

Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена

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

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
(директор — член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)

Цель. Исследовать эффективность терапии пролонгированной формой метформина (Багомета 850), а также влияние метформина на течение метаболических процессов и динамику уровня лептина с применением нового метода оценки параметров кинетики глюкозы в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ) у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО).

Материалы и методы. Обследовано 16 лиц с РНУО. Возраст обследуемых составил $55,1 \pm 8,2$ лет. Больные были рандомизированы на две группы: группу лечения, получающую багомет (метформин 1700 мг и диетотерапия) и группу контроля (только диетотерапия). Эффективность терапии оценивалась через 24 недели лечения по динамике уровня HbA_{1c} , уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровня показателей липидов плазмы, а также лептина плазмы. Исходно и через 24 недели лечения проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), для диагностики формы РНУО — ВГТТ, в котором исследовалась продукция глюкозы печенью (Н-индекс) и элиминация глюкозы (к-индекс).

Результаты. В группе лечения багометом сахарный диабет 2 типа (СД2) развился у 12,5%, нормализация гликемии через 6 месяцев наблюдения отмечена у 37,5%; в группе контроля СД2 развился у 12,5%, нормализация гликемии — у 12,5%. На фоне лечения багометом обнаружено более выраженное снижение уровня HbA_{1c} с 6,4 до 5,9% ($p < 0,05$), индекса НОМА-ИР а также продукции глюкозы печенью (ПГП) — с $4,6 \pm 1,3$ до $3,0 \pm 1,7$ ммоль/л по сравнению с группой контроля, в которой произошло увеличение HbA_{1c} , ПГП и незначительное снижение НОМА-ИР. В группе лечения отмечено снижение уровней ЛПНП и ТГ ($p < 0,05$). Не было отмечено изменение уровня лептина на фоне терапии багометом.

Заключение. Терапия багометом в течение 6 месяцев приводит к нормализации углеводного обмена у 37,5% лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, что больше, чем в группе контроля (12,5%).

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, метформин, лептин, ВГТТ

Metformin effects to carbohydrate and lipids metabolism in impaired glucose tolerance patients.

Dreval A.V., Misnikova I.V., Trigolossova I.V., Tishenina R.S.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Aim of this study was to investigate the effect metformin to carbohydrate, lipids metabolism and leptin level in impaired glucose tolerance (IGT) patients.

Methods. 16 patients with IGT were studied. Age of participant was 55.1 ± 8.2 yrs. All patients was divide into two groups: treatment group (bagomet 1700 a day and diet) and control group (only diet). Effect of therapy was access in HbA_{1c} , fasting glucose (FG), HOMA, lipids, liver glucose production (LGP) and leptin, which investigate in intravenous glucose tolerance test (IVGTT).

Results. Normalization of carbohydrate metabolism was discover in 37.5% in treatment group and in 12.5% in control group. HbA_{1c} was decrease from 6.4 to 5.9 % ($p < 0.05$), LGP was decrease from 4.6 ± 1.3 mmol/l to 3.0 ± 1.7 mmol/l and HOMA also was decrease in treatment group. We found out significant decrease low-density lipoprotein and triglyceride levels in treatment group. We didn't find a change leptin level in treatment group.

Conclusion. The therapy of bagomet leads to normalization of carbohydrate metabolism in 37.5% persons with IGT.

Key words: impaired glucose tolerance, metformin, leptin, IVGTT

Ранние нарушения углеводного обмена являются серьезным фактором риска возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2), а также увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. Проведение профилактических мероприятий среди лиц с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО) — нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемией натощак (НГН) должно быть неотъемлемой частью современной стратегии по предупреждению эпидемии СД2. Многочисленные исследования последних лет убедительно доказали, что модификация образа жизни (диета и режим физической активности) могут существенно снизить риск возникновения СД2 [1, 2]. Однако изменение образа жизни пациентов, участвовавших в исследованиях, во многом достигалось благодаря длительной работе с ними диетологов и специалистов по лечебной физкультуре. В реальной рутинной практике такая организация лечебного процесса возможна далеко не всегда. Кроме того, многие пациенты не могут или не готовы поменять привычный образ жизни. Ряд многолетних клинических исследований доказал эффективность медикаментозной профилактики СД2. Так, результаты исследования [3] продемонстрировали, что назначение метформина по сравне-

