

Сахарный диабет и рак | Мисникова И.В. | «РМЖ» №20 от 01.12.2016

О статье

Резюме

Abstract (eng)

РМЖ. №20 от 01.12.2016 стр. 1346-1350

32034

Рубрика: Эндокринология

0

Автор: Мисникова И.В. ¹

¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

В статье рассматривается связь сахарного диабета и рака

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, подтверждают наличие ассоциативной связи между СД и раком. Большинство исследований по оценке риска развития и смерти от рака проводилось на когортах пациентов с СД 2-го типа либо без уточнения типа диабета. В отношении риска рака у больных СД 1-го типа данные противоречивы. Тем не менее небольшое увеличение риска развития онкозаболеваний у пациентов с СД 1-го типа отмечено в ряде метаанализов.

Потенциальная биологическая связь между сахарным диабетом и раком

Инсулин является основным регулятором метаболизма клетки, помимо этого, он относится к тканевым факторам роста. Эффекты инсулина в клетках-мишенях опосредуются через инсулиновые рецепторы (ИР), которые являются трансмембранными белками и относятся к семейству тирозинкиназных рецепторов.

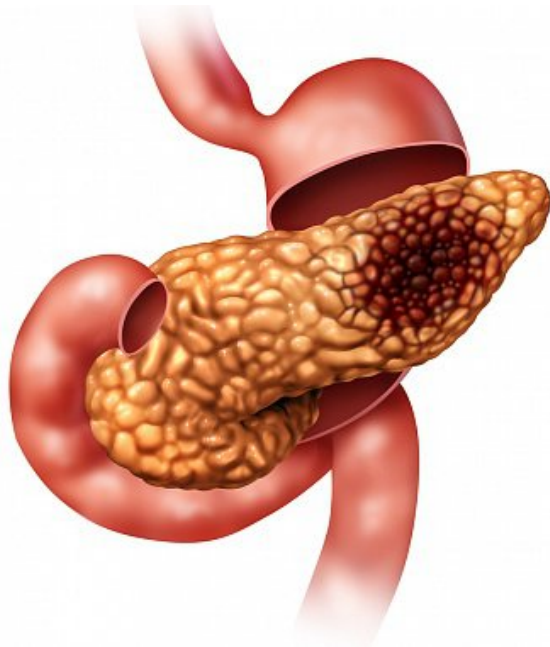
Гиперинсулинемия – как эндогенная (предиабет, метаболический синдром, ожирение, СД 2-го типа, синдром поликистозных яичников), так и экзогенная (инсулинотерапия СД 1-го типа и СД 2-го типа) – увеличивает риск развития рака. Многим раковым клеткам для экстракорпорального роста требуется инсулин.

Предполагают следующие механизмы реализации онкогенного потенциала при СД:

- 1) инсулин стимулирует рост раковых клеток главным образом через свой собственный рецептор;
- 2) во многих раковых клетках происходит гиперэкспрессия ИР, при этом преобладают его А-изоформы, которые имеют более выраженный митогенный эффект по сравнению с В-изоформами. Это обеспечивает селективное преимущество для роста злокачественных клеток под воздействием инсулина;
- 3) гиперинсулинемия может способствовать канцерогенезу косвенно – через воздействие инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Инсулин снижает печеночную выработку белка связывающего ИФР-1 и, возможно, ИФР-2, и это приводит к повышению уровней циркулирующего свободного, биологически активного ИФР-1. ИФР-1 обладает более сильным митогенным и антиапоптотическим действием, чем инсулин, и может действовать в качестве стимула роста предопухолевых и опухолевых клеток. Гиперинсулинемия максимальна на стадии предиабета и в первые годы после возникновения СД 2-го типа, поэтому, возможно, при длительно протекающем СД 2-го типа по мере снижения гиперинсулинемии снижается и риск рака;
- 4) помимо гиперинсулинемии риск развития онкологического заболевания при СД может возрастать и по другим причинам. У большинства больных СД 2-го типа имеется избыток жировой ткани. Жировая ткань является активным эндокринным органом, который продуцирует свободные жирные кислоты, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), адипонектин, лептин и фактор некроза опухоли-альфа. Каждый из этих факторов может играть этиологическую роль в злокачественной трансформации или прогрессии рака.

