

Е.В. БИРЮКОВА,  
Н.В. МАРКИНА,  
МГМСУ

# Глюкофаж – настоящее и будущее в фармакотерапии метаболического синдрома

*Для современного общества метаболический синдром (МС) представляет серьезную глобальную проблему. Согласно последним концепциям, МС – это кластер гормональных и метаболических нарушений, взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью.*

**О**собое внимание, которое уделяется этому синдрому, обусловлено высокой распространенностью в общей популяции, достигающей 14-24%, причем число людей из группы риска синдрома ИР непрерывно растет (1, 3, 14). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин. В возрасте 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин. С другой стороны, МС играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атероскле-

розом, а также повышает риск коронарных осложнений и смертности (10, 15). Известно, что риск развития ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, общей и коронарной смертности возрастает по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома. Связь между ИР и сердечно-сосудистым риском проявляется уже в раннем детском возрасте и сохраняется на протяжении всего подросткового периода (1, 3). Кроме того, многие современные исследователи рассматривают его как прелюдию сахарного диабета типа 2 (23). Так риск развития сахарного диабета типа 2 у лиц с МС в 5-9 раз выше, чем при его отсутствии. Наряду с этим в различных популяционных исследованиях доказано неблагоприятное влияние МС на общий прогноз жизни (3, 4, 13).

В настоящее время точно неизвестны причины возникновения инсулинорезистентности (ИР), в развитие которой большую роль играет сложное взаимодействие наследственных и средовых факторов. ИР – это снижение биологических эффектов инсулина в пери-

ферических тканях и органах. При этом возникает необходимость увеличения количества инсулина для компенсации инсулинорезистентного состояния. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы печенью, что определенное время поддерживает нормальный гомеостаз глюкозы. В дальнейшем повышенное содержание инсулина в циркуляции вызывает развитие ряда гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

ИР может быть как генетически детерминированной, так и приобретенной. В настоящее время известно более 40 различных состояний и заболеваний, при которых развивается ИР. Причинами ее развития могут быть стрессы, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, травмы, повышение уровня контринсулярных гормонов. ИР, как правило, выявляется у лиц с отягощенной по СД наследственностью, ведущих малоподвижный образ жизни. Наряду с этим физиологическая ИР характерна для пубертатного периода, беременности и пожилого возраста. Кроме того, ИР тесно ассоциирована с характером распределения жировой ткани в организме. Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с нею метаболических расстройств играет именно висцеральная жировая ткань, а не подкожные депо жира (3, 24).

**Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием Глюкофажа реализуется посредством нескольких клеточных механизмов. Так, со стороны инсулиновых рецепторов наблюдается повышение количества и аффинности. Кроме того, происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецептора, экспрессии и активности транспортеров глюкозы, а также активная транслокация транспортеров из внутриклеточного пула на клеточную мембрану.**

Согласно критериям, которые были разработаны Комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (АТРИИ, 2001 г.), диагноз МС устанавливается, если у пациента обнаруживаются три и более из следующих признаков (20):

- абдоминальное ожирение (объем талии (ОТ) >102 см у мужчин, ОТ > 88 у женщин);
- уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л ( $\geq 150$  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 ( $\geq 110$  мг/дл).

Новая редакция определения МС была представлена в 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому, а также на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (21). Принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС с изменением следующих параметров: объема талии (< 94 см для мужчин, < 80 см для женщин), ХС ЛПВП (< 0,9 ммоль/л для мужчин, < 1,1 ммоль/л для женщин) и гипергликемии натощак (> 5,6 ммоль/л).

В предложенных дефинициях МС неслучайно абдоминальному ожирению отведено самостоятельное место. Существует немало клинических доказательств, продемонстрировавших тесную взаимосвязь между абдоминально-висцеральным ожирением и комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу рассматриваемого синдрома. Однако следует обратить внимание, что человек может иметь МС и при незначительном избытке массы тела (или при его отсутствии) в случае обнаружения трех других компонентов синдрома. Предложенные диагностические критерии довольно просты и удобны для применения в клинической практике и прежде всего направлены на раннее выяв-

ление пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ и СД типа 2.

Определенное время считалось, что МС – это удел лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд проведенных исследований свидетельствуют о том, что за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи (1, 3, 14). Так, в период с 1994 по 2000 год частота встречаемости МС среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 %. В развитых странах мира около 15% подростков страдает ожирением, а 25% имеют избыточную массу тела. Нельзя не отметить, что в таких странах на долю СД типа 2 в детском и подростковом возрасте приходится 10% и более случаев всех форм СД.

