



Эндокринологический
научный центр

Глюкофаж в настоящем и будущем

д. м. н. О.М. Смирнова, к.м.н. И.В. Кононенко

В настоящее время в арсенале эндокринологов имеется огромный выбор сахароснижающих препаратов, имеющих убедительную доказательную базу их эффективности и безопасности.

Вместе с тем, было замечено, что сахароснижающая эффективность при монотерапии как метформин, так и сульфониламидами или глитазонами (и, вероятно, глинидами, глиптинами и инкретинами) при продолжительности лечения менее 1 года схожа и, следовательно, не может являться единственным определяющим фактором при выборе лечения [1].

Необходимо учитывать другие немаловажные свойства препаратов, а именно: влияние на сердечно-сосудистую систему, риск развития макрососудистых осложнений и прогрессирование атеросклероза, поскольку именно эти осложнения во многом определяют продолжительность жизни больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Обеспечение желаемого длительного контроля за глюкозой во многом затрудне-

но из-за прогрессирующего ухудшения функции β -клеток. В связи с этим большого внимания заслуживают препараты, сохраняющие свойства и функцию β -клеток. Комплексная оценка пользы и безопасности сахароснижающего препарата определяет индивидуальный патофизиологический подход в лечении СД. В большинстве обсуждаемых и уже принятых стандартов лечения СД 2 в качестве первого и основного препарата используется метформин.

Метформин был введен в клиническую практику для лечения СД 2 в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США. В настоящее время метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом в Европе, США и других странах. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен [2]. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина β -клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие (рис. 1). Он вызывает:

- снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- повышение превращения глюкозы в лактат в ЖКТ;
- усиление связывания инсулина с рецепторами;
- повышение экспрессии гена транспортера глюкозы (ГЛЮТ-1);

- усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;
- перемещение (транслокацию) ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазменной мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- снижение глюконеогенеза;
- снижение гликогенолиза;
- снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности;
- повышенное содержание липопротеинов высокой плотности.

Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается мышечной и печеночной ткани. Опубликован ряд клинических исследований с разным дизайном, подтвердивших действие метформина на метаболизм глюкозы печени [3]. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования представлены на рис. 2.

В данном исследовании получена достоверная разница между группами, доказывающая подавление продукции глюкозы печенью при добавлении метформина.

Прием 1000–2550 мг метформина в сутки в течение нескольких месяцев [2, 4] снижал базальный уровень продукции глюкозы печенью на 9–30% по сравнению с исходными данными и плацебо,



что тесно коррелировало со снижением уровня глюкозы плазмы натощак. В присутствии инсулина метформин также увеличивает периферическую утилизацию глюкозы мышцами, активируя тирозинкиназу инсулинового рецептора и транслокацию ГЛЮТ-4 и ГЛЮТ-1 в мышечной и жировой тканях. Метформин улучшает анаэробное окисление глюкозы, что сопровождается повышением постпрандиального уровня молочной кислоты, усиливает синтез гликогена в скелетных мышцах. Метформин повышает утилизацию глюкозы кишечником (усиливая анаэробный гликолиз), что проявляется в снижении уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника.

Длительное применение метформина положительно влияет на липидный обмен: приводит к снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [5].

Клинические эффекты метформина, помимо его антигипергликемических свойств, достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г. [6, 7]. В исследовании UKPDS при изучении эффективности метформина в лечении СД типа 2 использовался препарат Глюкофаж. Средняя суточная доза препарата для большинства пациентов составляла 2000 мг. Именно при такой дозировке препарата наблюдалось максимальное снижение уровня HbA1c (на 2%), причем количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта было не выше, чем при дозе 500 мг/сут.

Были сделаны следующие основные выводы. Терапия метформином у тучных лиц снижает:

- риск сосудистых осложнений 32%;
- смертность от диабета 42%;
- общую смертность 36%;
- инфаркта миокарда 39% Эти данные были настолько убедительны, что метформин был полностью реабилитирован как безопасный и полезный сахаропонижающий препарат.