Отдельные виды рака

При СД увеличивается риск развития определенных видов рака: значительно повышен риск рака поджелудочной железы (РПЖ), печени и эндометрия; несколько меньше – риск рака кишечника, мочевого пузыря, молочных желез (РМЖ) и почек.



Рак поджелудочной железы

Аденокарцинома поджелудочной железы является самым прогностически неблагоприятным раком – с 5-летней выживаемостью менее 5%. При этом в мире отмечается рост заболеваемости и смертности от РПЖ, который является причиной смерти примерно 227 тыс. человек в год [1]. Около 85% опухолей являются уже неоперабельными при постановке диагноза, поэтому особое значение приобретает профилактика этого вида рака путем модификации его факторов риска. Более чем 90% случаев приходится на рак, развивающийся из эпителия протоков (главным образом это аденокарцинома), 5–10% – на рак, развивающийся из островковых клеток. Головка поджелудочной железы поражается в 70%, тело – в 20%, хвост – примерно в 10% случаев.

Риск РПЖ у больных СД повышен на 94%, независимо от места проживания, пола, потребления алкоголя, ИМТ и курения [2]. При этом риск рака является максимальным при длительности СД до 1 года, затем он постепенно снижается. Существует гипотеза, что это обусловлено смещением причины и следствия. Клинические, эпидемиологические и экспериментальные данные указывают на то, что РПЖ вызывает СД, секретируя медиаторы, которые нарушают функцию бета-клеток и метаболизм глюкозы в печени и мышцах. Частота диагностики СД у пациентов с РПЖ постепенно и постоянно увеличивается в течение 3-х лет, предшествующих обнаружению РПЖ. Возникновение гипергликемии не зависит от стадии РПЖ. В этом случае панкреатогенный диабет следует отличать от СД 2-го типа. Обычно у таких пациентов отсутствует семейный анамнез СД, ИМТ <25

кг/м², возраст старше 65 лет, потеря массы тела составляет > 2 кг.

Тем не менее вероятность того, что СД с длительным анамнезом является фактором риска развития РПЖ, также не может быть исключена. При длительности СД 2-го типа более 10 лет сохраняется повышенный риск развития рака, что вряд ли уже можно объяснить его несвоевременной диагностикой. При СД 2-го типа экзокринные клетки поджелудочной железы, находящиеся очень близко от клеток, секретирующих инсулин, подвергаются воздействию очень высоких концентраций инсулина. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инсулин стимулирует пролиферацию и уменьшает апоптоз в раковых клетках поджелудочной железы как непосредственно, так и косвенно за счет увеличения биодоступности ИФР-1. Гиперинсулинемия и гипергликемия (уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1–6,9 ммоль/л, после нагрузки уровень глюкозы в крови – 7,8–11,0 ммоль/л, HbA1c – 5,7–6,4%), уже присутствуют на стадии предиабета. Таким образом, возможно, предиабет может также увеличить риск развития РПЖ.

Темп развития панкреатического рака увеличивается линейно на 14% с повышением уровня глюкозы в крови натощак на каждые 0,56 ммоль/л. Раннее выявление предиабета и изменение образа жизни, способствующее улучшению метаболизма глюкозы, могут представлять собой эффективную стратегию по сдерживанию растущей заболеваемости РПЖ.

Риск РПЖ многократно возрастает при сочетании СД 2-го типа и хронического панкреатита. Другими факторами риска развития РПЖ являются курение, возраст старше 50 лет, мужской пол.

У лиц старшего возраста с СД заподозрить РПЖ позволяют следующие симптомы:

- желтуха, снижение веса, боль в животе, жир в кале (рак головки поджелудочной железы);
- боль в животе, снижение веса (рак хвоста и тела поджелудочной железы).

Однако эти симптомы встречаются и при других заболеваниях ЖКТ.

При подозрении на РПЖ проводят следующее обследование:

- Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) в ряде случаев позволяют обнаружить опухоль и уточнить степень ее распространения.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) иногда помогает определить вид опухолевого образования в железе.
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография позволяет изучить состояние протоков, ведущих в поджелудочную железу. Контрастное вещество, введенное в эти протоки, дает возможность видеть на рентгеновских снимках изменения протоков железы (сужение или блок), что может свидетельствовать о раке.
- Биопсия тканей опухоли позволяет подтвердить диагноз.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

является шестым по распространенности онкологическим заболеванием в мире и третьей наиболее распространенной причиной смерти вследствие развития опухолевого процесса [3]. Риск ГЦК при СД повышен в 2 раза по сравнению с лицами с нормогликемией [4]. Хотя точные механизмы, лежащие в основе связи СД и ГЦК, неясны, наиболее вероятно, что гиперинсулинемия и повышенный уровень ИФР-1 могут стимулировать клеточную пролиферацию, ингибировать апоптоз, а также содействовать

канцерогенезу в печени. При этом следует учитывать, что секретируемый в поджелудочной железе инсулин поступает через портальную систему в печень, поэтому здоровые гепатоциты физиологически приспособлены к более высоким концентрациям инсулина, чем периферические ткани. Таким образом, прямое митогенное действие инсулина на гепатоциты кажется менее вероятным, чем в других органах.

СД может действовать синергически с другими установленными факторами риска ГЦК: гепатитом С и В, потреблением алкоголя и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП).

У лиц с гепатитом С риск развития СД возрастает в 3 раза. Вирус гепатита С (ядерный белок) может вызвать резистентность к инсулину.

Хроническое и острое потребление алкоголя, помимо канцерогенного действия, может также способствовать инсулинорезистентности и изменениям в печени.

НЖБП, возможно, является главным связующим звеном между СД и ГЦК. В настоящее время НЖБП рассматривается как печеночные проявления СД и метаболического синдрома, т. к., по данным исследований, проведенных с использованием УЗИ и биопсии печени, около 70% больных СД имеют НЖБП. В свою очередь НЖБП может привести к развитию неалкогольного стеатогепатита (НСГ), который обнаруживается у 22% больных СД. НСГ значительно увеличивает риск развития фиброза, цирроза печени и ГЦК, при этом могут отсутствовать клинические симптомы и изменения лабораторных показателей.

Таким образом, к особой группе риска развития ГЦК относятся пациенты с СД в сочетании с гепатитом С или В, НСГ, злоупотребляющие алкоголем.

При подозрении на ГЦК проводят следующие исследования: функциональные печеночные пробы, контроль уровня сывороточного альфа-протеина (АФП), УЗИ, КТ, МРТ печени, биопсию печени.

ГЦК часто диагностируется на поздней стадии, т. к. в большинстве случаев отсутствуют клинические симптомы и изменения лабораторных показателей.

АФП – гликопротеин, который часто используется в качестве маркера ряда форм рака. Уровень альфа-протеина повышается примерно у 80% пациентов с ГЦК, однако он может быть повышен и при другой патологии, в частности при вирусном гепатите. В этом случае большую прогностическую ценность имеет определение АФП в динамике. У больного с длительным анамнезом вирусного гепатита внезапное повышение АФП позволяет заподозрить ГЦК. Появление нового очага поражения в печени по результатам УЗИ, КТ или МРТ также позволяет заподозрить ГЦК.

Колоректальный рак

Термином «колоректальный рак» (КРР) объединяют злокачественные опухоли различных отделов толстой (colon) и прямой (rectum) кишки. В мире наблюдается неуклонный рост впервые выявленных случаев КРР. В России распространенность КРР достаточно велика. У мужчин со злокачественными новообразованиями КРР находится на 3-м месте после рака легкого и желудка, а у женщин, соответственно, после рака молочной железы и рака кожи.

Данные последних исследований свидетельствуют, что СД повышает риск КРР на 26–30%. Повышенные уровни ИФР-1, инсулина и HbA1c (> 7,5%) связаны с более высокой встречаемостью аденоматозных полипов, которые имеют тенденцию к озлокачествлению.

Замедленная эвакуация пищи из кишечника и задержка стула, которые чаще встречаются у больных СД, могут приводить к длительному воздействию на слизистую оболочку толстой кишки токсинов и потенциальных канцерогенов.