Современные подходы к терапии МС заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией. Основная цель терапии больных с МС – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (4, 24). Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания и отказ от вредных привычек. К нефармакологическим методам относятся низкокалорийная диета, направленная на снижение массы тела и ее оптимизацию в сочетании с систематическими физическими тренировками или нагрузками бытового характера. Больным могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4-5 занятий в неделю по 30-45 мин.), поскольку в начале терапии больные с МС часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия.

Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25-30% жира от суточной

калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина – менее 300-200 мг, содержание клетчатки должно составлять 20-25 г/сут. Также рекомендуется употребление соли в умеренных количествах (до 5 г в день).

Глюкофаж – препарат, относящийся к группе бигуанидов, повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, и, что крайне важно, не влияет на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками. Снижая глюкозотоксичность и липотоксичность, Глюкофаж опосредованно улучшает секрецию инсулина.

Согласно современным рекомендациям, начальное снижение массы тела у пациентов с МС должно составлять не менее 10% от исходной массы (4, 24). Снижение массы тела позволяет уменьшить ИР, а также получить положительный эффект в отношении артериального давления и показателей липидного спектра крови. Снижение массы тела в пределах 5,0-9,9 кг на 15%, а снижение на 10,0 кг и более на 26% уменьшает риск развития артериальной гипертензии (7). Кроме того, на каждый 1 кг снижения массы тела концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов – на 0,015 ммоль/л, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) повышается на 0,009 ммоль/л. Кроме того, снижение массы тела на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития сахарного диабета типа 2 у больных с НТГ.

К сожалению, как показывает практика, более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют вес (3, 23). И только около 4-5%

больных МС могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии. Стремительное увеличение распространенности МС в различных возрастных группах, сопровождающееся повышенным кардиометаболическим риском, обуславливает необходимость поиска эффективных методов фармакотерапии. В этой связи эффективность фармакотерапии МС прежде всего следует оценивать с позиции предотвращения развития заболеваний, связанных с атеросклерозом и их осложнений. Коррекция ИР, ключевого патофизиологического звена МС, является важным направлением фармакотерапии. В настоящее время одним из препаратов первого выбора фармакотерапии МС является метформин (Глюкофаж), который не только непосредственно воздействует на ИР, но и обладает рядом благоприятных метаболических и кардиоваскулярных эффектов.

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили раскрыть новые аспекты действия метформина, шире оценить его практическую значимость, а также расширить показания к его назначению (3, 7, 23). В настоящее время метформин эффективно применяется не только при СД, но и у больных с МС, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), гепатостеатозом.

Глюкофаж – препарат, относящийся к группе бигуанидов, повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, и, что крайне важно, не влияет на секрецию инсулина β-клетками. Снижая глюкозотоксичность и липотоксичность, Глюкофаж оп-

средованно улучшает секрецию инсулина. Первичный антигипергликемический эффект препарата обусловлен снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенеза), а также секреции свободных жирных кислот, окисления жира и частично – усилением периферического захвата глюкозы (3, 15). Метформин обладает способностью снижать на 10-30% окисление СЖК. Снижая концентрацию СЖК (на 10-17%), он не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина. В целом, нормализация концентрации СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Лангерганса. Лечение метформинотерапией ассоциируется с позитивными изменениями в липидном спектре: снижением концентрации триглицеридов на 10-20%, ХС ЛПНП – на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10-20%.

Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием Глюкофажа реализуется посредством нескольких клеточных механизмов. Так, со стороны инсулиновых рецепторов наблюдается повышение количества и аффинности. Кроме того, происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецептора, экспрессии и активности транспортеров глюкозы, а также активная транслокация транспортеров из внутриклеточного пула на клеточную мембрану (14).

Глюкофаж оказывает активное влияние на адсорбцию пищевых углеводов в желудочно-кишечном тракте, замедляя ее скорость, а также снижает аппетит. Интести-