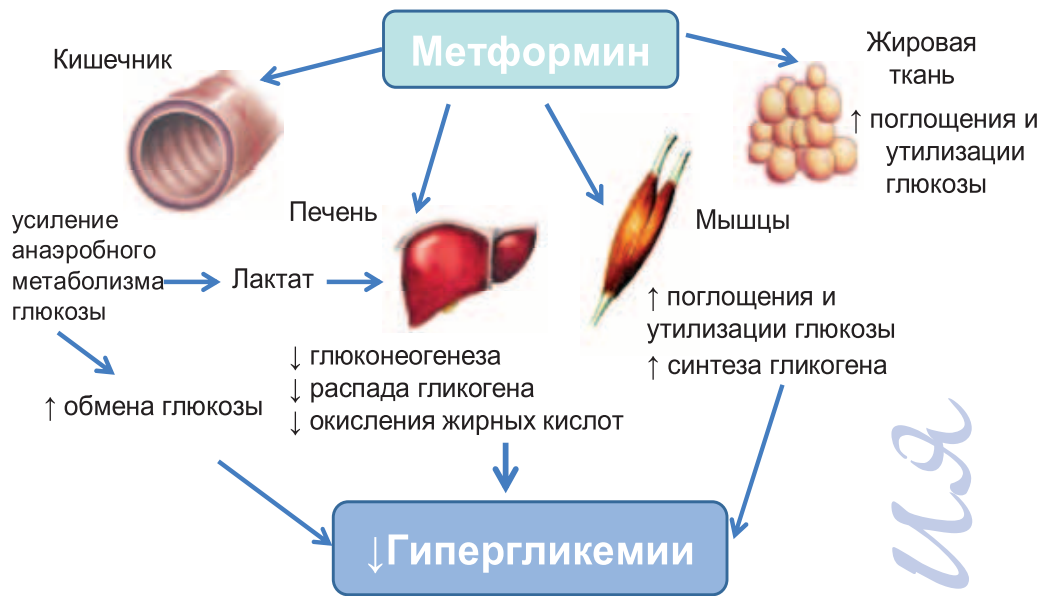


Рис. 1. Антигипергликемическое действие метформина

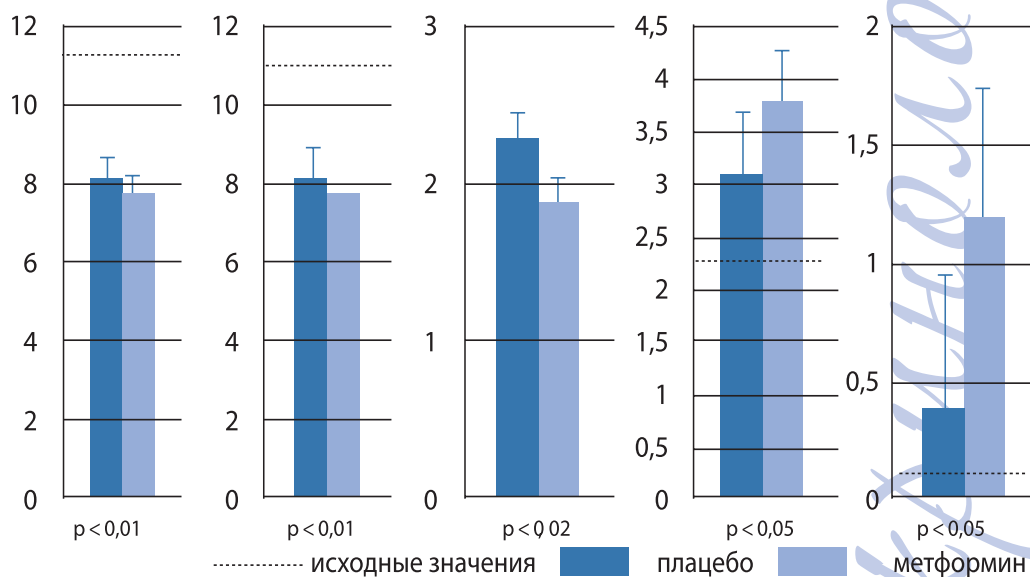


Рис. 2. Влияние метформина и плацебо на гликемию и отдельные показатели метаболизма глюкозы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2

Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ апоптоз эндотелиальных клеток ↓ повреждение компонентов клетки

Рис. 3. Кардиопротективные свойства метформина

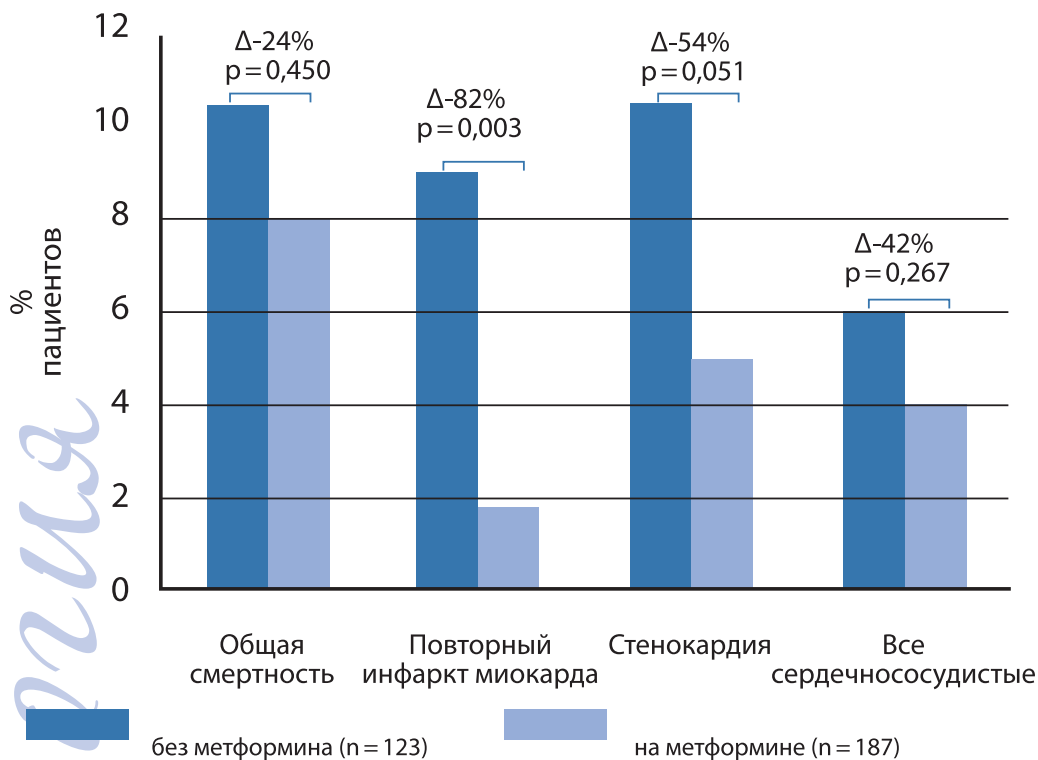


Рис. 4. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3-х лет наблюдения

Уровень 1:

Убедительно обоснованные вмешательства



Уровень 2:

Менее убедительно обоснованные вмешательства

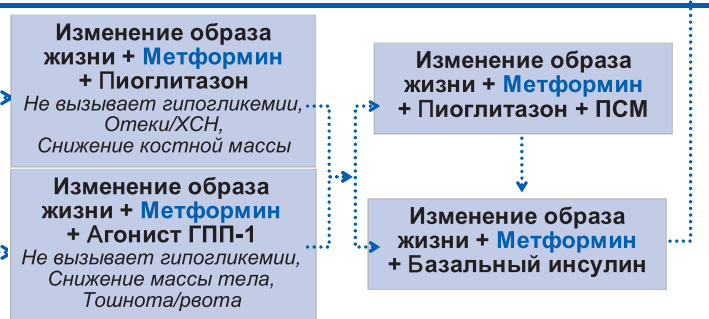


Рис. 5. Согласованный алгоритм ADA/EASD

В дальнейшем были доказаны многочисленные кардиопротективные свойства метформина (рис. 3). Полагают, что именно наличием этих свойств объясняется дополнительный позитивный и профилактический эффект метформина при СД 2.

Полученные в последующие годы данные подтвердили влияние метформина на сердечно-сосудистую систему. Так, лечение метформином, в сравнении с любым другим лечением, было ассоциировано с более низкой частотой развития инфаркта миокарда,

стенокардии или любого случая сердечно-сосудистого проявления, а также смертностью от всех причин [8] (рис. 4).

В ретроспективном популяционном исследовании применение метформина (изолированно или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины) сопровождалось снижением риска смерти по сравнению с применением препаратов сульфонилмочевины [9]. В течение среднего срока наблюдения (5,1 года) смертность среди больных, получавших препараты сульфонилмочевины, метформин или их комбинацию и не получавших инсулин, составила 24,7%, 13,8% и 13,6% соответственно.

Результаты UKPDS показали, что Глюкофаж обладает антигипергликемическим действием, аналогичным по эффективности действию производных сульфонилмочевины, не вызывая при этом увеличения массы тела. Мототерапия Глюкофажем позволила снизить уровень HbA1c с среднем на 1,4% в течение 29 недель [10]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований был продемонстрирован дозозависимый эффект препарата. Увеличение суточной дозировки Глюкофажа приводило к усилению сахароснижающего эффекта [11]. Среднеэффективной дозой считается 2000 мг/сут., максимально допустимой – 3000 мг/сут. Основные выводы исследований последнего десятилетия: Глюкофаж (метформин) обладает прямыми ангиопротекторными эффектами, которые не зависят от сахароснижающего действия препарата. Эти эффекты уникальны. Двойное действие Глюкофажа объясняет результаты по снижению смертности, которые были получены в UKPDS.

С 2005 г. в рекомендациях Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) метформин является препаратом первого выбора для лечения СД 2 [12]. С 2006 года в рамках согласованного алгоритма Американской (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) назна-



чение метформина показано сразу при постановке диагноза СД 2 одновременно с изменением образа жизни (рис. 5) [13].

На представленном рисунке мы видим, что метформин присутствует при всех вариантах терапии. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о показаниях и противопоказаниях к использованию метформина, исходя из имеющихся современных данных.

Во-первых, необходимо ответить на вопрос, почему лечение метформином следует начинать прямо с момента установления диагноза, одновременно с мерами по изменению образа жизни? Потому, что у большинства лиц с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению или поддержанию целевых уровней гликемии, что может быть связано со следующими причинами:

- неэффективность мер по снижению массы тела;
- повторный набор массы тела;
- прогрессирование заболевания;
- сочетание указанных факторов.

Помимо того, что у части больных отмечается непереносимость препарата (по данным разных авторов, от 10 до 20%), имеются и четкие противопоказания к назначению метформина.

Противопоказания к приему метформина (рис. 6):

- острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, сердечная или легочная недостаточность, инфаркт миокарда, шок);
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин.);
- острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств);
- лактация, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам [14].

Факторы риска	Профилактические рекомендации
Лактат-ацидоз	Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией)
Функция почек	Измерение креатинина до и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2-4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)
Рентгеноконтрастные вещества	Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч после нее при нормальной работе почек
Хирургические вмешательства	Отмена метформина за 48 ч до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее
Дети и подростки	Подтвердить диагноз СД типа 2 до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10-12 лет
Другие	Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и ЛС, стимулирующими выработку инсулина

Рис. 6. Особые указания при приеме метформина

Частота противопоказаний к назначению метформина по данным разных авторов существенно отличается. Так, по данным А.М. Emsley-Smith, D.I. Boyle, J.M. Evance, F. Sullivan, A.D. Morris [15], представленным на рисунке 7, хроническая сердечная недостаточность составляет 87%.

Одной из главных причин опасения при назначении метформина является риск развития лактатацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактатацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет, по данным разных авторов, 3 случая на 100000 пациентов-лет, леченных метформином.

Лактатацидоз клинически очень опасен. Исследование, проведен-

ное Stacpool P.W. с соавторами [16], было выполнено путем обследования и лечения 126 пациентов, помещенных в отделения интенсивной терапии, имевших уровень лактата ≥ 5 ммоль/л, в артериальной крови $\text{pH} \geq 7,35$ или дефицит оснований > 6 ммоль/л. При госпитализации у 80% этих больных диагностирован циркуляторный шок. Сепсис, печеночная недостаточность и заболевания органов дыхания были главными факторами, приведшими к развитию лактатацидоза. Выживаемость через 24 часа составила 59%, через 3 дня – 41% и 17% через 30 дней. По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН).



Рис. 7. Частота противопоказаний к назначению метформина у пациентов с СД 2 в Тайсайде, Шотландия (1993-1995 гг.)

