

МЕТФОРМИН – ОБЩЕПРИЗНАННЫЙ ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Для терапии сахарного диабета 2-го типа могут использоваться препараты сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы, инкретины, аналоги ГПП-1, иНГЛТ-2 и, конечно, метформин. Он занимает центральную позицию, учитывая его роль в снижении гипергликемии и риска развития угрожающих жизни осложнений. Международная федерация по сахарному диабету ежегодно подтверждает целесообразность назначения метформина в качестве первого шага для лечения сахарного диабета 2-го типа наряду с модификацией образа жизни [1].

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, фармакотерапия, метформин.

A.M. MKRTUMYAN, MD, Prof, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
METFORMIN IS THE MOST RECOGNIZED FIRST CHOICE DRUG FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Many anti-diabetic drugs are now available to treat type 2 diabetes mellitus, including sulfonylureas, glinides, α -glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, incretin-related drugs, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and, certainly, metformin. It holds a central position, given its role in reducing hyperglycemia and the risk of life-threatening complications. The International Diabetes Federation annually confirms the appropriateness of the appointment of metformin as a first step in the treatment of type 2 diabetes mellitus along with lifestyle modification [1].

Keywords: type 2 diabetes mellitus, pharmacotherapy, metformin.

Новые российские, а также международные и иные национальные «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» отражают главенствующую роль метформина в терапии СД2 (рис. 1, 2). Несмотря на то что на первом этапе лечения СД2, помимо назначения метформина, не исключается монотерапия иДПП-4 и аГПП-1, иНГЛТ-2 [2]. Кроме того, в любой комбинации препаратов настоятельно рекомендуется использование метформина. Он относится к фармакологическому классу бигуанидов с биодоступностью 50–60% с всасыванием из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Концентрации в плазме: C_{\max} 2 мкг/мл, t_{\max} 1–2 ч. Период полувыведения метформина около 4 ч. Препарат не метаболизируется, и, учитывая характер распределения, наблюдается высокое содержание в ЖКТ. Элиминация метформина происходит преимущественно с мочой в течение 12 ч. Максимально рекомендуемая доза составляет 3 г (3000 мг) [3].

Двумя основными эндокринными нарушениями при СД2 являются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность (рис. 3). В норме действие инсулина направлено не только на повышение периферического захвата глюкозы и ее утилизацию, но и на подавление эндогенной продукции глюкозы печенью. При наличии инсулинорезистентности оба эти действия инсулина ухудшаются. В самом деле, повышенная печеночная продукция глюкозы является важным фактором, обуславливающим показатели гипергликемии у пациентов с СД2.

Метформин уменьшает инсулинорезистентность в печени и мышцах, что составляет основу антигипергликемического действия этого препарата. Восстановление

нормогликемического состояния также снижает токсическое воздействие глюкозы на поджелудочную железу, что способствует улучшению функционирования β -клеток. Таким образом, метформину свойственно экстрапанкреатическое действие, чем и обусловлена его безопасность в отношении развития гипогликемических состояний.

Из рисунка 4 видно, что метформин не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови. Во-первых, метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и, таким образом, увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц (рис. 3). Эффекты метформина на чувствительность к инсулину были количественно изучены в исследовании среди пациентов с СД2, получавших терапию в течение 1 месяца [4]. Пациентам проводился двухстадийный гиперинсулинемический клэмп (0,5 мЕД/кг и 1,0 мЕД/кг), результаты которого (с большей дозой инсулина) продемонстрированы на рисунке 5. Метформин значительно увеличивал совокупный обмен глюкозы в организме в ходе клэмпа, значительно улучшал периферическую чувствительность к инсулину. Улучшение обмена глюкозы преимущественно происходило за счет увеличения неокислительного метаболизма глюкозы с незначительным/отсутствием эффекта на ее окисление.

В ходе исследования влияния терапии метформином как на суммарную продукцию глюкозы печенью, так и глюконеогенез до и после 3-месячного лечения метформином пациентов с СД2 получены статистически значимые различия, наглядно демонстрирующие значимое снижение этих параметров в сравнении с пациентами с

Рисунок 1. Алгоритм медицинской помощи больным СД2 (IDF)

