

Профілактика раннього розвитку та прогресування діабетичної нефропатії: роль альфа-ліпоєвої кислоти у протидіабетичній терапії

Діабетична нефропатія (ДН) – серйозне хронічне ускладнення цукрового діабету (ЦД), яке залишається провідною причиною розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) і смерті хворих на діабет в усьому світі [1, 2]. ДН розвивається у приблизно 20-30% пацієнтів із ЦД 1 типу і 35-40% – із ЦД 2 типу [3] і характеризується такими клінічними ознаками, як стійка альбумінурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіперкреатиніємія, уремія та підвищення артеріального тиску (АТ) [4, 5]. Нещодавні дослідження показали, що основний молекулярний механізм патогенезу і прогресування ДН полягає в надлишковій продукції активних форм кисню (АФК) [6-12]. АФК – це вільні радикали, що їх переважно виробляють мітохондрії під час метаболічних процесів. Надмірна продукція АФК призводить до окислювального стресу, що, своєю чергою, опосередковує пошкодження тканин, яке спостерігають у разі розвитку таких патологічних станів, як ЦД [13, 14].

Ключові слова: альфа-ліпоєва кислота, цукровий діабет 2 типу, діабетична нефропатія, традиційна протидіабетична терапія, потрійна комбінована терапія.

Сучасні підходи до лікування ДН поділяють на немедикаментозні і медикаментозні. Перші полягають у модифікації способу життя, а це передбачає дієту (зменшення споживання цукру і натрію), фізичні вправи, психологічні та соціальні втручання і навчання самоконтролю діабету [15]. Фармакологічна терапія спрямована на корекцію гіперглікемії за допомогою протидіабетичних препаратів і блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРАП), а також недигідропіридинних блокаторів кальцієвих каналів. Використання цих препаратів дає можливість досягнути стійкого контролю глікемії й АТ для зменшення протеїнурії, уповільнення прогресування ДН до термінальної стадії ХХН і запобігання серцево-судинним ускладненням [9, 16]. Наявні фармакологічні підходи до лікування, безумовно, сповільнюють прогресування ДН, однак не нівелюють патологічні зміни і не є профілактикою ДН у пацієнтів із ЦД. Таким чином, є нагальна потреба у визначенні нових фармакологічних агентів і стратегій для впливу на сигнальні шляхи, зокрема окислювальний стрес, індукований АФК.

Альфа-ліпоєва, або тіоктова, кислота (АЛК), є сірковмісним природним антиоксидантом і кофактором кількох важливих мітохондріальних мультиферментних комплексів, які беруть участь у біоенергетичних процесах у мітохондріях і метаболізмі амінокислот [17]. АЛК синтезується ендегенно синтазою ліпоєвої кислоти в мітохондріях тканин, у тому числі й нирок, а також потрапляє в організм із рослинних і тваринних джерел або у вигляді дієтичних добавок [18, 19]. У низці експериментальних і клінічних досліджень виявлено, що рівні циркулюючої АЛК у пацієнтів із ЦД знижуються, а додатковий прийом АЛК позитивно впливає як на перебіг ЦД 1 і 2 типів, так і на діабетичні ускладнення, зокрема діабетичну периферичну нейропатію [20, 21]. Було також показано, що АЛК позитивно впливає на рівень глюкози в крові, ліпідний профіль і вміст гамма-глутамілтрансферази у вагітних із гестаційним ЦД [22, 23]. Генетичне інгібування синтази ліпоєвої кислоти [24] під час моделювання ДН у гризунів супроводжувалося прискоренням розвитку патологічного процесу, а додавання АЛК, навпаки, сповільнювало розвиток і прогресування ДН [25-28], а також супроводжувалося низкою переваг у пацієнтів із термінальною стадією ХХН на гемодіалізі [29]. Однак досі не було описано ефектів у разі доповнення АЛК до традиційної протидіабетичної терапії, спрямованої на корекцію ДН, у пацієнтів із ЦД 2 типу, що і стало метою цього дослідження.

Матеріали і методи

Заява етичного комітету. Експериментальний протокол був затверджений Інституційним комітетом із догляду і використання

тварин Університету Гани (ID протоколу: UG-IACUC002/19-20). Експеримент проводився в Корпусі для лабораторних тварин Меморіального інституту медичних досліджень ім. Ногучі, з дотриманням протоколу і гарантії якості відповідно до правил належної лабораторної практики. Усі процедури і методи, використані в цьому дослідженні, відповідали рекомендаціям Національного інституту охорони здоров'я щодо догляду і використання лабораторних тварин.

