

УДК 616-056.52-08:615.25

## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

### Часть II: ЛЕЧЕНИЕ

С.В. Тишковский, ассистент, к.м.н.; Л.В. Никонова, доцент, к.м.н.

Кафедра дерматовенерологии с курсом эндокринологии  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В этой статье представлен обзор современных знаний о лечении метаболического синдрома, в основе которого лежит абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, лечение.

*The review of current knowledge of the treatment of the metabolic syndrome due to abdominal obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia is presented in this article.*

**Key words:** metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, treatment.

Коррекция метаболического синдрома (МС) должна строиться с учетом наличия, во-первых, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, во-вторых – комплекса метаболических нарушений [11]. Основу такой стратегии должны составлять диета, достаточная физическая активность и лекарственные препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину.

Учитывая, что избыточная масса тела, особенно висцеральный тип ожирения, играет значительную роль в патогенезе МС и сахарного диабета (СД) 2 типа, снижение массы тела является патогенетически обоснованным звеном в лечении данной категории больных. Снижение массы тела сопровождается нормализацией липидного обмена и артериального давления (АД) [3].

Основой лечения ожирения является рациональное сбалансированное питание: гипокалорийное в период снижения и эукалорийное на этапе поддержания массы тела и обеспечивающее достаточное поступление витаминов и микроэлементов. Типичный совет следовать диете, как правило, не приносит успеха, так как воспринимается больным как краткосрочный. Если заставлять больных резко изменять традиционный, сложившийся годами стиль питания, они будут плохо придерживаться таких рекомендаций, и в конечном итоге прекратят их соблюдать. Рекомендуется постепенное, длительное изменение характера питания, пищевых привычек, а не временное ограничение употребления определенных продуктов. Изменение характера и режима питания – трудный и длительный процесс. Анализ дневника питания больного, в который он в течение недели, предшествующей визиту к врачу, записывал все, что съедает и выпивает, поможет: проанализировать пищевой рацион пациента, количество реально съеденной пищи, периодичность питания и ситуации, провоцирующие лишние приемы пищи; сформировать осознанное отношение к питанию; выявить нарушения в питании, которые привели к увеличению веса; опреде-

лить изменения, которые необходимо ввести в рацион питания, чтобы снизить вес, а в будущем избежать ситуаций, приводящих к перееданию; правильно спланировать индивидуальный пищевой рацион. На основании анализа пищевого дневника даются индивидуальные рекомендации по рациональному питанию. Прежде всего, уменьшается поступление энергии с пищей. Этого можно достичь снижением калорийности суточного рациона, уменьшением потребления жиров и алкоголя. Индивидуальная суточная потребность рассчитывается по формулам с учетом пола, возраста, веса и уровня физической активности: для женщин 18-30 лет =  $(0,0621 \times \text{масса (кг)} + 2,0357) \times 240$ ; 31-60 лет =  $(0,0342 \times \text{масса (кг)} + 3,5377) \times 240$ ; старше 60 лет =  $(0,0377 \times \text{масса (кг)} + 2,7545) \times 240$ ; для мужчин 18-30 лет =  $(0,0630 \times \text{масса (кг)} + 2,8957) \times 240$ ; 31-60 лет =  $(0,0484 \times \text{масса (кг)} + 3,6534) \times 240$ ; старше 60 лет =  $(0,0491 \times \text{масса (кг)} + 2,4587) \times 240$ . При минимальной физической нагрузке полученный результат остается без изменения. При среднем уровне физической активности – умножается на коэффициент 1,3, при высоком уровне – на 1,5. Для создания отрицательного энергетического баланса суточная калорийность уменьшается на 500 ккал, при этом для женщин она должна быть не менее 1200 ккал/сут, для мужчин – 1500 ккал/сут. Такой дефицит энергии обеспечит снижение массы тела на 0,5-1 кг в неделю. Если же исходная суточная калорийность питания составляла 3000-5000 ккал, проводится постепенное ее уменьшение (не более чем на 20%). После снижения массы тела на 10-15% пересчитывают суточную калорийность, что необходимо для последующего удержания достигнутого результата в течение 6-9 месяцев [6]. Ограничивается употребление жиров и легкоусвояемых углеводов. Жиры способствуют перееданию, поскольку придают пище приятный вкус и вызывают слабое чувство насыщения. Поэтому ограничение жира способствует уменьшению поступления калорий в организм и, тем са-