Большая роль в поддержании здоровья ЖКТ отводится микрофлоре кишечника. Изменения в гомеостазе кишечной микрофлоры оказывают воздействие на местный и системный иммунитет и способствуют патогенезу желудочно-кишечных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженной толстой кишки и рак толстой кишки, помимо этого, дисбиоз кишечника ассоциирован с развитием ожирения, СД и атеросклероза.

К другим факторам риска развития КРР относятся наследственная предрасположенность (семейный аденоматозный полипоз и синдром Линча – наследственный неполипозный КРР), ВЗК (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), возраст. Кроме того, риск КРР повышается у лиц с ожирением и при употреблении пищи, бедной клетчаткой, но с высоким содержанием животного белка, жиров и простых углеводов.

Подозрения относительно КРР у больных СД могут возникнуть при появлении следующих симптомов: кровь в кале, задержка стула или диарея, боль в животе.

Исследования, позволяющие диагностировать КРР, включают пальцевое исследование прямой кишки, анализ кала на скрытую кровь, фибросигмоидоскопия и колоноскопия.

Холангиокарцинома (рак желчных протоков)

относится к онкологическим заболеваниям желчевыводящих путей наряду с раком желчного пузыря.

По последним данным, риск холангиокарциномы (ХК) повышен на 60% у больных СД. Возможно, повышение риска ХК связано с повышенным образованием желчных камней, которое может наблюдаться при СД и инсулинорезистентности.

Риск заболеваемости ХК неуклонно возрастает с возрастом. Эта болезнь в 2–6 раз чаще поражает женщин. Факторами риска являются хронические и инфекционные заболевания, паразитарные инфекции печени, интоксикации. Как и рак желчного пузыря, заболеваемость ХК связывают с широкой распространенностью желчнокаменной болезни.

Рак молочных желез и эндометрия

По данным многих исследований, риск РМЖ и рака эндометрия (РЭ) повышен у женщин с гиперинсулинемией ассоциируется с увеличением секреции андрогенов яичниками и снижением уровня протеина, связывающего половые гормоны, что приводит к более высокой концентрации биологически активных эстрогенов, которые известны как факторы риска развития злокачественных опухолей женских половых органов.

Риск РМЖ повышен у женщин с ожирением, отягощенной наследственностью по этому виду рака, имеющих в анамнезе доброкачественные образования молочных желез, с длительным репродуктивным периодом (ранним наступлением менструации и поздней менопаузой).

Диагностика РМЖ:

1. Осмотр маммолога позволяет обнаружить уплотнение в молочной железе, изменение кожи или формы молочной железы.
2. Маммография позволяет обнаружить уплотнение (опухоль), определить его форму и размеры.
3. КТ и МРТ помогают изучить структуру молочной железы и опухоли.
4. УЗИ дает возможность получить объемное изображение опухоли.
5. Биопсия помогает определить тип опухоли.

Риск РЭ повышен у женщин с гиперэстрогенией, которая может быть обусловлена ожирением, поликистозом яичников, бесплодием (ановуляторные циклы сопровождаются повышением уровня эстрогенов), заместительная гормональная терапия только эстрогенами [6]. Также риск РЭ повышен у нерожавших женщин и при инфицировании вирусом папилломы человека.

Наиболее типичным симптомом пролиферативных процессов эндометрия являются маточные кровотечения (мено- и/или метроррагии).

Основными методами диагностики РЭ являются аспирационная биопсия, УЗИ, доплерометрия, гистероскопия, диагностическое выскабливание, трансмиссионная КТ и МРТ.

Есть данные, что при СД несколько повышен риск рака пищевода, неходжкинской лимфомы, лейкемии и миеломы.

Риск рака простаты у мужчин с СД снижен.

Влияние сахароснижающей терапии на риск возникновения и рецидива рака

С учетом того, что СД ассоциирован с целым рядом онкозаболеваний, особый интерес вызывает изучение влияния различных видов сахароснижающей терапии на риск возникновения и рецидива рака у больных СД.

Инсулинотерапия потенциально может быть связана с повышением риска рака. Эндогенный инсулин первоначально поступает в печень, в гораздо меньших концентрациях – в периферические ткани. Экзогенное введение инсулина создает более высокие концентрации гормона в периферических тканях и может усиливать там рост раковых клеток. Данные доказательной медицины на сегодняшний день противоречивы. Так, по результатам ряда метаанализов, инсулинотерапия связана с повышенным риском злокачественных образований, в то же время применение инсулина гларгин в течение многих лет не было ассоциировано с увеличением риска развития какого-либо вида рака.

