

Е.В. БИРЮКОВА,
Н.В. МАРКИНА

МГМСУ

Коррекция инсулинорезистентности — ключевое воздействие на основные компоненты метаболического синдрома

Рост распространенности метаболического синдрома (МС) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. МС, заслуживающий большего внимания клиницистов, представляет собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД), которые объединяет общий патофизиологический механизм — инсулинорезистентность (ИР).

С одной стороны, актуальность проблемы МС в современной медицине обусловлена высокой его распространенностью в общей популяции, составляющей до 14-24% и увеличивающейся с возрастом, особенно в средней возрастной группе, достигая максимума среди пожилых людей (2, 8, 28). Частота МС с некоторым отставанием параллельна распространенности ожирения в популяции (30). Некоторые этнические группы, в том числе латиноамериканцы и выходцы из индийского субконтинента (южной Азии), особенно предрасположены к возникновению МС. К сожалению, за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и мо-

лодежи (22, 27). Так, в период с 1994 по 2000 годы частота встречаемости МС среди подростков возросла с 4,2 до 6,4%. С другой стороны, МС играет существенную роль в ускорении развития и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, а также повышает риск коронарных осложнений и общей смертности (8, 17, 21). Начальные, в ряде случаев обратимые нарушения, объединенные понятием МС, длительное время протекают бессимптомно и нередко начинают формироваться задолго до клинической манифестации сахарного диабета типа 2 (СД2), ИБС и артериальной гипертензии. В настоящее время компоненты, составляющие МС, включают следующие: абдоминально-висцеральное ожирение, ИР и гиперинсулинемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение толерантности к глюкозе, микроальбуминурию, нарушение гемостаза, ранний атеросклероз (1, 2, 21). Кроме того, МС часто сопутствуют нарушения пуринового обмена, синдром ночного апноэ, эндотелиальная дисфункция, недостаточное снижение артериального давления (АД) в ночное вре-

мя и гепатостеатоз (9, 11). Вместе с тем, часто на практике диагностика этих разнообразных проявлений синдрома происходит случайно. Согласно критериям, которые были разработаны комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (АТРИII, 2001), диагноз МС устанавливается, если у пациента обнаруживаются три и более из следующих признаков (29):

- абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см у мужчин, ОТ > 88 у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл);
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин, < 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин;
- Артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/дл).

Новая редакция определения МС у лиц белой расы была представлена Международной федерацией диабета в 2005 году (30) (таблица 1).

Практически все компоненты, составляющие МС, являются клинически значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает опасность их развития (1, 16). Патофизиологическим звеном, объединяющим комплекс различных нарушений, развивающихся на фоне МС, является ИР. Степень ИР зависит от ряда факторов, включая генетические особенности организма, условия внутриутробного развития и средовые воздействия (8, 22).

Частота МС с некоторым отставанием параллельна распространенности ожирения в популяции. Некоторые этнические группы, в том числе латиноамериканцы и выходцы из индийского субконтинента (южной Азии), особенно предрасположены к возникновению МС. К сожалению, за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи.

Проблема лечения метаболического синдрома по-прежнему остается в центре внимания практических врачей. Основная цель терапии больных с МС – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Лечение МС включает изменение образа жизни и диетические рекомендации: снижение калорийности рациона, полное исключение алкоголя, ограничение жиров животного происхождения и холестерина (менее 300 мг/сут.), употребление полиненасыщенных жирных кислот (в частности морской рыбы), активную физическую нагрузку (4-5 занятий в неделю по 30 минут в день при отсутствии клинических признаков ИБС).

Согласно современным рекомендациям, начальное снижение массы тела у пациентов с МС должно составлять не менее 10% от исходной массы (1). Реально осуществимая цель – снижение массы тела на $\approx 7-10\%$ за период от 6 до 12 месяцев. Снижение массы тела позволяет уменьшить ИР, а также получить положительный эффект в отношении артериальной гипертензии и показателей липидного спектра крови. Так, на каждый 1,0 кг снижения массы тела концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, ХС ЛПНП – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов – на 0,015 ммоль/л, а уровень ХС ЛПВП повышается на 0,009 ммоль/л (2, 12). Кроме того, снижение массы тела на 5, 6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития СД2 у больных с НТГ (31). В целом практика показывает, что более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют свой вес, и только около 4-5% больных МС могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии (8, 21).

