



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Глюкофаж. Верность традициям

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

*Руководствуясь алгоритмом лечения сахарного диабета 2 типа, при его манифестации врач всегда будет выбирать метформин. Помимо антигипергликемического действия препарат положительно влияет на эндотелиальную функцию, обладает гепатопротекторным действием при неалкогольной жировой болезни печени, снижает риск развития онкологических заболеваний. Уникальность механизма действия метформина заключается в способности влиять на инсулинорезистентность в печени.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинорезистентность, Глюкофаж

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой и тяжестью осложнений, трудностью терапии. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2035 г. число больных СД превысит 600 млн.

Современные представления о патогенезе СД 2 типа подтверждают, что СД – это гетерогенное заболевание. Классическим примером патогенетического механизма СД 2 типа является инсулинорезистентность (ИР). Причины ИР разнообразны и до конца не ясны [1]. Однако установлено, что данный феномен связан с нарушением способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать уровень глюкозы в крови. Ответное повышение секреции инсулина поджелудочной железой и гиперинсулинемия являются компенсаторными реакциями организма. При развитии ИР клетки тканевой мишени перестают адекватно реагировать на инсулин, в результате развивается СД 2 типа или метаболический синдром. Последний объединяет абдоми-

нальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперурикемию, нарушения углеводного обмена и др.

Мишенями инсулина являются печень, мышцы и жировые клетки. Необходимо отметить, что изначально ИР развивается именно в печени. В печени инсулин повышает утилизацию глюкозы и превращение ее в гликоген и липиды. Печень не запасает жир, а активно транспортирует его с помощью липопротеиновых молекул в другие органы и ткани [2]. Мышечные клетки запасают глюкозу в виде гликогена. В адипоцитах через гликолитические пути окисления глюкоза превращается в жир и депонируется. Жировая ткань дольше других сохраняет чувствительность к инсулину [3].

В печени инсулин блокирует активность ферментов, участвующих в расщеплении гликогена, активирует ферменты гликолиза и утилизации глюкозы и инактивирует ферменты глюконеогенеза, тормозя синтез глюкозы [4]. Инсулин повышает активность фермента синтеза жирных кислот – ацетил-КоА-карбоксилазы, стимулируя образование малонил-КоА, жирных кислот;

блокирует активность липопротеиновой липазы, расщепляющей триглицериды. Таким образом, инсулин является анаболическим гормоном, способствующим синтезу и накоплению в тканях глюкозы и жира.

Среди факторов, участвующих в развитии ИР, особое значение придается неправильному образу жизни (низкая физическая активность и высококалорийное питание, приводящие к ожирению), гиперлипидемии, стрессу и воспалению [2]. Под их влиянием нарушается связь инсулина и инсулинового рецептора, как следствие, нарушается фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора. В клетках непрерывно происходят процессы анаболизма и катаболизма энергетического субстрата. Высококалорийное питание приводит к повышению содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и снижению содержания аденозинмонофосфорной кислоты (АМФ) в клетке. В результате падает активность АМФ-зависимой протеинкиназы – фермента, который играет роль метаболического сенсора и поддерживает энергетический гомеостаз [5]. При физическом нагрузках активно расходуется АТФ, в клетке повышается уровень АМФ. В результате ускоряется утилизация энергетического субстрата, активируются процессы анаболизма.

Еще один фактор, влияющий на чувствительность тканей к инсулину, – гиперлипидемия. При гиперлипидемии жир откладывается в клетках печени, мышц, сосудов, внутренних органов. Такой жир называют эктопическим. Наличие его в указанных клетках неестественно [8]. Установлено, что степень выраженности ИР коррелирует



со степенью органного ожирения [1]. Внутриклеточные липиды нарушают передачу сигнала от рецептора инсулина и снижают инсулинозависимый захват глюкозы клетками печени, скелетных мышц, вызывая ИР [7]. ИР клеток печени, возможно, связана с активацией изоформ протеинкиназы С (ПКС) липидами [8]. Это приводит к нарушению передачи сигнала от рецептора к внутриклеточным ферментам. Накопление липидов в клетках печени коррелирует с активностью ПКС и со степенью ИР [9]. В мышечных клетках отмечается повышение уровня диацилглицерина, ухудшение передачи сигнала с инсулинового рецептора в клетку, снижение захвата глюкозы [10]. Инфильтрация мышечных клеток липидами является условием развития ИР [11]. Механизм формирования ИР в адипоцитах изучен не до конца. Возможно, она развивается в результате гиперинсулинемии по принципу снижения чувствительности тканей к гормону при его высоком уровне.