нию с группой контроля в дозе 1700 мг/сут достоверно снижает риск СД2 на 31% у лиц с НТГ [3]. Особенно эффективна терапия метформином оказалась у лиц с ожирением, мужского пола, более молодого возраста и с более высокими показателями гликемии натощак. В 2009 г. Американская диабетическая ассоциация опубликовала рекомендации, согласно которым метформин показан лицам, имеющим НТГ и НГН, и еще один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. На стадии предиабета имеются инсулинорезистентность периферических тканей (ИР) и гиперпродукция глюкозы печенью, патогенетические звенья, на которые действует метформин. Использование внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВГТТ) у лиц с РНУО позволяет оценить изменение продукции глюкозы печенью и скорости утилизации глюкозы из крови на фоне назначения различных сахароснижающих препаратов. С этой целью применяется математическое моделирование с определением показателя скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и показателя продукции глюкозы печенью (Н-индекс) [5, 6].

По данным ряда исследований, метформин снижает резистентность тканей к лептину, уровень которого увеличивается

при ожирении [17, 18]. Основной функцией лептина является снижение аппетита посредством воздействия на нейропептид Y, секретруемый гипоталамусом, который является мощным стимулятором пищевой активности, вызывающим чувство голода. Лептин препятствует накоплению липидов в периферических тканях, т.е. является антистеатогенным гормоном, за счет окисления СЖК [16]. Известно, что лептин влияет на развитие инсулинорезистентности (ИР), снижая гиперпродукцию глюкозы печенью [14] и повышая элиминацию глюкозы в мышцах [15]. Секретция лептина и инсулина тесно взаимосвязаны. Инсулин стимулирует секрецию лептина, а лептин в свою очередь снижает секрецию инсулина. При ожирении увеличение секреции лептина не приводит к усилению его эффектов в связи с развитием лептинорезистентности. Снижение уровня лептина в ходе лечения метформином может свидетельствовать о снижении лептинорезистентности и, следовательно, липотоксичности.

Применение метформина может быть несколько ограничено из-за развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Продленные формы метформина обладают более низким риском развития побочных эффектов из-за более плавной фармакокинетики. Багомет 850 является единственным препаратом метформина продленного действия, зарегистрированным в России. Багомет 850 создан на основе гидрофильного матрикса, благодаря чему активное вещество выделяется постепенно, и побочные реакции со стороны ЖКТ встречаются гораздо реже.

Целью данного исследования явилось изучение влияния терапии метформином продленной формы (Багомета 850) на течение метаболических процессов у лиц с РНУО с применением нового метода оценки параметров кинетики глюкозы в ходе ВГТТ, а также на динамику уровня лептина.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. В исследовании приняли участие 16 больных с РНУО, в частности с нарушенной гликемией натощак (НГН) — 4 человека, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) — 7 человек, с сочетанием НГН+НТГ — 5 человек. Вышеуказанные диагнозы были установлены на основании проведения перорального теста толерантности (ПТТГ) к глюкозе в соответствии со стандартами ВОЗ [7]. Глюкоза плазмы крови исследовалась на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария-Германия.

В исследование не включались лица, 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 багомета, указанные в аннотации к его применению. Период наблюдения составлял 6 месяцев, за которые было 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, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ).

Больные были распределены на две группы методом простой рандомизации: в первой группе (8 больных) были назначены диетотерапия и багомет 850 (метформин), во второй группе (8 больных) — только диетотерапия (группа контроля). Характеристика групп представлена в таблице 1. Начальная доза багомета составила 850 мг (1 таблетка во время ужина). Через неделю доза препарата увеличивалась до 2-х таблеток и являлась стандартной для всех пациентов вплоть до конца исследования. Вторая таблетка назначалась во время обеда.