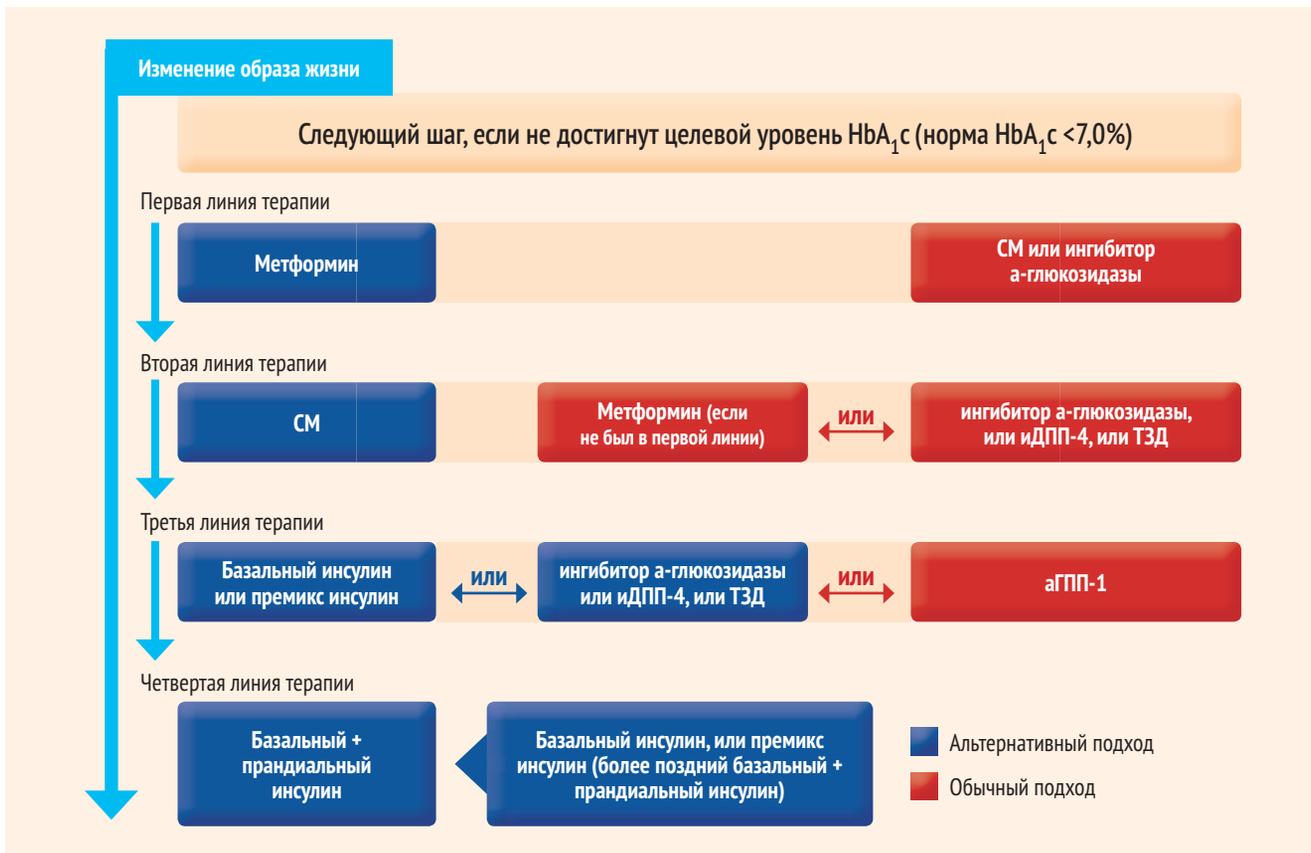


Рисунок 2. Алгоритм медицинской помощи больным СД2 (РАЭ, 2017)

