

Роль метформина (Глиформина) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Е.М. Клебанова, Ж.И. Варийчук

ДКЦ №1, Москва

По данным ВОЗ количество больных, страдающих сахарным диабетом, к 2010 году увеличится до 230 млн. человек., а к 2025 г. – возрастет 300 млн. Общее количество больных с сахарным диабетом в России за последние 10 лет увеличилось на 700 тыс., превысив 3 млн. больных [1]. Сахарный диабет типа 2 является гетерогенным заболеванием и на его долю приходится 80–90% всех больных, страдающих этим заболеванием [2]. При сахарном диабете выявляется высокая частота поражения сосудистой системы, что приводит к риску развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической почечной недостаточности, слепоте, гангрене нижних конечностей и является причинами ранней инвалидизации и высокой летальности.

Недостаточная компенсация углеводного обмена, состояние длительной гипергликемии являются одними из основных причин развития поздних сосудистых осложнений.

Длительная компенсация углеводного обмена и интенсивный контроль за уровнем гликемии уменьшает частоту возможных осложнений, что подтверждено результатами исследований DCCT (1993, UKPDS (1998) и ADVANCE (2008).

Более чем у 90% больных, страдающих сахарным диабетом типа 2, на момент манифестации заболевания имеется избыточная масса тела, что сопровождается прямой корреляцией между ее наличием и степенью выраженности инсулиновой резистентности [3]. При сахарном диабете типа 2 нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена, поэтому при оценке компенсации метаболических процессов необходимо учитывать и показатели состояния липидного обмена, которые относятся к факторам риска развития сосудистых осложнений.

В настоящее время адекватность терапии сахарного диабета типа 2 остается актуальным вопросом и направлена в первую очередь на нормализацию содержания глюкозы в крови, а также выбор оптимальных лекарственных средств, обладающих сахароснижающими и сосудистопротективными свойствами.

Известно, что лечение сахарного диабета типа 2 комплексное и включает в себя диетотерапию, физическую активность, обучение больного в созданных «школах», а также обучение принципам самоконтроля диабета, медикаментозную терапию, профилактику и лечение сосудистых осложнений.

Проведенные в последние годы исследования и разработка новых методов, позволяющих изучать патогенез заболевания, а также и действие лекарственных веществ на молекулярном уровне, показывает новые

неизвестные ранее положительные влияния различных препаратов на органы и ткани, что изменяет их роль в клинической практике.

Бигуаниды применяются для лечения сахарного диабета типа 2 почти 50 лет. Метформин, единственный лекарственный препарат из данной группы, который в настоящее время является основным в лечении сахарного диабета типа 2 и назначается как препарат первого ряда сразу при постановке диагноза (при отсутствии абсолютных противопоказаний). Благодаря проведенным интенсивным экспериментальным, клиническим фармакологическим исследованиям [4], его значимость в терапии сахарного диабета была пересмотрена в последнее время.

Установлено, что бигуаниды не оказывают влияния на секрецию инсулина, а в присутствии инсулина они увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, повышают утилизацию глюкозы кишечником, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и сахарным диабетом типа 2. По данным некоторых авторов, бигуаниды оказывают незначительное аноректическое действие, а их применение в течение длительного периода положительно влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов). Бигуаниды увеличивают количество GLUT-4, что проявляется в улучшении транспорта глюкозы через мембрану клетки и именно этим эффектом объясняется их потенцирующее влияние на действие инсулина.

Терапия метформином сопровождается умеренным снижением массы за счет уменьшения количества жировой ткани. Отмечено положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы: повышение фибринолиза, снижение уровня ингибитора-1-активатора плазминогена, пролиферации гладких мышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и скорости атерогенеза у животных.

Кроме того, сравнительно часто при сахарном диабете отмечается повышение артериального давления, а на терапии метформином у больных сахарным диабетом достоверно снижается артериальное давление [5], которое является независимым фактором риска развития сосудистых осложнений.