Таблица 1

Исходная характеристика групп лечения		
Показатель	Группа лечения багометом	Группа контроля
n	8	8
Мужчины / женщины (n)	0/8	1/7
Количество больных с НГН/НТГ / НГН+НТГ	2/3/3	1/5/2
Медиана возраста, лет	57,6 ± 7,8	53 ± 5,3
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 4,6	31,8 ± 6,3
ОТ/ОБ	0,89 ± 0,05	0,84 ± 0,06
HbA _{1c} , %	6,4 ± 0,7	5,8 ± 0,4
ГПН, ммоль/л	6,6 ± 0,7	6,1 ± 0,5
Глюкоза плазмы через 2 часа в ПТТГ	9,1 ± 1,4	9,5 ± 1,0
ОХ, ммоль/л	5,6 ± 1,3	6,5 ± 1,4
ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 1,3	4,1 ± 1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,1
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 1,4	1,9 ± 1,3
ЛПН, нг/мл	20,3 ± 8,3	30,5 ± 16,3
НОМА-ИР	4,04 ± 1,9	3,5 ± 2,4

В исследуемых группах в зависимости от типа РНУО обследуемые были распределены следующим образом: в группе лечения багометом НГН было диагностировано у двух человек, НТГ — у 3, НГН+НТГ — у 3 человек; в группе контроля НГН диагностировано у 1 человека, НТГ — у 5, НГН+НТГ — у 2 человек.

Эффективность терапии оценивалась по динамике уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии плазмы натощак (ГПН), параметров внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ), показателей липидного обмена (уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)). Также через 6 месяцев повторяли проведение ПТТГ для определения состояния углеводного обмена на фоне терапии багометом и диетотерапии.

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

Исходно и через 24 недели лечения проводился ВГТТ 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 скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс), продукции глюкозы печенью (Н-индекс) и степени нарушения углеводного обмена (индекс рN) с помощью программы, разработанной Древалем А.В. Программа представлена в интернете [19] и позволяет автоматически рассчитать по результатам ВГТТ параметры кинетики глюкозы в тесте.

В ВГТТ также определяли С-пептид и инсулин натощак и через 70 и 120 минут, а уровень лептина — в плазме натощак и через 120 минут.

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

Таблица 2

Динамика ряда показателей в ходе исследования						
Показатель	Группа лечения	Исходно	12 недель	p [^]	24 недели	p [^]
HbA _{1c} %	Багомет	6,4±0,7	6,2±0,8*	0,8	5,9±0,3**	0,3
	Диета	5,8±0,4	6,0±0,8		6,2±0,5**	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Багомет	6,6±0,7	6,1±0,5*	0,9	5,8±0,8**	0,4
	Диета	6,1±0,5	6,1±0,8		5,9±0,5	
ИМТ, кг/м ²	Багомет	30,3±4,6	28,8±4,2*	0,1	28,7±4,2**	0,1
	Диета	31,8±6,3	29,3±6,5*		29,2±6,7	
ОТ/ОБ	Багомет	0,89±0,05	0,87±0,06	0,1	0,9±0,06	0,7
	Диета	0,84±0,06	0,84±0,03		0,83±0,05	
ОХ, ммоль/л	Багомет	5,6±1,3	5,2±1,5	0,9	5,5±1,2	0,8
	Диета	6,5±1,4	5,6±1,2		6,1±1,7	
ЛПНП, ммоль/л	Багомет	3,8±1,3	3,2±1,4*	0,5	3,4±1,5**	0,9
	Диета	4,1±1,1	3,6±1,2		3,8±0,3	
ЛПВП, ммоль/л	Багомет	1,4±0,3	1,2±0,1	0,9	1,1±0,2	0,1
	Диета	1,3±0,1	1,2±0,08		1,2±0,1	
ТГ, ммоль/л	Багомет	1,7±1,4	1,7±0,3	0,1	1,5±0,6**	0,8
	Диета	1,9±1,3	1,5±0,08*		2,0±1,0	
Лептин, нг/мл	Багомет	20,3±8,3			20,0±12,2	0,5
	Диета	30,5±16,3			21,7±13,6**	
НОМА-ИР	Багомет	4,04±1,9			2,3±1,5	0,2
	Диета	3,5±2,4			2,8±1,1	
k	Багомет	1,6±0,53			1,4±0,4	0,6
	Диета	1,7±0,6			1,7±0,7	
H	Багомет	4,6±1,3			3,0±1,7*	0,8
	Диета	3,4±1,7			3,5±1,5	

* – p<0,05 наличие достоверной разницы в обследуемых группах исходно и через 12 недель лечения;

** – p<0,05 наличие достоверной разницы в обследуемых группах исходно и через 24 недели лечения;

p[^] – достоверность между группами через 12 недель лечения;

p[^] – достоверность между группами через 24 недели лечения.

