

Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших медикаментозную сахароснижающую терапию

А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.В. Триголосова, Р.С. Тишенина

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского

Введение

В настоящее время метформин признан препаратом выбора для лечения больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации метформин предложен в качестве первого сахароснижающего препарата при неэффективности диеты и режима физической активности [4]. В 2006 г. был опубликован консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, согласно которому при установлении диагноза СД 2 метформин назначается одновременно с изменением образа жизни больного [5]. Антигипергликемическое действие метформина в основном обусловлено подавлением гиперпродукции глюкозы печенью, а также некоторым снижением периферической инсулинорезистентности [6]. В предложенном нами новом методе анализа результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) удается определить скорость элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и показателя продукции глюкозы печенью (Н-индекс), что было использовано в работе для оценки влияния метформина на продукцию глюкозы печенью и скорость утилизации глюкозы из крови [2, 3, 9, 11, 12].

Действие метформина не ограничивается влиянием на углеводный обмен. В ряде работ доказано положительное действие метформина на жировой обмен и на лептинорезистентность [20, 23]. Лептин – белок, секретируемый адипоцитами, рецепторы к которому обнаружены в центральной нервной системе, поджелудочной железе, костной и многих других тканях. Основной функцией лептина является снижение аппетита посредством воздействия на нейропептид Y, секретируемый гипоталамусом, который является мощным стимулятором пищевой активности, вызывающим чувство голода. При ожирении секреция лептина увеличивается. Однако лептин не может в полной мере реализовать свою физиологическую функцию, так как при увеличении массы тела развивается лептинорезистентность, и дальнейшее увеличение его секреции не приводит к усилению эффектов лептина, которые заключаются в уменьшении липотоксичности и инсулинорезистентности [15]. Лептин препятствует накоплению липидов в периферических тканях, т.е. является антистеатогенным гормоном, за счет окисления свободных жирных кислот (СЖК), в избыточном количестве поступающих в клетки при ожирении [11]. В условиях лептинорезистентности, окисления СЖК не происходит, в результате их метаболизм идет по анаэробному пути, вследствие чего образуются неокисленные метаболиты, в том числе триглицериды (ТГ), которые и приводят к развитию липотоксичности, а как следствие – инсулинорезистентности (ИР) [10, 11]. Секреция лептина и инсулина тесно взаимосвязаны. Инсулин стимулирует секрецию лептина, а лептин, в свою очередь, снижает секрецию инсулина. Снижение уровня лептина в ходе лечения может свидетельствовать о снижении лептинорезистентности и, следовательно, липотоксичности. По данным последних исследований метформин снижает секрецию лептина, стимулируя р44/р42 митоген-активируемый белок на уровне адипоцита [23].

Целью данной работы было оценить влияние терапии метформином на углеводный и липидный обмен, оценив изменение параметров кинетики глюкозы в ходе ВТТГ и

динамику уровня лептина у больных СД2, ранее не получавших медикаментозную сахароснижающую терапию.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. В исследовании приняли участие 34 больных СД 2. Диагноз СД 2 был установлен на основании наличия в анамнезе повышения глюкозы плазмы натощак (ГПН): $\geq 7,0$ ммоль/л не менее, чем в двух повторных исследованиях. Если ГПН была в пределах 6,1–6,9 ммоль/л, то больному назначался пероральный тест толерантности к глюкозе. При уровне гликемии в венозной плазме через 2 часа после нагрузки глюкозой более 11,1 ммоль/л диагностировали сахарный диабет. Глюкоза плазмы крови исследовалась на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария–Германия).

В исследование не включались больные, имеющие хроническую почечную недостаточность, повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2 раза, принимавшие глюкокортикоиды менее чем за 3 месяца до включения, а также имеющие другие противопоказания к применению глюкофажа, отраженные в аннотации к его применению. Период наблюдения составлял 6 месяцев. Всего было запланировано и проведено 5 визитов (исходно, через 1 неделю, через 2 недели, через 12 недель, через 24 недели). Каждый визит включал физикальное обследование, кроме того на 1, 4 и 5 визитах проводились измерения роста, массы тела, объема талии (ОТ) и объема бедер (ОБ).

