

Е.В. БИРЮКОВА

Московский
государственный
медико-стоматологический
университет

Препараты сульфонилмочевины в современной клинической практике

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией. Около 85-97% СД составляют больные с СД типа 2 (СД 2) (5). В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2 (1, 2).

Масштабность проблемы тем более значительна, ведь наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2, у значительной части населения диагноз не установлен, и наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак. Ежегодно примерно у 1,5-7,3% лиц с НТГ развивается СД 2 (14). Следовательно, фактическая распространенность СД 2 в несколько раз превышает официально зарегистрированную распространенность. Необходимо особо подчеркнуть, что наибольшее количество пациентов с НТГ или с СД 2 – это люди активного трудоспособного возраста.

Медицинская и социальная значимость СД 2 определяется прежде всего его тяжелыми осложнениями, которые приводят к ранней инва-

лидации и высокой смертности, сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов. Развитие осложнений связывают в первую очередь с хронической гипергликемией, что было убедительно доказано в ходе длительных крупномасштабных исследований (7, 12).

СД 2 – это хроническое заболевание, развивающееся в результате сочетанного воздействия генетических и средовых факторов (5). Для СД 2 к настоящему времени принята концепция полигенного наследования. В развитии заболевания имеют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: прогрессирующее нарушение функции β -клеток поджелудочной железы и различной степени выраженности инсулинорезистентности (ИР). При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, а чувствительность к инсулину – на 70% (5). В дальнейшем функция β -клеток ухудшается примерно со скоростью 4-5% в год от момента установления диагноза.

ИР, как наиболее раннее нарушение, намного опережает клиническую манифестацию СД 2. Это состояние, характеризующееся

недостаточным биологическим ответом организма на физиологические концентрации инсулина. Основными внешними факторами, способствующими реализации ИР, является увеличение потребления высококалорийной пищи, недостаточная физическая активность и избыточная масса тела. В условиях ИР, которая во многом обусловлена нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне, происходит снижение утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью. ИР печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активизацией глюконеогенеза и гликогенолиза. Длительное время ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией, способствующей поддержанию нормогликемии на этом этапе заболевания.

У здоровых людей секреция инсулина в ответ на прием пищи имеет 2 фазы. Одним из ранних патофизиологических дефектов секреторной функции β -клеток при СД 2 является именно нарушение ранней фазы секреции инсулина, в норме ограничивающей нефизиологический подъем гликемии в постпрандиальный период (5). Ранняя фаза прандиального ответа, составляющая около 10% от всего за сутки секретлируемого инсулина, вызывает подавление эндогенной продукции глюкозы печенью, подавляет секрецию глюкагона и липолиз, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации ими глюкозы. Другими особенностями нарушенной секреторной функции β -клеток являются сниженный

В Российской Федерации применяется как традиционная форма глибенкламида (немикронизированная, 5 мг), так и микро- низированные формы препарата. Ввиду особенностей фарма- кокинетики и фармакодинамики микро- низированные формы глибенкламида (препарат Манинил®, компания «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) (1,75/3,5 мг) назначаются в на- стоящее время шире, чем немикронизированная.

и отсроченный во времени ответ на прием смешанной пищи, повышение концентрации проинсулина, нарушение пульсативной секреции инсулина.

В дальнейшем механизм компенсаторной гиперинсулинемии утрачивается и секреция инсулина становится недостаточной по отношению к нарастающей гипергликемии. В этих условиях печень избыточно продуцирует глюкозу, что приводит к гипергликемии натощак. Кроме того, гепатическая продукция глюкозы продолжается несмотря на пищевую нагрузку и в сочетании с относительной недостаточностью выброса инсулина также приводит к постпрандиальной гипергликемии. При СД 2 наибольшая диспропорция между секрецией инсулина и потребностью в нем возникает именно после приема пищи.

По результатам крупных эпидемиологических и обсервационных исследований в области диабета были получены убедительные доказательства наличия тесной связи между эволюцией СД 2, нарушениями углеводного обмена и возрастающим риском микро- и макрососудистых осложнений заболевания (4, 12). Так, в исследовании UKPDS были продемонстрированы достоверные преимущества интенсивного контроля гликемии СД 2 (11): снижение уровня HbA1c на 0,9% при длительности наблюдения до 10 лет уменьшает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43%. Важно отметить, что при впервые диагностированном СД 2 осложнения наблюдаются практически у 50% больных (8). Так, согласно данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), изучавшего распространенность различных хронических осложнений у больных СД, различные осложнения имели 59% обследованных, причем у 23% было два, а у 3% – три осложнения и более (7).

