

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА (СИОФОР®): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.Ю. Демидова, Т.В. Горохова  
Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, Москва

*Рассмотрены история создания и механизмы сахароснижающего действия метформина (Сиофор). Представлены данные о применении метформина с целью профилактики сахарного диабета типа 2, его влиянии на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются возможности использования метформина вне лечения сахарного диабета типа 2 (атеросклероз, неалкогольный жировой гепатоз, синдром поликистозных яичников). Рассматриваются побочные явления, связанные с применением метформина.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность, метформин, атеросклероз, лактацидоз

**И**стория применения лекарственных средств из группы бигуанидов охватывает несколько столетий. Еще в Средние века в южной и восточной Европе для лечения сахарного диабета (СД) применялась французская лилия (*Galega officinalis*), которая, как оказалось, содержит гуанидин, уменьшающий клинические проявления диабета [1]. Первые препараты, содержащие гуанидин (синталин А и В), не только оказались малоэффективными, но и характеризовались высокой токсичностью [2, 3]. С 1950-х гг. были синтезированы и начали использоваться в клинической практике фенилэтилбигуаниды – фенформин, буформин и метформин. Наиболее мощным препаратом оказался фенформин, благодаря чему с 1960–1970-х гг. он получил широкое применение [2]. Однако в связи с частыми случаями летального лактацидоза (64 на 1 млн больных в год) с конца 1970-х гг. фенформин и буформин были запрещены для использования.

В настоящее время широкое распространение получил диметилбигуанид метформин. Доказательством его высокой эффективности в лечении больных СД типа 2 (СД2) стали результаты исследования UKPDS [4]. Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (*International Diabetes Federation – IDF, 2005*), метформин является препаратом выбора при назначении терапии пациентам с

впервые выявленным СД2. В 2006 г. Американской и Европейской ассоциациями диабетологов (*ADA и EASD*) метформин рекомендован в качестве препарата первой линии терапии СД2 совместно с нефармакологическим лечением.

В России, как и во всех странах мира, из группы бигуанидов применяется только метформин. Одной из наиболее распространенных его торговых марок является Сиофор® (Берлин-Хеми АГ, Германия).

### Механизм действия и сахароснижающий эффект метформина

Доказано, что влияние метформина на метаболизм глюкозы обусловлено снижением периферической инсулинорезистентности (ИР) [5, 6] и, соответственно, улучшением утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, подавлением глюконеогенеза (ГНГ) в печени и замедлением кишечной абсорбции глюкозы.

#### Улучшение периферического метаболизма глюкозы

Важнейшим звеном механизма действия метформина является снижение ИР, что достигается усилением киназной активности и процессов фосфорилирования инсулиновых рецепторов. При этом усиливаются такие эффекты инсулина, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию собственных транс-

портеров глюкозы на плазматическую мембрану. Все это приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Клеточные механизмы действия метформина опосредуются его влиянием на перемещение глюкозных транспортеров из внутриклеточного пула на плазматическую мембрану клетки, что способствует усилению поглощения глюкозы мышцами [7, 8]. В жировой ткани под влиянием метформина восстанавливается количество GLUT-4, что сопровождается усилением утилизации глюкозы. Увеличение транслокации GLUT-4 к плазматической мембране под воздействием метформина также подтверждено в культивированных мышечных клетках [9].

Matthaei S. и соавт. (1990) доказали, что основная роль в снижении ИР под влиянием метформина принадлежит восстановлению нарушенных пострецепторных механизмов действия инсулина [8]. Работы Prager R. и соавт. (1982) показали, что добавление метформина к низким концентрациям инсулина, самостоятельно не оказывающим эффекта на внутриклеточный транспорт глюкозы, значительно повышает ее утилизацию клетками [10]. В то же время при полном отсутствии инсулина метформин не влияет на этот процесс. Утилизация глюкозы эритроцитами увеличивается при инкубации эритроцитов с инсулином и метформинном. Это означает, что метформин и инсулин в процессе утилизации

глюкозы являются синергистами: метформин усиливает действие инсулина в инсулинзависимых тканях, а инсулин в свою очередь повышает эффективность метформина даже в очень низких концентрациях.

Снижение периферической ИР под действием метформина приводит к улучшению утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани. Благодаря этому не развивается гипергликемия и как следствие — предотвращается развитие осложнений СД.