мым, снижению массы тела. Доля жиров в рационе должна составлять 25-30%. Уменьшается также потребление насыщенных жиров до 8-10% от общего количества жира. Источниками насыщенных жиров являются продукты животного происхождения. Растительные жиры (за исключением тропических – кокосового и пальмового) содержат преимущественно ненасыщенные жирные кислоты и в них нет холестерина. Исключается или сводится до минимума употребление продуктов с высоким содержанием жира (майонез, сливки, орехи, семечки, жирные сыры, рыбные консервы в масле, торты, пирожные, домашняя выпечка, ветчина, грудинка, чипсы и т.д.) и используются нежирные продукты (молоко 0,5% и 1,5%, кефир 1% и 1,8%, творог до 9%, молочные йогурты, сметана 10-15%, постные сорта мяса и рыбы). Основой питания являются трудноусваиваемые углеводы – хлеб грубого помола, крупы, макаронные изделия, овощи, бобовые, фрукты, ягоды. На их долю должно приходиться 55-60% суточной калорийности. Рекомендуется включать в рацион овощи 3-4 раза в день в сыром или приготовленном виде, фрукты не менее 2-3 раз в день. Не рекомендуются продукты, содержащие легкоусваиваемые углеводы: сахар, варенье, кондитерские изделия, сладкие напитки, из фруктов – дыня, виноград, бананы, финики [4, 6]. Суточная потребность в белках составляет в среднем 1,5 г на килограмм массы тела. При сбалансированном питании за счет белков пищи должно обеспечиваться 15% энергетических потребностей организма. Суточную потребность в белках полностью обеспечивают 400 г нежирного продукта – творога, рыбы или мяса. Белковые продукты животного происхождения часто содержат жир, и поэтому их энергетическая ценность выше, чем белковых продуктов растительного происхождения. Зато растительные белковые продукты (соя, фасоль, горох, грибы) содержат клетчатку. Поэтому полезно некоторое количество животных белков заменить на растительные. Из продуктов, богатых белками, предпочтительнее: нежирные сорта мяса, рыбы, белое мясо птицы, нежирные сорта молока, кефира, творога, сыры (осетинский, адыгейский и др. сорта, где жира менее 30%) бобовые, грибы. Питание должно быть разнообразным, поэтому необходимо научить больных заменять одни блюда другими. К примеру, на завтрак бутерброд с докторской колбасой можно заменить на 100 г нежирного творога, или омлет из 3 белков, или 100 г нежирной отварной рыбы. Регулярность питания (наличие 3-х основных приемов пищи и 2 промежуточных) является важной составляющей программы по снижению массы тела. Калорийность в течение суток распределяется: на завтрак – 25%, 2-й завтрак – 10%, обед – 35%, полдник – 10%, ужин – 20%. Для быстрого снижения массы тела при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, по медицинским показаниям, могут применяться особые низкокалорийные диеты (менее 800 ккал/сут) в течение 8-16 недель. Подобное