Коррекция ИР, ключевого звена МС, является важным направлением фармакотерапии. В настоящее время в арсенале эндокринологов имеется эффективный препарат метформина Глиформин 0,5 № 60 производства ОАО «АКРИХИН», крупнейшего на сегодняшний день производителя отечественных пре-

паратов для лечения сахарного диабета. В самое ближайшее время появятся новые дозировки препарата метформин – 850 и 1000 мг.

Опыт применения препаратов производства ОАО «АКРИХИН» доказывает высокое качество выпускаемой продукции и эффективность указанных лекарственных средств по достижению адекватного гликемического контроля, что позволяет с успехом использовать их для лечения пациентов с сахарным диабетом тип II.

Немаловажен тот факт, что стоимость лечения при сравнимом результате оказывается значительно ниже при применении отечественных препаратов, чем при использовании их зарубежных аналогов, что особенно актуально в настоящее время. Согласно рекомендациям Международной федерации диабета (2005), метформин рекомендуется в качестве препарата первого ряда для пациентов с СД2 (30). Детальные механизмы действия метформина, являющегося единственным из препаратов, улучшающим чувствительность к инсулину, который применяется в течение длительного времени, остаются до конца не ясными (14). метформин – препарат, относящийся к группе бигуанидов, повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию (11, 15). Фармакологические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей. Хотя преобладающим является влияние Глиформина на продукцию глюкозы печенью, именно комбинация его эффектов на уровне всех трех тканей, по-видимому, обуславливает благоприятный фармакологический профиль препарата.

Основным механизмом действия метформина является снижение продукции глюкозы печенью (13). Такой механизм действия препарата в основном связан с подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликолиза. Метформин способствует инсулин-индуцированному подавлению глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пи-

Таблица 1. Определение метаболического синдрома у лиц белой расы Международной Федерацией диабета (2005)

Центральное ожирение, определяется как окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин (у других этнических групп другие специфические особенности) и два из следующих четырех факторов:

- Повышение триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)*
- Снижение холестерина липопротеидов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у женщин
- Повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм рт. ст.
- Повышенный уровень гликемии в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или диагностированный ранее сахарный диабет II типа или получают лечение по поводу этого состояния.

руват, глицерол, некоторые аминокислоты, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. В первую очередь, это происходит вследствие торможения поступления перечисленных субстратов и ингибирования ключевых ферментов глюконеогенеза в гепатоцитах – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы (24). Общеизвестно, что последствия повышенной гепатической продукции глюкозы в ночное время крайне неблагоприятны ввиду стимуляции процессов атерогенеза.

Наряду с этим под влиянием метформина повышается чувствительность к инсулину скелетных мышц и жировой ткани, что реализуется посредством ряда клеточных механизмов. Со стороны рецепторов инсулина наблюдается повышение их числа и аффинности. Кроме того, происходит стимуляция тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, а также экспрессии и активности транспортеров глюкозы, их транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану (14, 20). Вышеперечисленные процессы приводят к увеличению поглощения глюкозы органами – мишенями инсулина – печенью, мышечной и жировой тканями. Усиливая кровообращение в печени и ускоряя процесс превращения глюкозы в гликоген, метформин увеличивает синтез гликогена в печени (13).

Следует отметить, что метформин оказывает влияние на всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте, замедляет его скорость, а также снижает аппетит (13, 21). Интестинальные эффекты метформина вносят существенный вклад

в предотвращение постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (33). Полагают, что один из механизмов анорексигенного действия метформина связан с влиянием препарата на метаболизм глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Так, в работе Mannucci E. и соавторов определяли уровни ГПП-1 (7-36) амида/(7-37) исходно и через 15 дней терапии метформином (850 мг/сут.) у больных с ожирением до и после нагрузки ГТТ (19). С целью устранения влияния инсулинемии и гликемии на секрецию ГПП-1 исследование проводилось в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпса. Авторы не обнаружили изменений концентраций ГПП-1 у лиц контрольной группы. Вместе с тем, у больных с ожирением метформин вызывал существенное увеличение концентрации ГПП-1 (7-36)амида/(7-37) на 30 и 60 минутах теста при неизменном базальном уровне пептида. В смешанной плазме (после 30 мин. инкубации при 37°C), а также в растворе буфера, содержащем дипептидил-пептидазу-4, метформин ингибировал деградацию ГПП-1.

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. Согласно результатам экспериментальных исследований на животных моделях, анорексигенный эффект метформина, по-видимому, связан с центральным действием препарата на уровне гипоталамических нейронов (4). Модулируя экспрессию орексигенного нейропептида Y, метформин способствует снижению массы тела. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у больных с МС составило от 0,5 до 4,5

кг (4, 5, 21). В работе Kurukulasuriya R. и соавторов показано, что количество висцерального жира на фоне терапии метформином снизилось на 15,5%, в то время как изменение общей массы подкожного жира в конце исследования было не достоверно (15). Опубликованные данные по применению метформина у подростков с МС в течение 6 месяцев показали, что применение метформина сопровождалось снижением индексом массы тела (ИМТ), объема талии, количества висцеральной жировой ткани (см²), концентрации инсулина натощак (27). Наряду с этим метформин обладает и рядом других метаболических и гемодинамических эффектов, позволяющих позитивно воздействовать на различные компоненты МС. Благоприятное влияние на метаболизм липидов плазмы обусловлено гиполипидемическим и антиатерогенным действием препарата (таблица 1) (5, 19, 32). В жировой ткани последствия ИР приводят к активизации липолиза и избыточному выделению СЖК, которому также содействует отсутствие ингибирующего влияния инсулина на гормон-чувствительную липазу. Избыток СЖК усугубляет нарушение печеночной и периферической чувствительности к инсулину, способствует увеличению синтеза и секреции ЛПОНП из печени (28). Повышенная концентрация СЖК на уровне печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза. В скелетных мышцах избыток СЖК подавляет активность пируват-дегидрогеназы, а также нарушает транспорт и фосфорилирование глюкозы (21). Снижая концентрацию, окисление СЖК (соответственно на 10-17% и 10-30%) и активизируя их реэстерификацию, метформин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует профилактике прогрессирования нарушений секре-

ции инсулина у больных МС (8, 13). В целом нормализация концентрации СЖК под влиянием метформина приводит к устранению липотоксичности на всех уровнях, включая печень, мышечную ткань и островки Лангерганса. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов на 10-20%, ХС ЛПНП – на 10% и как следствие – снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП, повышением концентрации ХС ЛПВП на 10-20% (5, 6, 21). Многие из этих эффектов метформина обусловлены уменьшением ИР.

Известно, что эктопическое отложение жира в печени четко коррелирует со степенью ИР (1). Снижение поступления СЖК в печень и концентрации ТГ под влиянием метформина в условиях улучшения чувствительности к инсулину приводят к уменьшению явлений гепатостеатоза, известного компонента МС (12, 14).

Повышая печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, метформин напрямую не влияет на секрецию инсулина. Не оказывая прямых эффектов на β -клетки, метформин опосредованно улучшает секрецию инсулина, способствует сохранению функциональной активности β -клеток, снижая глюкозотоксичность и липотоксичность (21, 25, 33). Уменьшая соотношение связанный/свободный инсулин, повышая инсулин/проинсулин, препарат изменяет фармакодинамику инсулина. При этом на фоне уменьшения ИР снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови (27).

Кроме того, у больных МС метформин оказывает протективные кардиоваскулярные эффекты, связанные не только с его влиянием на липидный обмен, но и эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови (таблица 2).

По современным представлениям фармакологические воздействия, корректирующие ИР, приводят к улучшению эндотелиальной функции (10, 11). В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетель-

Патофизиологическим звеном, объединяющим комплекс различных нарушений, развивающихся на фоне МС, является ИР. Степень ИР зависит от ряда факторов, включая генетические особенности организма, условия внутриутробного развития и средовые воздействия.



**Эффективное сахароснижающее средство
группы бигуанидов**

Таблица 2. Влияние метформина на систему гемостаза и эндотелиальную функцию

Параметр	Эффекты метформина
ИАП-1	Подавление активности и снижение концентрации
Фактор VII	Снижение концентрации
Фибрин	Нарушение структуры и функции
C-реактивный протеин	Снижение концентрации
Тромбоциты	Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов Уменьшение тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина
Кровоток	Улучшение капиллярного кровотока в мышечной и жировой ткани Улучшение релаксации сосудов Снижение проницаемости сосудов и неоангиогенеза Увеличение гемодинамического ответа на L-аргинин.

ствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (3, 6, 24). Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов (14). Также метформин оказывает антиоксидантное влияние на тромбоциты, снижает уровень тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина, являющихся маркерами активации тромбоцитов (10).

Недавние исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня ИАП-1, инактивирующего тканевой активатор плазминогена (5, 25). Кроме того, метформин обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира (12).

Как показали результаты исследования Vitale C. и соавторов, по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо, у лиц, получавших метформин (1500 мг/сут.), отмечалось достоверное улучшение чувствительности к инсулину (снижение HOMA-IR на 26%) и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (31).

Важно отметить, что *in vitro* метформин обладает антиатеросклеротическим действием, воздействуя на ранние стадии развития атеросклероза, включая снижение отложения липидов в сосудистой стенке, нарушение адгезии моноцитов, их трансформации и способности захваты-

вать липиды (3, 11, 18). Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Влияя на процессы полимеризации и агрегации фибрина, метформин вызывает нарушение структуры и функцию фибрина.

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза, восстановлению функции пейсмекерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность (11, 14). На фоне терапии метформином повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца, улучшается эндотелий-зависимая вазодилатация (20, 31).

Наряду с перечисленными эффектами, метформин обладает и яркой антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков (10, 12).

В последнее время большое внимание уделяется активной профилактике СД2 (1, 21, 33). Согласно мнению Laaksonen D.F. и соавторов риск развития СД2 у пациентов с МС повышается в 7-9 раз по сравнению с индивидами, не имеющими МС (16). В настоящее время в мире насчитывается свыше 300 млн людей с НТГ (32). Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 г. число пациентов с НТГ повысится до 500 млн. Ежегодно примерно у 1,5-7,3% лиц с НТГ развивается СД типа 2. Гликемия натощак 5,6 ммоль/л и более повышает риск перехода НТГ в СД типа 2 в 3,3 раза. Необходимо особо отметить, что наибольшее количество пациентов с НТГ или с СД типа 2 – это люди активного трудоспособного возраста.

В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² и имеющих высокий риск развития СД2 (8). Так, у пациентов

В настоящее время в арсенале эндокринологов имеется эффективный препарат метформина Глиформин 0,5 № 60 производства ОАО «АКРИХИН», крупнейшего на сегодняшний день производителя отечественных препаратов для лечения сахарного диабета. В самое ближайшее время появятся новые дозировки препарата Глиформин – 850 и 1000 мг.

Опыт применения препаратов производства ОАО «АКРИХИН» доказывает высокое качество выпускаемой продукции и эффективность указанных лекарственных средств по достижению адекватного гликемического контроля, что позволяет с успехом использовать их для лечения пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Немаловажен тот факт, что стоимость лечения при сравнимом результате оказывается значительно ниже при применении отечественных препаратов, чем при использовании их зарубежных аналогов, что особенно актуально в настоящее время.

с НТГ и избыточной массой тела, получавших метформин (1700 мг/сут.), отмечалось снижение риска развития СД2 на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии. За долгие годы применения в клинической практике метформин (Глиформин), являющийся диметилбигуанидом и абсорбирующийся в основном в тонком кишечнике, продемонстрировал высокую безопасность. Отсутствие длинных гидрофобных боковых цепей ограничивает как способность препарата к связыванию с клеточной мембраной, так и, впрочем, активное накопление внутри клетки, чем обусловлена низкая вероятность лактацидоза (13, 14). Метформин практически не метаболизируется в организме и полностью выводится почками в неизмененном виде (пе-

риод полувыведения 1,5-4,9 часа). Противопоказаниями к назначению метформина (Глиформина) являются нарушения функций почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин. или концентрация креатинина крови более 132 ммоль/л у мужчин и более 123 ммоль/л у женщин), гипоксические состояния любой природы, а также злоупотребление алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации.

Лечение препаратом инициируют с 500-850 мг, принимаемых в ужин или на ночь. В дальнейшем доза препарата увеличивается на 500-850 мг каждую 1-2 недели. Максимальная рекомендованная доза у больных с МС составляет 1500-1700 мг/сутки в режиме 2-3 приемов. Во избежание побочных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный

дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата, а в некоторых случаях – временное снижение дозы до предыдущей. Побочные эффекты обычно исчезают при снижении дозы препарата.