Проведенными исследованиями установлено, что метформин достоверно уменьшает зону некрозу после перевязки левой коронарной артерии у экспериментальных животных, улучшает постишемическую реперфузию не только в эксперименте, но и у больных после острой транзиторной ишемии, а при его длительном

применении четко выявляется положительный эффект, подтверждаемый улучшением гемодинамики в мелких кровеносных и лимфатических сосудах [6]. Нарушение гемостаза при сахарном диабете типа 2 проявляются тромбозом и ДВС синдромом, что является следствием повышенной агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции [7].

Что же касается возможности развития лактатацидоза при приеме метформина, то метформин имеет преимущества, исходя из механизма его действия, перед другими бигуанидами. Он накапливается преимущественно в тонком кишечнике и в слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата.

При применении метформина для лечения больных сахарным диабетом лактатацидоз встречается редко. Так, по данным FDA в США с мая 1995 г. по 30 июня 1996 г. было зарегистрировано 5 случаев лактатацидоза на 100 000 больных, получавших этот препарат.

Метформин можно сочетать с приемом сульфонилмочевинных препаратов, позволяя лучше компенсировать углеводный обмен, что является основным условием профилактики поздних осложнений диабета. Метформин не снижает содержание глюкозы в крови ниже нормального ее уровня, вот почему при лечении больных сахарным диабетом этим препаратом отсутствуют гипогликемические состояния.

Учитывая тот факт, что подавляющее большинство пациентов с сахарным диабетом типа 2 имеют избыточную массу тела, основным условием успешности терапевтических мероприятий является ее снижение, что непременно влечет за собой снижение выраженности инсулинорезистентности. Однако, жировая ткань, представляющая собой основной источник энергии в организме (у взрослого человека в около 15 килограммах «запасено» более 110 тысяч ккал, что может обеспечить потребность организма в энергии в течение примерно 2 месяцев), как показали исследования последних лет, является эндокринной железой, секретирующей значительное количество гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся: лептин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), адипонектин, висфатин, резистин, интерлейкины (Ил) 6 и 8 [8] и др., большинство из которых влияют на повышение степени выраженности инсулиновой резистентности.

Известно, что инсулиновая резистентность при сахарном диабете типа 2 более выражена у больных, страдающих абдоминальным или висцеральным типом ожирения. Эти различия обусловлены неодинаковой экспрессией генов гормонов жировой ткани в абдоминальной и подкожной жировой клетчатке. Изучению влияния гормонов жировой ткани на метаболические процессы при сахарном диабете, а также влиянию медикаментозных вмешательств на изменение выработки тех или иных адипоцитокинов в последнее десятилетие уделяется очень большое внимание.

Одним из гормонов, образующимся в основном в жировой ткани, является лептин, который играет важную роль в регуляции баланса энергии в организме, способствуя снижению поглощения пищи, повышению расхода энергии и принимая участие в регуляции аппе-

тита (подавляя его) [9,10]. Данное действие лептина осуществляется через центральные механизмы (аркуатное ядро гипоталамуса) и посредством прямого влияния на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевого поведения.

Секреция лептина жировой тканью сопровождается повышением степени выраженности инсулиновой резистентности и этот эффект опосредуется непосредственным влиянием адренергической системы в периферических тканях [11].

Физиологическая функция лептина заключается, вероятнее всего, в предупреждении развития ожирения в условиях избыточного поступления пищи в организм. Снижение секреции лептина при голодании является своего рода сигналом для повышения поглощения пищи и, естественно, энергии. Изменение секреции лептина коррелирует с массой тела, но не с показателями расхода энергии, о чем свидетельствуют проведенные исследования [12].

Установлено [13], что у больных сахарным диабетом содержание лептина в плазме крови натощак незначительно изменяется в ответ на стимулирующие влияния. К таким стимулирующим соединениям относятся и пероральные сахароснижающие сульфонилмочевинные препараты, в ответ на действие которых концентрация лептина в плазме крови незначительно повышается при повышении содержания инсулина в плазме крови [14].

