

Применение агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина в лечении сахарного диабета 2 типа

Герасименко О.А.*, Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Бромокриптин – это симпатолитический агонист дофаминовых рецепторов, который в настоящее время изучается в контексте лечения сахарного диабета 2 типа. В ходе исследований на животных было показано, что бромокриптин увеличивает пониженный уровень дофамина в гипоталамусе и блокирует избыточную симпатическую активность в структурах центральной нервной системы, что в результате приводит к снижению постпрандиальной гликемии вследствие блокирования печеночной продукции глюкозы. Было показано, что бромокриптин не увеличивает секрецию инсулина или чувствительность к инсулину периферических тканей (мышцы). Добавление бромокриптина к диетотерапии или к терапии метформином, сульфонилмочевинной или тиазолидиндионами у пациентов с плохо контролируемым диабетом приводит к снижению HbA_{1c} на 0,5–0,7%. Бромокриптин также снижает тощачковые и постпрандиальные уровни свободных жирных кислот и триглицеридов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа бромокриптин снижал частоту серьезных сердечно-сосудистых событий на 40%. Механизм благоприятного действия препарата на сердечно-сосудистые заболевания еще предстоит определить. *Ключевые слова:* бромокриптин, сахарный диабет 2 типа, инсулин, дофамин.

Dopaminergic agonist bromocriptin in treatment of diabetes mellitus type 2
Gerasimenko O.A.*, Pigarova E.A., Dzeranova L.K.

Resume. Bromocriptine is a sympatholytic agonist of dopamine receptors, which is now proposed for treatment of type 2 diabetes mellitus. In animal studies bromocriptine elevates the decreased levels of dopamine in hypothalamus and blocks excessive sympathetic innervations in central nervous system that results in decrease of postprandial glucose. Bromocriptine decreases hepatic glucose production and increases insulin secretion and muscle insulin sensitivity. This article reviews experimental and clinical data on the use of bromocriptine for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Keywords:* bromocriptine, diabetes mellitus type 2, insulin, dopamine.

*Автор для переписки/Correspondence author – olga@yandex.ru

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое нарушение обмена веществ, которое характеризуется инсулинорезистентностью, нарушением функции β-клеток поджелудочной железы и другими многочисленными метаболическими и эндокринными расстройствами [9]. Вследствие многофакторного патогенеза диабета, восстановление нормогликемии представляет нередко сложную задачу и требует приема нескольких противодиабетических препаратов, которые благодаря различным механизмам действия в совокупности дают аддитивный эффект [9, 34]. Поэтому одной из приоритетных задач является разработка противодиабетических средств с новым механизмом действия, которые можно использовать вместе с уже существующими препаратами для лечения диабета.

У пациентов с СД2 повышен риск развития атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы [36]. Хотя гипергликемия является существенным фактором риска ишемической болезни сердца и инсульта, показано, что данный фактор значительно слабее по сравнению с другими, более серьезными факторами риска, такими как дислипидемия, гипертензия, ожирение и инсулинорезистентность (ме-

таболический синдром) [10, 33]. Однако даже после коррекции дислипидемии, гипертензии и гликемии у пациентов с СД2 по-прежнему сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [35]. Таким образом, антидиабетические средства должны не только улучшать показатели гликемии, но и снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Бромокриптин – хорошо известный эндокринологом и гинекологами препарат из группы агонистов дофамина, применяющийся при гиперпролактинемии. Примечательно, что этот препарат был недавно одобрен в США для лечения СД2. Препарат действует центрально и снижает уровни глюкозы, триглицеридов и свободных жирных кислот в крови. В проспективном однолетнем исследовании препарат также снижал частоту сердечно-сосудистых катастроф. В данном обзоре представлены имеющиеся литературные данные по механизму действия бромокриптина, сахароснижающей активности, антиатерогенному действию и безопасности применения.

Механизм действия

Уникальность бромокриптина состоит в том, что не существует специфического рецептора, посредством кото-

рого реализуется его действие на углеводный и липидный обмен. По всей видимости, его действие реализуется путем регуляции дофаминергического и симпатического тонуса в структурах центральной нервной системы [14]. Так как головной мозг человека является труднодоступным объектом исследований, большинство сведений о бромокрипине получено на животных моделях.

Хорошо известен тот факт, что некоторые животные и птицы, обитающие в естественных условиях, обладают уникальным свойством изменять собственный метаболизм из состояния инсулиночувствительного на инсулинорезистентное с нарушенной толерантностью к углеводам в строго определенное время года, когда пища становится в дефиците [14]. При переходе к инсулинорезистентному состоянию возрастает базальная липолитическая активность, что снижает расход глюкозы на утилизацию периферическими тканями. Окисление жиров становится главным источником энергии, продукция глюкозы печенью и глюконеогенез повышаются для обеспечения глюкозой центральной нервной системы в течение периода голодания. Когда пищи становится достаточно, обменные процессы у животных переключаются обратно – к инсулиночувствительному состоянию.