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

Общий холестерин, а также ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ определялись на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария-Германия натошак.

Кроме определения уровня липидов во время проведения ВГТТ, липидограмма проводилась на 12 и 24 неделе натошак.

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

$$\text{НОМА-ИР} = (\text{ИПН} * \text{ГПН}) / 22,5,$$

где:

ИПН – инсулин плазмы натошак (мкЕд/мл);

ГПН – глюкоза плазмы натошак (ммоль/л).

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

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 13.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной

статистики. Результаты представлены в виде средних и стандартного отклонения, а также целых значений (n) и процента (%). Для оценки изменений парных показателей применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения непарных показателей использовался тест Манна-Уитни. 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

Возраст больных, участвовавших в исследовании, составил 55,1±8,2 лет. Сравниваемые группы исходно были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню гликемии натошак ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ (табл. 1).

По результатам ОГТТ через 6 месяцев был проведен анализ трансформации РНУО на фоне лечения СД2, а также процент случаев нормализации углеводного обмена. В группе лечения багометом СД2 развился у 12%, нормализация уровня глюкозы плазмы натощак через 6 месяцев наблюдения наблюдалась у 3 человек (37,5%); в группе контроля СД2 развился у 1 человека (12,5%), нормализация гликемии – у 1 человека (12,5%). Это необходимо признать несомненным плюсом лечения багометом, так как нормализация углеводного обмена при РНУО не только снижает риск СД2 в будущем, но и, возможно, риск сердечно-сосудистых заболеваний [3, 13].

Более длительные сроки лечения багометом (метформин), скорее всего, приведут к снижению риска развития СД2, как это было продемонстрировано в ряде многолетних контролируемых исследований [2].

Через 6 месяцев наблюдения в группе лечения багометом уровень гликированного гемоглобина достоверно снизился с 6,4 до 5,9% (p<0,05), в то время как в группе контроля данный показатель вырос на 0,4% (p<0,05) (табл. 2). Следует отметить, что исходно уровень гликированного гемоглобина был чуть выше нормальных значений, чем можно объяснить незначительное его снижение на фоне лечения багометом. За весь период наблюдения уровень ГПН снизился в группе багомета на 12,2% (p<0,05), в группе контроля – на 3,5%, достоверной разницы между группами не было. Данные результаты свидетельствуют о высокой эффективности терапии багометом по сравнению с диетотерапией при РНУО.

При сравнении эффективности лечения багометом в зависимости от ИМТ было обнаружено, что у больных с ИМТ менее 30 кг/м² произошло снижение уровня ГПН до нормальных значений (p<0,05), как в группе лечения, так и в группе контроля. У больных с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) на фоне лечения багометом также отмечалось снижение уровня ГПН на 13%, изменения не были достоверны. В группе лиц с ожирением на фоне диетотерапии отмечалось небольшое недостоверное увеличение уровня ГПН.

Следует отметить, что у лиц с РНУО изменение показателей ГПН, и особенно HbA_{1c}, не отражает в полной мере динамику нарушений метаболизма, так как эти показатели часто находятся около нормальных значений.

Влияние терапии багометом на метаболизм глюкозы у лиц с РНУО было оценено по изменению параметров кинетики глюкозы в ходе ВГТТ. На фоне лечения багометом параметр H, отражающий продукцию глюкозы печенью, снизился с 4,6±1,3 до 3,0±1,7 ммоль/л (p<0,05), что подтверждает известное влияние багомета на углеводный обмен. Скорость элиминации глюкозы из крови, оцениваемая по параметру k, несколько снизилась с 1,6±0,53 до 1,4±0,4 (p=0,6), что может быть связано со снижением уровня глюкозы крови, обусловленным уменьшением ее продукции печенью. В группе контроля продукция глюкозы печенью и скорость элиминации глюкозы фактически не изменилась (табл. 2).