нальные эффекты препарата вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных гипергликемических пиков, ассоциированных с риском преждевременной смертности от ССЗ (3, 9). Другим значимым эффектом Глюкофажа является уменьшение или стабилизация массы тела пациента, а также снижение отложения висцерального жира. Полагают, что один из механизмов анорексигенного действия метформина связан с влиянием препарата на метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Так, в работе Mannucci E. et al определяли уровни ГПП-1 (7-36)амида/ (7-37) исходно и через 15 дней терапии метформинотерапией (2550 мг/сут.) у больных с ожирением до и после нагрузки ГТТ (18). С целью устранения влияния инсулинемии и гликемии на секрецию ГПП-1 исследование проводилось в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. 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. В различных клинических исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема препарата снижение массы тела у больных с МС составило от 0,5 до 4,5 кг (2, 3, 8). Один из механизмов анорексигенного действия Глюкофажа, по-видимому, обусловлен действием на уровне ЦНС. Так, недавно в эксперименте на животных моделях показано, что, ингибируя активность АМФ-киназы в гипоталамических нейронах, препарат модулирует

**Существует немало клинических доказательств, продемонстрировавших тесную взаимосвязь между абдоминально-висцеральным ожирением и комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу рассматриваемого синдрома. Однако следует обратить внимание, что человек может иметь МС и при незначительном избытке массы тела (или при его отсутствии) в случае обнаружения трех других компонентов синдрома.**



# ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только 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](http://www.glucophage.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)



**Доказанное  
кардиопротективное  
действие**



экспрессию орексигенного нейротропного фактора Y (6).

В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах Глюкофажа, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС, СД типа 2 (таблица 1). Так, препарат положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижает риск образования тромбов (5, 11, 17). Показано, что метформин снижает уровень тромбоцитарного фактора 4 и  $\beta$ -тромбоглобулина, являющихся известными маркерами активации тромбоцитов. Недавние исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии Глюкофажем, что обусловлено снижением уровня ИАП-1, инактивирующего тканевой активатор плазминогена (2). Кроме того, препарат 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.

Следует заметить, что Глюкофаж обладает антиатеросклеротическим действием, воздействуя на ранних этапах развития атеросклероза и нарушая адгезию моно-

цитов к эндотелию сосудов, липидоз, и способность захватывать липиды (17). Кроме того, препарат подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы. Недавно *in vitro* было показано ингибирующее влияние метформина на лейкоцит-эндотелиальное взаимодействие, а также на экспрессию на поверхности эндотелия таких молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и E-селектин (11, 15). Ряд экспериментальных работ свидетельствует об активном вмешательстве метформина в метаболизм липидов сосудистой стенки. Так, препарат ускоряет катаболизм ЛПНП, способствуя их конверсии в ЛПВП, снижает аккумуляцию эфиров холестерина в аорте, увеличивает содержание фосфолипидов и уменьшает сфингомиелина. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что метформин ослабляет формирование атеросклеротических бляшек у кроликов и крыс, получавших пищу с высоким содержанием жира. Наряду с этим метформин уменьшает пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (ГМК).

Следовательно, снижая отложение липидов в сосудистой стенке, уменьшая пролиферацию ГМК, нарушая адгезию, трансформацию моноцитов и способность захватывать липиды, метформин активно воздействует на ранние стадии развития атеросклеротического процесса.

Позитивные сосудистые эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза (3, 15). Одним из первых этапов атеросклеротического процесса является эндотелиальная дисфункция, значительно ухудшающая прогноз иотягощающая течение МС и СД. Показано, что на фоне 12-недельной терапии метформином у больных СД типа 2 при введении ацетилхолина, по данным плетизмографии, отмечено значимое увеличение кровотока периферических артерий (19). У пациентов с МС получавших лечение метформином (1000 мг/сут, 12 нед.), наряду со снижением массы тела и ИР (на 26%) наблюдалось улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) (22). Так, в группе пациентов с МС среднее значение ЭЗВД исходно и после лечения метформином составило  $7,4 \pm 2,1\%$  и  $12,4 \pm 1,9\%$  соответственно по сравнению с показателями ЭЗВД группы плацебо –  $7,3 \pm 2,5\%$  и  $6,9 \pm 2,7\%$ .

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучали влияние метформина на сосудистую реактивность у родственников больных СД 2 типа первой линии родства с МС без нарушения толерантности к глюкозе (средний возраст  $38,3 \pm 7,6$  лет, ИМТ –  $36,3 \pm 2$  кг/м<sup>2</sup>) (8). Было отмечено, что в условиях реактивной гиперемии терапия метформином приводила к достоверному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации (инфузия ацетилхолина 7,5, 15 и 30 мкг/мин.), при этом не влияя на эндотелий-независимую вазодилатацию (инфузия нитропруссид – натрия 2, 4 и 8 мкг/мин.).