Больные были распределены на две группы методом простой рандомизации: 17 больных были назначены диета 9 и глюкофаж, второй группе – только диета 9 (группа контроля). Характеристика групп представлена в табл. 1. Начальная доза глюкофажа составила 850 мг (1 таблетка во время ужина). Титрация дозы препарата проводилась 1 раз в неделю во время 2 и 3 визитов по результатам измерения глюкозы цельной капиллярной крови натощак, измеренной на глюкометре Ассис Чес. При уровне глюкозы крови до 5,6 ммоль/л доза глюкофажа не менялась, а при уровне гликемии более 5,6 ммоль/л,

Таблица 1

Исходная характеристика групп лечения			
Показатель	Глюкофаж	Диета	p
Число	17	17	
Мужчины/женщины,	3/14	3/14	
Средний возраст, лет	54,0±9,1	56,2±9,5	p>0,05
Возраст ≤ 60/ > 60 лет	11/6	10/7	
ИМТ, кг/м ²	33,4±7,3	31,9±4,6	p>0,05
Масса тела, кг	93,9±28,8	86,1±17,9	p>0,05
ИМТ <30 / ≥30 кг/м ²	6/11	5/12	
ОТ/ОБ	0,92±0,05	0,92±0,07	p>0,05
HbA _{1c} , %	7,4±0,9	6,9±1,3	p>0,05
ГПН, ммоль/л	8,8±2,8	7,8±1,9	p>0,05
ОХ, ммоль/л	6,0±0,9	6,1±1,4	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,8±1,2	4,1±1,3	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,3	1,2±0,2	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,3±0,9	2,3±0,9	p>0,05
Лептин, нг/мл	23,9±20,1	24,0±16,0	p>0,05
НОМА-ИР	4,5±3,1	3,9±2,4	p>0,05

доза препарата увеличивалась на 850 мг вплоть до максимальной дозы 2550 мг/сутки. При необходимости увеличения дозы глюкофажа, вторая таблетка назначалась во время обеда, третья таблетка – во время ужина.

Эффективность терапии оценивалась по динамике уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), ГПН, гликемической кривой во время ВТТГ, уровня С-пептида, показателей липидного обмена (уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)).

Уровень HbA_{1c} определялся исходно, через 12 и 24 недели лечения. Анализ HbA_{1c} проводился методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на анализаторе гликозилированного гемоглобина DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды).

Исходно и через 24 недели лечения проводили ВТТГ следующим образом: внутривенно болюсно вводился раствор 40% глюкозы (из расчета 0,75 г глюкозы на кг массы тела) с последующим забором крови для определения уровней глюкозы. Схема забора крови: –20, –10, 0 (точка введения глюкозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180 минута. В каждой точке определялась глюкоза в условиях биохимической лаборатории МОНИКИ. В последующем производился математический анализ результатов с определением показателя скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и показателя продукции глюкозы печенью (Н-индекс) [9]. Данный математический анализ производился с помощью специально разработанной компьютерной программы, доступной в сети Интернет [22]. Установлено, что Н-индекс и к-индекс, рассматриваемые по отдельности, лишь частично отражают метаболические процессы, поэтому целесообразно рассматривать двумерный параметр кинетики глюкозы $P(H, k)$. Количественным показателем степени тяжести метаболических нарушений в данном случае может быть критерий pN , т. е. расстояние от точки P до кривой $H(k)$, разделяющей лиц с нарушениями углеводного обмена и здоровых (рис. 1). Доказано, что критерий pN коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак, при условии, когда точка P находится выше кривой $H(k)$ [9]. В этом случае, приближение точки $P(H, k)$ к кривой $H(k)$ свидетельствует об улучшении метаболических процессов, а нахождение точки P в области под кривой $H(k)$ характеризует норму.