Таблица 3

Корреляции между ИМТ, а также показателями углеводного обмена и уровнем лептина плазмы натощак и через 2 часа после введения глюкозы		
	Лептин натощак	Лептин через 2 часа после в/в введения глюкозы
ИМТ	$r=0,6, p<0,006$	$r=0,7, p<0,001$
Инсулин натощак	$r=0,5, p<0,04$	$r=0,5, p<0,02$
Инсулин через 1 час после введения глюкозы	$r=0,5, p<0,03$	$r=0,5, p<0,03$
НОМА	$r=0,5, p<0,04$	$r=0,5, p<0,02$

В группе лечения багометом отмечено более выраженное снижение НОМА-ИР (до нормальных значений ($<2,5$)) по сравнению с группой контроля (снижение НОМА-ИР с $3,5\pm 2,4$ до $2,8\pm 1,1$) (табл. 2). Достоверной разницы между группами не отмечено.

В обеих группах отмечалось снижение уровня ОХ, а также ЛПНП. В группе лечения багометом, в отличие от группы контроля, средний уровень ОХ через 3 месяца терапии достиг нормальных значений, однако через 6 месяцев отмечалось увеличение данного показателя до исходных значений. Снижение уровней ЛПНП и ТГ в группе багомета были статистически достоверны, что подтверждает результаты других исследований, демонстрирующих гиполлипидемический эффект препаратов группы бигуанидов [12].

Между уровнем лептина плазмы натощак (ЛПН) и ИМТ была обнаружена положительная корреляционная зависимость ($r=0,6, p<0,006$) (табл. 3). Полученные результаты совпадают с многочисленными литературными данными, отражающими прямую зависимость между массой тела и продукцией лептина [9, 10, 11]. Положительная корреляционная зависимость обнаружена между уровнем инсулина плазмы натощак и ЛПН ($r=0,6, p<0,04$), а также между НОМА-ИР и уровнем ЛПН ($r=0,5, p<0,04$), что указывает на определенное участие лептина в механизмах развития ИР, что также подтверждается рядом зарубежных работ [8, 15].

У всех обследованных больных оценивалось влияние лечения багометом на уровень ЛПН. Несмотря на то что контрольная группа (лица с РНУО, не получающие багомет) и группа лиц с РНУО, получающие багомет, были сформированы методом рандомизации, в группе лечения ИМТ оказался несколько ниже и, соответственно, ниже и уровень ЛПН (табл. 2). В группе лечения ИМТ составил $30,3\pm 4,6$ кг/м², а средний уровень лептина — $20,3\pm 8,3$ нг/мл (что соответствует норме), в то время как в группе контроля ИМТ был несколько выше и составил $31,8\pm 6,3$ кг/м², а уровень ЛПН превышал нормальные значения и составил $30,5\pm 16,3$ нг/мл. Известно, что при ожирении уровень лептина увеличивается и развивается лептинорезистентность. В группе лечения багометом не было отмечено снижения уровня лептина, несмотря на статистически значимое снижение ИМТ, что может свидетельствовать об отсутствии лептинорезистентности в данной группе. В группе контроля отмечалось снижение уровня ЛПН через 6 месяцев наблюдения. Снижение лептина в группе контроля связано со значимым уменьшением ИМТ на фоне диеты.