Метформин является препаратом первого выбора в лечении СД 2-го типа, часто назначается в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Метформин способствует снижению уровня глюкозы и инсулина у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Снижая гиперинсулинемию, метформин потенциально может уменьшить риск онкозаболеваний, с ней связанных [7]. Результаты растущего числа клинических исследований показывают, что лечение метформином по сравнению с другими видами сахароснижающей терапии ассоциировано со снижением риска развития рака и смертности от рака. Точный механизм противоракового действия данного препарата не раскрыт. Возможно, метформин может приостанавливать клеточный цикл в линиях раковых клеток. Метформин индуцирует активацию аденозинмонофосфаткиназы (АМФК). Активация АМФК связана с угнетением клеточной пролиферации, что может привести к ингибированию роста раковых клеток. Имеются данные о том, что метформин может избирательно убивать раковые клетки и повышать эффективность схем лечения РМЖ, РЭ и ГЦК. Также есть данные, что метформин повышает эффективность химиотерапии некоторых видов рака.

Инкретины

Инкретины – это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, характеризующихся низким риском развития гипогликемии и положительным влиянием на массу тела.

В США в пострегистрационных наблюдениях были отмечены случаи острого и обострения хронического панкреатита, а также имелись сообщения о случаях РПЖ и рака щитовидной железы на фоне применения инкретинов. Данные о возможном повышении риска панкреатита на фоне применения глюкагонподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторов фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) противоречивы, однако сохраняется настороженность со стороны врачебного сообщества в плане их применения у пациентов с СД 2-го типа с высоким риском панкреатита. Панкреатит, как известно, повышает риск развития РПЖ, поэтому ассоциативная связь инкретинов с данным онкозаболеванием также не может быть исключена.

В эксперименте у грызунов активация рецепторов ГПП-1 способствовала развитию РПЖ, при этом у людей такой же эффект не наблюдался, что, возможно, связано с более низкой экспрессией рецепторов ГПП-1 в клетках панкреатических протоков человека. Результаты проведенных метаанализов не подтверждают, что применение препаратов на основе инкретинового эффекта связано с повышенным риском развития РПЖ по сравнению с применением препаратов сульфонилмочевины [8]. Недавно опубликованный метаанализ 24 исследований, проведенный Н. Chen et al., показал, что терапия инкретинами не ассоциирована с риском развития РПЖ (OR= 0,7, 95% CI

0,37–1,05), причем частота панкреатической неоплазии была ниже на фоне лечения инкретинами по сравнению с другими сахароснижающими препаратами в исследованиях с периодом наблюдения более 104 нед. [9].

В исследовании канцерогенности эксенатида, проведенном на мышах и крысах, отмечено увеличение С-клеточных аденом щитовидной железы без признаков малигнизации [10]. В экспериментальном исследовании применение лираглутида у грызунов сопровождалось более высокой частотой развития С-клеточных опухолей щитовидной железы и их гиперплазии по сравнению с таковой у животных контрольной группы. В клинических исследованиях препаратов эксенатид и лираглутид не было отмечено увеличения риска рака щитовидной железы. В клиническом многолетнем крупном мультицентровом исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) в группе лечения лираглутидом не отмечалось случаев развития С-клеточной гиперплазии или медуллярной карциномы щитовидной железы [11].

Ингибиторы SGLT-2 рецепторов

Механизм действия SGLT-2 рецепторов связан с повышенным выведением глюкозы через мочевыводящие пути, что может увеличивать вероятность повышения скорости роста раковых клеток в мочевом пузыре. В экспериментальных и клинических исследованиях не было отмечено повышение риска развития онкозаболеваний на фоне терапии ингибиторами SGLT-2 рецепторов по сравнению с другими сахароснижающими препаратами.