Такие сезонные изменения метаболизма характерны для всех перелетных птиц и животных, впадающих в зимнюю спячку. Они обусловлены изменением моноаминергической активности в супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса, представляющем собой циркадный водитель ритма млекопитающих, и в вентромедиальном ядре (ВМЯ) гипоталамуса [14]. Нейрогенные и метаболические изменения соответствуют так называемой гипотезе «гена экономии» [30], согласно которой переход в состояние инсулинорезистентности обеспечивает выживание организма. Примечательно, что появление инсулинорезистентности при сезонных изменениях в точности имитирует состояние при СД2: резистентность к инсулину в печени и мышцах, усиление продукции глюкозы печенью и глюконеогенеза, гипергликемия, резистентность к инсулину в адипоцитах, усиление липолиза, повышенное окисление жиров, увеличение уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, а также ожирение. Эти изменения у человека также наблюдаются при синдроме инсулинорезистентности [8, 33].

Получено большое количество доказательств о существовании дофаминергических и серотонинергических ритмов в СХЯ и ВМЯ гипоталамуса, с помощью которых происходит переход из инсулиночувствительного состояния к инсулинорезистентному. Нейроны ВМЯ гипоталамуса имеют множественные связи с другими гипоталамическими структурами и играют ведущую роль в регуляции работы автономной нервной системы, гормональной секреции, периферического углеводного и липидного обмена, а также регуляции пищевого поведения [1, 20, 29, 40].

Было показано, что в инсулинорезистентном состоянии в нейронах ВМЯ отмечается увеличение активности норадренергической и серотониновой систем. При переходе в состояние чувствительности к инсулину, активность значительно снижается до нормального уровня [2, 3, 15, 17, 26, 31].

Что касается дофамина – при инсулинорезистентном состоянии уровень дофамина снижен, тогда как при инсулиночувствительном состоянии его уровень повышается до нормальных значений [23, 25]. Более того, избирательное разрушение дофаминергических нейронов СХЯ приводит к выраженной инсулинорезистентности [24], также показано, что в экспериментальных моделях ожирения, не относящегося к сезонным изменениям, у лабораторных животных отмечается пониженный уровень дофамина в ВМЯ и латеральных ядрах гипоталамуса [18, 27]. Длительное введение норадреналина и/или серотонина в ВМЯ лабораторным животным в инсулиночувствительном состоянии приводит к выраженной резистентности к инсулину, нарушению толерантности к глюкозе и усилению липолиза у хомяков и крыс [3, 22]. Тогда как систематическое [6, 25, 38] и интрацеребральное [21] введение бромокрипина инсулинорезистентным животным приводит к снижению повышенной норадренергической и серотониновой активности в ВМЯ гипоталамуса (измерения проводились *in vivo* путем микродиализа), что затем вызывает снижение глюконеогенеза в печени, уменьшение липолиза в жировой ткани и повышение чувствительности к инсулину. Системное применение бромокрипина блокирует чувствительность ВМЯ к норадреналину [17], и наоборот – введение норадреналина в ВМЯ действует противоположно благопри-

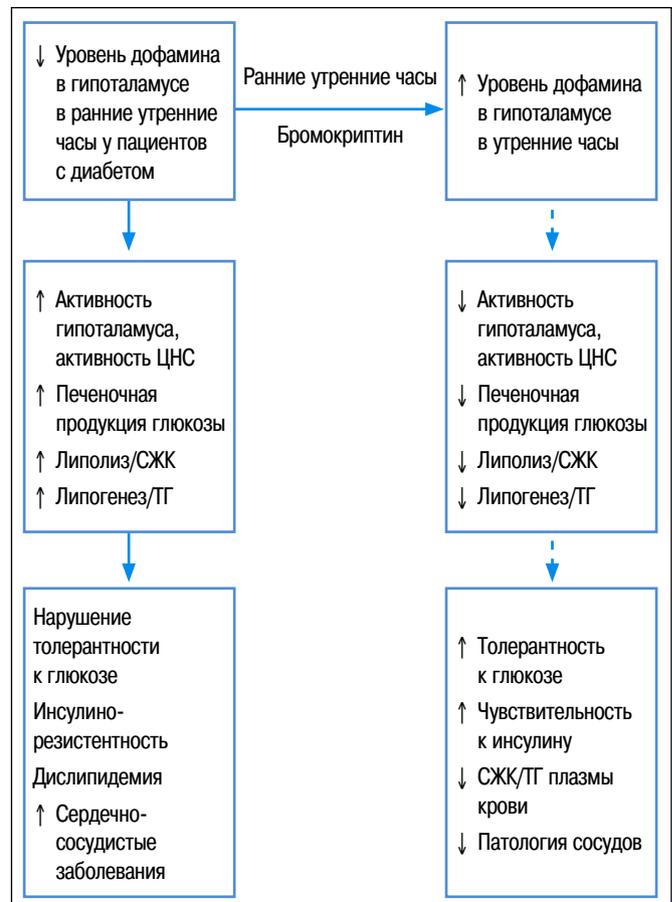


Рис. 1. Возможный механизм действия бромокрипина, направленный на улучшение углеводного обмена и чувствительности к инсулину, снижение глюконеогенеза в печени, нормализацию уровня триглицеридов. СЖК – свободные жирные кислоты, ТГ – триглицериды, ЦНС – центральная нервная система.