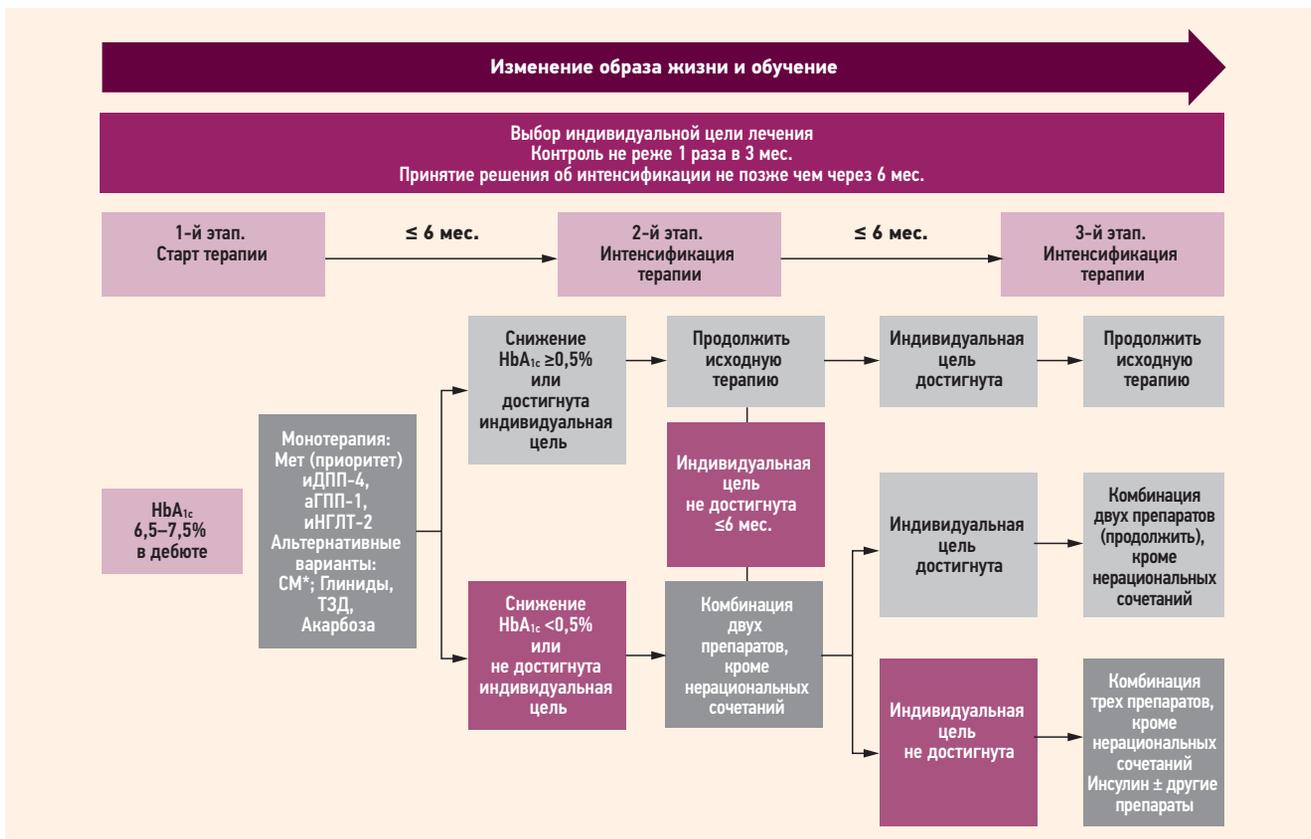
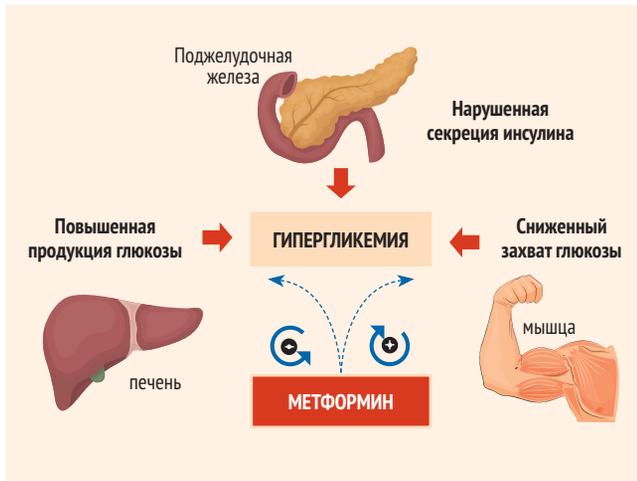
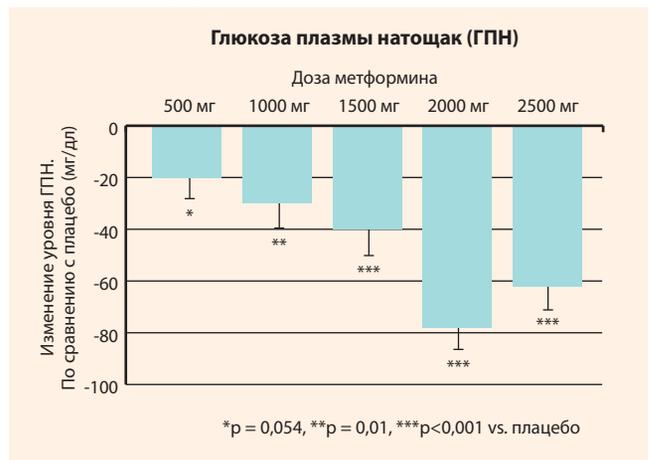
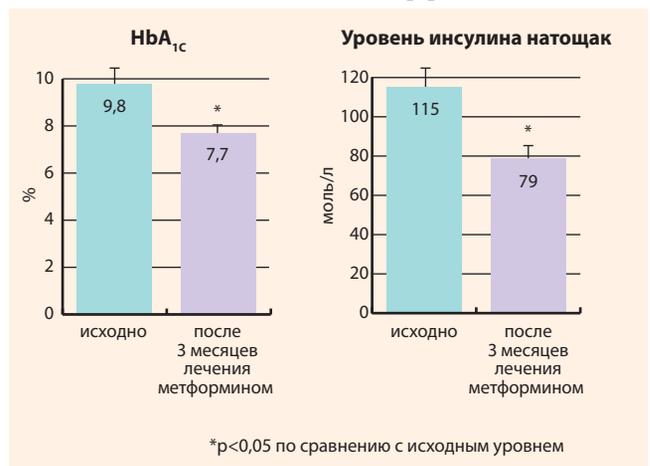
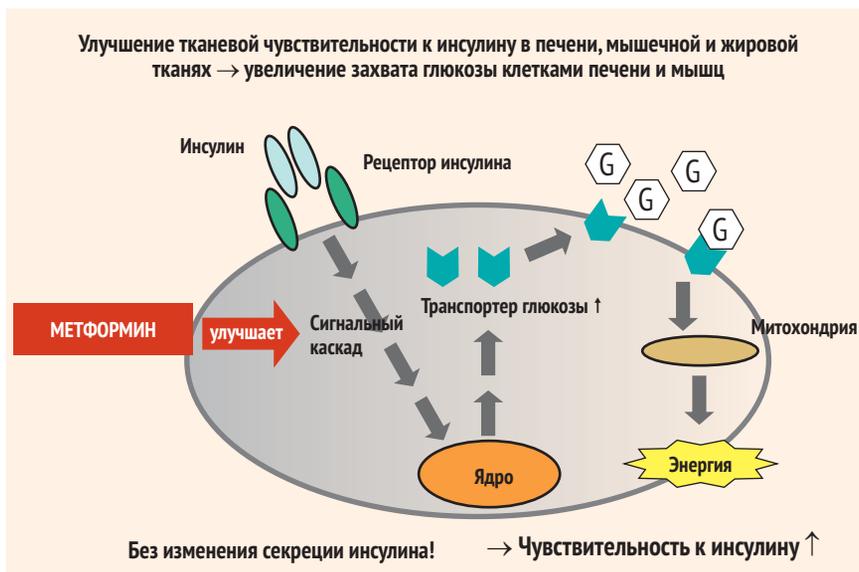


Рисунок 3. Исправление патофизиологии СД2

СД2 того же возраста, пола и массы тела. Отсюда становится понятным, что метформин – классический антигипергликемический препарат, у которого не сахароснижающий эффект, а предотвращающий его повышение. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом параллельном исследовании с участием 451 пациента проводилась оценка взаимосвязи дозы метформина с его антигипергликемической эффективностью [5]. Наблюдалось дозозависимое снижение уровней как глюкозы плазмы натощак, так и HbA_{1c} (рис. 5) при дозах метформина от 500 до 2000 мг/сут. В этой связи доза метформина, равная 2000 мг/сут, представляется оптимальной для контроля гликемии. Однако для некоторых пациентов более эффективными оказались более высокие дозы метформина, что подчеркивает необходимость индивидуальной титрации дозы для каждого пациента.