На фоне терапии дапаглифлозином наблюдались увеличение количества случаев РМЖ и рака мочевого пузыря (РМП) и уменьшение числа случаев рака почек, однако эти отличия не имели статистической достоверности. Большинство пациентов, получавших дапаглифлозин, с выявленным РМП имели гематурию при включении в исследование, т. е., возможно, злокачественный процесс имел место до назначения дапаглифлозина [12].

В эксперименте у крыс применение канаглифлозина было связано с увеличением числа новообразований в почечных канальцах, надпочечниках и семенниках. В клинических исследованиях назначение канаглифлозина не было ассоциировано с возрастанием риска рака.

Пациентам, получающим терапию ингибиторами SGLT-2 рецепторов, чаще проводятся анализы мочи (для выявления мочевой инфекции), поэтому у них возможна более ранняя диагностика РМП, т. е. выявление у них РМП скорее является находкой при обследовании, нежели результатом приема данных препаратов.

Глитазоны

По данным некоторых исследований, длительная терапия пиоглитазоном и росиглитазоном ассоциирована с риском РМП. При применении более 2-х лет пиоглитазона риск развития РМП повышается в 2,9 раза, росиглитазона – в 2 раза [13]. Однако данная закономерность отмечена не во всех исследованиях, посвященных глитазонам. Препараты сульфонилмочевины не ассоциированы с повышением риска рака.

Литература

1. Vincent A., Herman J., Schulick R. et al. Pancreatic cancer // *Lancet*. 2011 Aug 13. Vol. 378(9791). P. 607–620.
2. Ben Q., Xu M., Ning X. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies // *Eur J Cancer*. 2011 Sep. Vol. 47(13). P. 1928–1937.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int J Cancer*. 2015 Mar 1. Vol. 136(5). P. 359–386.
4. Wang P., Kang D., Cao W. et al. Diabetes Metab Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Res Rev*. 2012 Feb. Vol. 28(2). P. 109–122.
5. Garg S. K., Maurer H., Reed K., Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014. Vol. 16(2). P. 97–110.
6. Лактионов К.П., Николаенко Л.О., Беришвили А.И. Метаболический синдром и рак органов репродуктивной системы (обзор литературы) // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014. № 2. С. 56–58 [Laktionov K.P., Nikolaenko L.O., Berishvili A.I. Metabolicheskij sindrom i rak organov reproduktivnoj sistemy (obzor literatury) // *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2014. № 2. С. 56–58 (in Russian)].
7. Дедов И.И., Бутрова С.А., Берковская М.А. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. 2011. № 1. С. 40–49 [Dedov I. I., Butrova S. A., Berkovskaja M. A.. Potencial'nye vozmozhnosti metformina v profilaktike i lechenii onkologicheskikh zabolevanij u bol'nyh saharным diabetom 2 tipa // *Ozhirenie i metabolism*. 2011. №1. С. 40–49 (in Russian)].
8. Azoulay L., Fillion K.B., Platt R.W. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study // *BMJ*. 2016 Feb. Vol. 17. P. 352.
9. Chen H., Zhou X., Chen T. et al. Incretin-Based Therapy and Risk of Pancreatic Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Diabetes Ther*. 2016 Sep 21.

10. European Medicines Agency (EMA) 2006: Assessment report for Byetta http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf (accessed Sept 27, 2011)

11. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.

12. Hao-Wen Lin, Chin-Hsiao Tseng. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer // *Int J Endocrinol.* 2014. 2014: 719578.

13. Hsiao F.Y., Hsieh P.H., Huang W.F. et al. Risk of bladder cancer in diabetic patients treated with rosiglitazone or pioglitazone: a nested case-control study // *Drug Saf.* 2013 Aug. Vol. 36(8). P. 643-649.




Контент доступен под лицензией Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Поделитесь статьей в социальных сетях



Предыдущая статья

30.11.2016




Особенности диагностики и лечения ксерос...

Статья посвящена особенностям диагностики и лечения ксеростомического

Эндокринология 4918 0

Следующая статья

30.11.2016



Результаты анкетного опроса врачей по ди...

В статье представлены результаты анкетного опроса врачей по диагностике и

Эндокринология 4947 0

[Все статьи выпуска](#)

Авторизируйтесь или зарегистрируйтесь на сайте для того чтобы оставить комментарий.

[зарегистрироваться](#)

[авторизоваться](#)