Эндокринолог



К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД 2 и ХСН. Было проведено исследование [17], целью которого являлась оценка взаимосвязи между приемом метформина и клиническими исходами у пациентов с ХСН и СД 2. Было обследовано 12272 больных СД 2, получавших сахароснижающие препараты, среди них было выявлено 1833 пациента с ХСН. Монотерапию метформином получали 208 пациентов, производные сульфонилмочевины – 773 и комбинированную терапию – 852 человека. Средний возраст больных составил 72 года. ХСН была впервые диагностирована при госпитализации, то есть в начале исследования. Длительность наблюдения составила 9 лет (1991–1999 гг.). Количество летальных исходов в группе, получавших производные сульфонилмочевины – 404 (52%), метформин – 69 (33%), комбинированную терапию – 263 случая (31%). Смертность от всех причин спустя 1 год составила у лиц, получавших производные сульфонилмочевины, 200 чел. (26%); у лиц, получавших метформин – 29 чел. (14%); на комбинированной терапии – 97 чел. (11%). Был сделан вывод о том, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии связан с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД 2 по сравнению с производными сульфонилмочевины.

В британское исследование 2010 г. [18] были включены 8404 пациента с впервые выявленным СД 2 и впервые выявленной СН (период с 1988 по 2007 г). Проводился сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1633 случая смерти в каждой). Был сделан вывод, что использование метформина ассоциировано с более низким риском смертности по сравнению с другими антидиабетическими препаратами. Эти данные согласуются с предшествующими работами, в которых было показано, что у лиц с ХСН при использовании метформина отме-

чался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты.

Противоопухолевый эффект метформина

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение роста онкологических заболеваний среди пациентов, применяющих Метформин.

Bowker S.L. с соавт. опубликовали результаты популяционного ретроспективного когортного исследования с использованием базы данных штата Саскачеван, Канада, 1995–2006 гг. [19]. Целью исследования было изучение взаимосвязи смертности от рака с антидиабетической терапией при СД 2. Обследовали 10309 пациентов с СД 2 с впервые назначенными метформином, производными сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулином. Средний возраст больных составил $63,4 \pm 13,3$ года, из них 55% составили мужчины. Метформин назначен 1229 больным в виде монотерапии, ПСМ – 3340 больным в виде монотерапии, комбинированная терапия – 5740, 1443 – добавлен инсулин. Длительность наблюдения – $5,4 \pm 1,9$ года.

Всего смертность от рака составила 4,9% (162 из 3340) у лиц, получавших СА; 3,5% (245 из 6969) – метформин и 5,8% (84 из 1443) – инсулин. Данные, представленные Bowker, демонстрируют двукратное увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний в группе пациентов на инсулинотерапии относительно группы метформина 1,9 (95% ДИ 1,5–2,4, $p < 0,0001$). В группе пациентов, находящихся на терапии препаратами ПСМ, риск возникновения раковых опухолей был также значительно выше по сравнению с группой метформина и составлял 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6, $p = 0,012$) [19].

Currie C.J с соавторами [20] также изучали риск развития злокачественных образований у больных

СД 2 в зависимости от вида проводимой терапии. В исследование было включено 62809 пациентов с СД 2 старше 40 лет, которые были разделены на четыре терапевтические группы: монотерапия метформином или ПСМ, комбинированная терапия метформином и ПСМ, и инсулинотерапия. Группа пациентов, получающих инсулин, была разделена на подклассы: монотерапия инсулином гларгин, НПХ инсулином, двухфазным инсулином и его аналогами. Также оценивались данные о манифестации или прогрессировании за период лечения (инсулинотерапия с 2000 г.) любых злокачественных образований; отдельное внимание уделялось раку молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной и предстательной желез.

При анализе полученных данных было выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстого кишечника и поджелудочной железы (однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез). Редукция роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформином составило 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Даже в случае добавления к любой сахароснижающей терапии метформина риск малигнизации снижался до 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Были сделаны следующие выводы.

1. Монотерапия метформином была связана с наименьшим риском развития рака. Для сравнения, относительный риск (ОР) составили:

- для Метформина + ПСМ – 1,08;
- для монотерапии ПСМ – 1,36;
- при применении инсулина – 1,42;
- добавление Метформина к инсулину – 0,54.

2. По сравнению с метформином инсулинотерапия повышала риск колоректального рака (ОР 1,69) и рака поджелудочной железы (ОР 4,63);

3. Инсулинотерапия не влияла на риски рака простаты и молочной железы.



Одним из последних опубликованных исследований является исследование ZODIAC-16 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), завершённое в Нидерландах и опубликованное в 2010 г. [21]. Целью исследования являлось изучение ассоциации между специфическим лечением СД 2 и смертностью от рака. В данном случае изучали ассоциацию между использованием метформина и смертностью от рака в проспективной когорте. Набор пациентов проводился с 1998 по 1999 г. Было включено 1353 пациента с СД 2. Исследование завершено в 2009 г. Характеристики пациентов:

- на Метформине – 289;
- без метформина – 1064;
- средний возраст $67,8 \pm 11,7$ лет;
- длительность СД – 6,0 лет;
- ИМТ – $28,9 \pm 4,8$ кг/м²;
- HbA1c – $7,5 \pm 1,2$ %;
- СКФ – $73,9 \pm 28,1$ мл/мин.;
- инсулинотерапия – 16,5%;
- СА – 55,0%;
- диета (только) – 13,0%;
- исключены лица с активными формами рака, когнитивными расстройствами и очень маленькой предполагаемой продолжительностью жизни.

При оценке через 9,6 года умерло всего 570 пациентов (42%). Из них 122 (21%) умерли от рака, среди них 26 (21%) от рака легких, 21 (17%) от рака абдоминальной локализации. 238 больных (41%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти 541 (94%) больного известны. У пациентов, получавших метформин, в сравнении с пациентами, не получавшими метформина, ОР смертности от рака составил 0,43 (95% CI 0,23–0,80). ОР повышался при увеличении дозы метформина – при добавлении каждого грамма метформина ОР был 0,58 (0,95% CI 0,36–0,93).