В связи с вышесказанным оптимизация подходов к терапии у пациентов с СД 2 является приоритетной проблемой современной

Таблица 1. Терапевтические цели при СД 2			
Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA1c (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л			
в плазме венозной крови	≤ 6	> 6	≥ 7
в капиллярной крови (самоконтроль)	≤ 5,5	> 5,5	≥ 6
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л			
в плазме венозной и в центральной капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	≥ 7,5	> 9

медицины, а лечебная стратегия должна прежде всего предупреждать и сводить к минимуму риск развития хронических осложнений заболевания. Очевидно, что в настоящий момент требуется изменение подходов к лечению СД 2 для достижения более эффективного контроля над этим заболеванием. Это интенсивная стратегия лечения, направленная против хронической гипергликемии на стойкое достижение компенсации углеводного обмена сразу с момента диагностики СД 2. С этой целью многие национальные и международные диабетологические ассоциации четко определили целевой показатель важнейшего параметра метаболического контроля – гликированного гемоглобина (HbA1c): ADA/EASD: < 7%, IDF: ≤ 6,5%. В настоящее время в Российской Федерации основной целью лечения СД 2 является снижение HbA1c до уровня < 7% (таблица 1).

Прежде чем переходить к вопросам фармакотерапии СД 2, следует отметить важность немедикаментозных подходов к лечению заболевания и обязательного проведения самоконтроля гликемии, без которых любая фармакотерапия будет недостаточна. Современные рекомендации по диетотерапии СД 2 включают в себя следующие принципы: энергетическая ценность пищи, поддерживающая массу тела близкой к идеальной, а в случае избыточного веса – низкокалорийное питание.

Большинству больных СД 2 следует придерживаться дробного питания (5-6 раз в день небольшими порциями), что позволяет не только избежать сильного чувства голода при уменьшении суточной калорийности объема порций, но и

препятствует постпищевой гипергликемии. Рекомендуемое содержание углеводов – 50-60%, белков не более 15% от общей калорийности суточного рациона; предусматривается максимальное ограничение или исключение легкоусвояемых и преимущественное потребление сложных углеводов. Доля жиров в суточном рационе не должна превышать 30%, насыщенные жиры должны составлять не более 10% от всего потребляемого жира. Предусматривается включение полиненасыщенных жиров в качестве противоатерогенного средства, необходимо снижение потребления холестерина (менее 300 мг в день) и повышение употребления продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, сокращение приема алкоголя (менее 30 г в день).

Одновременно с изменением питания должны проводиться мероприятия, направленные на повышение двигательной активности. Хороший эффект оказывает рациональная физическая нагрузка, безопасная и эффективная с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента: например, пешие прогулки, плавание продолжительностью 30-45 мин. 3-5 раз в неделю или любой посильный комплекс физических упражнений. Физические нагрузки как уменьшают выраженность ИР, так и стимулируют утилизацию глюкозы инсулиннезависимыми тканями, в которых индуцированное упражнениями увеличение потребления глюкозы не зависит от действия инсулина. Во время физических нагрузок происходит уменьшение выраженности гиперинсулинемии, а потребление глюкозы мышцами увеличивается несмотря на снижение уровня инсулина. Необходимо

Таблица 2. Клиническая эффективность ПССП

Классы ПССП	Снижение HbA1c, %
ПСМ	1,5-2
Глиниды	1,0-1,5
Бигуаниды	1,5-2
Тиазолидинионы	0,5-1,4
Ингибиторы α -глюкозидазы	0,5-0,8
Инкретиномиметики (эксенатид)	1
Ингибиторы DPP-IV	0,6-0,8

добиваться снижения веса при его избытке и предупреждения дальнейшего накопления; наиболее безопасным и надежным является темп похудения на 0,5-1 кг в неделю. Процесс снижения массы тела должен контролироваться врачом, что особенно актуально для пожилых пациентов.

Пероральные сахароснижающие средства включают несколько основных групп: препараты сульфонилмочевины (ПСМ), бигуаниды, тиазолидинионы, ингибиторы α -глюкозидазы, но в последнее время появились и новые группы этих средств (инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа). Исходный выбор препаратов остается важной задачей, в решении которой помогает анализ сравнительной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) (таблица 2).


Одним из наиболее известных и широко применяемых препаратов в терапии СД 2 являются ПСМ. Интересна история их создания: ПСМ были разработаны после того, как в 1940-х при изучении антибактериальной активности сульфаниламидов было случайно обнаружено их побочное действие в виде гипогликемии у лабораторных животных (1). Широкое клиническое приме-

нение данного класса лекарственных средств началось еще в 50-х годах прошлого столетия.