ятым эффектам бромокриптина на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [4].

Согласно результатам, полученным в экспериментах на животных, системное применение бромокриптина улучшает контроль гликемии и показатели жирового обмена в отсутствие изменений массы тела при СД2 и ожирении [4, 16, 32]. Предполагаемый механизм действия бромокриптина, направленный на улучшение толерантности к глюкозе, отражен на рис. 1.

Такими образом, циркадные ритмы позвоночных животных, направленные на изменение чувствительности тканей к инсулину, регулируются циркадными ритмами в структурах центральной нервной системы, ВМЯ и СХЯ гипоталамуса, и действуют временно — для регуляции сезонных изменений метаболизма и состава тела.

Описанные циркадные ритмы применимы и к человеческому организму. Гипоталамические центры (ВМЯ и СХЯ) чувствительны не только к световым импульсам, поступающим через зрительный перекрест, но и к импульсам из других центров ЦНС [4, 14, 28]. Они реагируют также на нейрогенные стимулы от периферических тканей и желудочно-кишечного тракта, на гормональную стимуляцию и циркулирующие в крови метаболиты. Окончательный ответ гипоталамуса после интеграции всех перечисленных стимулов не является циркадным по своей природе. Тем не менее, влияние таких веществ как бромокриптин на уровень моноаминовых нейротрансмиттеров в циркадных центрах гипоталамуса может оказывать существенный эффект на углеводный и липидный виды обмена веществ.

Предполагается, что у пациентов с СД2 в утренние часы наблюдается спад дофаминергической активности, что приводит к повышению симпатической активности в структурах ЦНС [22]. У позвоночных животных циркадные колебания пролактина в плазме крови тесно взаимосвязаны с уровнем дофамина в гипоталамусе и чувствительностью к инсулину [14, 28]. У худых людей с нормальной чувствительностью к инсулину и толерантностью к глюкозе пик концентрации пролактина в плазме крови отмечается во время ночного сна. Тогда как у людей с ожирением и резистентностью к инсулину уровень пролактина повышен в течение всего дня [4] в сочетании с пониженной активностью дофаминергической системы [41]. Эти данные и легли в основу принципиально нового подхода лечения СД2 и инсулинорезистентности с применением низких доз бромокриптина в утренние часы (в течение 2 часов после пробуждения).

Клинические испытания бромокриптина при ожирении, гиперинсулинемии и сахарном диабете 2 типа

Клинические испытания бромокриптина у человека проводились с применением таблеток бромокриптина мазилата быстрого высвобождения в дозировке 0,8 мг.

Исследования 2-й фазы

В небольшом исследовании 12 пациентам с ожирением, гиперинсулинемией (≥ 20 мкЕд/мл) и без диа-