Данные, полученные в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого параллельного

Рисунок 5. Дозозависимое антигипергликемическое действие метформина [5]**Рисунок 6.** Снижение уровней HbA_{1c} и инсулина в ходе 3-месячной терапии метформином [6]**Рисунок 4.** Экстрапанкреатический механизм действия метформина

исследования среди пациентов с СД2, иллюстрируют типичные терапевтические эффекты метформина, показанные во многих клинических исследованиях. Эффективность метформина в отношении контроля гликемии сопоставима с эффективностью других классов пероральных сахароснижающих средств. Метформин не вызывает гиперинсулинемию; напротив, зачастую отмечается снижение уровня инсулина плазмы крови натощак в соответствии с улучшением чувствительности к инсулину [6].

Данные на рисунке 6, полученные в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого параллельного исследования среди пациентов с СД2, иллюстрируют эффективность метформина в отношении контроля гликемии, сопо-

Рисунок 7. Метаанализ 11 исследований эффективности метформина [7]

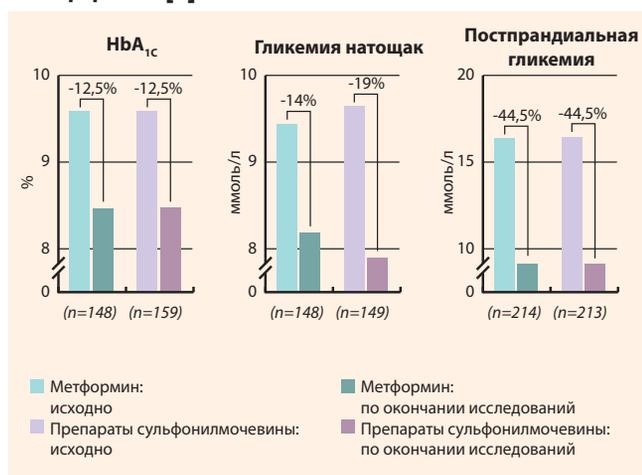
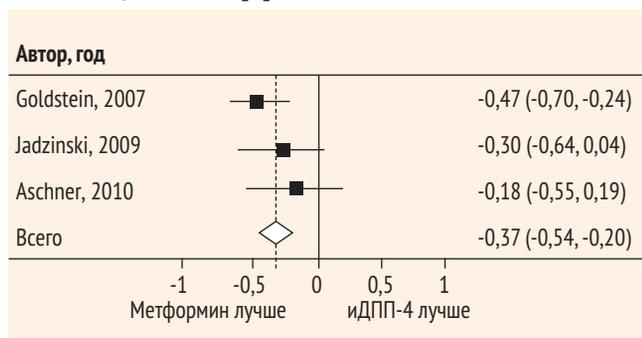


Рисунок 8. Сравнение эффективности метформина и ингибиторов ДПП-4 [9]



ставимую с эффективностью других классов пероральных сахароснижающих средств.

Действительно, метаанализ 11 исследований [7] показал, что сахароснижающая эффективность метформина, оцененная на основании изменения уровней HbA_{1c}, гликемии натощак и постприанальной гликемии, сопоставима с таковой у препаратов сульфонилмочевины (рис. 7). Раннее начало терапии метформином обеспечивает меньшую частоту неэффективности монотерапии [8].

В 2011 г. Bennett W.L. et al. [9] изучили обзор результатов других исследований, которые свидетельствуют о большей эффективности метформина по сравнению и ИДПП-4 (рис. 8).

Было выполнено двойное слепое рандомизированное исследование эффективности различных сахароснижающих препаратов, применяемых при СД2 (экзенатид, метформина, пиоглитазона и ситаглиптина). В течение 26 недель 248 пациентов с СД2 получали экзенатид, 246 – метформин, 163 – пиоглитазон, 163 – ситаглиптин. К концу исследования метформин и экзенатид продемонстрировали максимальное снижение уровня гликогемиoglobина наряду со снижением массы тела и отсутствием возрастающего риска гипогликемий [10].

Russel-Jones D. et al. (2012) выполнили двойное слепое рандомизированное исследование эффективности

различных сахароснижающих препаратов, применяемых при СД2 (экзенатид, метформина, пиоглитазона и ситаглиптина). В течение 26 недель 248 пациентов с СД2 получали экзенатид, 246 – метформин, 163 – пиоглитазон, 163 – ситаглиптин. В конце исследования метформин и экзенатид продемонстрировали максимальное снижение уровня гликогемиoglobина наряду со снижением массы тела и отсутствием возрастающего риска гипогликемий [11].

В ряде исследований (Hirst J.A. et al., 2012) получены неопровержимые данные о снижении уровня HbA_{1c} при добавлении метформина к терапии инсулином при СД 1-го, 2-го типов. Добавление метформина к терапии инсулином привело к дополнительному снижению HbA_{1c} на 0,60% по сравнению с монотерапией инсулином. Терапия метформином препятствует повышению веса, обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает суточную дозу инсулина и сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений. Отсюда напрашивается вывод о том, что терапия метформином при отсутствии противопоказаний должна быть продолжена всем пациентам, которым требуется инсулинотерапия [12].

Помимо антигипергликемического эффекта, метформин демонстрирует выраженный антиатерогенный эффект. Результаты метаанализа 41 исследования длительностью не менее 6 недель (рис. 9), предоставляющего данные об уровнях гликемии, липидов и/или артериального давления у пациентов, принимающих метформин, демонстрируют значительное снижение уровней HbA_{1c}, триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Уровень холестерина ЛПВП не изменялся. Метформин также не влиял на уровень систолического (среднее изменение -1,09 мм рт. ст. [95% CI от -3,01 до 0,82]) и диастолического артериального давления (среднее изменение -0,97 [95% CI от -2,15 до -0,21]).

При этом необходимо отметить более выраженное влияние метформина на уровень ЛПНП по сравнению с ИДПП-4 по результатам метаанализа [13].

Метформин улучшал периферический артериальный кровоток в перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 15 пациентов с заболеваниями периферических артерий, которые получали метформин или плацебо в течение 6 месяцев [14].

Рисунок 9. Уменьшение патологических изменений липидного спектра крови на фоне терапии метформином

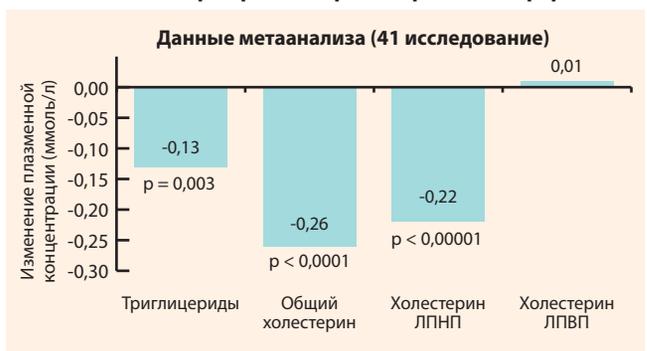


Рисунок 10. Улучшение периферического артериального кровотока при терапии метформинном [13]

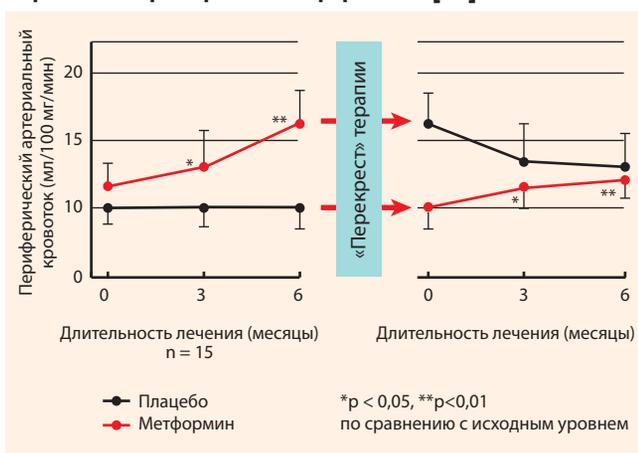
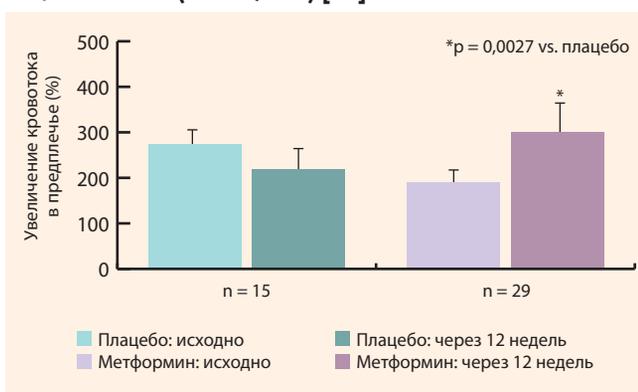


Рисунок 11. Кровоток в предплечье в ответ на инфузию ацетилхолина (30 мкг/мин) [14]



Периферический артериальный кровоток значимо увеличивался на фоне терапии метформинном, но не плацебо (рис. 10).

Исследование было плацебо-контролируемым, перекрестным и проводилось среди пациентов с заболеваниями периферических артерий. Данное исследование свидетельствует о положительном влиянии метформина на эндотелиальную функцию, страдающую при хронической гипергликемии. Эндотелиальная дисфункция является одним из наиболее ранних этапов развития макрососудистых осложнений сахарного диабета и тесно ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании эндотелиальной функции пациенты с СД, находившиеся на диетотерапии и не имевшие метаболического синдрома, получали метформин в течение 12 недель; наблюдалось увеличение кровотока в предплечье в ответ на инфузию ацетилхолина (эндотелий-зависимого вазодилататора) по сравнению с исходным уровнем, измеренным непосредственно перед инфузией (рис. 11).

Увеличение кровотока в предплечье в ответ на введение ацетилхолина значимо улучшилось в группе метформина, но не на фоне приема плацебо [15].

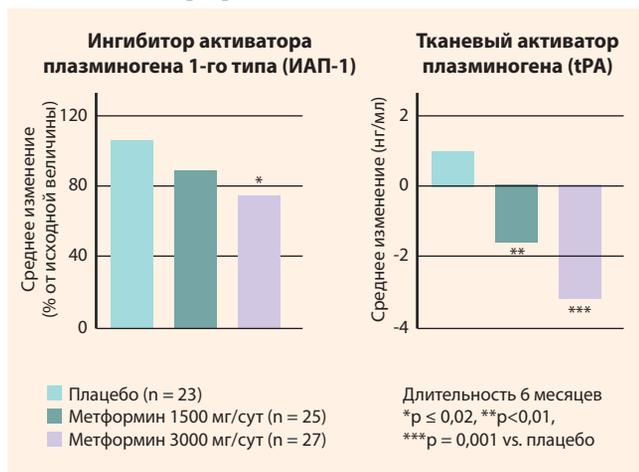
Таким образом, метформин улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с СД2, что отражает его потенциальный антиатерогенный эффект.

Следует отметить, что в рамках изучения антиатерогенных эффектов метформина было выполнено слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эндотелиальной функции у 30 женщин с СПКЯ на фоне 12 недель терапии метформинном [16]. Полученные результаты свидетельствуют о значимом снижении всех маркеров артериальной ригидности (bPWV, aPWV – скоростей распространения пульсовой волны в плечевой артерии и аорте, Alx – индекса аугментации; все $p < 0,001$) в изучаемой группе лиц. Эти изменения сопровождались снижением периферического и центрального (аортального) уровня систолического и диастолического артериального давления (все $p < 0,001$). Кроме того, на фоне терапии метформинном было выявлено улучшение как эндотелий-зависимого, так и эндотелий-независимого сосудистого ответа, что выражалось в усиленном снижении Alx после введения альбутерола ($p < 0,003$) и нитроглицерина ($p < 0,001$) соответственно.

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [17] оценивалось влияние метформина на эндотелиальную функцию и показатели гемостаза у пациентов с СД2 на инсулинотерапии. 171 пациенту дополнительно был назначен метформин, 182 пациенту – плацебо. Исследование продолжалось 16 недель. Результаты свидетельствуют о том, что терапия метформинном ассоциируется с улучшением эндотелиальной функции и состояния гемостаза, а именно с повышением экскреции альбумина, снижением плазматических концентраций фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1, тканевого активатора плазминогена, растворимого р-селектина и растворимой молекулы адгезии 1. Эти наблюдения не могли быть объяснены изменениями гликемии, массы тела и дозы инсулина. Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) является эндогенным ингибитором тканевого активатора плазминогена (tPA), который наряду с плазминогеном представляет собой ключевой компонент фибринолитической системы. В норме активности ИАП-1 и tPA находятся в равновесии. Повышенные уровни ИАП-1 отражают угнетение фибринолиза и повышенный риск развития окклюзионных атеротромботических событий. Измерение уровня ИАП-1 входило в программу 12-недельного рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования среди 27 пациентов с СД2 (рис. 12). На фоне терапии метформинном отмечалось значимое снижение уровней ИАП-1 по сравнению с плацебо [18].

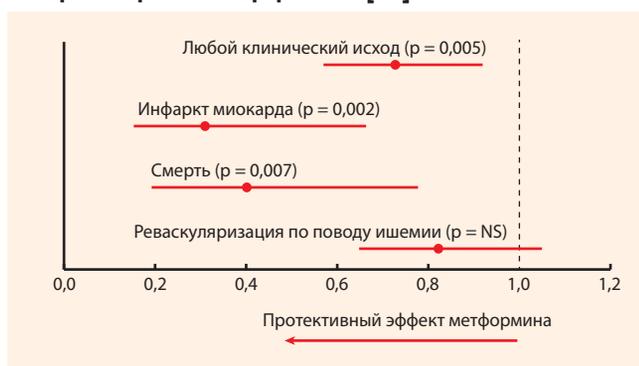
Как видно из рисунка 12, отмечалось улучшение циркулирующих уровней ИАП-1 и tPA-антигена параллельно с ожидаемым снижением HbA1c. Эти данные соответствуют улучшению фибринолиза и снижению риска развития тромбозомболических осложнений. Кроме того, в ходе экспериментов *in vitro* было показано, что метформин увеличивает время свертывания плазмы крови и уменьшает толщину волокон и размер пор в фибриновых сгустках [19].

Рисунок 12. Положительное влияние метформина на коагуляцию [18]



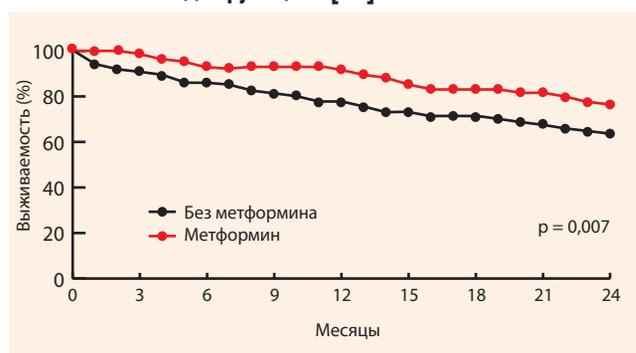
Интенсивный гликемический контроль на основе метформина в исследовании UKPDS значимо снижал частоту развития клинических исходов, в т. ч. ассоциированную с диабетом смерть и инфаркт миокарда, по сравнению с традиционной терапией, основанной на диете. Несмотря на то что пациенты, получавшие терапию препаратами сульфонилмочевины или инсулином, извлекли выгоду из гликемического контроля того же уровня, значимого снижения риска развития данных осложнений у этих пациентов не наблюдалось. Таким образом, положительные эффекты метформина выходят за рамки его антигипергликемического действия. Величина кардиопротективного эффекта метформина (в данном случае снижение риска развития инфаркта миокарда) сравнима с величиной снижения риска сердечно-сосудистых событий на фоне других терапевтических вмешательств, таких как гиполипидемические и антигипертензивные препараты. Большой интерес представляет исследование PRESTO (Prevention of REStenosis with Trilast and its Outcomes). Оно представляет из себя двойное слепое рандомизированное плацебо-контро-