Механизм действия этих препаратов – класса секретогогов – связан главным образом со стимуляцией β -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением эндогенной секреции инсулина, особенно в присутствии глюкозы (1, 4, 6). Наличие в островках Лангерганса функционально-активных β -клеток является основой для проявления эффекта этих сахароснижающих препаратов. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продукции глюкозы и улучшение ее утилизации периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны (1).

Инсулин секретируется β -клетками в ответ на различные стимулы, каждый из которых вносит свой вклад в функционирование этих клеток. ПСМ связываются со специфическими белками-рецепторами на клеточной мембране β -клеток – SUR-1, представляющими собой белки АТФ-зависимых K^+ -каналов клеточной мембраны (9). В настоящее время роль АТФ-зависимых K^+ -каналов в процессе регуляции секреции инсулина считается ключевой (3, 10). После взаимодействия ПСМ с рецептором развивается цепь последовательных событий: закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов транспорта ионов калия, прекращение трансмембранного потока ионов калия и деполяризация мембраны. В дальнейшем деполяризация мембраны активизирует

кальциевые каналы, и значительно увеличивается приток кальция внутрь β -клеток. Повышение концентрации ионов кальция внутри β -клеток способствует движению гранул, содержащих инсулин, через их мембрану и секреции инсулина в кровотоки. При низком уровне глюкозы в крови и при низкой концентрации АТФ внутри β -клеток канал транспорта ионов калия открыт, и за счет его функционирования создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению внутрь β -клеток ионов кальция, необходимых для движения гранул, содержащих инсулин, через мембрану β -клеток и секреции гормона в кровотоки. Следовательно, ПСМ активируют физиологический механизм, посредством которого глюкоза стимулирует продукцию инсулина.

Принципиальный подход к выбору того или иного ПСМ основывается на оценке баланса эффективности, безопасности и доступности для пациента. Неодинаковая аффинность ПСМ к специфическим рецепторам β -клеток поджелудочной железы обуславливает их различную сахароснижающую активность (6, 4). Чем выше сродство препарата к рецептору, тем будет дольше его подавляющее влияние на АТФ-зависимые K^+ -каналы, а значит, тем сильнее будет стимулироваться эндогенная секреция инсулина за счет поступления в β -клетки ионов кальция. Среди ПСМ наиболее выраженным сахароснижающим эффектом обладает глибенкламид, поскольку препарат характеризуется максимальным сродством к АТФ-зависимым K^+ -каналам β -клеток. Более того, высокая сахароснижающая активность препарата объясняется и особенностями химической структуры – наличием не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной группировки (рисунок 1). Итак, взаимодействуя с двумя связывающими местами рецепторов β -клеток поджелудочной железы, глибенкламид наиболее быстро и сильно способствует закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, повышение внутриклеточного Ca^{2+} и, следовательно, секрецию эндогенного инсулина. 

Начальная доза микронизированной формы глибенкламида обычно составляет 1,75-3,5 мг в день, Манинил® необходимо принимать непосредственно перед приемом пищи. Доза препарата постепенно титруется до достижения необходимого терапевтического эффекта – целевых показателей гликемии – не быстрее чем каждые 5-7 дней; если суточная доза составляет 50% от максимальной терапевтической дозы (14 мг/сут.), то рекомендуется 2-кратный прием Манинилла.

Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5



Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

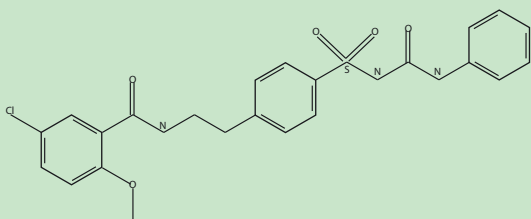
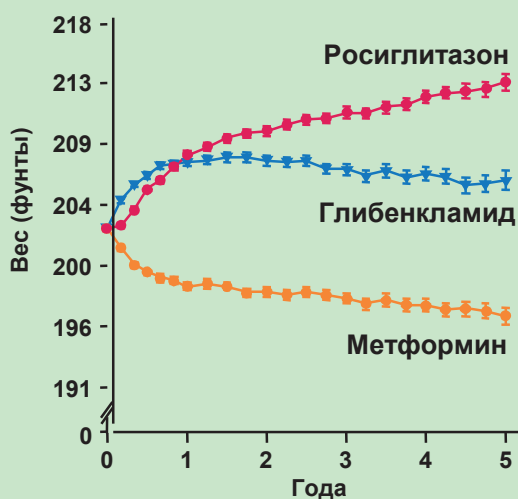


Рисунок 1. Химическая структура глибенкламида



Kahn SE et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.