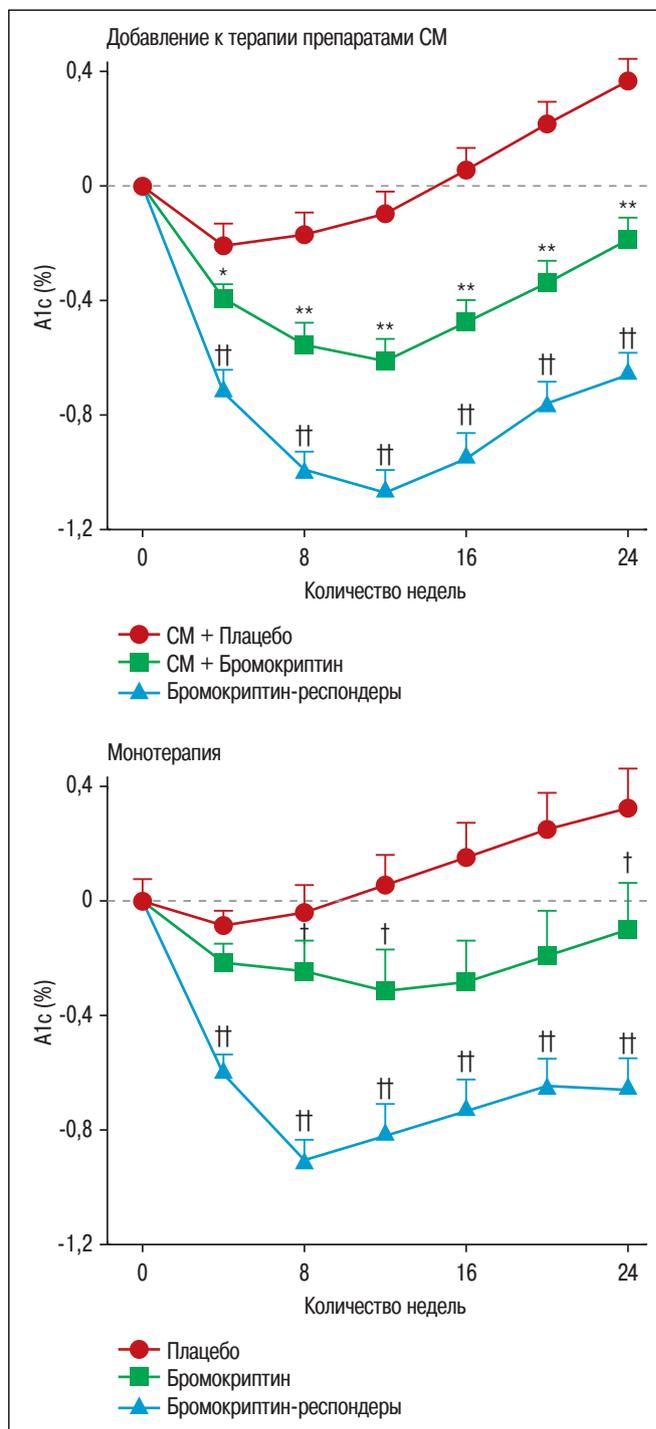


Рис. 2. Изменение уровней HbA_{1c} при приеме препарата бромокриптина мезилата (общая группа) и плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У бромокриптин-респондеров (определялись как снижение HbA_{1c} на $\geq 0,3\%$ за 8 недель) было отмечено достоверно большее снижение уровня HbA_{1c} (ΔHbA_{1c} по сравнению с группой плацебо $-1,0\%$), нежели в общей группе. СМ — сульфонилмочевина. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; † $p < 0,04$ для бромокриптин-респондеров по сравнению с общей группой бромокриптина; †† $p < 0,0001$ для бромокриптин-респондеров по сравнению с плацебо [16].

бета, бромокриптин назначался в дозе 1,6 мг в сутки в течение двух недель, что приводило к снижению тощачковой и постпрандиальной гликемии, в отсутствие изменения массы тела. Снижались уровни инсулина натощак и постпрандиально примерно на 50% [5].

В аналогичном исследовании в течение 8 недель терапия бромокриптином приводила к снижению дневного уровня глюкозы, триглицеридов,

СЖК в отсутствие изменений массы тела, небольшому снижению уровня инсулина крови у 13 пациентов с ожирением и без диабета (рис. 2) [16]. Стимулированная инсулином утилизация глюкозы, определяемая инсулин-подавляющим тестом, не изменялась. Поскольку инсулин-подавляющий тест в первую очередь отражает инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы мышцами, то улучшение показателей постпрандиальной гликемии [16] в большей степени говорит о супрессии печеночной продукции глюкозы инсулином, сходной с той, что была описана у животных [6]. Тем не менее, на сегодняшний день ни в одном исследовании не проводилось изучения продукции глюкозы печенью вслед за всасыванием глюкозы или в ответ на физиологическое повышение уровня инсулина в плазме крови. Снижение постпрандиального уровня СЖК и триглицеридов было сравнимо с наблюдавшимся при изучении животных [5, 6].

В 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 22 пациентов с ожирением и СД2 на фоне терапии бромокриптином в течение 16 недель, HbA_{1c} снизился на 1,2%, гликемия натощак – на 54 мг/дл, а средний уровень глюкозы крови в ходе орального глюкозотолерантного теста на 46 мг/дл, без изменения концентрации инсулина, массы тела или процентного содержания жировой ткани [32].

В ходе двухфазного эугликемического-гиперинсулинемического клэмп-теста не было выявлено улучшения в чувствительности к инсулину в течение первого, физиологического инсулинового клэмпма (80 мкЕд/мл), хотя максимальный уровень инсулин-стимулированной утилизации глюкозы (377 мкЕд/мл) был повышен. Эти результаты согласуются с полученными данными при инсулин-супрессивном тесте [16] и показывают, что при гиперинсулинемии в пределах физиологической нормы бромокриптин не улучшает действие инсулина в мышцах. В ходе первой фазы инсулинового клэмпма бромокриптин не подавлял печеночную продукцию глюкозы. Тем не менее, в состоянии плато концентрация инсулина, хотя и оставалась в физиологических пределах для мышечной ткани, но была гораздо выше, чем требуется для полумаксимального подавления печеночной продукции глюкозы. Таким образом, трудно установить, насколько печеночная чувствительность к инсулину повышается под действием инсулина.

В 12-недельном исследовании Schwartz S. и соавт. [37] пациенты с сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии были рандомизированы в группу плацебо (n=11) и группу лечения бромокриптином (n=21) в дозе 4,8 мг в сутки. По сравнению с плацебо, терапия бромокриптином приводила к снижению HbA_{1c} на 0,7%, а среднего уровня гликемии на 8% без изменения массы тела. Эти результаты согласуются с предполагаемым улучшением чувствительности к инсулину, тогда как точку приложения, печень или мышцы, еще предстоит определить.