Рисунок 13. Диабетическая подгруппа пациентов PRESTO: снижение частоты сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии метформином [19]



лируемое исследование применения препарата триласт после чрескожного вмешательства по поводу ишемии, в которое было включено 11484 пациента, из которых 25 исходно имели сахарный диабет [20]. Первичной конечной точкой являлось значимое сердечно-сосудистое событие, включающее смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризацию по поводу ишемии. Влияние метформина на исходы у пациентов с диабетом было проанализировано ретроспективно (метформин по сравнению с терапией, не влияющей на чувствительность к инсулину).

Рисунок 14. Влияние метформина на выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью с выраженной систолической дисфункцией [20]



Регрессионный логистический анализ исследования PRESTO показал, что применение метформина статистически значимо снижает риск летальных исходов и клинического прогрессирования ИБС по сравнению с пациентами с СД, не получавшими сенситайзеров инсулина, с поправками на возраст, пол, процент стеноза, триласт, использование статинов, бета-блокаторов, абциксимаба, блокаторов рецепторов ангиотензина, P450 2C9 ингибиторов, предшествующие чрескожные манипуляции, сопутствующие ИБС или заболевания периферических сосудов, тяжесть ИБС, курение, массу тела (рис. 13). Исследование позволяет исключить негативное воздействие метформина на сердечно-сосудистый риск и свидетельствует о потенциальном положительном воздействии в сравнении с другими препаратами, не влияющими на чувствительность к инсулину.

В исследовании [21] у пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью с выраженной систолической дисфункцией терапия метформином увеличивает выживаемость пациентов (рис. 14).

Похожие результаты получены у амбулаторных пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью, где терапия метформином также сопровождалась снижением смертности [22].

Большой интерес представляет применение метформина в программе профилактики сахарного диабета у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемией натощак (НГН), т. е. с преддиабетом (The Diabetes Prevention Program Research Group).

Рисунок 15. Снижение онкологической смертности: метформин в сравнении с диетой и без терапии (Bo S. et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, published online)



Было выполнено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование эффективности метформина у больных с НТГ и НГН [23]. Участники исследования были разделены на две группы – одна из них принимала метформин, другая – плацебо. Число участников составляло 3234 человека из 27 клиник США. Исследуемые были старше 25 лет, индекс массы тела составлял более 24 кг/м², также отмечалось повышение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе в ходе проведения орального глюкозотолерантного теста. Стартовая доза метформина составляла 850 мг/сут с последующим увеличением дозы до 850 мг дважды в сутки в течение месяца. Стандартные рекомендации по изменению образа жизни и письменные рекомендации по поводу здорового питания, нормального веса и физической активности предоставлялись участникам исследования ежегодно. Первая часть программы была рассчитана на 2 года, период наблюдения длился дополнительно еще 7–8 лет. Оценивалась динамика массы тела, окружность талии, а также приверженность к лечению. В группе метформина отмечалось статистически достоверное снижение массы тела и уменьшения окружности талии по сравнению с плацебо. Приверженность к лечению в группе метформина достоверно коррелировала со снижением веса. Стойкое снижение веса сохранялось как минимум в течение 10 лет.

СД2 ассоциирован с повышенным риском развития ряда онкологических заболеваний (рак печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстого кишечника, рак груди и мочевого пузыря). При СД2 наблюдается более низкая частота рака простаты. Для других типов риск не доказан [24]. Отмечено, что у 1353 больных СД2, прослеженных в среднем в течение 9,5 года, смертность от злокачественных новообразований (n = 122) на фоне приема метформина была достоверно ниже, чем в случае, когда данное средство не использовалось (ОР = 0,43, снижение риска на 57%), причем эффективность препарата в этом отношении была связана с его суточной дозой [25].

Метформин относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы (АМРК) – ключевого регулятора клеточного метаболизма. Отметим, что активация АМРК

ведет к угнетению клеточной пролиферации, и, кроме этого, имеет место влияние на гипергликемию, а также на инсулинорезистентность и, соответственно, снижение продукции инсулина [26].

Как видно из *рисунка 15*, онкологическая смертность на метформине была ниже аналогичного показателя у пациентов на диетотерапии или без лечения, что подтверждает целесообразность использования метформина в качестве препарата первой линии терапии СД2.

При 10-летнем наблюдении [27] применение метформина (n = 4085) привело к уменьшению риска развития всех новообразований на 37% (в равной степени опухолей легких, толстой кишки и молочной железы).

Следует отметить, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных СД2 также вызывает тревогу, т. к., по некоторым данным, достигает 43% [28]. По мнению В.Т. Ивашкина с соавт. (2010), в условиях инсулинорезистентности глюкоза перестает быть источником энергии (*рис. 16*) [29]. Это сопровождается активацией липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях: печени, сосудах, поджелудочной железе, мышцах (феномен липотоксичности).