#### **Уменьшение продукции глюкозы печенью**

Увеличение эндогенной продукции глюкозы считается ключевым фактором развития гипергликемии натощак при СД2. В большинстве исследований было показано, что метформин (Сиофор®) благодаря способности блокировать эндогенную продукцию глюкозы (уменьшение в среднем на 30 %) снижает гликемию натощак и улучшает гликемический профиль в целом.

Работы Althoff P.H. и соавт. (1991) показали, что снижение печеночного ГНГ — основной механизм, в результате которого происходит уменьшение продукции глюкозы печенью и снижение уровня глюкозы натощак [11].

**Механизм подавления ГНГ.** Метформин (Сиофор®) блокирует дыхательную цепь переноса электронов и, соответственно, синтез АТФ, что способствует уменьшению соотношения АТФ/АДФ. Большую роль в процессе метаболизма глюкозы играет щавелевоуксусная кислота, которая одновременно является субстратом общего (путь пирувата в цикле трикарбоновых кислот) и специфического (путь окисления глюкозы до пирувата) путей катаболизма глюкозы. При уменьшении количества АТФ щавелевоуксусная кислота поступает в цитратный цикл, при увеличении — расходуется на ГНГ, т. е. происходит либо процесс гликолиза, либо ГНГ. Таким образом, вследствие уменьшения отношения АТФ/АДФ в печени снижается ГНГ, т. к. при этом ингибируются его ключевые ферменты — пируваткарбок-

силаза, фруктозо-1,6-бисфосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза [12].

Кроме того, метформин способствует усилению действия инсулина на ферменты, участвующие в обмене гликогена, фосфоглюкомутазу и фосфорилазу, благодаря чему происходит уменьшение гликогенолиза и увеличение синтеза гликогена в печени.

Проведенное Signore A. и соавт. (1996) исследование кинетики инсулина в печени у больных СД2, принимающих метформин, свидетельствует об увеличении периода полураспада инсулина в печени, что удлиняет время его воздействия на гепатоциты [13].

В последние годы появились данные о том, что АМФ-активированная протеинкиназа (АМФК) является главным клеточным регулятором метаболизма глюкозы и липидов [14]. Первоначально АМФК характеризовали как индикатор энергетического статуса клетки. В настоящее время ей отводят центральную роль в регуляции энергетического баланса организма, также высказывают предположение, что активация этого фермента препятствует набору веса. Активируя АМФК в гепатоцитах, метформин снижает активность ацетил-КоА-карбоксилазы и подавляет экспрессию липогенных ферментов. Активация АМФК требуется для подавления продукции глюкозы гепатоцитами. На изолированных скелетных мышцах крыс показано, что метформин стимулирует захват глюкозы одновременно с активацией АМФК.

Кроме того, в настоящее время появились данные о том, что сахароснижающий эффект метформина реализуется путем ингибирования фермента дипептилпептидазы IV типа, разрушающей глюкагоноподобный пептид типа I [15].

#### **Действие метформина в кишечнике**

Антигипергликемический эффект метформина во многом связан с особенностями его действия в желудочно-кишечном тракте. Метформин повышает утилизацию глюкозы в кишечнике. В исследовании Bailey C.J. и соавт. (1993) доказано,

что применение метформина сопровождается снижением интестинальной абсорбции глюкозы примерно на 12 %, при этом торможение транспорта глюкозы отмечается как в серозной, так и в слизистой оболочке [16]. Одновременно метформин усиливает образование лактата в кишечнике посредством повышения анаэробного обмена глюкозы.

### **Влияние метформина (Сиофор®) на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**

#### **Влияние на липидный обмен**

Метформин (Сиофор®) оказывает влияние на многие звенья липидного обмена, снижая тем самым проявления дислипидемии. Предполагается, что в различных тканях, таких как печень, кишечник и аорта, под воздействием метформина уменьшается активность ключевого фермента синтеза холестерина — оксиметилглутарил-КоА-синтетазы. Важно, что снижение уровня холестерина обусловлено в основном снижением уровня липопротеидов очень низкой плотности [17]. Наибольший гиподислипидемический эффект метформина (Сиофор®) оказывал у лиц с гипертриглицеридемией, предшествующей его назначению [17]. В исследованиях на животных было подтверждено, что на фоне применения метформина продукция печени триглицеридов снижается более чем на 60 % [18].

В ряде исследований показано, что под влиянием метформина на 30 % снижается уровень липопротеидов низкой плотности и более чем на 30 % повышается уровень липопротеидов высокой плотности [19].

#### **Влияние на фибринолитическую активность**

При СД2 на фоне ИР и гиперинсулинемии отмечено повышение уровня ингибитора активатора плазминогена типа I (ИАП-1). Показано, что инсулин прямо стимулирует синтез ИАП-1 в гепато-, адипоцитах и опосредованно — в эндотелии сосудов. Повышенный уровень триглицеридов также способствует усилению секре-

ции ИАП-1 в печени и сосудистой стенке. Это играет важную роль в усилении тромбообразования и способствует склеротическому поражению сосудов.

Известно, что под действием метформина (Сиофор®) повышается фибринолиз [20]. ИАП-1 конвертируется в плазмин, растворяя при этом фиксированный фибрин. Помимо снижения активности ИАП-1 метформин (Сиофор®) уменьшает и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro*, и скорость атерогенеза у животных.

Существенным фактором развития обтурации капилляров при СД является повышенная агрегация тромбоцитов. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что метформин снижает агрегационную активность тромбоцитов [21]. Grant P.J. (2003) доказал, что наряду со снижением агрегационной активности метформин метформин (Сиофор®) замедляет в клеточной стенке дифференцировку моноцитов в макрофаги [22].

Таким образом, повышая фибринолиз, метформин (Сиофор®) снижает риск тромбообразования, что также вносит весомый вклад в профилактику макроангиопатических осложнений при СД2.

#### Метформин и динамика веса

Не являясь инсулинотропным препаратом, метформин обладает мягким анорексигенным эффектом, тем самым помогая больным в соблюдении диеты. Комбинированная терапия метформином и инсулином/препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) препятствует прибавке веса и способствует снижению потребности как в инсулине, так и в ПСМ [22]. В исследованиях Giugliano D. и соавт. (1993) суточная потребность в инсулине при комбинированной метформин/инсулинотерапии снизилась на 25 % [23]. При этом достижение компенсации у пациентов не сопровождалось прибавкой массы тела. Данное обстоятельство особенно важно при лечении больных СД2, т. к. залогом успешного лечения заболевания является снижение или по крайней мере поддержание стабильной массы тела.

#### Применение метформина (Сиофор®) с целью профилактики развития СД2

Целью исследования Diabetes Prevention Program (1998) было сравнение эффективности модификации образа жизни с эффективностью применения метформина для предотвращения развития СД2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Результаты исследования показали, что применение метформина без значительной модификации образа жизни у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе снизило риск развития СД2 на 31 %, в то время как интенсивное изменение образа жизни — на 58 %. Наблюдалось достоверное снижение гликемии натощак в обеих группах по сравнению с плацебо. Более выраженное снижение постпрандиальной гликемии отмечено в группе пациентов, получавших терапию метформином. В рандомизированном популяционном исследовании IDPP (2006) метформин продемонстрировал снижение вероятности развития СД2 на 30 % по сравнению с плацебо вне зависимости от модификации образа жизни.

#### Применение метформина (Сиофор®) вне лечения СД2

##### Снижение уровня хронического воспаления и благоприятное действие на функцию эндотелия

Morin-Rapunen L. и соавт. (2003) проследили связь между хроническим воспалением, проявляющимся в повышении уровня С-реактивного белка (СРБ), с ожирением, синдромом ИР, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Авторы обнаружили, что в результате назначения метформина женщинам с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) снижается уровень СРБ, что косвенно указывает на разрешение хронического воспаления и улучшение чувствительности тканей к инсулину.

Представляет интерес исследование Schurman L. и соавт. (2008), в котором показано, что на фоне применения метформина уменьшается

выраженность таких отрицательных эффектов конечных продуктов гликирования белков, как увеличение выраженности клеточного апоптоза, усиление внутриклеточного оксидативного стресса и угнетение активности щелочной фосфатазы [25].

Метформин может оказывать влияние на атерогенез, механизм которого до настоящего времени был не ясен. В исследовании, проведенном Skrha J. и соавт. в 2008 г., установлено, что назначение метформина в дозе 1700 мг пациентам с СД2 сопровождалось улучшением показателей гликемии [26]. При анализе изменений уровней биохимических индикаторов (тканевой активатор плазминогена, молекулы межклеточной адгезии) был сделан вывод об уменьшении выраженности процесса атерогенеза.