В небольшом по объему (n=17), двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [5] изучались пациенты с ожирением и без диабета с повы-

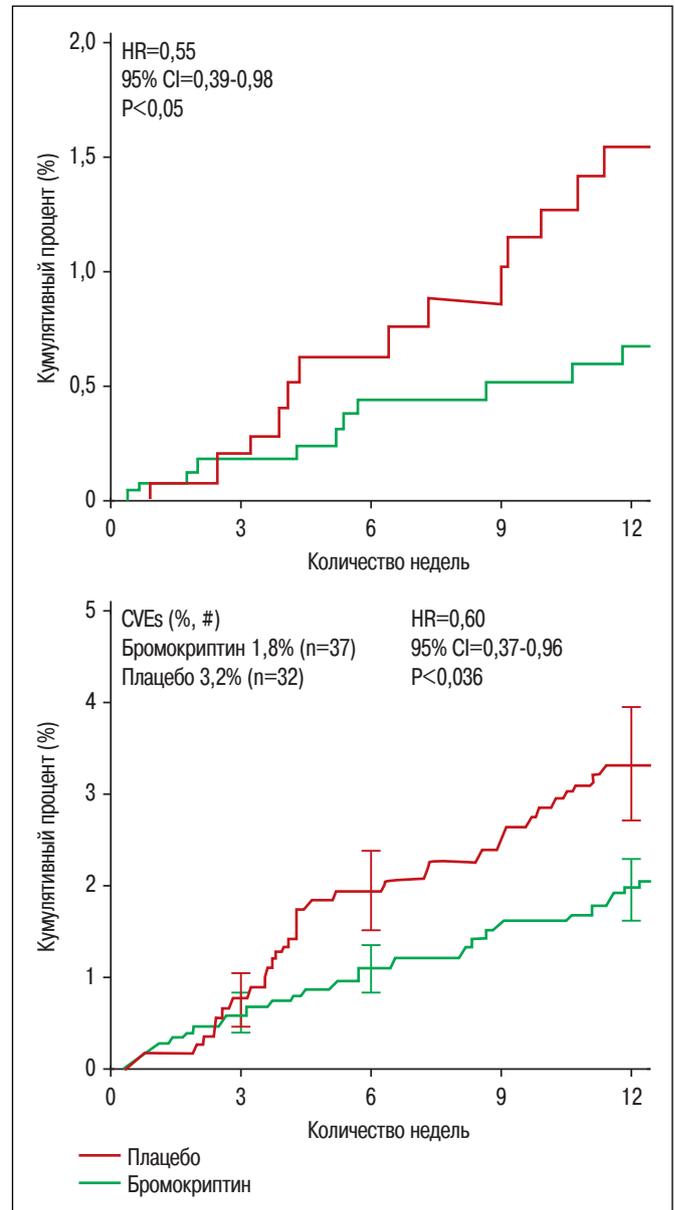


Рис. 3. Верхний рисунок: кривые времени Каплан-Мейера до первого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии или застойной сердечной недостаточности, коронарная реваскуляризация и летальный исход) при лечении 3070 пациентов с диабетом 2 типа бромокриптином или в группе плацебо в течение 52 недель. Нижний рисунок: кривые времени Каплан-Мейера до первого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, инсульт и летальный исход) при лечении пациентов с диабетом 2 типа препаратом бромокриптином или в группе плацебо в течение 52 недель. CVEs – сердечно-сосудистые события [13].

шенным суточным уровнем пролактина (изменения концентрации пролактина в плазме крови протекают параллельно сезонным колебаниям чувствительности к инсулину и толерантности к углеводам у позвоночных животных [14]). В группе пациентов, принимавших бромокриптин (доза 1,6-2,4 мг/сут) в сочетании с гипокалорийной диетой (калорийность пищи была уменьшена на 25%), было достигнуто достоверное снижение веса и уменьшение массовой доли жира по сравнению с приемом плацебо и такой же диетотерапией.

Тем не менее, в крупном (n=387) плацебо-контролируемом 24-недельном исследовании терапия бромокриптином в сочетании с диетой не привела к большей потере веса, чем в группе плацебо в соче-

тании с диетой у пациентов с ожирением и без диабета [4]. Интересно, что при последующем анализе было показано, что у лиц с ожирением и повышенным суточным уровнем пролактина (которые представляли ~1/4 группы) вес снижался больше, чем у пациентов с нормальным ритмом пролактина (5,7 против 3,0 кг соответственно).