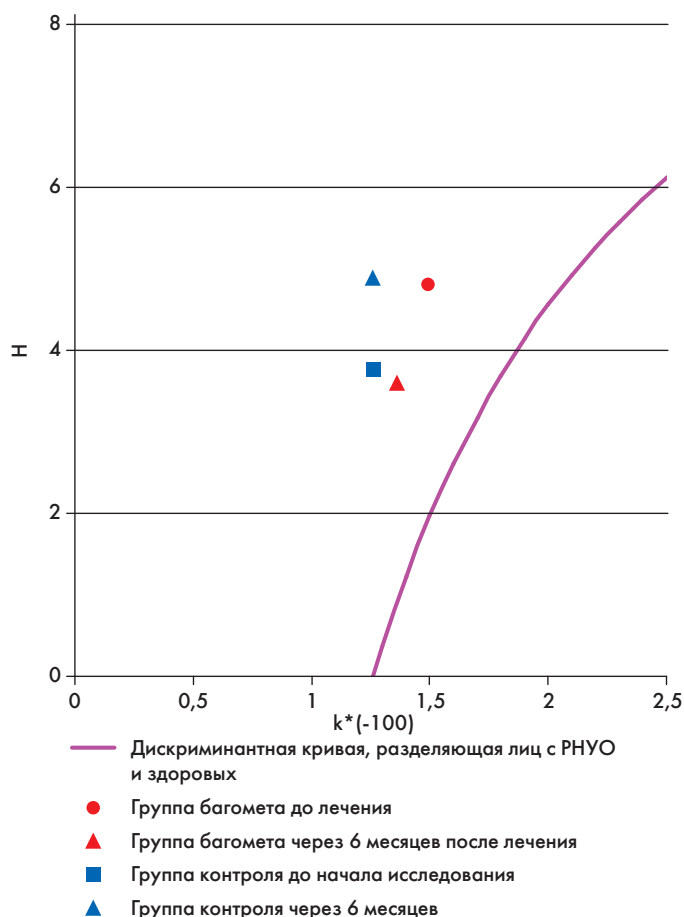


Рис. 1. Динамика продукции глюкозы печенью (H) и скорости элиминации глюкозы из крови (k*) у лиц с ранними формами нарушения углеводного обмена на фоне лечения багометом и в группе контроля

Заключение

При РНУО терапия багометом была более эффективна (нормализация углеводного обмена у 37,5% наблюдаемых) по сравнению с диетотерапией (нормализация углеводного обмена у 12,5% наблюдаемых).

В группе терапии багометом отмечалось выраженное снижение продукции глюкозы печенью (на 35%) по сравнению с группой контроля, где данный показатель не изменился.

У лиц с РНУО на фоне лечения багометом отмечено улучшение липидного профиля, заключающееся в достоверном снижении уровней ЛПНП и ТГ.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ на фоне лечения багометом отсутствовали, что свидетельствует о хорошей переносимости терапии этим препаратом.

Литература

1. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.D., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P. et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2001; 344 (18): P. 1343–1350.
2. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Jachin J.M. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. // N. Engl. J. Med. 2002; 346(6): P. 393–403.
3. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch. Intern. Med. 2001 161: P. 397–405.
4. Standards of Medical Care in Diabetes—2009 American Diabetes Association // Diabetes Care, 2009; 32.
5. Древалъ А.В. Идентификация параметров одночастевых моделей внутривенного теста толерантности к глюкозе (обзор литературы) // «Лабораторное дело», № 1, 1988, С. 3–8.
6. Древалъ А.В. Двумерный параметр кинетики глюкозы в диагностике сахарного диабета // «Лабораторное дело», № 4, 1988, С. 47–54.
7. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. — Geneva, W.H.O., 1999.
8. Sandhofer A., Laimer M., Ebenbichler C.F., Kaser S., Paulweber B., Patsch J.R. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound frac-

- tion of leptin in the metabolic syndrome // *Obes. Res.* 2003;11: P. 760–768.
9. 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.* 1996; 81: P. 3909–3913.
 10. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: P. 292–295.
 11. Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects // *Nat. Med.* 1995;1: P. 1155–1161.
 12. Wu M.S., Jonston P., Sheu W.H., et al. Effect metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients // *Diabetes care*, 1990; 20;1: P. 1–8.
 13. Qiao Q., Lindstrom J., Valle T. and Tuomilehto J. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glucemia *Diabet Med.* 2003; 20: P. 1027–1033.
 14. Anderwald C., Muller G., Koca G., et al. Short-term leptin-dependent inhibition of hepatic gluconeogenesis is mediated by insulin receptorsubstrate-2 // *Mol. Endocrinol.* 2002; 16: P. 1612–1628.
 15. Sivitz W.I., Walsh S.A., Morgen D.A. et al. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats // *Endocrinology.* 138: P. 3395–3401, 1997.
 16. Unger R. Lipotoxic Diseases // *Annu. Rev. Med.* 2002; 53: 319–3U6.
 17. Klein J., Westphal S., Kraus D., et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes // *Journal of Endocrinology* 2004 183: P. 299–307.
 18. Paolisso G., Amato L., Eccellente R., et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects // *Eur. J. Clin. Invest.* 1998. Jun;28(6): P. 441–446.
 19. Адрес в сети интернет: www.diabet.ru/ivgtt/ivgtt_en.htm.

Древаль Александр Васильевич

д.м.н., профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Мисникова Инна Владимировна

к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Триголосова Ирина Владимировна

врач, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Тишенина Раиса Степановна

д.м.н., ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва