завершении вводного периода 343 пациента, не достигшие целевого значения HbA1c < 7,0%, были рандомизированы на терапию инсулином гларгин в комбинации с 1 (режим «Базал+»), 2 или 3 инъекциями инсулина глужизин (базис-болюсная схема инсулинотерапии) длительностью 24 нед., в течение которых проводилась титрация доз инсулина глужизин до достижения HbA1c < 7,0%, уровня гликемии натощак и перед едой < 6,1 ммоль/л и уровня гликемии перед сном < 7,2 ммоль/л. К 24-й нед. отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c во всех 3 группах — с 7,9% до 7,4% в группах, получавших 1 и 2 инъекции инсулина глужизин, и до 7,3% в группе базис-болюсной инсулинотерапии ( $p < 0,01$ ), без значимого различия между группами. Однако наибольшее количество пациентов достигло HbA1c < 7,0% в группе базис-болюсной инсулинотерапии — 46%, тогда как в группах, получавших 2 и 1 инъекцию инсулина глужизин в комбинации с инсулином гларгин, таких пациентов было 33% и 30% соответственно. Частота тяжелой гипогликемии на базис-болюсной схеме была выше, чем в двух других группах, но без статистически значимой разницы.

Эффективность комбинации инсулина гларгин (100 ЕД/мл) и инсулина глужизин в условиях реальной клинической практики была изучена в 12-недельном наблюдательном когортном исследовании LADI [18]. В исследование были включены 1674 пациента с СД 2 типа, у которых не удалось достичь компенсации углеводного обмена путем назначения комбинированных инсулинов 2 р./сут. После включения в исследование все пациенты были переведены на терапию инсулином гларгин (100 ЕД/мл) в сочетании с инсулином глужизин (исходно его вводили 1–3 р./сут, к концу исследования подавляющее большинство пациентов (88%) вводили препарат 3 р./сут). Комбинированная терапия инсулином глужизин и инсулином гларгин (100 ЕД/мл) привела к статистически значимому снижению уровня HbA1c с 8,6% до 7,3%, а также тощачковой и постпрандиальной гликемии без увеличения массы тела. Удовлетворенность проводимым лечением, которая оценивалась при помощи опросника DTSQ (максимальный балл — 36), выросла с 17,6 до 29,3 балла.

Сходные результаты, подтвердившие улучшение качества жизни и повышение удовлетворенности лечением на фоне применения инсулина гларгин (100 ЕД/мл) в сочетании с инсулином глужизин в режиме базис-болюсной инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, были получены в 6-месячном исследовании Daiker R. et al. [19]. В него были включены 5695 пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на различных схемах инсулинотерапии. В результате базис-болюсной инсулинотерапии с применением инсулинов гларгин (100 ЕД/мл) и глужизин отмечено снижение уровня HbA1c, тощачковой

#### Стартовая доза прандиального инсулина:

4 МЕ или 10% дозы базального инсулина на прием пищи.  
Если HbA1c < 8%, рассмотреть снижение дозы базального инсулина на такое же значение (4 МЕ или 10%)

#### Титрация:

увеличение дозы инсулина на 1–2 ЕД или 10–15% 2 р./нед. до достижения целевого уровня гликемии

#### При гипогликемии:

выяснение и устранение причины; если причина не найдена, уменьшить дозу соответствующего инсулина на 2–4 ЕД или 10–20%

Рис. 4. Алгоритм титрации прандиального инсулина [2]

и постпрандиальной гликемии. При этом качество жизни пациентов улучшилось в среднем на 32%, а удовлетворенность проводимой терапией (опросник DTSQ) повысилась в 1,5 раза и составила в конце исследования 28,4 балла.

При проведении непрерывного мониторингования гликемии пациентам с СД 2 типа, находящимся на базис-болюсной терапии инсулинами гларгин 100 ЕД/мл или 300 ЕД/мл (в комбинации с инсулином глужизин) при строго контролируемом режиме питания частота возникновения гипогликемий была ниже при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл, чем инсулина гларгин 100 ЕД/мл [20].

Поскольку СД 2 типа представляет собой хроническое заболевание с прогрессирующим течением, требующее от пациентов изменения образа жизни и часто накладывающее ограничения на ежедневную деятельность в связи с проводимой терапией и развитием осложнений, приоритет необходимо отдавать препаратам инсулина и схемам терапии, которые не только способствуют улучшению гликемического контроля, но и повышают удовлетворенность проводимой терапией и качество жизни пациентов [21–24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая прогрессирующее течение СД и быстрый рост распространенности этого заболевания, а также принимая во внимание увеличение продолжительности жизни, можно ожидать увеличения числа пациентов с СД 2 типа, которым будет необходима интенсификация сахароснижающей терапии путем назначения препаратов

инсулина по той или иной схеме. Современные аналоги инсулина обладают фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, которые позволяют максимально имитировать физиологическую секрецию инсулина при меньшем риске развития гипогликемических состояний, что в сочетании с соблюдением алгоритмов титрации будет способствовать достижению и поддержанию целевых значений гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

## Литература

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (дата обращения: 22.01.2019). [Global report on diabetes Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (access date: 01.22.2019) (in Russ.)].
2. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–2498. DOI:10.2337/dci18–0033.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, показатели углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144–159. DOI:10.14341/DM9686. [Dedov I.I., Shestakova M.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, 2017 status. *Diabetes*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686 (in Russ.)].
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 8th edition. M.: UE PRINT; 2017 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием

# БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

23–24/04/2019 Отель «Краун Плаза Аэропорт» (Стартовая ул., 6А)

Гарантированное бронирование гостиницы — ДО 4 МАРТА 2019 г.  
 Прием заявок на участие в постерной сессии и конкурсе молодых ученых — ДО 4 МАРТА 2019 г.  
 Прием тезисов — ДО 11 МАРТА 2019 г.  
 Льготная регистрация — ДО 1 АПРЕЛЯ 2019 г.

www.congress-ph.ru