В 24-недельном исследовании комбинации бромокриптина с препаратами сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n=494$) [32] было продемонстрировано снижение HbA_{1c} на 0,5–0,7% по сравнению с комбинацией плацебо и препаратов сульфонилмочевины. До рандомизации и через 6 месяцев участники исследования группы монотерапии и группы сочетания бромокриптина с препаратами сульфонилмочевины находились в исследовательском центре в течение 12 часов (с 7 утра до 7 вечера), получали стандартную пищу на завтрак (в 7 утра), на обед (в 12 дня) и на ужин (в 5 часов вечера). Уровень глюкозы, инсулина, СЖК и триглицеридов в плазме крови измерялся предварительно и через 1 и 2 часа после еды. По сравнению с плацебо, бромокриптин достоверно снижал гликемию натощак, гликемию после завтрака, после обеда и после ужина без изменений уровня инсулина или массы тела. Также бромокриптин достоверно снижал постпрандиальный уровень СЖК и триглицеридов в крови. Такие же данные получены в 52-недельном исследовании комбинации препарата с различными противодиабетическими средствами [7, 13, 39].

Безопасность и переносимость

При монотерапии бромокриптином и в сочетании с сульфонилмочевинной [4] побочные эффекты наблюдались чаще, чем в группе плацебо – тошнота (26% против 5%), астения (15% против 8%), запоры (11% против 4%), головокружение (11% против 6%) и заложенность носа (8% против 5%). В целом, эти побочные эффекты были незначительными и преходящими. Тринадцать процентов участников из группы терапии бромокриптином выбыли из исследования из-за побочных эффектов, тогда как в группе плацебо выбыли 3–5% ($p<0,01$). Не было выявлено увеличения серьезных побочных эффектов в группе бромокриптина по сравнению с плацебо (2,4% против 4,3%). В каждом из исследований не было выявлено различия в частоте гипогликемии между группой бромокриптина и группой плацебо.

Исследование общей безопасности

В ходе крупного ($n=3070$) 52-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого (2:1) двойного слепого исследования оценивалась общая и сердечно-сосудистая безопасность применения бромокриптина в лечении пациентов с СД2, находящихся только на диете, принимающих один или два пероральных сахароснижающих препарата (ПССП), только на инсулинотерапии или на инсулинотерапии в сочетании с одним ПССП [13]. Средний возраст участников составил 60 лет, средний ИМТ – 32,4 кг/м², среднее значение HbA_{1c} – 8,3%. Пятьдесят семь процентов

участников были мужского пола, 68% – европеоидной расы, 17% – афроамериканцами. Терапия бромокриптином была начата в дозе 0,8 мг в сутки и повышалась до 4,8 мг в сутки по мере переносимости. Через 3 месяца допускалось менять противодиабетическую терапию другими препаратами.

В целом, в группе бромокриптина были отмечены серьезные побочные эффекты у 8,6% пациентов, а в группе плацебо – у 9,6% (отношение рисков [HR]=0,89, $p>0,05$). Тридцать два пациента с диабетом (3,2%) в группе бромокриптина и 37 пациентов (1,8%) в группе плацебо перенесли серьезные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, ишемическая ревазуляризация и смерть) (HR=0,60, двусторонний 95% CI=0,37-0,96, $p=0,036$) (рис. 3). При использовании серьезных коронарных событий в качестве конечной точки (инфаркта миокарда, инсульта и смерти), в группе бромокриптина HR становится меньше, чем в группе плацебо (HR=0,55, двусторонний 95% CI=0,39-0,98, $p<0,05$) (рис. 3). На основе метода сводных показателей сердечно-сосудистых исходов, 79 пациентов с диабетом нуждаются в годовом лечении для предотвращения одного сердечно-сосудистого события.

Побочные эффекты с частотой >5% количественно чаще возникали в группе бромокриптина и включали тошноту (32,2% против 7,6%), головокружение (14,8% против 9,2%), утомляемость (13,9% против 6,7%), головную боль (11,4% против 8,3%), рвоту (8,1% против 3,1%), диарею (8,1% против 8,0%) и запоры (5,8% против 5,1%).

Механизмы, путем которых бромокриптин снижает вероятность сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2, пока еще не ясны. В исследовании, посвященном безопасности бромокриптина со стороны сердечно-сосудистой системы [13], терапия бромокриптином приводила к снижению HbA_{1c} на 0,6% ($p<0,0001$), артериального давления на 2/1 мм рт. ст. ($p<0,02$), частоты сердечных сокращений на 1 уд. в мин ($p=0,02$) и концентрации триглицеридов плазмы на 0,08 ммоль/л ($p=0,02$). Однако эти изменения были незначительными и не могли объяснить снижение риска сводных показателей сердечно-сосудистых исходов на 40%. Хотя в данном исследовании не изучалось изменение уровня СЖК, но так же как и в других исследованиях было показано снижение постпрандиального уровня СЖК при терапии бромокриптином [16, 32].