Поводження з тваринами. П'ятдесят вісім самців щурів лінії Sprague-Dawley з масою тіла 150-200 г і віком від 6 до 8 тиж отримали з Департаменту експериментів на тваринах Меморіального інституту медичних досліджень ім. Ногучі Університету Гани, Легон, Аккра.

Протокол експерименту

Як описано в попередніх дослідженнях [30, 31], у 51 з 58 щурів індукували ЦД 2 типу шляхом внутрішньоочеревинного введення 110 мг/кг нікотинамідю. Через 15 хв внутрішньоочеревинно вводили стрептозотцин у дозі 55 мг/кг одноразово. Рівень глюкози в крові натще після індукції ЦД 2 типу вимірювали на 3-й день за допомогою портативного ручного глюкометра. Щури, в яких рівень глюкози в крові натще перевищував 13,9 ммоль/л (250 мг/дл), вважалися хворими на діабет і були включені в дослідження [31]. Решта 7 щурів стали здоровою контрольною групою.

Групи лікування

Після підтвердження діагнозу ЦД 2 типу на 3-й день експерименту кожна з шести груп щурів із діабетом щодня протягом 6 тиж отримували 15 мг/кг гліклазиду (n=7), 10 мг/кг раміприлу (n=7), 60 мг/кг АЛК перорально або комбінації цих препаратів, тоді як ще одна група щурів із діабетом (група контролю з діабетом; n=9) отримувала дистильовану воду. Масу тіла і рівень глюкози в крові вимірювали на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й, 35-й та 42-й дні.

Через 6 тиж лікування у щурів проводили забір крові і сечі для аналізу, а також вилучали нирки та підшлункову залозу (ПЗ) для подальшого дослідження.

Підготовка і біохімічний аналіз плазми/сироватки, гістологічний аналіз, імуногістохімія

Зразки крові в пробірках ЕДТА і Еппендорф центрифугували зі швидкістю 3000 об./хв протягом 15 хв за температури 4 °С. Зразки плазми й сироватки, отримані в результаті центрифугування, зберігали в пробірках ЕДТА і Еппендорф відповідно за температури -20 °С. Рівні інсуліну в плазмі визначали за допомогою набору для радіоімунологічного аналізу (RIA). Також визначали рівні креатиніну плазми, загального білка, азоту сечовини крові, сечової кислоти, тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [32]. Рівні інтерлейкіну (ІЛ) -1β і ІЛ-6 (маркери запалення) також вимірювали

за допомогою ELISA [33]. Рівні альбуміну в сечі визначали за допомогою автоматичного хімічного аналізатора і розраховували співвідношення альбумін/креатинін у сечі кожної групи. Функцію β-клітин оцінювали шляхом обчислення індексу НОМА-β за формулою:

$20 \times \text{інсулін (мМО/мл)} / (\text{глюкоза (ммоль/л)} - 3,5)$ [72].

Гістологічний аналіз проводили за методикою, описаною в попередніх роботах [35, 36].

Імуногістохімія

Дотримуючись стандартного протоколу перед фарбуванням PAS (за допомогою реактиву Шиффа), здійснювали імуногістохімічне фарбування зрізів нирок [35, 36]. Зрізи переглядали два досвідчених ниркових патологів і проводили кількісну оцінку під світловим мікроскопом, використовуючи подвійний сліпий підхід.

Визначення рівня малонового діальдегіду та вмісту глутатіону в нирках

Рівень малонового діальдегіду у сироватці крові і нирковій тканині визначали за описаною раніше методикою [37, 38] з деякими модифікаціями.

Уміст глутатіону в нирках визначали в гомогенатах нирок кожної групи за допомогою набору GSH-Glo™ від Promega (Медісон, Вісконсин, США), за раніше описаною методикою [34]. Приблизно 100 мг замороженої ниркової тканини з кожної групи гомогенізували в 1 мл крижаного 0,5% хлориду калію та обробляли ультразвуком протягом хвилини. Гомогенати центрифугували зі швидкістю 3000 об./хв за температури 4 °С протягом 10 хв, а насадкову рідину використовували разом зі стандартом глутатіону в тестовому наборі. Уміст ниркового глутатіону кількісно визначали за допомогою хемілюмінесценції в планшет-рідепі SpectraMax 2.

Статистичний аналіз

Дані виражали як середнє значення ± стандартне квадратичне відхилення від середнього значення (SEM). Статистичний аналіз проводили за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним проведенням тесту Бонферроні за допомогою програмного забезпечення Prism (Prism 6, GraphPad Software, Inc., Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Значення p між групами <0,05 вважали статистично значущими.

Результати

Протидіабетична терапія АЛК супроводжувалася підтриманням стабільної маси тіла, нормоінсулінемії та нормоглікемії.

Індукція ЦД 2 типу призвела до значної втрати маси тіла, гіпоінсулінемії та гіперглікемії, що відображено на рисунку (А-С). Відсоткова зміна маси тіла в усіх групах лікування, за винятком щурів, що отримували тільки раміприл (група RAM) і раміприл

з АЛК (група RAM+ALA), була достовірно позитивною проти групи контролю з діабетом (рис., А; p<0,001). Примітно, що потрійна комбінована терапія АЛК, гліклазином і раміприлом (ALA+GLC+RAM) супроводжувалася відновленням маси тіла щурів до значень, порівнянних із показниками здорової контрольної групи (рис., А). Крім того, середній рівень глюкози в крові був помітно вищим у нелікованих щурів із діабетом проти групи здорового контролю, що зумовлено зниженням функції β-клітин та рівня інсуліну (рис., В-D; p<0,001). Однак моно- і подвійна терапія супроводжувалася покращенням функції β-клітин, підвищенням рівня інсуліну та зниженням середньої глікемії, якщо порівняти з групою контролю з діабетом, хоча вони і не досягли відповідних рівнів групи здорового контролю (рис., В-D; p<0,05). Цікаво, що потрійна комбінована терапія запобігала цим суттєвим змінам і підтримувала функцію β-клітин, концентрації інсуліну і глюкози на рівнях, порівнянних із відповідними значеннями в групі здорового контролю (рис., В-D; p>0,05). Виражене зниження рівня інсуліну і підвищення середнього рівня глюкози в крові в групі контролю з діабетом відображає руйнування панкреатичних острівців Лангерганса, що впливає на β-клітини, які виробляють інсулін, порівняно з інтактними острівцями у здоровій контрольній групі. Моно- і подвійна терапія певним чином захищає острівці Лангерганса, проте найкращий захисний ефект спостерігався у щурів, які отримували потрійну комбіновану терапію: показники в цій групі були порівнянними з такими в групі здорового контролю. Таким чином, потрійна комбінована терапія з АЛК, GLC і RAM забезпечувала підтримання маси тіла і збереження острівців Лангерганса та функції β-клітин при ЦД 2 типу, що супроводжувалося нормоінсулінемією та нормоглікемією.

Доповнення протидіабетичної терапії АЛК запобігало прогресуванню ранньої ДН

Були досліджені гістопатологічні зміни в нирках після 6 тиж індукції та лікування ЦД 2 типу. Індукція ЦД 2 типу призвела до суттєвого пошкодження клубочкових і тубулярних відділів нирок проти нирок щурів групи здорового контролю (p<0,001). За винятком групи RAM, моно- і подвійна терапія за допомогою GLC, АЛК та RAM достовірно запобігала гістопатологічним змінам у порівнянні з групою контролю з діабетом (p<0,01), але не в порівнянні з групою здорового контролю. Однак потрійна комбінація АЛК, GLC і RAM достовірно запобігла цим морфологічним змінам, зводячи їх до рівня, порівнянного з групою здорового контролю (p>0,05). Крім того, моно- і подвійна терапія помітно зменшила відкладення колагену та експресію α-АГМ і захистила клітини ниркових каналців від апоптозу проти групи контролю з діабетом (p<0,05), причому найбільший ефект спостерігався у щурів, які отримували потрійну комбіновану медикаментозну терапію і чий нирки мали характеристики, схожі з такими в щурів групи здорового контролю (p>0,05). Після цього вимірювали такі маркери функції нирок, як плазмові рівні креатиніну, сечової кислоти, загального білка, азоту сечовини крові, розраховували співвідношення альбумін/

Продовження на стор. 4.