Безусловный интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды, наряду с гиполипидемическими препаратами и диетой назначались на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки,

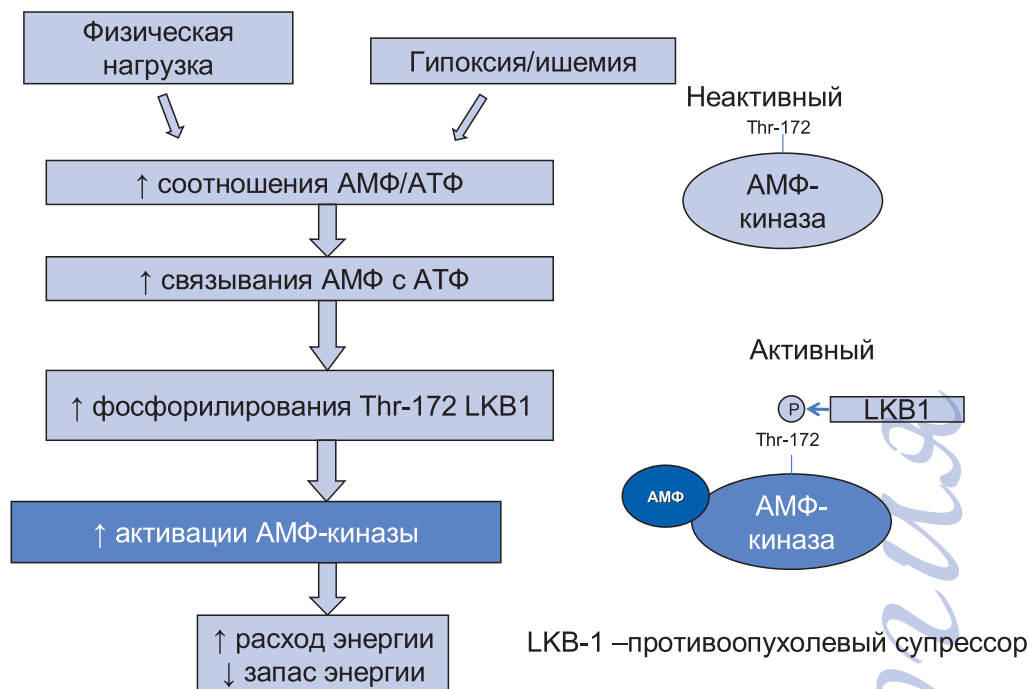


Рис. 8. Схема активации АМФК

подвергавшимся оперативному лечению. В итоге к 3–7 годам наблюдения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, а также некоторое уменьшение частоты выявления первично-множественных опухолей и метастазов второй молочной железы [22]. Очевидный противоопухолевый эффект метформина скорее всего связан с активацией циклической аденозин-монофосфатзависимой протеинкиназы (АМФК (AMP-activated protein kinase)), которая контролирует обмен глюкозы и липидов. АМФК активирует путь АМФ\АТФ, играющий ключевую роль в энергетическом клеточном балансе за счет увеличения уровня АТФ. Активацию АМФК в здоровой клетке вызывают различные метаболические процессы, такие как гипоксия, гипогликемия, оксидативный и гиперосмолярный стресс, что позволяет считать активацию АМФК адаптивным процессом, сохраняющим энергетические запасы в клетке. АМФК – это гетротримерный белок, состоящий в отсутствие цАМФ из каталитической α - и регуляторных β - и γ -единиц (рис. 8).

Известно, что многие метаболические эффекты метформина осуществляются в присутствии АМФК, в том числе ингибирование mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности клеток к инсулину и снижением гиперинсулинемии как фактора развития опухолей.

mTOR-киназы относятся к семейству фосфатидилинозитолкиназ (PI3K), их С-конец похож на каталитическую область фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), а N-конец связывает комплекс FKBP12 (рапамицин). Многочисленные работы показали, что mTOR играет ключевую роль в клеточном росте и энергетическом метаболизме клетки. Кроме того, mTOR регулирует многие аспекты клеточного метаболизма, в том числе биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, а также жировой обмен, играя существенную роль в адипогенезе и накоплении липидов. Таким образом, mTOR-киназа объединяет клеточные сигналы от факторов роста, питания и скорости метаболизма для регуляции синтеза белка и роста клеток.

Эндокринология



Таблица 1. Области применения метформина в настоящем и будущем

Заболевание	Современная доказательная база по приему метформина	Терапевтический статус метформина	Перспективы применения
СД типа 2	50 лет использования в Европе и более 10 лет применения в США	Рекомендован в качестве начальной терапии или в комбинации с другими ПСП или инсулином согласно современным рекомендациям по СД 2-го типа	Продолжить использовать в качестве основной терапии СД 2-го типа в т.ч. у детей и при прогрессировании СД Разрабатываются новые лекарственные формы Изучается использование новых антидиабетических ЛС в комбинации с метформином
Профилактика СД	Доказанная эффективность в крупных рандомизированных исследованиях	В большинстве странах пока нет показания	Эффективность в профилактике СД и хороший профиль безопасности могут привести к использованию метформина у пациентов группы риска по СД
СПКЯ	Эффективность показана в многочисленных клинических исследованиях	Показание не зарегистрировано Рекомендован в руководстве по СПКЯ (МЮЕ) совместно с кломифеном или в качестве поапоата пеовой линии	Использование согласно рекомендациям по СПКЯ
Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит	Первые рандомизированные исследования показали положительное влияние метформина при стеатозе печен и/неалкогольном стеатогепатите	Показание не зарегистрировано Особая осторожность при нарушении функции печени	Необходимо продолжить исследования, возможно дополнительный положительный эффект при сочетании СД типа 2 и стеатоза печени/ неалкогольного стеатогепатита
ВИЧ-ассоциированная липодистрофия	Рандомизированные исследования показали, что метформин снижает кардиометаболические факторы риска	Показание не зарегистрировано	Метформин может вносить свой вклад в коррекцию инсулинорезистентности и сочетанного кардиометаболического риска при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии

Использование рапамицина, ингибитора mTOR и его производных при лечении некоторых онкологических заболеваний показало положительный эффект.