Два цитокина (ФНО- α и Ил-6), образующиеся в жировой ткани, также могут влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов (ФНО- α и Ил-6, а также С-реактивного белка) позволили высказать предположение об определенной роли воспаления в патогенезе инсулиновой резистентности. Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома инсулиновой резистентности, а указанные цитокины – предикторами сосудистых осложнений диабета [15]. Повышение содержания ФНО- α в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулиновой резистентностью, увеличением концентрации С-реактивного белка и Ил-6, а также ускорением апоптоза [16]. ФНО- α является цитокином и его ген экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение ФНО- α из клеток жировой ткани такое же, как и его высвобождение из моноцитов или макрофагов [17]. Повышение экспрессии гена ФНО- α в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности инсулиновой резистентности, что позволило считать, что этот цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития. Это антиинсулиновое действие ФНО- α является следствием его влияния на снижение экспрессии GLUT-4 и ингибирования тирозинкиназы рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях [18].

В патогенезе инсулиновой резистентности принимает участие и ФНО- α , уровень которого в жировой ткани коррелирует с массой жировой ткани и гиперинсулинемией. Если лептин и ФНО- α способствуют развитию инсулиновой резистентности и их содержа-

ние в сыворотке крови и тканях прямо коррелирует со степенью выраженности инсулиновой резистентности, то концентрация адипонектина в плазме крови имеет отрицательную корреляцию с инсулиновой резистентностью и эти взаимоотношения имеют более четкую связь, что позволяет считать циркулирующий уровень адипонектина маркером инсулиновой резистентности и риска развития ангиопатий [19].

Большое значение отводится адипонектину в регуляции биологического действия инсулина и состояния энергетического гомеостаза в организме. Снижение экспрессии гена адипонектина в жировой ткани и уровня адипонектина в плазме или сыворотке крови наблюдается у больных, страдающих сахарным диабетом типа 2, ожирением и ИБС [20–22]. Содержание адипонектина в плазме крови практически здоровых лиц имеет положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину и отрицательную корреляцию с концентрацией инсулина в сыворотке крови натощак [23,24]. Уровень адипонектина в сыворотке крови, также как и лептина у лиц при ограничении или при избытке приема пищи (нервная анорексия или булимия) четко коррелирует с пищевым состоянием организма.

Адипонектин оказывает биологический эффект посредством комплексообразования с рецепторами двух типов, приводя к повышению как активности АМФ киназы, так и активности PPAR α [25], что сопровождается снижением массы тела без уменьшения приема пищи, увеличением окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, а также снижением их уровня в сыворотке крови. Наряду с этим наблюдается уменьшение содержания глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина, а также снижения содержания триглицеридов в мышцах и печени, что является свидетельством повышения чувствительности тканей к инсулину и снижению инсулиновой резистентности. Наблюдаемое под влиянием адипонектина уменьшение экспрессии адгезивных молекул эндотелиальными клетками сосудов и скорости образования количества цитокинов макрофагами позволяет считать, что адипонектин относится к антиатерогенным эндогенным соединениям, а сниженное содержание адипонектина в сыворотке крови больных сахарным диабетом типа 2 сочетается с ухудшением эндотелий–зависимой вазодилатацией сосудов [26,29]. Улучшение состояния углеводного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 и снижение инсулиновой резистентности сочетается с повышением концентрации адипонектина в плазме крови [27]. Адипонектин является ключевой молекулой, препятствующий развитию метаболического синдрома в связи с наличием антиатерогенных и инсулиномиметических свойств, и его влиянием на окисление липидов. Частота метаболического синдрома встречается чаще у лиц с низким содержанием адипонектина в плазме крови по сравнению с лицами общей популяции [28].