Во время ВТТГ также определялись С-пептид и инсулин натощак через 70 и 120 минут; уровень лептина в плазме натощак и через 120 мин после в/в введения 40% раствора глюкозы.

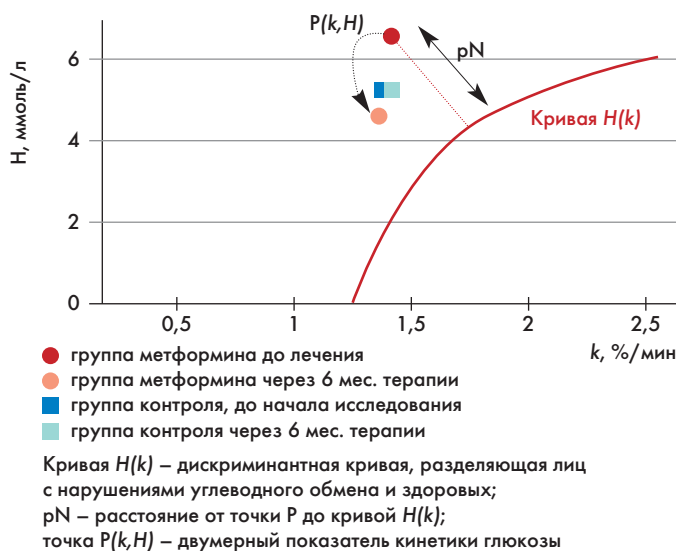


Рис. 1. Динамика продукции глюкозы печенью (Н) и скорости элиминации глюкозы из крови (к) у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения глюкофажем и в группе контроля

Инсулин и С-пептид определялись РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия). Определение производилось натощак и на 2, 70 и 120 минутах ВТТГ.

Лептин измерялся методом планшетного двухслойного иммуоферментного анализа (сэндвич-ИФА), с помощью тест-системы производства фирмы DRG Instruments GmbH (Германия). Нормальные значения лептина в сыворотке крови 1,1–28 нг/мл.

Уровни общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой плотности, триглицеридов определялись на биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария–Германия) натощак.

Кроме определения уровня липидов во время проведения ВТТГ, липидограмма проводилась на 12 неделе натощак.

Индекс НОМА рассчитывался в начале обследования и через 6 месяцев по формуле:

$$\text{НОМА} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$$

Оценка переносимости и безопасности препарата проводилась на протяжении всего исследования, на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений и побочных реакций (наличие диспепсических явлений, аллергических, гипогликемических реакций).

Динамика ряда показателей была изучена в подгруппах: старше и младше 60 лет, с ИМТ более и менее 30 кг/м².

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 11.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде средних значений (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), а также целых значений (n) и процента (%). Для оценки изменений парных показателей применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения непарных показателей использовался Манн–Уитни тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости). Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил $55,2 \pm 9,4$ лет (от 31 до 71 года).

Группы исходно были сопоставимы по возрасту, полу, длительности диабета, ИМТ, уровню гликемии натощак и гликированного гемоглобина, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, лептина (табл. 1).

Уровень HbA_{1c} через 3 месяца снизился в группе лечения глюкофажем на 1,2% ($p < 0,01$), в группе контроля – на 1% ($p < 0,01$). Причем к 6 месяцу лечения достоверное снижение HbA_{1c} наблюдалось лишь в группе лечения глюкофажем, где оно составило 0,8% по сравнению с исходным ($p < 0,01$). Достоверной разницы в динамике HbA_{1c} между группами через 3 и через 6 месяцев получено не было, возможно из-за небольшого объема выборки. Уровень ГПН достоверно снизился в обеих группах как через 3, так и через 6 месяцев наблюдения, в группе глюкофажа – на 20% ($p < 0,005$), в группе контроля – на 14% ($p < 0,005$); достоверной разницы между группами не было (табл. 2).