В ходе проведения исследования среди больных раком предстательной железы были получены данные о наличии сильного антипролиферативного эффекта метформина. В данном случае воздействие препарата было связано в большей степени с замораживанием клеточного цикла на фазе G0/G1 и подавлением уровня циклина D1, то есть с угнетением клеточной пролиферации.

Активность фермента АМФК регулирует важный с биохимической точки зрения белок LKB1, известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака легких и толстого

кишечника. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь между СД и раком. Метформин активизирует АМФК и воздействует на LKB1-зависимый туморогенез.

Применение метформина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей иного использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неалкогольная жировая болезнь печени – это распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением

алкоголя. НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД 2, ожирения. НАЖБП в литературе обозначается разными названиями: неалкогольная болезнь Лаэннека, гепатит «жирной печени», диабетический гепатит, алкоголь-подобное заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит. Стеатогепатит представляет собой стадию в развитии неалкогольной жировой болезни печени.

Диагноз НАЖБП ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, необъяснимого существования постоянной гепатомегалии, которая подтверждается при радиологическом исследовании, при условии исключения всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.)



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Оригинальный метформин Глюкофаж доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

ООО «Ньюкомед Дистрибушнл Системс»
119041, Москва, ул. Щаболова, 16, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 495 833 16 15, Факс: +7 495 142 16 15



С момента постановки диагноза и на всех этапах лечения сахарного диабета типа 2



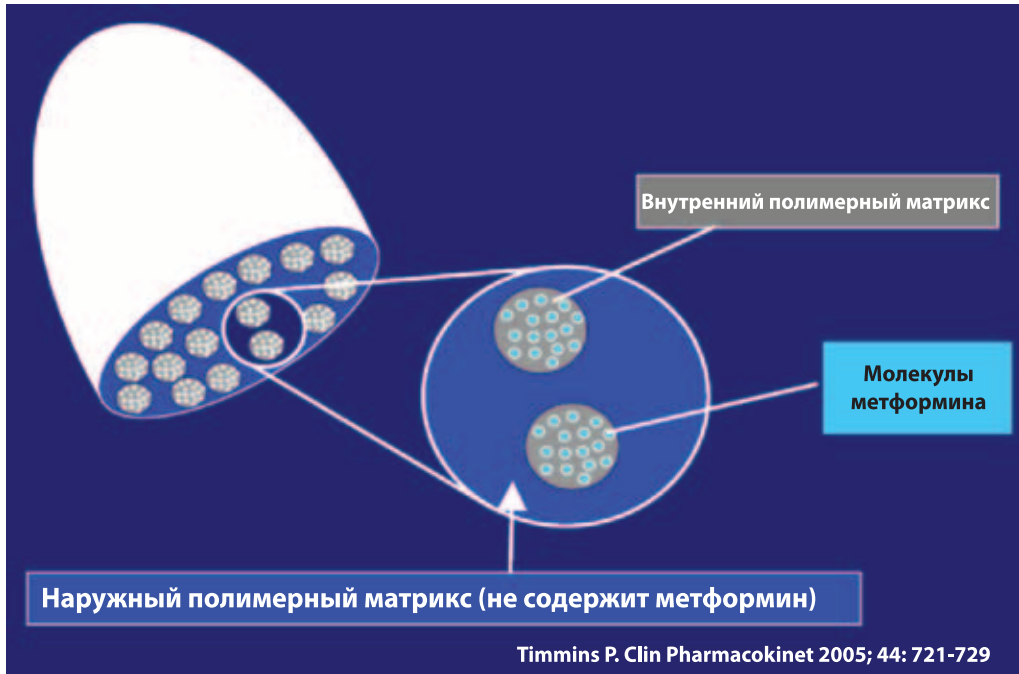


Рис. 9. Метформин медленного высвобождения, назначаемый один раз в сутки. Диффузионная система GelShield

Единственным достоверным диагностическим критерием является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Течение НАЖБП может быть доброкачественным и злокачественным. Во втором случае отмечается исход в цирроз и печеночную недостаточность или в гепатоцеллюлярную карциному. Проведенное пилотное исследование показало, что метформин не оказывает отрицательного влияния на состояние печени при неалкогольном стеатогепатите [23]. Больные с неалкогольным стеатогепатитом, не страдающие СД типа 2, но имеющие периферическую ин-

сулинорезистентность, были разделены на 2 группы путем рандомизации. Всем больным в качестве лечебного питания была рекомендована диета, богатая овощами, фруктами, с низким содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина, снижение веса и дозированная физическая нагрузка. Больным первой группы был назначен метформин 1000 мг/сут. в течение 12 мес. Результаты гистологического анализа ткани печени не выявили различий в группах больных с неалкогольным стеатогепатитом, получавших метформин и без него. При этом в обеих группах отмечалось достоверное значимое снижение уровня печеночных трансаминаз (ALT, AST) и улучшение состояния клеток печени.

В заключение необходимо подвести итог той огромной работе, которая уже выполнена и представить перспективы, которые для метформина могут быть определены сегодня (таб. 1).