Профілактика раннього розвитку та прогресування діабетичної нефропатії: роль альфа-ліпоєвої кислоти у протидіабетичній терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

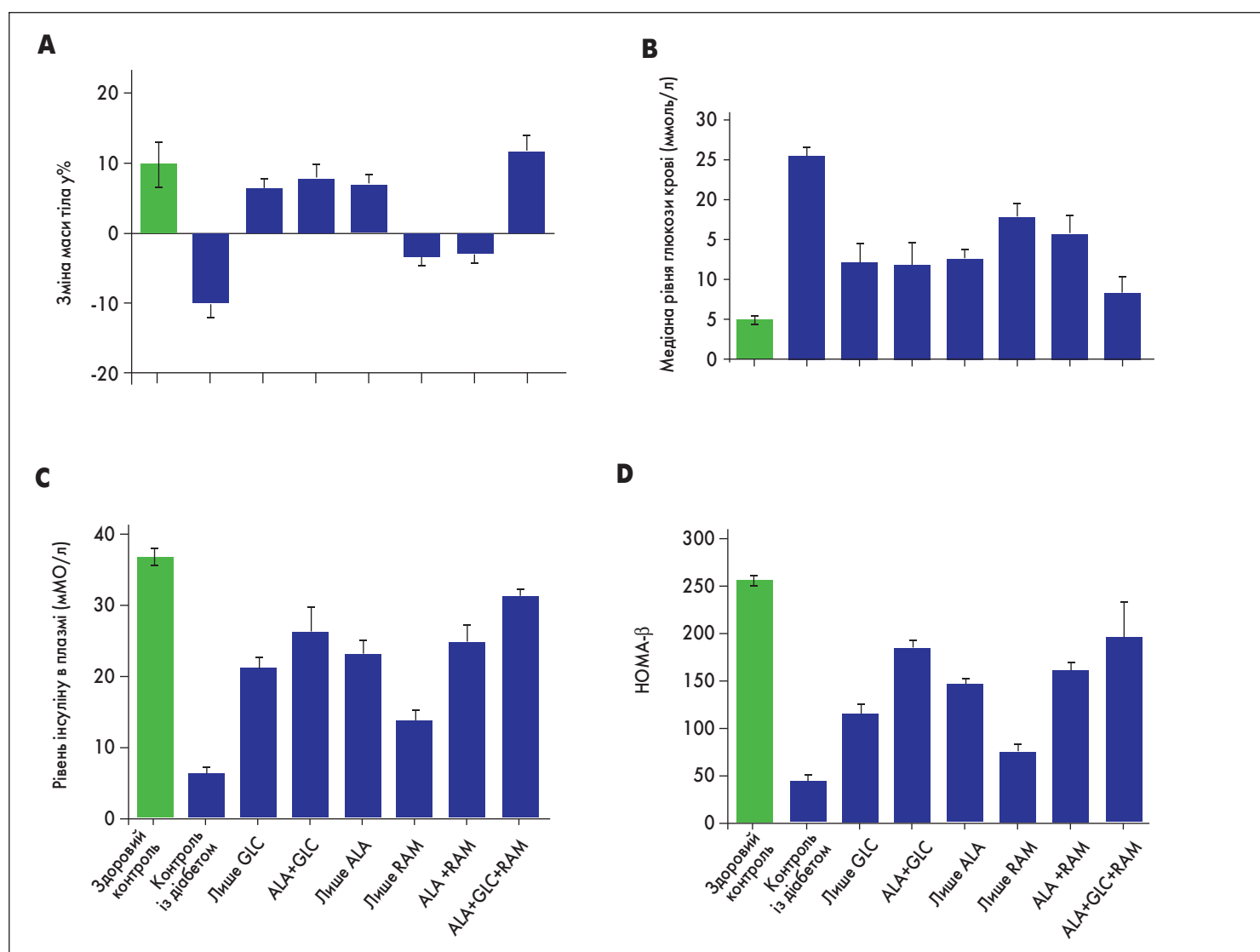


Рис. Зміни маси тіла і медіани рівня глюкози: (А) Відсоткова зміна маси тіла; (В) Медіана рівня глюкози в крові; (С) Рівень інсуліну в плазмі; (D) Функція β-клітин

креатиніну і встановлювали відносну вагу нирок. Відповідно до гістопатологічної оцінки ЦД 2 типу супроводжувався вираженим підвищенням плазматичних рівнів креатиніну, азоту сечовини крові, сечової кислоти та співвідношення альбумін/креатинін у сечі і значним зниженням концентрації загального білка у плазмі проти таких рівнів у щурів здорової контрольної групи ($p < 0,05$). Цікаво, що, тоді як моно- і подвійна терапія знижувала рівні цих маркерів функції нирок порівняно з нелікованими щурами групи контролю з діабетом, монотерапія раміприлом не супроводжувалася достовірним зниженням рівня креатиніну в плазмі порівняно з групою контролю з діабетом ($p > 0,05$). Зазначимо, що потрібна комбінована терапія (ALA+GLC+RAM) знижувала рівні цих маркерів функції нирок до таких у групі здорового контролю, за винятком азоту сечовини крові, рівень якого був достовірним вищим, ніж у групі здорового контролю ($p < 0,05$). Також оцінювали відносну вагу нирок шляхом обчислення співвідношення маси нирок до маси тіла у відсотках. Відносна маса нирок була значно вищою у щурів групи контролю з діабетом проти такої в щурів групи здорового контролю і щурів, які отримували різні види лікування ($p < 0,05$). У сукупності ці результати демонструють, що лікування ЦД 2 типу комбінацією АЛК, гліклазину і раміприлу ефективніше захищає від прогресування ранньої ДН, ніж моно- і подвійна терапія.

Обговорення

Це дослідження показує, що доповнення традиційної антидіабетичної терапії АЛК нормалізує масу тіла, захищає острівці ПЗ та підтримує нормоглікемію, водночас зменшуючи пошкодження нирок,

запалення та нирковий фіброз і покращуючи ліпідний профіль і нирковий антиоксидантний статус у разі ЦД 2 типу. Усі ці ефекти запобігали прогресуванню ДН і зрештою сприяли збереженню функції та цілісності нирок. Порівняно з групою здорового контролю, у щурів з індукованим ЦД 2 типу спостерігали підвищення рівня глюкози в 5 разів, а також виражену втрату маси тіла, що є поширеними ознаками неконтрольованого або нелікованого ЦД. Оскільки фармакологічне лікування ЦД потребує постійного моніторингу для оптимального глікемічного контролю, застосування гліклазиду, відомого похідного сульфонілсечовини II покоління, який застосовують разом з іншими гіпоглікемічними засобами для лікування ЦД 2 типу, знизило рівень глюкози вдвічі, хоча й не допомогло досягнути нормоглікемічного рівня. Подібне спостерігалось і після використання АЛК. Терапія раміприлом також знижувала рівень глюкози у щурів із ЦД, однак рівень глікемії при цьому був значно вищим, ніж при монотерапії гліклазидом чи АЛК. І лише потрібна комбінована терапія АЛК, гліклазидом і раміприлом виразно знижувала глікемію до рівня, порівнянного з нормоглікемією. Хоча в цьому експерименті не досліджували складну взаємодію метаболічних і електрогенних механізмів, які регулюють виробництво і секрецію інсуліну β-клітинами панкреатичних острівців Лангерганса, отримані результати свідчать про синергичний ефект потрібної комбінованої терапії і/або активацію різних механізмів кожним із цих препаратів, що може частково сприяти стимулюванню вивільнення інсуліну з функціонуючих β-клітин ПЗ шляхом зниження проникності для іонів калію і підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну і, таким

чином, знижувати інсулінорезистентність [39]. Крім того, спостерігався належний захисний вплив потрібної комбінованої терапії на острівці ПЗ. Це напругу корелювало з підвищеною функцією β-клітин і рівнями інсуліну в плазмі в межах здорових контрольних значень, що свідчить про збереження β-клітин, що виробляють інсулін. Це спостереження узгоджується з даними Уї та співавт. [40], які повідомили про захист β-клітин і покращення функції острівців після додавання АЛК на мишачій моделі ДН. Важливо зазначити, що АЛК має інсуліноміметичну активність, посилюючи активність рецепторів інсуліну, і таким чином забезпечує цитопroteкцію через інгібування апоптотичного шляху [41]. Крім того, вона підвищує чутливість до інсуліну скелетних м'язів шляхом посилення плазматичної транслокації білка — переносника глюкози підтипу 4 (GLUT 4) і стимуляції сигнальних шляхів AMP-активованої протеїнкінази (AMPK) [42, 43], а також фосфоінзитид-3-кінази (PI3K), сприяючи фосфорилюванню тирозину в рецепторах інсуліну й покращуючи PI3K-залежне поглинання глюкози [41, 44, 45], усі з яких є важливими механізмами регулювання рівня глюкози. Описані механізми дії АЛК разом із добре відомим закриттям АТФ-чутливих калієвих каналів (у плазматичній мембрані β-клітин), що призводить до інфлюксу Ca^{2+} і Ca^{2+} -залежного екзоцитозу гранул інсуліну під впливом сульфонілсечовини, наприклад гліклазиду [46-48], і помірним цукрознижувальним ефектом раміприлу, можуть пояснити відновлення нормоглікемії, яке спостерігали при застосуванні потрібної комбінованої терапії в нашому дослідженні. Незважаючи на те що цей синергичний ефект або активація різних механізмів при використанні потрібної комбінованої