К схожим выводам пришла группа исследователей во главе с Meaney E. (2008), отметивших улучшение функции эндотелия на фоне применения метформина (уменьшение уровней тирозина и оксида углерода, увеличение уровня NO) [27]. Кроме того, отмечено, что у пациентов, принимавших метформин, снизился уровень СРБ.

#### Применение при неалкогольном жировом гепатозе

В последние годы особое внимание уделяется проблеме лечения неалкогольного жирового гепатоза. В настоящее время доказано, что это заболевание связано с гиперинсулинемией и ИР.

В экспериментах на лабораторных животных установлено, что на фоне применения метформина отмечается уменьшение гепатомегалии, стеатоза, нормализуется уровень печеночных ферментов. К схожим результатам пришли Chen S.Q. и соавт. (2005) [28]. На фоне применения метформина отмечено снижение ИР, печеночного индекса, уменьшение количества висцерального жира, значительное уменьшение выраженности стеатоза и воспалительной активности в ткани печени, а также снижение уровня печеночных трансфераз. Кроме того, метформин способствовал снижению уровня триглицеридов, аккумуляции

жиров в печени, продукции свободных жирных кислот и фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

К интересным выводам пришли Lingvay I. и Raskin P. (2007), отметившие, что сочетанное применение инсулина и метформина значительно уменьшает выраженность жирового гепатоза у пациентов с впервые выявленным СД [29].

#### Применение при СПКЯ

В последние годы были опубликованы данные о том, что метформин в качестве монотерапии и в комбинации с кломифеном эффективен при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ. В исследовании Creanga A.A. и соавт. (2008) показано, что метформин увеличивает вероятность овуляции и наступления беременности у женщин с СПКЯ [30]. В то же время следует отметить, что в связи с недостаточной доказательной базой эффективности и безопасности в настоящее время метформин не входит в стандарты оказания помощи пациенткам при этом заболевании.

#### Побочные эффекты, связанные с применением метформина (Сиофор®)

##### Риск развития лактацидоза

Известно, что метформин повышает содержание лактата в ткани тонкой кишки и почти вдвое увеличивает его постпрандиальную концентрацию в крови (с 1,13 до 2,04 ммоль/л).

В 2006 г. Salpeter S. провели мета-анализ 206 проспективных сравнительных исследований с целью оценки частоты фатального и нефатального лактатацидоза на фоне применения метформина по сравнению с плацебо и уровней лактата на фоне приема метформина, а также других пероральных сахароснижающих препаратов [31]. Авторы сделали заключение об отсутствии связи применения метформина с повышением риска фатального лактатацидоза. Более того, было выявлено, что уровень лактата на фоне приема метформина ниже по сравнению с плацебо и другими пероральными сахароснижающими препаратами.

В исследовании Fremantle Diabetes Study также был сделан вывод о том, что при условии учета известных противопоказаний к приему препарата применение метформина не связано с увеличением риска развития лактацидоза [32].

##### Другие побочные эффекты

Среди побочных эффектов метформина следует отметить диарею и другие диспепсические явления (металлический вкус во рту, тошнота, анорексия), которые в начале терапии наблюдаются почти у 20 % больных, но проходят через несколько дней. По всей видимости, эти расстройства связаны с замедлением всасывания глюкозы в тонком кишечнике под действием метформина. Накапливаясь в желудочно-кишечном тракте, углеводы вызывают процесс брожения и метеоризм. Постепенная адаптация больного к метформину обеспечивается назначением минимальных доз препарата (500 мг) сначала перед сном, а потом вместе или после приема пищи, запивая стаканом воды [2].

**метформин**  
**Сиофор®**  
500 • 850 • 1000

**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

- **Повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **Снижает продукцию глюкозы печенью**

**Простое деление таблетки**

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

**Сиофор®**  
**Глибомет®**  
**Манинил®**  
**КПД**  
курс против диабета



В качестве крайне редких побочных эффектов применения бигуанидов отмечено снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>, что в исключительно редких случаях может привести к развитию мегалобластной анемии [33]. Как правило, указанные нарушения всасывания витаминов не имеют никакого клинического значения и не могут рассматриваться как серьезный побочный эффект препарата.

Иногда прием метформина, как и любого лекарственного препарата, может сопровождаться кожными

реакциями в виде зуда, аллергической сыпи и покраснения кожи. Однако такие случаи редки и обычно проходят самостоятельно. В целом переносимость метформина по тем или другим причинам наблюдается менее чем у 5 % больных.