При анализе эффективности терапии в зависимости от возраста выявлено, что у больных старше 60 лет к концу исследования в группе контроля отмечалось повышение уровня HbA_{1c} на 0,5% ($p < 0,05$). В то время как на фоне лечения глюкофажем в этой возрастной подгруппе произошло достоверное снижение HbA_{1c} ($p < 0,05$). В группе моложе 60 лет снижение HbA_{1c} произошло в обеих группах наблюдения. ГПН достоверно снизилась на фоне лечения глюкофажем как у больных до 60 лет, так и после ($p < 0,05$). В группе контроля ГПН достоверно снизилась только у больных моложе 60 лет. Достоверной разницы между группами по данному

Таблица 2

Динамика основных показателей в ходе исследования						
Показатель	Группа лечения	Исходно	12 недель	p	24 недели	p
HbA _{1c} , %	Глюкофаж	7,4±0,9	6,2±0,5**	0,1	6,6±0,7**	0,9
	Диета	6,9±1,3	5,9±0,6*		6,5±0,8^	
ГПН, моль/л	Глюкофаж	8,8±2,8	6,7±1,2**	0,9	6,2±0,5**	0,6
	Диета	7,8±1,9	6,8±1,2*		6,4±0,6**	
ИМТ, кг/м ²	Глюкофаж	33,4±7,3	32,5±6,6	0,4	32,4±5,8*	0,4
	Диета	31,9±4,6	31,0±4,4		30,9±4,3*	
Масса тела, кг	Глюкофаж	93,9±28,8	90,3±27,0**	0,7	89,3±24,7**	0,8
	Диета	86,1±17,9	84,7±16,4^		84,6±16,4^	
ОТ/ОБ	Глюкофаж	0,92±0,5	0,93±0,06^	0,9	0,93±0,06^	0,9
	Диета	0,92±0,70	0,93±0,05^		0,92±0,05^	
ОХ, ммоль/л	Глюкофаж	6,0±0,9	5,3±1,0**	0,6	5,5±0,7*	0,6
	Диета	6,1±1,4	5,4±1,1*		5,6±0,9*	
ЛПНП, ммоль/л	Глюкофаж	3,8±1,2	3,5±0,9^	0,8	3,6±0,8^	0,9
	Диета	4,1±1,3	3,6±1,1^		3,6±0,9^	
ЛПВП, ммоль/л	Глюкофаж	1,04±0,3	1,1±0,2^	0,7	1,1±0,2^	0,2
	Диета	1,1±0,2	1,2±0,3^		1,1±0,2^	
ТГ, ммоль/л	Глюкофаж	2,3±0,9	1,7±0,7*	0,4	1,9±0,5*	0,2
	Диета	2,3±0,9	1,9±0,9^		2,2±0,8^	
Лептин, натошак нг/мл	Глюкофаж	23,9±20,1	18,0±13,4*	0,4	16,8±12,1*	0,5
	Диета	24,0±16,0	22,5±16,5		20,6±17,2	
Лептин, после нагрузки нг/мл	Глюкофаж	21,7±20,9	–	–	14,9±9,3	–
	Диета	20,7±13,3	–		17,0±12,9	
НОМА-ИР	Глюкофаж	4,5±3,1	–	–	3,3±3,5*	0,08
	Диета	3,9±2,4	–		4,5±3,4^	

*p≤0,05; **p≤0,005; ^в динамике между группами.

показателю через 3 и через 6 месяцев не выявлено. Это свидетельствует о слабом потенциале монотерапии диетой у старшей возрастной группы и необходимости назначения глюкофажа с момента установления диагноза диабета. Собственно, как это рекомендуется в консенсусе [2].

В подгруппе больных с ИМТ более 30 кг/м² достоверное снижение уровня HbA_{1c} произошло на фоне лечения глюкофажем (p<0,005), в группе контроля данный показатель не изменился. У больных с ИМТ менее 30 кг/м² на фоне лечения глюкофажем, снижение уровня HbA_{1c} за 6 месяцев составило 1,1%, а у больных в группе контроля лишь 0,7%, однако достоверной разницы между группами лечения не было. Эти результаты могут свидетельствовать о хорошем терапевтическом эффекте глюкофажа по сравнению с группой контроля, особенно у лиц с ожирением.

По результатам ВТТГ была проведена оценка влияния глюкофажа на продукцию глюкозы печенью (Н-индекс, ммоль/л), изменение скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс, %/мин) и на степень нарушения углеводного обмена (pN-критерий) [2, 5]. На фоне лечения глюкофажем продукция глюкозы печенью (среднее значение параметра Н) снизилась с 6,4±3,0 до 4,5±1,6 (p<0,05), что подтверждает известное специфическое влияние глюкофажа на углеводный баланс. При этом скорость элиминации глюкозы из крови, оцениваемая по параметру к, несколько увеличилась с 1,3±0,5 до 1,4±0,4 (p=0,6). Это свидетельствует о несомненном положительном влиянии глюкофажа на дисбаланс углеводного обмена при СД 2 – повышение чувствительности печени к инсулину (и, соответственно, снижение продукции глюкозы печенью) и повышение чувствительности периферических инсулинозависимых тканей к инсулину (и, соответственно, повышение скорости элиминации глюкозы из крови). В группе контроля дисбаланс углеводного обмена фактически не изменился: некоторое снижение параметра Н с 5,3±2,7 до 4,9±1,3 было статистически недостоверно (p=0,6), а элиминации глюкозы из крови незначительно снизилась через 6 месяцев по сравнению с исходной (1,4±0,4 и 1,3±0,3 соответственно) (табл. 3).

Показатель степени тяжести метаболических нарушений (pN-критерий) уменьшился на 66% (с 0,47±0,9 до 0,16±0,26,

p=0,2) на фоне лечения глюкофажем и на 41% – на фоне диетотерапии (с 0,22±0,5 до 0,13±0,21, p=0,9) (рис. 1).

Средний уровень лептина исходно у больных обеих групп был в пределах нормальных значений, несмотря на то, что средний ИМТ был более 30 кг/м² (см. табл. 2). Вместе с тем у 47% больных лептин был выше нормальных значений. И с учетом того, что наблюдалась положительная корреляция между лептином и ИМТ ((r=0,6, p<0,001) можно сделать общеизвестный вывод о прямой зависимости уровня лептина от массы тела. Итак, повышение массы тела сопровождается ростом уровня лептина, хотя и не всегда при избыточной массе тела он превышает нормальные значения.

Уровень лептина натошак у мужчин в среднем составил 14,5±13,9 нг/мл и был достоверно ниже, чем у женщин – 26,01±18,2 нг/мл (p<0,05), что совпадает с данными других исследований [13].

На фоне лечения глюкофажем снизились уровни лептина натошак как через 3 месяца наблюдения (p<0,03), так и через 6 месяцев (p<0,01). В группе контроля отмечалось некоторое увеличение данного параметра, однако изменения были статистически недостоверны. Причем на фоне приема глюкофажа уровень лептина натошак достоверно снизился и у тех больных, у которых масса тела не понизилась в ходе исследования (с 34,23±13,9 до 20,7±11,1 нг/мл). Это свидетельствует о том, что глюкофаж снижает уровень лептина независимо от изменения массы тела.

У больных, имевших нормальные показатели лептина натошак (менее 27,6 нг/мл) отмечено выраженное снижение гиперпродукции глюкозы печенью (Н-критерия) на фоне лечения глюкофажем. В этой группе имела положительная корреляция снижения уровня лептина и снижения Н-критерия. У лиц с исходно повышенным уровнем лептина натошак также отмечено снижение гиперпродукции глюкозы печенью на фоне лечения глюкофажем, однако оно не было достоверно, возможно из-за небольшого объема выборки.