У больных сахарным диабетом типа 2 [26] содержание адипонектина в сыворотке крови статистически ниже по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Результаты указанных и других исследований показывают, что содержание адипонектина в сыворотке или

в плазме крови имеет обратную корреляцию с триглицеридами, атерогенным индексом, ApoB или ApoE и положительную корреляцию с холестерином ЛВП и уровнем ApoA–1.

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, а высвобождаясь в системную циркуляцию, он накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и участвует в антиатерогенном процессе путем подавления связывания моноцитов с клетками эндотелия и снижения экспрессии молекул адгезии.

Многофакторный патогенез нарушений регуляторных механизмов при сахарном диабете является поводом для дальнейшего изучения паракринных и эндокринных взаимодействий различных цитокинов в организме. Применение сахароснижающих препаратов разных групп также имеют различные механизмы, оказывающие влияние на эти процессы.

Многочисленные исследования последних лет доказали положительный эффект бигуанидов на углеводный и липидный метаболизм. В экспериментальных и клинических наблюдениях показаны также эффекты метформина на секрецию гормонов жировой ткани.

Нами проведено открытое, несравнительное, неконтролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Глиформин (метформин) производства ОАО «Акрихин» и его влиянию на состояние углеводного, липидного обмена, а также на секрецию гормонов жировой ткани у больных сахарным диабетом типа 2.

Материалы и методы

В исследование включались больные сахарным диабетом типа 2 в возрасте от 18 до 75 лет с длительностью заболевания не менее 1 года, с ИМТ \geq 27 (табл. 1).

Критериями исключения являлось комбинированная с инсулином сахароснижающая терапия, предшествующий прием глибенкламида, антиоксидантов и витаминных комплексов, содержащих вит. Е и никотиновую кислоту, наличие сердечной и легочной недостаточности, нарушение функции почек и печени, наличие беременности, острых респираторных, хирургических и других заболеваний, протекающих с температурой.

Пациентам после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании проводилось определение содержания общего холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, печеночных ферментов, глюкозы, HbA $_{1c}$, а также уровней лептина, адипонектина и FНО– α до и через 3 месяца приема Глиформина (период активного лечения). Средняя суточная доза препарата составляла 1500 мг/сут.

Функциональная активность β -клеток (ФАБ) рассчитывалась по формуле: $20 \times \text{ИРИ}/\text{глюкоза (ммоль/л)} - 3,5$

Индекс инсулинорезистентности (ИИР) рассчитывался по формуле: $\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{ИРИ}/22,5$

Функциональная активность β -клеток (ФАБ) рассчитывалась по формуле: $20 \times \text{ИРИ}/\text{глюкоза (ммоль/л)} - 3,5$

Индекс инсулинорезистентности (ИИР) рассчитывался по формуле: $\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{ИРИ}/22,5$

Результаты и их обсуждение

В ходе поведенного исследования, несмотря на тот факт, что период проведения исследований выпал на декабрь 2009 – март 2010 гг., отмечена выраженная положительная динамика в гликемическом контроле.

Отмечена хорошая переносимость препарата больными и высокая безопасность, что подтверждено отсутствием побочных эффектов и клинически-значимых изменений в лабораторных показателях.

Терапия Глиформином сопровождалась статистически достоверным снижением индекса массы тела (с 32,37 кг/м² до 31,63 кг/м²; p=0,02).

Результаты исследований по динамике углеводного обмена, содержания иммунореактивного инсулина (ИРИ), С – пептида, ФАБ и ИИР представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, на фоне терапии Глиформином наблюдалось статистически достоверное снижение гликемии натощак и уровня гликозилированного гемоглобина (среднее снижение уровня HbA1c составило 0,68%).

Статистически достоверное снижение уровня С – пептида и повышение индекса ФАБ сопровождалось повышением уровня ИРИ и незначительным ростом индекса ИР, что может являться проявлением погрешности в диете за период наблюдений.