### Заключение

Достижение компенсации СД2 невозможно без нормализации тошакковой и базальной гликемии. На сегодняшний день метформин (Сиофор®) является единственным препаратом, уменьшающим продукцию глюкозы

печенью, а значит, воздействующим на основной механизм повышения гликемии натощак. Влияние на ведущие механизмы прогрессирования атеросклероза, а именно улучшение функции эндотелия, разрешение хронического воспаления, уменьшение выраженности оксидативного стресса, благоприятное действие на липидный обмен и фибринолиз, позволяет рассматривать метформин (Сиофор) не только как эффективное средство для лечения больных СД2, но и как препарат с собственным кардиопротективным действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Эффективность и место сиофора (метформина) в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 1–10.
2. Schafer G. Biguanides – a review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diab Metab (Paris)* 1983;9:148–65.
3. Misbin RI, Green I, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338:265–66.
4. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS ). *Lancet* 1998;352:837–53.
5. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999;58(Suppl.):31–39.
6. Wu MS, Johnston P, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990;13:1–8.
7. Kozka IJ, Holman GD. Metformin blocks down-regulation of cell surface GLUT4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes. *Diabetes* 1993;42:1159–65.
8. Matthaai S, Reibold JP, Hamann A, et al. In vivo metformin treatment ameliorates insulin resistance: evidence for potentiation of insulin induced translocation and increased functional activity of glucose transporters in obese (fa/fa) Zucker rataadipocytes. *Endocrinology* 1993;133:304–11.
9. Cuyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Co 7th Edition, 1986.
10. Prager R, Sherthamer G, Graf H. Effect of metformin on peripheral inulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab* 1986;12(6):346–50.
11. Althoff PH, Haupt E, Pichel C. Metformin increases insulin sensitivity and first phase of the arginin – induced insulin response in type 2 diabetes. *Diabetes* 1991; 40(Suppl. 1):342.
12. Argaud D, Roth H, Wiemspreger N. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1993;213: 1341–48.
13. Signore A, Fiore V, Chianelli M, et al. The effect of Metformin on Liver Blood-Flow in Vivo in Normal Subjects with Non-Insulin Dependent Diabetes. *Diab Res Clin Pract* 1996;33(2):83–87.
14. Zou MH, Wu Y. AMP-activated proteine kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:535–45.
15. Cuthbertson J, Patterson S, Bell PM. Metformin combined with exogenous glucagons-like peptide-1 gives added benefit by improving acute glycemic control in type 2 diabetic subjects. *European Association for the study of Diabetes* 2008:378, abstr.
16. Bailey CJ. Metformin – an update. *Gen Pharmacol* 1993;24:1299–309.
17. DeFronzo RA, Goodman AM. The Metformin Investigator Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541–49.
18. Tessari P, Tiengo A. Metformin treatment of rats with diet-induced overweight and hypertriglyceridemia decreases plasma triglyceride concentrations, while decreasing triglyceride and increasing ketone body output by the isolated perfused liver. *Acta Diabetol* 2008;21.
19. Ohira M, Miyashita Y, Ebisuno M, et al. Effect of metformin on serum lipoprotein lipase mass levels and LDL particle size in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(1):34–41.
20. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab* 2003;29:6544–52
21. Collier A, Watson HK, Patrick AW, et al. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin – dependent) diabetic patients. *Diabetes Metab* 1989;15(6):420–25.
22. Makimattila S, Nikkila, K, Yki-Harvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:406–12.
23. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:107–12.
24. Morin-Papunen L, Rautio K. Metformin reduces serum C – reactive proteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4649–54.
25. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, et al. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(6): 333–40.
26. Skrha J, Kvasnicka J, Zima T Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in

- type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1107–14.
27. Meaney E, Vela A, Samaniego V. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: The Mefisto Study. *J Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(8):895–903.
28. Chen SQ, Liu Q, Sun H, et al. Effects of metformin on fatty liver in insulin-resistant rats. *Zhondhua Gan Zang Bing Za Zhi* 2005;13(12):915–18.
29. Lingvay I, Raskin P, Szczepaniak LS. Effect of insulin-metformin combination on hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2007; 21(3):137–42.
30. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):959–68.
31. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD002967.
32. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, et al. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust* 2008;21(8):446–49.
33. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;9(166):1975–79.

Информация об авторе:

*Демидова Ирина Юрьевна* – кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ.  
*Горохова Татьяна Владимировна* – кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ  
 Тел. 8(495) 483-94-44, e-mail: tat.gor@list.ru