Рисунок 2. Влияние глибенкламида на массу тела по сравнению с другими ПССП

В настоящее время глибенкламид – это единственный ПССМ, терапия которым доказано снижает риск развития хронических осложнений СД 2. Существенным является, что по данным исследования URPSD лечение глибенкламидом позволило снизить риск развития

микрососудистых осложнений на 30% ($p = 0,015$), включая ретинопатию, требующую фотокоагуляции – на 33% ($p = 0,008$). Проблема макрососудистых осложнений СД 2 представляется еще более серьезной: глибенкламид значительно уменьшал частоту инфаркта – на 22% ($p = 0,056$). Благодаря столь выраженному сахароснижающему действию, задокументированному в URPSD длительному опыту применения, отличающему глибенкламид от всех других ПССМ, этот препарат по-прежнему остается золотым стандартом пероральной сахароснижающей терапии и наиболее часто используемым ПССМ (13).

В Российской Федерации применяется как традиционная форма глибенкламида (немикронизированная, 5 мг), так и микроинформированные формы препарата. Ввиду особенностей фармакокинетики и фармакодинамики микроинформированные формы глибенкламида (препарат Манинил®, компания «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) (1,75/3,5 мг) назначаются в настоящее время шире, чем немикронизированная. Большим достоинством микроинформированной формы глибенкламида является быстрая абсорбция (полное высвобождение действующего вещества в течение 5 мин. после растворения) и соответственно полная биодоступность (100%), благодаря чему суточная доза глибенкламида снижается на 30-40% в отличие от традиционной формы глибенкламида 5 мг. Терапевтическая концентрация препарата Манинил® в крови достигается быстро, в течение 15-30 мин. Период полувыве-

дения микроинформированной формы глибенкламида составляет 1,5-3,5 ч; длительность сахароснижающего действия, однако, не соответствует этому периоду и составляет сутки. Благодаря этим фармакокинетическим характеристикам микроинформированные формы глибенкламида можно принимать 1-2 раза в сутки, что удобно для пациентов, а плавное достижение максимальной концентрации через 2,5 часа – на подъеме постпрандиальной гипергликемии – позволяет избежать риска гипогликемий между приемами пищи, что, без сомнения, важно для пожилых пациентов.

Начальная доза микроинформированной формы глибенкламида обычно составляет 1,75-3,5 мг в день, Манинил® необходимо принимать непосредственно перед приемом пищи. Доза препарата постепенно титруется до достижения необходимого терапевтического эффекта – целевых показателей гликемии – не быстрее чем каждые 5-7 дней; если суточная доза составляет 50% от максимальной терапевтической дозы (14 мг/сут.), то рекомендуется 2-кратный прием Манинила.

Глибенкламид метаболизируется с образованием неактивных и активных оксиметаболитов и характеризуется двойным путем выведения: 50% через почки, столько же с желчью. При хронической почечной недостаточности выведение глибенкламида не меняется, однако снижается связывание с белками, вследствие чего возрастает свободная фракция Манинила и риск развития гипогликемии (1).

Всегда следует помнить о возможном риске развития гипогликемических состояний, особенно опасных в пожилом возрасте, на фоне сахароснижающей терапии. Одной из частых причин гипогликемий является быстрое увеличение суточной дозы или неправильно подобранные дозы Манинила, а также нарушение режима питания (резкое ограничение сложных углеводов, пропуск очередного приема пищи) и нерациональная физическая нагрузка.

Пациенты с СД 2 часто имеют различную сопутствующую патологию, поэтому в клинической практике

Наиболее выгодным является применение Манинила с учетом высокой эффективности, длительного опыта применения и наличия современной микроинформированной формы препарата. Высокую социальную значимость глибенкламида подчеркивают и эксперты ВОЗ, включив его в очередной раз в перечень Основных лекарственных средств – наиболее эффективных, безопасных и выгодных с фармако-экономической точки зрения средств для лечения социально значимых заболеваний; глибенкламид является единственным представителем ПССМ в данном списке.