В заключение следует отметить, что рациональное лечение МС метформином (Глиформин) в сочетании с нефармакологическими методами не только улучшает чувствительность к инсулину, но и положительно влияет на компоненты МС, многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также носит превентивный характер в плане развития СД2. При выборе препарата для фармакотерапии больных МС всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у такой категории больных. **EID**

Список литературы:

- Aronne L.J., Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // *Obes Res*-2002; 10(1): 145-215.
- Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // *Obes. Rev.*-2000, 1, 47-56
- Bradley J. D., Zhonglin X., Benoit V., and Ming-Hui Z. Activation of the AMP-Activated Kinase by Antidiabetic Drug Metformin Stimulates Nitric Oxide Synthesis In Vivo by Promoting the Association of Heat Shock Protein 90 and Endothelial Nitric Oxide Synthase // *Diabetes*-2005 55: 496-505
- Chau-Van C., Gamba M., Salvi R. et al. Metformin Inhibits Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Kinase Activation and Prevents Increases in Neuropeptide Y Expression in Cultured Hypothalamic Neurons. // *Endocrinology*-2007; 148(2): 507-511.
- Charles M.A., Morange P., Eschwege E. et al. Effects of weight change and metformin on fibrolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPRO1 Study // *Diabetes Care*-1998; 21:1967-75
- Charles M.A., Eschwege E., Grandmottet et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension. Hypertriglyceridemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. // *Diabetes Metab Res Rev*-2000; 16: 2-7
- Dagher Z., Ruderman N., Tornheim K., Ido Y.: Acute regulation of fatty acid oxidation and AMP-activated protein kinase in human umbilical vein endothelial cells. // *Circ Res*-2001; 88 :1276-1282
- Diabetes Prevention Program Research Group/ Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. // *N Engl J Med*-2002; 346, 393-403
- Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. // *JAMA*-2002;287:356-359
- Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. // *Diabetes Metab*-2003, 29/6S45-52
- Jadhav S., Ferrell W., Greer I. A. et al. Effects of Metformin on Microvascular Function and Exercise Tolerance in Women With Angina and Normal Coronary Arteries: Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study // *J. Am. Coll. Cardiol*-2006; 48(5): 956-963.
- Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. // *J Clin Invest*-2000;106:473-81
- Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R., Metformin: An Update // *Ann Intern Med*-2002; 137: 25-33
- Klip A., Leiter L.A Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care*-1990; 13 (6): 696-704
- Kurukulasuriya R., Banerij M.A., Chai-ken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes (abstract) // *Diabetes*-1999, 48, A315.
- Laaksonen D.F., Laaka H.M., Niskanen L.K. et al Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definition of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. // *Am J Epidemiol*-2002; 156, 1070-7.
- McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2001; 86: 713-8
- Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. // *Diabetes Metab*-2003, 29/6S71-6
- Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al Effect of Metformin on Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects. // *Diabetes Care*-2001; 24 (3): 489-494
- Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Bencke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes*. -1999; 40(7): 850-857
- Matthaei S., Stumvoll M., Kellerer M., Häring H.-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance // *Endocr. Rev.*-2000; 21(6): 585-618
- Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J: Childhood obesity. // *J Clin Endocrinol Metabol*-2004;89-9:4211-18
- Ming-Hui Z., Kirkpatrick S.S., Davis B.J. et al. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo: role of mitochondrial reactive nitrogen species. // *J Biol Chem*-2004279:43940-51
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care*. - 1993; 16 (4): 621-629.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // *Diabetes*. -2001; 49(5): 735-740
- Piatti P.M., Monti L.D., Galli I. Et al. Relationship between endotelin-1 concentration and metabolic alteration typical of the insulin resistance syndrom. // *Metabolism*-2000, 49,748-52.
- Srinivasan S., Ambler G. R., Baur L. A. Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*-2006; 91(6): 2074-2080.
- Steinberg HO, Baron AD: Vascular function, insulin resistance and fatty acids. // *Diabetologia*-2002; 45:623-4
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2001; 5. N 01-3670.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>
- Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A. et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. // *J Intern Med*-2005; 258 :250-6
- Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? // *Diabetes Metabolism*-2003; 29: 659-6518.
- Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* // 2003.- 20(9): 693-702.