

О.О. Хижняк, д.м.н., М.Р. Микитюк, к.м.н., Н.Е. Барабаш, отделение возрастной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Комплексное лечение и профилактика диабетической полинейропатии

(обзор исследований и собственные данные)

Диабетическая полинейропатия (ДП) является одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД), которое приводит к снижению работоспособности и ухудшению качества жизни больных. По данным эпидемиологических исследований, частота диагностирования ДП при СД варьирует в пределах 5-90%. У 14-20% больных уже при выявлении СД 2 типа имеет место ДП, а при длительности СД более 15 лет это осложнение встречается в 50-70% случаев [1].



О.О. Хижняк

Многофакторность патогенеза ДП создает определенные трудности при выборе метода терапии. Основным условием профилактики и лечения осложнений СД является стойкая компенсация углеводного обмена [2]. В соответствии с результатами исследования DCCT достижение долгосрочного адекватного контроля гликемии может свести к минимуму риск развития ДП, но не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к регрессу уже существующую [3].

Согласно международным стандартам первой линией терапии для всех пациентов с СД 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе является сочетание диеты и физических упражнений, которое должно сохраняться вне зависимости от последующих этапов лечения. Для тех больных, которым недостаточно модификации образа жизни для компенсации углеводного обмена, независимо от их массы тела препаратом выбора считается метформин. Эту рекомендацию поддерживают такие ведущие международные организации, как ADA, EASD, IDF.

Метформин – краеугольный камень в лечении СД 2 типа и наиболее часто назначаемый препарат первой линии [4]. Кроме того, он является одним из немногих антигипергликемических средств, ассоциированных со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости [5, 6] – одной из основных причин смерти у пациентов с СД 2 типа [7]. В то же время существуют побочные явления применения метформина. Так, нарушение всасывания витамина В₁₂ может привести к увеличению риска развития его дефицита [8-17]. Снижение концентрации витамина В₁₂ не является транзиторным и усугубляется пропорционально длительности применения препарата [11]. Существуют сообщения о том, что терапия метформином может быть обусловлена уменьшением концентрации фолиевой кислоты, однако механизм этого явления до сих пор не определен [18]. И наконец, сочетанное снижение концентраций фолиевой кислоты и витамина В₁₂, в свою очередь, может привести к увеличению концентрации гомоцистеина, что является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц с СД 2 типа [12, 19, 20]. В то же время необходимо обратить внимание, что увеличение концентрации гомоцистеина происходит только при таком снижении всасывания витамина В₁₂, которое вызывает макрочитарную анемию, полинейропатию и умственные нарушения. Таким образом, существует необходимость рутинного определения уровня витамина В₁₂ у пациентов, длительно получающих терапию метформином [11, 21].

Наиболее перспективными методами в лечении ДП следует считать применение лекарственных средств, действие которых направлено как на коррекцию патогенетических механизмов, так и клинических проявлений ДП [22]. В разработанные на сегодняшний день схемы терапии входят антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоидные анальгетики, ингибиторы альдозоредуктазы, витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), α-липоевая (тиоктовая) кислота [23].

Пусковым механизмом в сложной многозвеньевой системе нарушений обмена, вызывающим изменения в структурах периферических нервов и микроциркуляторном русле, принято считать окислительный стресс. В этой связи в качестве препаратов патогенетической терапии ДП возможно использование лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами.

Сочетание антиоксидантного, антигипоксического, метаболического эффектов обуславливает нейропротекторное действие препарата Актовегин, который представляет собой депротенинизированный гемодериват из крови телят [24]. В ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования с участием пациентов (n=661), которые получали лечение ДП Актовегином в виде 20 внутривенных инфузий препарата (2000 мг/сут) с последующим пероральным приемом (1800 мг/сут) в течение 140 дней, имели место регрессия клинических симптомов ДП, улучшение качества жизни пациентов, а также подтверждался благоприятный профиль безопасности Актовегина [25]. Преимуществом Актовегина в лечении ДП является улучшение вибрационной чувствительности, которая обуславливает развитие язв и синдром диабетической стопы.

Антиоксиданты уменьшают выраженность окислительного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов, в том числе супероксида, а тиамин увеличивает активность фермента транскетолазы, обеспечивая утилизацию промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле [26]. С учетом этого, а также вышеуказанного факта о том, что одним из механизмов формирования полинейропатии при СД 2 типа является дефицит витамина В₁₂, значительное место в патогенетической терапии ДП занимает применение нейротропных комплексов витаминов группы В [27, 28]. Нейротропные комплексы положительно влияют на метаболизм нервной ткани, уменьшают выраженность болевого

синдрома и обладают множеством метаболических эффектов [29].

Биологическое значение тиамин (витамина В₁) обусловлено действием его производного тиаминдифосфата (ТДФ), который является коферментом ряда ферментов, играющих значительную роль в углеводном обмене [30]. Тиамин в качестве кофермента ТДФ-зависимых дегидрогеназных комплексов цикла Кребса участвует в процессах окисления кетокислот и контролирует образование внутриклеточной энергии из глюкозы. С помощью ТДФ-зависимого фермента транскетолазы тиамин переключает метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь и позволяет создать резерв субстратов для биосинтеза нуклеиновых кислот, эффективно обеспечивая энергетические потребности организма и контролируя процессы утилизации глюкозы [31]. В высоких концентрациях тиамин оказывает антиоксидантный эффект и уменьшает количество гликозилированных белков в крови. Нейротропное действие тиамин проявляется в усилении процессов регенерации нервной ткани и улучшении проведения нервного импульса.

Активная форма пиридоксина (витамина В₆) – пиридоксальфосфат – является коферментом более чем 100 ферментов. Пиридоксальфосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани; регулирует реакции декарбоксилирования и трансминирования аминокислот в нервной и других тканях; обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака, что приводит к оптимизации деятельности нервной системы [32]. Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности. Анальгетическое действие витамина В₆ обусловлено его влиянием на обмен нейромедиаторов [33].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в анаболических процессах путем активации синтеза фолиевой кислоты. Активный метаболит витамина В₁₂ (метилкобаламин) восстанавливает структуру миелиновой оболочки путем активации реакции метилирования, в результате которой синтезируется метионин – предшественник протеинов и фосфатидилхолина мембраны нервных клеток [34]. Цианокобаламин также обладает выраженным анальгезирующим эффектом и уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферических нервных волокон [35].

Наиболее целесообразным представляется комбинированное применение витаминов группы В, так как при одновременном их введении возникает

эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамин, пиридоксин и цианокобаламин [36]. Примером нейротропного комплекса с мультимодальным действием и длительной историей успешного применения в клинике является препарат Нейробион, представляющий собой комбинацию витаминов В₁, В₆ и В₁₂, который выпускается в инъекционной и таблетированной формах. Особенностью последней является наличие в составе витамина В₁₂, как в ампулах (в отличие от других существующих на рынке таблетированных комплексов витаминов группы В), а также удобная схема приема: по 1 таблетке в день в течение 1-2 мес.

С целью получения собственного клинического опыта применения различных схем терапии ДП в Институте проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины было проведено открытое сравнительное проспективное исследование по оценке клинической эффективности комбинированной патогенетической терапии препаратами Актовегин и Нейробион у больных СД 2 типа, осложненного дистальной полинейропатией.

Материалы и методы

В клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» было обследовано 57 пациентов с СД 2 типа в сочетании с ДН. Средний возраст больных составил 44,6±6,1 года, длительность заболевания – от 3 до 15 лет. Все участники получали таблетированную сахароснижающую терапию препаратами метформина в сочетании с глимепиридом. Обследованные были разделены на две группы, репрезентативные по полу, возрасту, длительности заболевания.

Для диагностики ДП использовали показатели, утвержденные согласительной конференцией по стандартизации методов оценки ДП, – клинические данные и количественное исследование чувствительности [37]. Тяжесть симптомов ДП оценивали по шкале TSS (двухмерное суммирование тяжести и частоты основных симптомов: боль, жжение, парестезии и онемение) и комбинированной шкале нейропатических повреждений для нижних конечностей (NIS-LL) [38]. На обеих стопах исследовали температурную чувствительность прибором Tpr-Term, тактильную – набором монофиламентов Semmes-Weinstein, болевую – прикосновением притупленной иглой, вибрационную – с помощью градуированного камертона Riedel-Seifert с частотой колебаний 128 Гц и проприоцептивную – по пассивным движениям первого пальца стопы большого [39].

При сборе анамнеза захворювання об'єктивно звертали увагу на факти, що дозволяють запідозрити ДП іншого генезу (приєми алкоголю, тютюнокуріння, хіміотерапія, професійні шкідливі умови тощо).

Пациєнтам першої групи було проведено 15 внутривенних інфузій 2000 мг Актівегіна зі швидкістю 2 мл/хв в поєднанні з внутрим'язовими ін'єкціями Нейробіона в дозі 3 мл, що містить 100 мг тіаміна гідрохлориду, 100 мг піридоксину гідрохлориду і 1 мг ціанокобаламіна. Больні другої групи отримували сахарознижуючу і симптоматичну терапію.

Оцінку стану компенсації вуглеводного обміну проводили за рівнем глікемії натощак глюкозооксидазним методом на автоматичному аналізаторі Biosen C line і рівню глікозилизованого гемоглобіна (HbA_{1c}), який визначали фотоколориметричним методом, використовуючи набори АО «Реагент».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc., США). Перевірка розподілу даних в групі здійснювалась на основі візуальної оцінки категоризованих гістограм і за тестом Колмогорова-Смирнова. Показники представлені в вигляді середніх арифметичних значень і стандартного відхилення (M±SD), довірливої межі інтервалу (CI). Якісні показники представлені в вигляді абсолютного числа спостережень і частоти від загальної кількості больних. Критичним рівнем значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез був 0,05.

Результати та обговорення

На момент проведення дослідження 82% пацієнтів пред'являли скарги на помірно-епізодичні болі в ногах після фізичної навантаження і вночі, 21% больних — на парестезії.

Дані об'єктивного дослідження свідчать про наявність неврологічного дефіциту, порушення чутливості всіх модальностей і зниження ахілових і колінних рефлексів (62 і 42% відповідно). Виявлено також зменшення болювості (28%), температурної (31%) і вібраційної чутливості (11%). Порушення м'язової сили в нижніх кінцівках не виявлено.

На фоні комплексної патогенетичної терапії спостерігався повний регрес суб'єктивної симптоматики ДП. Пациєнти свідчили про зменшення інтенсивності болювості синдрому, особливо вночі; відзначено помітне покращення температурної чутливості (p<0,01), при об'єктивному дослідженні — позитивна динаміка ахілових і колінних рефлексів у учасників першої групи порівняно з такими в другій. На фоні комплексної терапії у больних першої групи порівняно з другою відзначено достовірне зменшення балів за шкалами TSS і NIS-LL (табл.).

Після проведення 10 інфузій Актівегіна і ін'єкцій Нейробіона у пацієнтів першої групи відзначено зменшення вираженості клінічних симптомів ДН за шкалою TSS на 1,1 бала порівняно з початковим

Таблиця. Стан вуглеводного обміну і результати неврологічного дослідження у больних СД 2 типу

Параметр	До початку лікування		Після лікування	
	Перша група (n=32)	Друга група (n=25)	Перша група (n=32)	Друга група (n=25)
Глікемія натощак, ммоль/л	12,4±4,3	11,9±2,2	11,9±2,2*	10,2±3,8
HbA _{1c} , %	10,7±1,5	10,2±1,3	—	—
TSS, бали	8,3±1,6	8,1±1,9	6,0±1,8**	7,6±1,3
NIS-LL, бали	8,1±1,3	8,1±1,5	6,7±1,3***	8,0±1,7

* p=0,01 достовірність відмінностей в першій групі до і після лікування;
** p=0,02 достовірність відмінностей в першій групі до і після лікування;
*** p=0,05 достовірність відмінностей в першій групі до і після лікування.

індексом (p=0,01) і тенденція до зменшення сенсорної недостатковості за шкалою NIS-LL за рахунок покращення тактильної і болювості чутливості.

Після завершення повного курсу комбінованої терапії у больних першої групи відзначено значиме зменшення вираженості клінічних симптомів за шкалою TSS на 1,2 порівняно з даними, отриманими після 10 днів лікування (p=0,01), і покращення тактильної і болювості чутливості (p=0,02). Відмінностей між групами за балами за шкалою NIS-LL виявлено не було. Аналіз динаміки балів кожного окремого симптому (болі, жіння, онемання, парестезії) показав достовірне зменшення вираженості всіх симптомів в першій групі порівняно з такою в другій (p<0,001).

Слід зазначити, що у больних першої групи спостерігалося зниження рівня глікемії натощак (p=0,01), що можна пояснити центральним і периферическим інсуліноподібними ефектами інозитолфосфат-олігосахаридів (ИФО), які входять до складу Актівегіна. ИФО стимулюють в результаті активації GLUT-1 транспорт глюкози в головний мозок незалежно від інсуліну і інсулінових рецепторів, що має велике клінічне значення у пацієнтів з інсулінорезистентністю [40]. Крім того, ИФО здатні регулювати активність деяких інсулінзалежних ферментів, наприклад цАМФ-фосфодіестерази, аденилатциклази і піруватдегідрогенази [41].

Результати проведеного дослідження свідчать про задоволеність індивідуальною переносимістю комбінованої терапії Актівегіном і Нейробіоном. В ході дослідження не спостерігалося алергічних реакцій і інших побічних ефектів, що підтверджує сприятливий профіль безпеки даних препаратів, доказаний в багатьох плацебо-контрольованих дослідженнях, а також багаторічний досвід їх постмаркетингового застосування [29-31].

Висновки

1. Основним ефективним лікуванням ДП у пацієнтів з СД 2 типу поряд з досягненням оптимального довготривалого контролю глікемії є комплексне застосування засобів патогенетичної терапії.

2. Комбінована терапія препаратами Актівегіна і Нейробіон задовольняє всім вимогам патогенетичної терапії і дозволяє швидко і ефективно купувати неврологічний

дефіцит і болювості синдром у больних СД, ускладненим ДП.

3. Доказане в дослідженнях зменшення дефіциту вітаміну В₁₂ у пацієнтів, довготривало отримують терапію метформіном, дозволяє рекомендувати застосування препарату Нейробіон з моменту діагностики СД 2 типу в якості профілактики розвитку дефіциту вітаміну В₁₂ і, відповідно, симптомів полінейропатії.

Література

- Vinik A. Diagnosis and Management of Diabetic Neuropathy / A. Vinik, J. Can // Diabetes Care. — 2000. — № 24. — P. 56-76.
- Daosi C. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population / C. Daosi, S.J. Bendow, A. Woodward [et. al.] // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 1021-1024.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 561-568.
- Kirpichnikov D. Metformin: an update / D. Kirpichnikov, S.I. McFarlane, J.R. Sowers // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 25-33.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854-65.
- Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / A. Kooy, P. Lehert, D. Bets [et. al.] // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 616-25.
- Pyorala K. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view / K. Pyorala, M. Laakso, M. Uusitupa // Diabetes Metab. Rev. — 1987. — Vol. 3. — P. 463-5248.
- De Fronzo R.A. The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / R.A. De Fronzo, A.M. Goodman // N. Eng. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 541-9.
- Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin / W.A. Bauman, S. Shaw, E. Jayatileke [et. al.] // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 1227-31.
- Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency in patients receiving metformin / R.Z.-W. Ting, C.C. Szeto, M.H.-M. Chan, [et. al.] // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 1975-79.
- Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial / de Jager J.A. Kooy, P. Lehert [et. al.] // BMJ. — 2010. — Vol. 340. — P. 2181.
- A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes / C.J. Boushey, S.A. Beresford, G.S. Omenn, A.G. Motulsky // JAMA. — 1995. — Vol. 274. — P. 1049-57.
- Malabsorption of vitamin B₁₂ and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. / J.F. Adams, J.S. Clark, J. T.Ireland [et. al.] // Diabetologia. — 1983. — Vol. 24. — P. 16-8.
- Vitamin-B₁₂ status of patients on long-term metformin therapy / G.H. Tomkin, D.R. Hadden, J.A. Weaver, D.A. Montgomery // BMJ. — 1971. — Vol. 2. — P. 685-7.
- Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial / M.G. Wulftele, A. Kooy, P. Lehert [et. al.] // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 254. — P. 455-63.
- Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus /

- M. Pongchaidecha, V. Sriksalanukul, A. Chattananon, S. Tanjariyaporn // J. Med. Assoc. Thai. — 2004. — Vol. 87. — P. 780-7.
- Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus / E. Kos, M.J. Liszek, M.A. Emanuele // Endocr. Pract. — 2012. — Vol. 18, № 2. — P. 179-84.
- Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease / S.M. Carlsen, I. Folling, V. Grill, J. Scand [et. al.] // Clin Lab Invest. — 1997. — Vol. 57. — P. 521-7.
- Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard, J.E. Nordrehaug, H. Refsum [et. al.] // N Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 230-6.
- Welch G.N. Homocysteine and atherothrombosis / G.N. Welch, J.N. Loscalzo // Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1042-50.
- Pierce S.A. Evaluation of vitamin B₁₂ monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy / S.A. Pierce, A.H. Chung, K.K. Black // Ann Pharmacother. — 2012. — Vol. 46, № 11. — P. 1470-6.
- Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments / B.C. Callaghan, H.T. Cheng, C.L. Stables [et. al.] // Lancet. Neurol. — 2012. — Vol. 11, № 6. — P. 521-534.
- The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population / C. Daosi, S.J. Bendow, A. Woodward, I.A. MacFarlane // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 1021-1024.
- Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата Актівегіна / Б. Нордвик // Актівегіна. Новые аспекты клинического применения. — М. — 2002. — С. 18-24.
- Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients / D. Ziegler [et. al.] // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 8. — P. 1479-1484.
- Antioxidant therapy: current status and future prospects / O. Firuzi, R. Miri, M. Tavakkoli, L. Saso // Curr. Med. Chem. — 2011. — Vol. 18, № 25. — P. 3871-3888.
- Jacobs A.M. Management of diabetic small-fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate / A.M. Jacobs, D. Cheng // Rev. Neurol. Dis. — 2011. — Vol. 8, № 1-2. — P. 39-47.
- Vitamin B for treating peripheral neuropathy / C.D. Ang, M.J. Alviar, A. L. Dans [et. al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — Vol. 16, № 3. — CD004573.
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? / D. Ziegler // Diabetes Care. — 2008. — Suppl 2. — S. 255-261.
- Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B₁) in diabetic complications / P.J. Thornalley // Curr. Diabetes. Rev. — 2005. — Vol. 1, № 3. — P. 287-298.
- Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose / E. Berrone, E. Beltramo, C. Solimine [et. al.] // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, № 14. — P. 9307-9313.
- The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy / E.R. Levin, T.A. Hanscom, M. Fisher [et. al.] // Diabetes Care. — 1981. — Vol. 4, № 6. — P. 606-609.
- Abbas Z.G. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy / Z.G. Abbas, A.B. Swai // East. Afr. Med. J. — 1997. — Vol. 74, № 12. — P. 803-808.
- Sun Y. Effectiveness of vitamin B₁₂ on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials / Y. Sun, M.S. Lai, C.J. Lu // Acta Neurol. Taiwan. — 2005. — Vol. 14, № 2. — P. 48-54.
- Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy / A. Talaei, M. Siavash, H. Majidi, A. Chehrei // Int. J. Food Sci. Nutr. — 2009. — № 60, Suppl 5. — P. 71-76.
- Worsley A.P. A combined treatment for severe diabetic neuropathy symptoms / A.P. Worsley, J. Allawi // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, № 9. — P. 797-798.
- Quantitative sensory testing: a consensus report from the Peripheral Neuropathy Association // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 1050-1052.
- Dyck R.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics / R.J. Dyck // Muscle & Nerve. — 1988. — Vol. 11. — P. 21-32.
- Тронько Н.Д., Науменко В.Г. Современное лечение диабетической нейропатии: метод, рекомендации / М-во охорони здоров'я України, Академія мед. наук — К. — 2000. — 16 с.
- Mannose, glucosamine and inositol monophosphate inhibit the effect of insulin on lipogenesis / F. Machicao [et. al.] // Biochem. J. — 1990. — Vol. 266. — P. 909-916.
- Gottschalk W.K., Jarret L. The insulinomimetic effects of the polar head group of an insulin-sensitive glycosphospholipid on piruvate dehydrogenase in both subcellular and whole cell assay / W.K. Gottschalk, L. Jarret // Arch. Biochem. Biophys. — 1988. — Vol. 261. — P. 175-185.