необходимо принимать во внимание и проблему лекарственного взаимодействия. Так, при назначении целого ряда препаратов за счет различных механизмов может наблюдаться как усиление, так и ослабление действия глибенкламида, как и других ПСМ: снижают сахароснижающую активность глюкокортикоиды, барбитураты, фенотиазины, тиазидные диуретики, тиреоидные гормоны (супрессивная терапия), эстрогены, гестагены, адреномиметики, производные никотиновой кислоты, рифампицин. Напротив, следующие препараты усиливают сахароснижающее действие: салицилаты, сульфаниламиды, анаболические стероиды, пентоксифиллин, аллопуринол, хлорамфеникол, пиразолоновые производные, клофибрат, безафибрат, ингибиторы моноаминоксидазы, непрямые антикоагулянты, противогрибковые средства системного действия, спиртосодержащие лекарственные средства.

Известно, что 85-90% больных с СД 2 имеют избыточную массу тела или ожирение. Нежелательным побочным эффектом глибенкламида, как и других ПСМ, в ряде случаев может быть прогрессирование ожирения (рисунок 2), что можно уменьшить или предотвратить соблюдением врачебных рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам, что часто не претворяется активно на практике пациентами.

Не возможно обойти вниманием такой важный вопрос, как доступность терапии, в связи как с хроническим характером течения заболевания и необходимостью длитель-

ной сахароснижающей терапии, так и с огромным, постоянно растущим количеством больных СД 2 и непростой экономической ситуацией, сложившейся в нашей стране. В этом плане наиболее выгодным является применение Манинила с учетом высокой эффективности, длительного опыта применения и наличия современной микро-низированной формы препарата. Высокую социальную значимость глибенкламида подчеркивают и эксперты ВОЗ, включив его в очередной раз в перечень Основных лекарственных средств – наиболее эффективных, безопасных и выгодных с фармако-экономической точки зрения средств для лечения социально значимых заболеваний; глибенкламид является единственным представителем ПСМ в данном списке (15).


Противопоказаниями к назначению Манинила являются: СД типа 1, диабет после панкреатэктомии, кетоацидоз, хирургические вмешательства (большие операции), тяжелые инфекции и травмы, аллергии на ПСМ или сходные с ними препараты в анамнезе, тяжелые нарушения функции почек и печени. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации.

У большинства больных СД 2 монотерапия ПССП не обеспечивает долгосрочного эффективного гликемического контроля: по результатам исследования UKPDS монотерапия одним из пероральных сахароснижающих препаратов через 3 года от начала лечения была эффективной только у половины

пациентов, а через 9 лет – лишь у 25%; это приводит к необходимости назначения комбинированной терапии (11). Дальнейшее поддержание компенсации углеводного обмена может быть достигнуто при использовании комбинации из двух-трех ПССП с разным механизмом действия или при добавлении к лечению базального инсулина. Манинил® может эффективно использоваться в комбинированной терапии как с метформинном, тиазо-

При назначении сахароснижающей терапии, не нужно пренебрегать ПСМ – основой фармакотерапии заболевания – Манинилом с длительным опытом клинического применения и доказанной эффективностью, что позволит задержать или отсрочить время появления осложнений заболевания, улучшить прогноз и повысить качество жизни пациентов.

лидиндионами, миметиками инкретина, так и с инсулином (4, 6).

В заключение следует отметить, что при назначении сахароснижающей терапии не нужно пренебрегать ПСМ – основой фармакотерапии заболевания – Манинилом с длительным опытом клинического применения и доказанной эффективностью, что позволит задержать или отсрочить время появления осложнений заболевания, улучшить прогноз и повысить качество жизни пациентов. 

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг. 2003.
2. Adegate E., Schatiner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1084 (1): 1-29.
3. Aguilar-Bryan L., Nichols C. G., Wechsler S.F. Cloning of the β cell high affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. 1995; 268: 423-6.
4. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. 1999; 131: 281-303.
5. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. 2003; 46(1): 3-9.
6. Kimmel B., Inzucchi E.M. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update // Clin. Diabetes. 2005; 23 (2): 64-76.
7. Massi-Benedetti M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study // Diabetologia. 2002; 45 (7): S1-4.
8. Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // Eur. J. Epidemiol. 1998; 14 (15): 439-45.
9. Seino S., Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels // Prog Biophys Mol Biol. 2003; 81 (2): 133-76.
10. Siconolfi-Baez L., Banerji M., Lebovitz H. Characterization and significance of sulphonylurea receptors // Diabetes Care. 1990; 13 (suppl. 3): 2-8.
11. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999; 281: 2005-12.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 1998; 352: 854-65.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34) // Lancet. 1998; 352: 837-53.
14. Wild S., Roglic A., Green R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-53.
15. <http://www.who.int/medicines/publication/EML15.pdf>