В возрастной группе моложе 60 лет на фоне лечения глюкофажем через 3 и через 6 месяцев отмечалось достоверно значимое снижение уровня лептина натошак. На фоне диетотерапии достоверно значимых изменений данного показателя в данной возрастной группе не отмечено. В группе больных старше

Таблица 3

Динамика параметров К, Н и рН при внутривенном глюкозотолерантном тесте, исходно и через 6 месяцев наблюдения												
Группа	К			р ^Δ	Н			р ^Δ	рН			р
	исходно	6 мес.	р*		исходно	6 мес.	р*		исходно	6 мес.	р*	
Глюкофаж	1,40±0,5	1,38±0,4	0,6	0,9	6,4±3,0	4,5±1,6	0,04	0,5	0,47±0,9	0,16±0,26	0,2	0,9
Диета	1,36±0,3	1,4±0,3	0,8		5,3±2,7	4,9±1	0,6		0,22±0,5	0,13±0,21	0,9	

* в динамике в пределах одной группы; ^Δр в динамике между группами.

60 лет уровень лептина плазмы натощак на фоне лечения глюкофажем снизился за первые 3 месяца на 38%, через 6 месяцев – на 45 % ($p<0,05$), а на фоне диетотерапии отмечалось незначительное снижение уровня лептина, однако достоверной значимости данных изменений получено не было. Следовательно, в отличие от группы контроля в группе лечения глюкофажем уровень лептина снижался во всех возрастных группах.

Также имеется положительная корреляция уровня лептина натощак и индекса НОМА, то есть одновременно с лептинорезистентностью увеличивается инсулинорезистентность. На фоне лечения отмечено снижение индекса НОМА в группе больных, получающих лечение глюкофажем на 16% (с $4,5\pm3,1$ до $3,3\pm3,5$), в группе больных на диетотерапии данный показатель увеличился на 12 % (с $3,9\pm2,4$ до $4,5\pm3,4$).

Снижение массы тела в группе пациентов, получавших глюкофаж через 3 месяца составляло в среднем 4%, а через 6 месяцев – 5% от исходной, данные изменения имели высокую степень достоверности ($p<0,005$). В группе контроля масса тела снизилась на 1,5% за первые 3 месяца наблюдения и далее не менялась.

В группе лечения глюкофажем отмечено достоверное снижение уровня ОХ через 6 месяцев на 12% ($p=0,002$). Однако достоверной разницы по сравнению с группой контроля получено не было, в которой ОХ снизился на 7% через 6 месяцев, по сравнению с исходным ($p<0,05$). Уровень ТГ достоверно снизился лишь в группе глюкофажа: на 26% – через 3 месяца ($p<0,05$), на 17% – через 6 месяцев ($p=0,07$). В группе контроля изменения данного показателя составляли 17% через 3 месяца и 4% через 6 месяцев и были недостоверны.

У больных в возрасте до 60 лет на фоне лечения глюкофажем ОХ снизился на 15% и ТГ снизились на 30% только за первые 3 месяца лечения. К концу периода наблюдения эти показате-

тели продолжали снижаться. В группе больных старше 60 лет достоверно значимого снижения уровня ОХ и ТГ на фоне лечения глюкофажем не отмечено. Возможно это свидетельствует о более выраженном положительном влиянии глюкофажа на липидный обмен у больных в возрасте до 60 лет. В группе контроля, независимо от возраста, достоверно значимого снижения ОХ и ТГ не отмечено.

Некоторое снижение ЛПНП отмечено в обеих группах наблюдения, однако изменения статистически недостоверны. Уровень ЛПВП в динамике не изменился.

Таким образом, у больных СД 2 в группе лечения глюкофажем произошло улучшение метаболических показателей в отличие от группы, получавшей только диету.

Выводы

1. По результатам внутривенного теста толерантности к глюкозе глюкофаж уменьшает дисбаланс углеводного обмена: снижается гиперпродукция глюкозы печенью на 30%, умеренно повышается чувствительность к инсулину инсулин-зависимых тканей (увеличивается коэффициент элиминации глюкозы из крови) и снижается выраженность нарушений углеводного обмена в целом (уменьшение рН-критерия).