На фоне проводимой терапии Глиформином определялось содержание холестерина, триглицеридов, а также гормонов жировой ткани – лептина, адипонектина

и ФНО-α, у больных сахарным диабетом 2 типа. Динамика данных показателей представлена в таблице 3.

Из полученных данных видно, что на фоне терапии Глиформином отмечается статистически достоверное снижение уровня холестерина, триглицеридов, а также статистически достоверное снижение ФНО-α и повышение уровня адипонектина и лептина.

Можно предположить, что улучшение компенсации углеводного обмена у обследованных больных на фоне приема Глиформина является не только прямым влиянием на улучшение поглощения глюкозы периферическими тканями, но и за счет уменьшения секреции некоторых гормонов жировой ткани, а именно ФНО-α. Повышение уровня секреции адипонектина является очень важным положительным эффектом приема метформина (Глиформина), что еще раз показывает позитивное влияние метформина на снижение инсулинорезистентности и улучшение липидного метаболизма. Назначение метформина является оправданным на всех этапах медикаментозной терапии сахарного диабета, особенно у пациентов и избыточной массой тела и висцеральным типом отложения жировых депо.

Выводы

1. Таким образом, проведенные исследования показывают, что Глиформин обладает выраженным антигипергликемическим эффектом, способствует улучшению компенсации углеводного обмена, что сопровождается статистически достоверным снижением гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина крови.

2. Применение Глиформина у больных сахарным диабетом типа 2 способствует снижению уровня общего холестерина и триглицеридов, повышению функциональной активности β-клеток поджелудочной железы.

3. Терапия Глиформином сопровождается влиянием на секрецию гормонов жировой ткани, способствуют снижению ФНО-α и повышению уровня адипонектина, тем самым понижая риск развития сосудистых осложнений.

Результаты проведенных нами исследований под-

27		
Общее число пациентов	муж	12
	жен	15
Средний возраст, лет	57,6	
	муж	57,42
	жен	57,8
Средний стаж СД2, лет	3,0	
	муж	2,4
	жен	3,4

Показатели	Исходно	Через 3 месяца после лечения	p
Гликемия натощак (ммоль/л)	8,62±2,93	7,96±2,9	<0,05
HbA1c (%)	7,64±1,68	6,96±0,86	<0,05
ИРИ (мкЕД/мл)	13,26±9,48	15,11±15,03	<0,05
С-пептид (нг/мл)	2,41±1,06	2,37±0,86	<0,05
Индекс ФАБ	70,38±67,13	79,53±92,67	<0,05
Индекс ИР	5,04±4,01	6,27±8,8	<0,05

Показатели	Исходно	Через 3 месяца терапии	p
Холестерин (моль/л)	6,20±1,48	6,07±1,2	<0,05
Триглицериды (моль/л)	2,94±0,66	2,84±0,38	<0,05
Лептин (нг/мл)	28,51±22,5	29,27±22,58	<0,05
Адипонектин (мкг/мл)	7,37±3,71	8,06±5,31	<0,05
ФНО-α (пг/мл)	17,18±18,56	15,08±16,3	<0,05

тверждают, что содержание адипонектина в сыворотке или в плазме крови имеет обратную корреляцию с триглицеридами, адипонектин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, увеличивает окисление жира на периферии, снижает уровень СЖК в крови, уменьшая внутриклеточное содержание триглицеридов в печени и мышцах.

4. Повышение уровня лептина и ИРИ у больных сахарным диабетом типа 2 за данный период наблюдения (декабрь – март 2010 г.) могут объясняться результатом несоблюдения диетических рекомендаций и являться следствием неизбежных погрешностей в диете.

Литература

1. Галстян Г.Р. Сахарный диабет 2 типа: инсулиновые аналоги и достижения целевой гликемии. VII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология Столицы-2010», материалы съезда, стр.37.
2. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // *Diabet Med.* – 1997. – Vol. 14(Suppl.5). – P. S1–S85.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.М., Влияние метформина на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа // *Клин. Фармакол. и терапия* – 2001 – №4 – С.89–90
4. Wiernsperger N., Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes // *Diabetes Metab.* – 1999. – Vol. 25. – P. 110–127
5. Sundaresan P, Lykos D, Daher A et al., Comparative effects of glibenclamide and metformin on ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in NIDDM, *Diabetes Care*, 1997, 20, 692–697
6. Sirtori C.R., Pasik C., Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability // *Pharmacol Res* – 1994 – Vol. 30 – P. 197–228.
7. Colwell J. A., Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus // *Diabetes.* – 1993. – Vol. 42. – P. 8–11
8. Bruun J.S., Lihn A.S., Madan A.K. et al., Higher production of IL-8 in visceral vs subcutaneous adipose tissue. Implication of noneadipose cells in adipose tissue // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2004 – Vol. 286 – P. E8–E13
9. Wiernsperger N., Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes // *Diabetes Metab.* – 1999. – Vol. 25. – P. 110–127
10. Matson C.A., Wiater M.F., Weigle D.S., Leptin and the regulation of body adiposity // *Diabetes Rev.* – 1996 – Vol. 4 – P. 488–508.
11. Bray G.A., York D.A., Leptin and clinical medicine – a new piece in the puzzle of obesity // *J Clin Endocrinol Metab* – 1998 – Vol. 82 – P. 2771–2776.
12. Pittas A.G., Joseph N.A., Adipocytokines and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 447–452.
13. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al., Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure // *J Clin Endocrinol Metab* – 1997 – Vol. 82 – P. 3647–3654.
14. Liu J., Askari H., Dagogo-Jack S., Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects // *Obes Res* – 1999 – Vol. 7 – P. 537–544.
15. Nagasaka S., Ishikawa S., Nakamura T. et al., Association of endogenous insulin secretion and mode of therapy with body fat and serum leptin levels in diabetic subjects // *Metabolism* – 1998 – Vol. 47 – P. 1391–1396.
16. Festa A., D'Agostino R., Howard G. et al., Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis study (IRAS) // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.
17. Coppack S. W., Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc Nutr Soc* – 2001 – Vol. 60 – P. 349–356.
18. Sewter C. P., Digby J. E., Blows F. et al., Regulation of tumor necrosis factor- α release from human adipose tissue in vitro // *J Endocrinol* – 1999 – Vol. 163 – P. 33–38.
19. Rosen E.D., Spiegelman B.M., Tumor necrosis factor as a mediator of insulin resistance of obesity // *Curr Opin Endocrinol Metab* – 1999 – Vol. 6 – P. 170–176.
20. Pittas A.G., Joseph N.A., Adipocytokines and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 447–452.
21. Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K. et al., Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem Biophys Res Commun* – 1999 – Vol. 257 – P. 79–83.
22. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al., Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2000 – Vol. 20 – P. 1595–1599.
23. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al., Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 1930–1935.
24. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al., Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein – cholesterol, independent of body

mass index, in the Japanese population // *Clin Sci* – 2002 – Vol. 103 – P. 137–142.

25. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C. et al., Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism // *Diabetes* – 2003 – Vol. 52 – P. 239–243.
26. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // *Nature* – 2003 – Vol. 423 – P. 762–769.
27. Tan K.C.B., Xu A., Chow W.S. et al., Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation // *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 765–769.
28. Gottsater A., Szelag B., Kangro M. et al., Plasma adiponectin and serum advanced glycosylated end-products increase and plasma lipid concentrations decrease with increasing duration of type 2 diabetes // *Eur J Endocrin* – 2004 – Vol. 151 – P. 361–366.
29. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al., Coronary artery disease association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2003 – Vol. 23 – P. 85–89.

Верный ход определяет результат



Глидиаб®МВ

Диаглитазон®

Глимекомб

Глидиаб®

Глиформин®500

Глиформин®850

Глиформин®1000

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК – ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

ОАО «АКРИХИН»
142450 г. Старая Купавна, Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

 **АКРИХИН**