Лечение инсулинорезистентного синдрома – непростая задача. Золотым стандартом терапии СД 2 типа и метаболического синдрома является метформин. Так, в 2005 г. Международная диабетическая федерация признала метформин препаратом первого выбора для лечения СД 2 типа [4]. В 2006 г. Американская диабетическая ассоциация и Европейская ассоциация по изучению диабета рекомендовали метформин для лечения впервые диагностированного СД 2 типа в комплексе с такими немедикаментозными методами, как изменение образа жизни и питания [12].

Точкой приложения метформина является печень, в меньшей степени мышцы и жировая ткань. Повышая чувствительность печени к эндогенному инсулину, метформин не влияет на функции бета-клеток [13]. Повышение чувствительности тканей к инсулину способствует улучшению инсулин-опосредованной утилизации глюкозы и соответственно снижению глюкозотоксичности в отношении бета-клеток. На фоне уменьшения ИР снижается

базальный уровень инсулина в сыроворотке крови, нормализуется соотношение инсулина/проинсулина.

Таким образом, метформин не влияет на секрецию инсулина, сохраняя функциональные возможности бета-клетки. В настоящее время известны и другие положительные свойства препарата [4]:

- ✓ снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- ✓ ускорение процесса превращения углеводов в молочную кислоту в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- ✓ повышение экспрессии гена ГЛЮТ-4;
- ✓ угнетение гликогенолиза и глюконеогенеза;
- ✓ снижение уровня липопротеинов очень низкой плотности;
- ✓ подавление аппетита.

Метформин всасывается в верхних отделах ЖКТ. Биодоступность составляет 50–60%. Всасывание препарата в тонком кишечнике регулируется концентрацией препарата в кишечной стенке.

Прием метформина два-три раза в день исключает возможность передозировки [14]. Среднеэффективной дозой считается 2000 мг в сутки при максимальной дозе 3000 мг.

Механизм действия метформина изучен недостаточно, однако установлено, что при его приеме повышается активность АМФ-зависимой протеинкиназы (АМФК) – фермента печени, который играет важную роль в анаболических процессах печеночных клеток и утилизации энергетического субстрата [15]. Активация АМФК необходима для ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза в печени [16]. Y.D. Kim и соавт. показали, что активация АМФК увеличивает экспрессию белка SHP, который подавляет экспрессию фосфоэндопируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, участвующих в глюконеогенезе [17]. Механизм, посредством которого метформин активирует АМФК, остается неясным, однако исследования показывают, что препарат увеличивает количество цитозольного АМФ, заставляя клетку переключаться с катаболизма на анаболизм.

В 2008 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США выдвинуло требования в отношении всех лекарственных препаратов для лечения СД [7]. Так, назначение сахароснижающего препарата должно осуществляться с учетом сердечно-сосудистого риска.

Следует отметить, что метформин обладает кардиопротективными свойствами. На фоне приема препарата отмечается более низкая частота развития инфаркта миокарда, стенокардии и других сердечно-сосудистых осложнений. Так, в Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS) было показано, что прием Глюкофажа снижает риск развития инфаркта миокарда на 39% [18], при этом не происходит развития гипогликемии и увеличения массы тела.

В 2005 г. опубликованы данные лечения пациентов с СД 2 типа и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании участвовали 12 272 человека, 1833 из них страдали ХСН. Длительность наблюдения составила 9 лет. Результаты показали, что в группе метформина (в составе моно- и комбинированной терапии) заболеваемость и смертность были более низкими по сравнению с таковыми в других группах [19]. Еще одно наблюдение за пациентами с СД 2 типа и сердечной недостаточностью (n = 8404), продолжавшееся почти 16 лет, также подтвердило влияние метформина на показатели смертности. Количество смертей в группе метформина было ниже, чем в группах других сахароснижающих препаратов [15].