2. Терапия глюкофажем больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа более эффективна в плане снижения гликемии натощак и HbA_{1c} по сравнению с лечением только диетой, особенно в возрастной группе старше 60 лет.

3. Глюкофаж способствует снижению лептинорезистентности, что подтверждается достоверным снижением уровня лептина на фоне лечения глюкофажем, причем глюкофаж снижает уровень лептина независимо от снижения массы тела.

Литература

1. Старостина Е.Г., Древал А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. // – Москва: Мед. практика, 2000.
2. Древал А.В. Идентификация параметров одночастевых моделей внутривенного теста толерантности к глюкозе (обзор литературы). // Лабораторное дело, 1 : 3–8, 1988.
3. Древал А.В. Двумерный параметр кинетики глюкозы в диагностике сахарного диабета. // Лабораторное дело, 4: 47–54. 1988
4. Global Guideline for Type 2 Diabetes, International Diabetes Federation, , p 35–36, 2005.
5. Nathan DM, Nathan DM, Buse JB, Davidson MB 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. // Diabetologia; 49: 1711–1721, 2006.
6. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: An Update // Ann Intern Med; 137: 25–33, 2002.
7. Klip A., Leiter L.A Cellular mechanism of action of metformin // Diabetes Care; 13 (6): 696–704, 1990.
8. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. // Diabetes Care; 22:33–37, 1999.
9. Dreval A.V., Ametov A.S. Impaired glucose balance and subtypes of diabetes mellitus revealed in intravenous glucose tolerance test. // Diabetes Research and Clinical Practice 78: 68–75, 2007.
10. Unger R. Lipotoxic Diseases. // Annu Rev Med; 53: 319–36, 2002
11. Bergman R. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? // Diabetologia; 43: 946–953, 2000.
12. Dreval A.V. An indirect estimation of hepatic glucose production in IVGTT: simple and reliable calculation of glucose kinetics parameters. Diabetes and Metabolism, 18th International Diabetes Federation Congress, Paris 24–29, Abstract 1934, 2003.
13. Dreval A.V. Seven subtypes of diabetes mellitus revealed in IVGTT. // Abstract # P1-14, 74. Abstract book, European Congress of Endocrinology, Goteborg, Sweden, 2005.
14. Ostlund R.E. Jr., Wang J.W., Klein S., Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. // J Clin Endocrinol Metab; 81: 3909–13, 1996.
15. Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M., Boyko E.J., Porte D. Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. // Nat Med; 2:589–93, 1996.
16. Haffner S.M., Mykkanen L., Rainwater D.L. et al. Is leptin concentration associated with insulin resistance syndrome in nondiabetic men? // Obes. Res. 7:164–169, 1999.
17. Takanashi S., Funahashi T., Shimomura I. et al. Plasma leptin levels and body fat.- distribution. // Horm. Metab. Res. 28: 751–752, 1996.
18. Anderwald C, Muller G, Koca G, Fuernsinn C, WauldhaEusl W, Roden M. Short-term leptin-dependent inhibition of hepatic gluconeogenesis is mediated by insulin receptorsubstrate-2. // Mol Endocrinol; 16: 1612–1628, 2002.
19. Ceddia RB, Lopes G, Souza HM, et al. Acute effects of leptin on glucose etabolism of in situ rat perfused livers and isolated hepatocytes. // Int J Obes; 23: 1207–212, 1999.
20. Toyoshima Y, Gavrilova O, Yakar S, et al. Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. // Endocrinology 146: 4024–4035, 2005.
21. Yong-Woon Kim1, Jong-Yeon Kim1, Yong-Hoon Park2, et al. Metformin restores leptin sensitivity in high-Fat–Fed obese Rats with leptin resistance // Diabetes 55: 716–724, 2006.
22. Адрес в сети интернет: www.diabet.ru/ivgtt/ivgtt_en.htm
23. Klein J, Westphal S, Kraus D, Meier B, Perwitz N, Ott V, Fasshauer M and Klein H. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes Journal of Endocrinology 183: 299–307, 2004.