терапії може підвищити ризик гіпоглікемії, необхідні подальші дослідження, щоб оцінити згаданий ефект і визначити, чи буде необхідна корекція дози для довгострокового контролю глікемії.

Окрім вираженої ниркової експресії МПН-1, яка спостерігалася в цьому дослідженні, в інтерстиції нирок щурів групи контролю з діабетом, які не отримували лікування, також визначали надмірне відкладення колагену і помітно підвищену експресію альфа-актину гладеньких м'язів (α-АГМ); обидві ознаки вказують на нирковий інтерстиційний фіброз [50]. Важливо зауважити, що після використання потрібної комбінованої терапії спостерігали значуще зниження відкладення колагену й експресії α-АГМ в нирковому інтерстиції, порівнянне з таким у нирках щурів групи здорового контролю, тоді як моно- і подвійна терапія не супроводжувалася подібним ефектом. Результати дослідження також свідчать про те, що активація фіброзного шляху відіграє важливу роль у ранньому розвитку та прогресуванні ДН, тому необхідні подальші дослідження для вивчення механізмів зниження експресії колагену, α-АГМ та, можливо, інших білків фіброзного шляху при застосуванні потрібної комбінованої терапії ЦД.

Фарбування TUNEL (метод, що виявляє апоптотичні клітини, які зазнають фрагментації ДНК на останній фазі апоптозу) виявило значний ступінь апоптозу клітин ниркових каналців щурів групи контролю з діабетом, які не отримували лікування, проте потрібна комбінована терапія надійно захищала клітини ниркових каналців від апоптозу порівняно з моно- і подвійною терапією. Потрібна комбінована терапія також суттєвіше, ніж моно- і подвійна терапія, зменшувала вираженість альбумінурії, яка є загально визнаним маркером пошкодження клубочків і вважається найбільш раннім предиктором ДН та інших захворювань нирок, нормалізувала співвідношення альбумін/креатинін у сечі, а також рівні загального білка в плазмі.

Окрім впливу потрібної комбінованої терапії на вираженість протеїнуриї також досліджували додаткові механізми запобігання ранньому прогресуванню ДН. Відомо, що гіперліпідемія, окислювальний стрес і запалення є основними патологічними факторами розвитку та прогресування ДН [10-14, 24, 40]. Хоча ці патологічні шляхи активувалися при індукції ЦД 2 типу, 6-тижнева моно- і комбінована терапія АЛК, гліклазидом і раміприлом пригнічувала їх, що супроводжувалося зниженням рівнів тригліцеридів у плазмі, ІЛ-β, ІЛ-6 і сироваткового і ниркового малонового діальдегіду, підвищенням вмісту холестерину ЛПВЩ в плазмі крові та рівня глутатіону в нирках.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують, що раннє призначення фармакотерапії при ДН разом із доповненням традиційної протидіабетичної терапії АЛК запобігає ранньому розвитку і прогресуванню ДН при ЦД 2 типу. Додавання АЛК при ДН є ефективнішим фармакотерапевтичним підходом, ніж традиційна протидіабетична терапія, і забезпечує виражену нефропротекторну дію.

Dugbartey et al. G.J. Supplementation of conventional anti-diabetic therapy with alpha-lipoic acid prevents early development and progression of diabetic nephropathy. Biomedicine & Pharmacotherapy. V. 149 (2022). 112818.

Список літератури — у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



Відчуї РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴

ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітіон®300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітіон® 600 КАПСУЛИ. 4. Ametov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003, 26:3.770-776.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**