Основные побочные эффекты метформина проявляются желудочно-кишечными расстройствами, наиболее часто – диареей. Это ведет к отмене препарата не более чем в 5% случаев. Однако эти побочные эффекты часто исчезают в течение нескольких месяцев после начала терапии. Начало лечения с назначения малых доз, постепенная титрация дозы, а также прием препарата во время

Рисунок 16. Метформин способствует улучшению гистологической картины при НАЖБП [29]

Параметры (0–4 балла)	Исходно (n = 26)	Через 48 недель терапии метформином (n = 26)	p-критерий
Наличие НАСГ	26 (100%)	18 (59%)	<0,01
Портальное воспаление	1,9 (1,1)	1,6 (1,0)	0,23
Паренхиматозное воспаление	3,5 (0,8)	2,9 (1,1)	0,03
Повреждение клеток	2,1 (0,5)	1,0 (0,5)	<0,001
Гиалиноз	2,3 (1,6)	1,6 (1,4)	0,07
Стеатоз	2,6 (1,1)	2,0 (1,2)	0,06
Фиброз	1,7 (1,1)	1,5 (1,0)	0,43
Активность НАСГ (0–12 баллов)	8,2 (1,%)	5,9 (2,2)	<0,001
Активность НАСГ: сумма баллов паренхимального воспаления (0–4), повреждения клеток (0–4) и стеатоза (0–4)			

еды – вот меры, позволяющие минимизировать желудочно-кишечные побочные эффекты метформина. Если данных мероприятий оказывается недостаточно, хороший эффект может дать снижение дозы препарата или перевод на пролонгированную форму. Лактат-ацидозы на фоне метформина – крайне редкий побочный эффект, обусловленный аккумуляцией метформина при несоблюдении противопоказаний. Противопоказания к назначению метформина:

- почечная недостаточность или риск нарушения функции почек, (СКФ <45 мл/мин);
- любое заболевание, ассоциированное с гипоксией (СН III и IV ф.к., или дыхательная дисфункция);
- нарушение функции печени, алкогольная интоксикация, злоупотребление алкоголем;
- наличие лактат-ацидоза в анамнезе;

- одновременное назначение ранитидина или других конкурентов по почечному клиренсу;
- назначение йод-содержащих контрастных препаратов.

Начинать терапию следует с небольшой дозы метформина (500 мг) 1–2 раза в день с едой (за завтраком и/или на ужин) или 850 мг 1 раз в день. Через 5–7 дней при отсутствии ЖКТ-побочных эффектов – увеличение дозы до 850 мг 1 раз в день или 500 мг 2 раза в день (перед завтраком и/или ужином). Максимально эффективная доза может достигать 1000 мг 2 раза в день, однако обычно составляет 850 мг 2 раза в день (перед завтраком и ужином). Незначительно большая эффективность препарата отмечается при дозах до 2500 мг/сут.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atlas: www.idf.org/diabetesatlas.org IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015 online version of IDF.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8, 2017: 31-33./ Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards for specialized medical care in diabetes mellitus. Issue 8, 2017: 31-33.
3. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin. An Update. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 25–33.
4. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*, 2003 Sep, 29(4 pt 2): 6S28-35.
5. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*, 1997 Dec, 103(6): 491-497.
6. De Fronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991 Dec, 73(6): 1294-1301.
7. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: A meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*, 1995, 11(Suppl 1): 57–62.
8. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*, 2010 Mar, 33(3): 501-506. doi: 10.2337/dc09-1749.
9. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*, 2011 May 3, 154(9): 602-613. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336.
10. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld, M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4). A 26-week double-blind study. *Diabetes Care*, 2012, 35: 252–258.
11. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glyemic control. *Diabetes Care*, 2012, 35: 446–454.
12. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. 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.
13. Sirtori CR, Franceschini G, Gianfranceschi G, Sirtori M, Montanari G, Bosio E. Metformin improves peripheral vascular flow in non-hyperlipidemic patients with arterial disease. *J Cardiovascular Pharmacology*, 1984, 6: 914-923.
14. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1344–1350.
15. Agarwal N, Rice, SP, Bolusani H, Luzzo SD, Dunseath G, Ludgate M, Rees DA. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 February, 95(2): 722–730.
16. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Teerlink T, Scheffer PG, Schalkwijk CG, Donker AJ, Stehouwer CD. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, 2005, 257: 100–109.
17. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*, 1996 Jan, 19(1): 64-66.
18. Standeven KF, Ariens RA, Whitaker P, Ashcroft AE, John WW, Peter JG. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, F XIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes*, 2002, 51: 189–197.
19. Kao J, Tobis J, Mc Clelland RL, Heaton MR, Davis BR, Holmes DR, Currier JW. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1547–50.
20. Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail*, 2010, 16: 200–206.
21. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011 Jan 1, 4(1): 53–58.
22. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 731-737.
23. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1674-1685.
24. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33: 322–326.
25. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*, 2012 Mar, 122(6): 253-270.
26. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1620-1625.
27. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011, 34: 1139–1144.
28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГГК)*, 2010, 206(1): 4-13./ Ivashkin VT, Maevskaya MV. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii (RIGGK)*, 2010, 206(1): 4-13.
29. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009 Jan, 29(2): 172-182.