В последние годы особое внимание уделяется профилактике СД типа 2 (1, 4, 23). Согласно мнению Laaksonen D.F. et al. риск развития СД типа 2 у пациентов с МС повышается в 7-9 раз по сравнению с лицами, не имеющими МС (16). В настоящее время в мире насчитывается свыше 300 миллионов

**Таблица 1. Прямые и не прямые кардиопротективные эффекты метформина**

Улучшение диастолической функции миокарда	Снижение пролиферации ГМК*
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10-20%)	Улучшение релаксации сосудов
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)	Усиление капиллярного кровотока
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)	Снижение проницаемости сосудов
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10-20%)	Снижение неоангиогенеза
Подавление окислительного стресса	Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
	Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
	Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов
*-гладкомышечные клетки сосудистой стенки	

людей с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (23). Согласно эпидемиологическим прогнозам к 2025 г. число пациентов с НТГ достигнет 500 миллионов. Известно, что ежегодно примерно у 1,5-7,3% лиц с НТГ развивается СД типа 2.

В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было четко показано, что терапия Глюкофажем может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД типа 2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (9). Так, у пациентов с НТГ и избыточной массой тела, получавших Глюкофаж (1700 мг/сут.), отмечалось снижение риска развития СД типа 2 на 31% по сравнению с группой пациентов, которые не получали медикаментозной терапии.

Благодаря отсутствию длинных гидрофобных боковых цепей ограничивается как способность препарата к связыванию с клеточной мембраной, так и, впрочем, активное накопление внутри клетки, чем определяется низкая вероятность развития лактоацидоза, а также высокая безопасность метформина (3, 15). Препарат практически не метаболизируется в организме и полностью выводит-

ся почками в неизменном виде (период полувыведения 1,5-4,9 ч.). При почечной недостаточности уменьшение выделительной функции почек, особенно с возрастом, скорость выведения метформина снижается пропорционально уменьшению клиренса креатинина и возрастает риск лактоацидоза. Лечение препаратом иницируют с 500-850 мг, принимаемых в ужин или на ночь. Во избежание побочных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата. Так, суточная доза препарата постепенно увеличивается на 500-850 мг каждую 1-2 недели, а в некоторых случаях происходило временное снижение дозы до предыдущей. Побочные эффекты обычно исчезают при снижении дозы препарата. Максимальная терапевтическая доза у больных с МС составляет 1500-3000 мг/сутки в режиме 2-3 приемов. Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения функций почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин. или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л),

злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, а также гипоксические состояния любой природы.

Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы печенью, что определенное время поддерживает нормальный гомеостаз глюкозы. В дальнейшем повышенное содержание инсулина в циркуляции вызывает развитие ряда гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

В заключение следует отметить, что применение метформина в сочетании с нефармакологическими методами является эффективным и безопасным методом в управлении МС, не только улучшающим чувствительность к инсулину, но и положительно влияющим на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. При выборе препарата для фармакотерапии больных МС всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у такой категории больных. 

## Список литературы:

- Alberti G., Zimmet P., Shaw J. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. // *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-1811
- Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(10): 2200-7.
- Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. // *N Engl J Med.* 1996; 334:574-9.
- Caballero A.E.: Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. // *Obesity Research* 2003; 11:1278-89.
- 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.
- Chau-Van C., Gamba M., Salvi R. Metformin Inhibits Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Kinase Activation and Prevents Increases in Neuropeptide Y Expression in Cultured Hypothalamic Neurons. // *Endocrinology* 2006; 148 (2), 507-511
- Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology* 2004; 55(6):3145-52.
- De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. // *Diabetes Care* 2006; 29(5):1083-9.
- 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. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. // *Atherosclerosis*. 2004; 173:309-14.
- Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. // *Diabetes Metab.* 2003; 29: 6545-52
- Isoda K., Young J. L., Zirlik A., et al .Metformin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor- $\kappa$ B in Human Vascular Wall Cells. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(3): 611-7.
- Isomaa B., Lahti K., Almgren P. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome // *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
- Kereikes D.J., Willerson J.T. Metabolic syndrome epidemic. // *Circulation* 2003;108:1552-3.
- Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: An Update // *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
- 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.
- Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. // *Diabetes Metab.* 2003; 29:6571-6
- 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
- Mather K.J., Verma S, Anderson T.J. et al. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. // *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1344-50.
- 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. (<http://www.idf.org>)
- Scarpello J.H.B. Improving survival with metformin: the evidence base today. // *Diabetes Metab.* 2003; 29:6536-43
- Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A. et al. // *J Intern Med.* 2005 Sep;258(3):250-6. // Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome.
- 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.