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма Метформина – ГЛЮКОФАЖ®ЛОНГ (рис. 9).

Данная форма препарата пролонгированного действия предназначена для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции желудочно-кишечного тракта, упрощения схемы приема препарата для лиц пожилого возраста, для повышения комплаентности и сохранения эффективности проводимого лечения. Данный препарат уже с успехом применяется в европейских странах и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран. Препарат прошел испытания в международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и безопасность.

Глюкофаж – единственный из антидиабетических препаратов, который прошел клинические испытания и утвержден к применению у детей старше 10 лет, страдающих СД типа 2. Разрешенная доза препарата составляет 1000–2000 мг/сут.

Доказанная эффективность в лечении и профилактике сахарного диабета, уменьшение неблагоприятных кардиоваскулярных исходов на фоне терапии, относительная безопасность метформина даже при использовании высоких доз, невысокая стоимость препарата – все это делает метформин препаратом первого выбора в лечении СД типа 2.

Эндокринология

Литература →
С. 85-86



Литература

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Д. Примак, С. Елизарова

Новые средства для лечения сахарного диабета типа 2: миметики инкретина и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
Что выбрать?

diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11 (12): 1153-62.
46. *Misurski D., Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S.* A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2009. 7 (4): 245-54.

47. *DeFronzo R.A., Triplitt C., Qu Y. et al.* Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care.* 2010. Jan 27.

Романцова Т.И., Зекец В.Ю.

Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

1. *Ahren B., Foley J.E.* The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2008. 159: 8-14.
2. *Ahren B., Gomis R., Standl E. et al.* Twelve- and 52-weeks efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004. 27: 2874-80.
3. *Ahren B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 2078-2084.
4. *Ashokkumar N., Pari L.* Effect of N-benzoyl-D-phenylalanine and metformin on carbohydrate metabolic enzymes in neonatal streptozotocin diabetic rats. *Clinica Chimica Acta.* 2005. 351: 105-113.
5. *Blonde L., Dagogo-Jack S., Banerji M.A. et al.* Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial - a primary care, type 2 diabetes study. *Diabet Obes. Metab.* 2009. 11: 978-986.
6. *Bolli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E.* Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2008. 10: 82-90.
7. *Bosi E., Camisaca R.P., Collober C. et al.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007. 30: 890-895.
8. *Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M.* Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11: 506-515.
9. *Cheng J.T., Huang C.C., Liu I.M. et al.* Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 2006. 55: 819-825.
10. *Ciaraldi T.P., Kong A.P., Chu N.V. et al.* Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002. 51: 30-36.
11. *Croxtall J.D., Keam S.J.* Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2008. 68 (16): 2387-2409.
12. *Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.* Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010. 162: 193-212.
13. *Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11: 157-166.
14. *Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C.* Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88: 1323-1332.
15. *Leibowitz G., Kaiser N., Cerasi E.* Balancing needs and means: the dilemma of the β -cell in the modern world. *Diabetes Obes. Metab.* 11 (Suppl. 4). 2009. 1-9.

16. *Lenhard J.M., Klierer S.A., Paulik M.A. et al.* Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism: alterations of two distinct molecular pathways. *Biochem. Pharmacol.* 1997. 54: 801-808.
17. *Halimi S., Schweizer A., Minic B. et al.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management.* 2008. 4 (3): 481-492.
18. *Marchetti P., Del Guerra S., Marselli L. et al.* Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 5535-5541.
19. *Mari A., Sallans W.M., He Y.L. et al.* Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90. 4888-4894.
20. *Mithieux G., Guignot L., Bordet J.C., Wiernsperger N.* Intrahepatic mechanisms underlying the effect of metformin in decreasing basal glucose production in rats fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2002. 51: 139-143.
21. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006. 29: 1963-1972.
22. *Ren T., He J., Jiang H. et al.* Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *J. Molec. Endocrinol.* 2006. 37: 175-183.
23. *Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C.L.* Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008. CD006739. doi:10.1002/14651858.CD006739.pub2.
24. *Stumvoll M., Haring H.U., Matthaei S.* Metformin. *Endocr. Res.* 2007. 32: 39-57.
25. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-PDS 34). *Lancet.* 1998. 352: 854-865.
26. *Wiernsperger N.* 50 years later: is metformin a vascular drug with antidiabetic properties? *Brit. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. 7: 204-215.
27. *Wulflele M.G., Kooy A., De Zeeuw D., et al.* The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004. 256: 1-14.
28. *Yuan L., Ziegler R., Hamann A.* Metformin modulates insulin post-receptor signaling transduction in chronically insulin-treated Hep G2 cells. *Acta Pharmac. Sinica.* 2003. 24: 55-60.
29. *Zhou G., Myers R., Li Y. et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001. 108: 1167-1174.
30. *Zou M-H., Wu Y.* AMP-activated protein kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function. *Clin. Experiment. Pharmacol. Physiol.* 2008. 35: 535-545.

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко

Глюкофаж в настоящем и будущем

1. *Scherthaner G., Barnett A.H., Betteridge D.J. et al.* 2010. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia.* 53: 1258-1269.
2. *Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A.* Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. 81: 4059-4067.
3. *Jonson A.B., Webster J.M., SUM C.F.* The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients. *Metabolism.* 1993. 42: 1217-1222.
4. *Jackson R.A., Hawa M.L., Jaspán J.B. et al.* 1987. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1997. 36: 632-640.

5. *Jappesen J., Zhou M.Y., Chen Y.D., Reaven G.M.* Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1994. 17: 1093-1099.
6. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // *Diabetes.* 1995. V. 44. P. 1249-1258.
7. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* // *The Lancet.* 1998. V. 352. P. 837-853.
8. *Scarpello J.H.* Improving survival with metformin: the evidence base to day. *Diabetes and Metabolism.* 2003. 29: 6S36-6S43.
9. *Jonson J.A. et al.* *Diabetes Care.* 2002. 25: 2244-2248.