В исследованиях бромокриптина на животных было продемонстрировано ослабление гиперактивности симпатической нервной системы в сосудистом русле [12, 19] и прямое тормозящее действие бромокриптина на митоген-стимулированную пролиферацию мышечных клеток сосудистой стенки у крыс и гладкомышечных клеток аорты человека (*in vitro*) [42]. На экспериментальных моделях инсулинорезистентности у крыс при кормлении пищей с высоким содержанием жира и у спонтанно гипертензивных крыс, у которых нарушена работа эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), бромокриптин

уменьшал содержание патологически повышенной eNOS и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) [11]. Несвязанная eNOS вызывает повышение уровня НАД-Н оксидазы, что приводит к увеличению активных форм кислорода и снижению продукции оксида азота – мощного вазодилатора и антиатерогенного вещества. Все эти биохимические нарушения предотвращались в клетках аорты спонтанно гипертензивных крыс, которым вводили бромокриптин, со значительным уменьшением ригидности аортальной стенки.

Таким образом, терапия бромокриптином приводит к улучшению ряда биохимических и молекулярных

нарушений, участвующих в развитии атеросклероза, а также многих сердечно-сосудистых факторов риска (гипергликемии, гипертриглицеридемии и повышенного уровня СЖК) и гипертонии. В настоящее время неясно, насколько впечатляющее влияние бромокриптина на риск сердечно-сосудистых осложнений [13] связано с благоприятным воздействием препарата на любой из этих патологических процессов и атеросклеротических факторов риска. Необходимы дальнейшие крупные, долговременные проспективные исследования по изучению механизмов действия и кардиопротективного эффекта бромокриптина.

Литература

- Borg M.A., Sherwin R.S., Borg W.P., Tamborlane W.V., Shulman G.I. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats // *J Clin Invest.* – 1997. – № 99. – P. 361–365.
- Bouody V.A., Cincotta A.H. Hypothalamic adrenergic receptor changes in the metabolic syndrome of genetically obese (ob/ob) mice // *Am J Physiol Regul Integr Comp.* – 2000. – № 279. – P. R505–R514.
- Cincotta A.H., Luo S., Zhang Y., et al. Chronic infusion of norepinephrine into the VMH of normal rats induces the obese glucose-intolerant state // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2000. – № 278. – P. R435–R444.
- Cincotta A.H., Meier A.H., Cincotta M.Jr. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese Type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes // *Expert Opin Investig Drugs.* – 1999. – № 8. – P. 1683–1707.
- Cincotta A.H., Meier A.H. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects // *Diabetes Care.* – 1996. – № 19. – P. 667–670.
- Cincotta A.H., Meier A.H. Bromocriptine inhibits in vivo free fatty acid oxidation and hepatic glucose output in seasonally obese hamsters (*Mesocricetus auratus*) // *Metabolism.* – 1995. – № 44. – P. 1349–1355.
- Cincotta A.H.G.J., Ezrokhi M., Scranton R. Cycloset (Quick-Release Bromocriptine Mesylate), a novel centrally acting treatment for type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2008. – № 51. – P. S22.
- DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care.* – 1991. – № 14. – P. 173–194.
- DeFronzo R.A. Banting Lecture: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* – 2009. – № 58. – P. 773–795.
- DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 // *Diabetologia.* – 2010. – № 53. – P. 1270–1287.
- Ezrokhi M.T.Y., Luo S., Cincotta A.H. Timed dopamine agonist treatment ameliorates both vascular nitrosative/oxidative stress pathology and aortic stiffness in arteriosclerotic, hypertensive SHR rats // *Diabetes.* – 2010. – № 59(Suppl. 1). – P. 252-OR.
- Franchi F., Lazzeri C., Barletta G., Ianni L., Mannelli M. Centrally mediated effects of bromocriptine on cardiac sympathovagal balance // *Hypertension.* – 2001. – № 38. – P. 123–129.
- Gaziano J.M., Cincotta A.H., O'Connor C.M., et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33. – P. 1503–1508.
- Hansen B., Shaffrir E., Cincotta A.H. Hypothalamic role in the insulin resistance syndrome. In *Insulin Resistance Syndrome.* Hansen B., Shaffrir E., Eds. London, Taylor and Francis. – 2002. – P. 271–312.
- Jones A.P., Pothos E.N., Rada P., Olster D.H., Hoebel B.G. Maternal hormonal manipulations in rats cause obesity and increase medial hypothalamic norepinephrine release in male offspring // *Brain Res Dev Brain Res.* – 1995. – № 88. – P. 127–131.
- Kamath V., Jones C.N., Yip J.C., et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women // *Diabetes Care.* – 1997. – № 20. – P. 1697–1701.
- Kraszewski K.Z., Cincotta A.H. Increased responsiveness of ventromedial hypothalamic neurons to norepinephrine in obese versus lean mice: relation to the metabolic syndrome // *Int J Mol Med.* – 2000. – № 5. – P. 349–355.
- Levin B.E., Dunn-Meynell A.A. Dysregulation of arcuate nucleus preproneuropeptide Y mRNA in diet-induced obese rats // *Am J Physiol.* – 1997. – № 272. – P. R1365–R1370.
- Liang Y., Cincotta A.H. Increased responsiveness to the hyperglycemic, hyperglucagonemic and hyperinsulinemic effects of circulating norepinephrine in ob/ob mice // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2001. – № 25. – P. 698–704.
- Luiten P.G., ter Horst G.J., Steffens A.B. The hypothalamus, intrinsic connections and outflow pathways to the endocrine system in relation to the control of feeding and metabolism // *Prog Neurobiol.* – 1987. – № 28. – P. 1–54.
- Luo S., Liang Y., Cincotta A.H. Intracerebroventricular administration of bromocriptine ameliorates the insulin-resistant/glucose-intolerant state in hamsters // *Euroendocrinology.* – 1999. – № 69. – P. 160–166.
- Luo S., Luo J., Cincotta A.H. Chronic ventromedial hypothalamic infusion of norepinephrine and serotonin promotes insulin resistance and glucose intolerance // *Neuroendocrinology.* – 1999. – № 70. – P. 460–465.
- Luo S., Luo J., Cincotta A.H. Suprachiasmatic nuclei monoamine metabolism of glucose tolerant versus intolerant hamsters // *Neuroreport.* – 1999. – № 10. – P. 2073–2077.
- Luo S., Luo J., Meier A.H., Cincotta A.H. Dopaminergic neurotoxin administration to the area of the suprachiasmatic nuclei induces insulin resistance // *Neuroreport.* – 1997. – № 8. – P. 3495–3499.
- Luo S., Meier A.H., Cincotta A.H. Bromocriptine reduces obesity, glucose intolerance and extracellular monoamine metabolite levels in the ventromedial hypothalamus of Syrian hamsters // *Neuroendocrinology.* – 1998. – № 68. – P. 1–10.
- Luo S.H.S., Cincotta A.H. Increased daily turnover of noradrenaline and serotonin in the ventral medial hypothalamus (VMH) of obese versus lean Zucker rats assessed by in vivo microdialysis // *Society for Neuroscience Abstracts.* – 1996. – № 22. – P. 605.
- Meguid M.M., Fetissov S.O., Blaha V., Yang Z.J. Dopamine and serotonin VMN release is related to feeding status in obese and lean Zucker rats // *Neuroreport.* – 2000. – № 11. – P. 2069–2072.
- Meier A.H.C.A. Circadian rhythms regulate the expression of the thrifty genotype/phenotype // *Diabetes Reviews.* – 1996. – № 4. – P. 464–487.
- Morgane P.J.P.J. Hypothalamic Control of Metabolism // *New York, Marcel Dekker.* – 1980, p. 519–555.
- Neel J.V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? // *Am J Hum Genet.* – 1962. – № 14. – P. 353–362.
- Oltmans G.A. Norepinephrine and dopamine levels in hypothalamic nuclei of the genetically obese mouse (ob/ob) // *Brain Res.* – 1983. – № 273. – P. 369–373.
- Pijl H., Ohashi S., Matsuda M., et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2000. – № 23. – P. 1154–1161.
- Reaven G.M. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – № 37. – P. 1595–1607.
- Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr Pract.* – 2009. – № 15. – P. 540–559.
- Rosenzweig J.L., Ferrannini E., Grundy S.M., et al., Endocrine Society. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – № 93. – P. 3671–3689.
- Rydén L., Standl E., Bartnik M., et al., Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // *Eur Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 88–136.