Важным направлением исследовательской работы стала оценка противоопухолевого эффекта метформина. На фоне приема препарата отмечалось снижение риска развития онкологических заболеваний [16]. Авторы сделали вывод: метформин уменьшает риск развития рака. У пациентов на инсулинотерапии (без метформина) риск развития колоректаль-

эндокринология



ного рака и рака поджелудочной железы был повышен.

Одним из последних опубликованных исследований стало исследование ZODIAC-16 [20], изучавшее связь между приемом сахароснижающих препаратов и смертностью от рака. В исследовании участвовали 1353 больных СД 2 типа. Через 9 лет в группе метформина относительный риск смерти от рака любой локализации составил 0,43. При увеличении дозы этот риск снижался.

Противопоказаниями к применению метформина являются сердечная или легочная недостаточность, осложненный инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), алкоголизм, диабетический кетоацидоз, период лактации, повышенная чувствительность к препарату.

Наиболее серьезным осложнением при назначении бигуанидов считается лактоацидоз. При лечении метформином его частота составляет три случая на 100 тыс. пациентов.

Чтобы устранить проблемы, связанные с желудочно-кишечной непереносимостью, был разработан метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж Лонг). Замедленное высвобождение позволило увеличить время достижения пиковой концентрации при снижении ее максимального уровня [21, 22].

Пролонгированный эффект Глюкофажа Лонг обусловлен оригинальной структурой таблетки. Метформин находится внутри двухслойного гидрофильного полимерного матрикса. Наружный, закрытый полимерный матрикс (без метформина) окружает внутренний полимер, содержащий действующее вещество. При проглатывании таблетка впитывает влагу и набухает. В результате образуется гелевый барьер, который и обеспечивает дозированное высвобождение метформина. Важно отметить, что скорость высвобождения не зависит от перистальтики, уровня pH, что помогает свести к минимуму ва-

риабельность поступления метформина в ЖКТ.

При этом метформин из таблетки с пролонгированным высвобождением всасывается медленнее, чем из обычной таблетки.

Фармакокинетика метформина с пролонгированным высвобождением (2000 мг один раз в сутки) и обычного метформина (1000 мг два раза в сутки) изучалась после достижения равновесной концентрации. Время достижения максимальной концентрации в плазме после приема первого препарата – 7 часов, второго – 3–4 часа. Кроме того, максимальная концентрация вещества в плазме в результате приема метформина пролонгированного высвобождения была на 25% меньше. Суммарное воздействие препаратов было сходным. Анализ площади под кривой зависимости «концентрация – время» свидетельствовал о биоэквивалентности данных препаратов.

Таким образом, фармакокинетический профиль метформина пролонгированного высвобождения позволяет избежать быстрого подъема концентрации метформина в плазме, а равномерное поступление – нежелательных явлений со стороны ЖКТ и, как следствие, улучшить переносимость препарата.

Для сравнения частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ при приеме метформина пролонгированного высвобождения и метформина быстрого высвобождения в четырех центрах США был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с СД 2 типа. Выявлено, что на фоне приема Глюкофажа Лонг количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ сокращается [23].

Снижение нежелательных явлений является важным достоинством препарата, однако первостепенное значение имеет влияние на показатели гликемии у больных СД 2 типа. Полученные данные подтверждают, что сахароснижающий эффект метформина с пролонгированным высвобождением при приеме один раз в сутки сравним с сахаросни-

жающим эффектом обычного метформина, назначаемого в несколько приемов в течение дня [24].

В исследовании по определению оптимальной дозы Глюкофажа Лонг была показана дозозависимость эффекта при приеме препарата один раз в сутки. Максимальное действие достигнуто при дозе 1500–2000 мг/сут. В проведенном исследовании изучалась также эффективность Глюкофажа Лонг в дозе 1000 мг, назначенного два раза в сутки, по сравнению с однократным приемом в дозе 2000 мг. Динамика уровня гликированного гемоглобина была сопоставимой: в первом случае составила -1,2%, во втором – -1%.