Литература

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко
Глюкофаж в настоящем и будущем

10. Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea along and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994. 17: 1100-1109.
11. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type 2 diabetes results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.* 1997. 103: 491-497.
12. International Diabetes Federation. 2005. Global guideline for type 2 diabetes.
13. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. 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 European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009. 32: 193-203.
14. Bailey C.J., Howlett H.C.S. Defining patient populations not indicated for metformin. *The Gold Standard. A Scientific Handbook*. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007. P. 193-198.
15. Emsley-Smith A.M., Boyle D.I., Evance J.M., Sullivan F., Morris A.D. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic Medicine*. 2003. 18: 483-488.
16. Stacpoole P.W., Wright E.C., Baumgarten T.G. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group. 1992. *The American Journal of Medicine*. 97: 47-54.
17. Eurich D.T., Majumdar S.R., Mc Alister F.A., Tsuyuki R.T., Johanson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes care*. 2005. 28: 2345-2351.
18. Mc Donald A., Eurich D.T., Majumdar S.R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010. 33: 1210-1219.
19. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R., Jonson J.A. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care*. 2006. 29: 254-258.
20. Currie C.J., Pool C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. DOI: 10. 1007/s00125-009-1440-6.
21. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010. 33: 322-326.
22. Берутейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Санкт-Петербург. Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. М. 22-24 ноября 2004 года.
23. William W. Shields, Thompson K.E., Grice G.A. et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2009. 2 (3): 157-163.

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская
Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

1. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet. Med.* 2003. 20 (9): 693-702.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА. М. 2006. С. 320-9.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabet Care*. 2003. 26: 3160-7.
4. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007. 24: 451-63.
5. De Fronzo R.A. Insulin resistance: multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. *Neth. J. Med.* 1997. 50: 191-197.
6. Temer R.E., Neil H.A. Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988. 296: 949-950.
7. Chan J.C.N., Cockram C.S., Critchley J.A.J.H. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug 5a/1996*. 15: 135-157.
8. Robertson D.A., Home P.D. Problems and pitfalls of sulphonylurea therapy in older patients. *Drugs Aging*. 1993. 3: 510-524.
9. De Fronzo R.A., Goodman A.M. The Metformin Investigator Group: Efficacy of Metformin in patients with NIDDM. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333: 541-549.
10. King H., Rewers M. WHO Ad HOC Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*. 1993. 16: 157-177.
11. Melander A., Donnelly R., Rydberg T. Is there a concentration-effect relationship for sulphonylureas? *Clin. Pharmacokinet.* 1998. 34: 181-188.
12. Fuhendorff J., Rorsman P., Kofod H., Brand C.L., Rolin B., MacKay P., Shyrnko R., Car R.D. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998. 47: 345-351.
13. Bokvist M., Hey M., Pbulsen C.R., Buschard K., Gromada J.A. 4166 but not repaglinide stimulate Ca²⁺-evoked, K(ATP) channel independent, secretion in rat pancreatic a- and b-cells. *Diabetologia*. 1998. 41 (Suppl. 1): Abstract 543.
14. Vinambres C., Villanueva-Ptenacairillo M.L., Valverde I., Malaisse W.J. Repaglinide preserves nutrient-stimulated biosynthetic activity in rat pancreatic islets. *Pharmacol. Res.* 1996. 34: 83-85.
15. Louchami K., Jijakli H., Sener A., Malaisse W.J. Effect of repaglinide upon nutrient metabolism, biosynthetic activity, cationic fluxes and insulin release in rat pancreatic islets. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1998. 99: 155-168.
16. Bakkali-Nadi A., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J. Insulinotropic action of meglitinide analogues; concentration-reponse relationship and nutrient dependency. *Diabetes Res.* 1994. 27: 81-87.
17. Oliver S., Ahmad S. Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new oral antidiabetic agent for patients with Type 2 diabetes (NIDDM). *Diabetologia*. 1997. 40 (Suppl 1): A320.
18. Owens D.R. Repaglinid-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drug. *Diabetic Med.* 1998. 15 (Suppl 4.): S28-S36.
19. Hatorp V., Hasslacher C., Clauson P. Pharmacokinetics of repaglinide in Type 2 diabetes patients with and without renal impairment. *Diabetologia*. 1999. 42 (Suppl. 1): A242.
20. Smpke R.K., Chatterjee V.K., ORabilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2006. 116: 581-9.
21. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356: 2457-71.
22. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007. Sep. 29. 370 (9593): 1129-36.
23. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Мед. практика. 2000.
24. Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. // *Diabetes Rev.* 1998. 6: 89-131.
25. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. // *Am. J. Med.* 1997. 102: 99-110.
26. Kirpichnikov D., McFarlane S.L., Sowers J.R. Metformin: An Update. // *Ann. Intern. Med.* 2002. 137: 25-33;
27. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696-704.
28. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце*. Том 3. № 1 (13). 2004. С. 36-40, 15.
29. Matthaesi S., Hamann A., Klein H.H., Benecke 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): 850-7.
30. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2002. 51: 2074-81.
31. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. // *Biochem. J.* 2000. 348: 607-14.
32. Lalau J.D., Vermersch A., Hary L., Andrejak M., Isnard F., Quichaud J. Type 2 diabetes in elderly: an assessment of metformin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990. 28: 329-32.
33. 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.
34. Gregori F., Ambrosi F., Manfredini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // *Diabet. Med.* 1999. 16 (12): 1016-24.