37. Schwartz S. Bromocriptine (Ergoset) improves glycemic control in type 2 diabetes on insulin // *Diabetes*. – 1999. – № 48(Suppl. 1). – P. A99.
38. Scislowski P.W., Tozzo E., Zhang Y., Phaneuf S., Prevelige R., Cincotta A.H. Biochemical mechanisms responsible for the attenuation of diabetic and obese conditions in ob/ob mice treated with dopaminergic agonists // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 1999. – № 23. – P. 425–431.
39. Scranton R.E.F.W., Ezrokhi M., Gaziano J.M., Cincotta A.H. Quick release bromocriptine (Cycloset TM) improves glycaemic control in patients with diabetes failing metformin/sulfonylurea combination therapy // *Diabetologia*. – 2008. – № 1. – P. S372–S373.
40. Shimazu T. Neuronal regulation of hepatic glucose metabolism in mammals // *Diabetes Metab Rev*. – 1987. – № 3. – P. 185–206.
41. Wang G.J., Volkow N.D., Logan J., et al. Brain dopamine and obesity // *Lancet*. – 2001. – № 357. – P. 354–357.
42. Zhang Y., Cincotta A.H. Inhibitory effects of bromocriptine on vascular smooth muscle cell proliferation // *Atherosclerosis*. – 1997. – № 133. – P. 37–44.

Герасименко О.А.	врач, отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: olga@yandex.ru
Пигарова Е.А.	ст.н.с., к.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	гл.н.с., д.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: metabol@endocrincentr.ru