Большое количество клинических исследований, проведенных более чем за 50 лет применения метформина, позволили оценить его терапевтическую значимость и спектр показаний, который постоянно расширяется. Метформин действует как антигипергликемический препарат с минимальным риском гипогликемий. Прием препарата уменьшает ИР, гиперинсулинемию и глюкозотоксичность, снижает уровень липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов и незначительно холестерина, одновременно повышая концентрацию липопротеинов высокой плотности. Он способствует увеличению фибринолитической активности крови, улучшая тем самым микроциркуляцию, уменьшает сердечно-сосудистые риски. Метформин снижает активность окислительного стресса и апоптоза, нейтрализует конечные продукты гликирования [25]. Кроме того, на фоне приема препарата отмечается уменьшение массы тела.

Согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов (2011) подбор сахароснижающей терапии должен быть индивидуальным (учитывать возраст больного, длительность заболевания, степень нарушения функции почек, возможность развития гипогликемических состояний) и безопасным. Метформин отвечает этим требованиям.



УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА  
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ<sup>1</sup>

**ГЛЮКОФАЖ**

метформин пролонгированного действия



**ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ  
ДЛЯ КОНТРОЛЯ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

**ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ уровня  
глюкозы в крови в течение суток<sup>2</sup>**

**ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ в сравнении  
с обычной формой метформина<sup>2</sup>**

**УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ один раз в сутки<sup>3,4</sup>**

**ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ  
пациентов терапии<sup>5</sup>**



**Информация для специалистов здравоохранения.** Сокращённая инструкция по медицинскому применению ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (Метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. ФАРМГРУППА(б): гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг, 750 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (С<sub>к</sub> креатинина <60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), шок; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»); соблюдение гипохалорийной диеты (1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет. С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2-4 раза в году у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Нинкомед Дистрибушн Сентр», 159048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 937-5511; факс: (495) 502-16-25. www.nycomed.ru; russia@takeida.com.

Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565-72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721-729. 4. Инструкция по применению 5. Donnelly L.A., Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338-342.





## Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002.
2. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 29–40.
3. Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2267–2277.
4. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation. 2005.
5. Ghillebert R., Swinnen E., Wen J. et al. The AMPK/SNF1/SnRK1 fuel gauge and energy regulator: structure, function and regulation // FEBS J. 2011. Vol. 278. № 21. P. 3978–3990.
6. Snel M., Jonker J.T., Schoones J. et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions // Int. J. Endocrinol. 2012. 2012:983814.
7. Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Center for Drug Evaluation and Research, 2008 // www.dagor/dawnloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ист071627.
8. Steinberg S.F. Structural basis of protein kinase C isoform function // Physiol. Rev. 2008. Vol. 88. № 4. P. 1341–1378.
9. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D. et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 39. P. 16381–16385.
10. Dresner A., Laurent D., Marcucci M. et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 103. № 2. P. 253–259.
11. Krssak M., Falk Petersen K., Dresner A. et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a <sup>1</sup>H NMR spectroscopy study // Diabetologia. 1999. Vol. 42. № 1. P. 113–116.
12. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
13. Boden G., Cheung P., Stein T.P. et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 283. № 1. P. E12–E19.
14. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
15. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1213–1218.
16. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 9. P. 1766–1777.
17. Kim Y.D., Park K.G., Lee Y.S. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 2. P. 306–314.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
19. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 10. P. 2345–2351.
20. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 2. P. 322–326.
21. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. № 7. P. 721–729.
22. Visseren F.L. Vascular consequences of metabolic syndrome in early life // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 6. P. 693–694.
23. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.
24. Fujioka K., Pans M., Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation // Clin. Ther. 2003. Vol. 25. № 2. P. 515–529.
25. Wiernsperger N.F. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties // Diabetes Technol. Ther. 2000. Vol. 2. № 2. P. 259–272.

## Glucophage. Keeping with the Tradition

S.V. Podachina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

*According to treatment algorithms, metformin is a therapy of choice for new onset type 2 diabetes mellitus. Apart from its hypoglycemic activity, metformin positively effects endothelial function, produces hepatoprotection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and reduces the risk of oncologic diseases. Distinct mechanism of action of metformin involves modifying insulin resistance in hepatic cells.*

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, Glucophage