лечение проводится только в условиях стационара, так как за пациентом необходим постоянный мониторинг. Самые низкие по калорийности диеты не рекомендуются при индексе массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>, медикаментозное лечение может быть рекомендовано в начале лечения. А при абдоминальном ожирении с ассоциированными заболеваниями и/или факторами риска (дислипидемией, гиперинсулинемией, СД 2 типа, артериальной гипертензией и т.д.) фармакотерапия может быть назначена и при ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup> [4, 6]. Лекарственная терапия не рекомендуется детям, при беременности и лактации, а также лицам старше 65 лет, поскольку в этих группах не изучены эффективность и безопасность применения препаратов для лечения ожирения. Не рекомендуется одновременный прием нескольких препаратов со сходным механизмом действия. Использование мочегонных, тиреоидных гормонов, «вытяжек» из гипофиза ушло в далекое прошлое [5]. Препараты для лечения ожирения обязательно должны иметь известный механизм действия, быть безопасными при длительном применении и иметь лишь слабые, проходящие побочные эффекты [2]. Ранее для лечения ожирения в основном использовались препараты, действующие на центральную нервную систему путем усиления секреции и/или торможения обратного захвата нейромедиаторов (норадреналина и серотонина) в пресинаптических окончаниях гипоталамических ядер. Фентермин и мазиндол относятся к группе адренергических препаратов. Их действие основано на усилении секреции (фентермин) или частичной блокаде обратного захвата (мазиндол) норадреналина в латеральном отделе гипоталамуса, что приводит к увеличению концентрации норадреналина в синаптической щели и сопровождается стимуляцией адренорецепторов и торможением потребления пищи. Среди побочных эффектов отмечаются бессонница, нервное возбуждение, головокружение, сухость во рту, тошнота, запоры и депрессии. Препараты не разрешены для длительного применения. Фенилпропаноламин по механизму действия близок к фентермину, однако он не влияет на обратный захват дофамина и поэтому не вызывает зависимости. В настоящее время во многих странах его используют как средство для лечения ожирения. Длительных исследований его эффективности не проводилось. Фенфлурамин и его D-изомер дексфенфлурамин являются серотонинергическими препаратами. Их действие обеспечивается за счет усиления секреции серотонина преимущественно в гипоталамусе. Препараты широко использовались с 1985 года в 65 странах мира. Среди побочных эффектов отмечались сухость во рту, диарея, повышенная утомляемость, полиурия и сонливость. В сентябре 1997 года фенфлурамин и дексфенфлурамин были отозваны из продажи из-за развития на фоне их применения первичной легочной гипертензии и повреждений клапанов сердца [8]. В настоящее время в России зарегистрировано два препарата для лече-

ния ожирения: сибутрамин и орлистат. Сибутрамин в отличие от других средств центрального действия не влияет на допаминергическую систему и на высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний. Его фармакологическое действие заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели. Вследствие такого двойного действия быстро достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи. Оптимальными дозами, которые оказывают клиническое статистически значимое снижение массы тела с хорошей переносимостью и безопасностью, являются 10 и 15 мг/сут. В крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности препарата в течение года клинически значимое снижение массы тела (15%) было достигнуто у 82% пациентов. Назначают сибутрамин однократно, начиная с дозы 10 мг в сутки. В настоящее время препарат разрешен для постоянного применения в течение года. Как показали исследования, величина снижения веса в 1 и 3 месяца терапии сибутрамином является предиктором дальнейшей эффективности лечения. Если за первый месяц масса тела снижается менее чем на 2 кг, дозу препарата при хорошей его переносимости увеличивают до 15 мг в сутки. Препарат отменяется в случае потери в течение месяца менее 2 кг на фоне 15 мг. Препарат эффективен также и у больных с осложненным ожирением, например, с артериальной гипертонией. Однако, учитывая потенциальную возможность повышения артериального давления (на 1-3 мм рт.ст.) и частоты сердечных сокращений (на 3-7 ударов в минуту), на фоне приема препарата рекомендуется тщательный мониторинг уровня АД и ЧСС. На фоне снижения массы тела у большинства больных, как правило, происходит снижение как систолического, так и диастолического артериального давления, однако, в меньшей степени, по сравнению с больными, похудевшими на немедикаментозной терапии. В случае повышения систолического и/или диастолического АД более чем на 10 мм рт.ст. или ускорения ЧСС на 10 уд/мин и более (по данным ЭКГ) прием сибутрамина отменяется. У больных с дислипидемиями в плацебо-контролируемых исследованиях выявлено снижение массы тела с достоверным улучшением показателей липидного обмена. Анализ результатов исследований показал, что у больных с ожирением в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наряду со снижением массы тела отмечалось уменьшение уровня гликемии и HbA<sub>1c</sub>. Однако у данной группы пациентов начальная рекомендуемая доза препарата – 15 мг/сут. Больные с ожирением и сахарным диабетом 2 типа трудно и медленно снижают массу тела, поэтому оценку результата проводят через 6-9 месяцев. Как правило, у этих пациентов при снижении массы тела на 5% от исходной отмечается положительная динамика со стороны нарушенного метаболизма, что способствует уменьшению общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из наиболее безопасных и эффективных препаратов в настоящее время является орлистат (ксеникал), который ингибирует желудочно-кишечные липазы – ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов (ТГ) пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. При его применении около 30% триглицеридов не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только диеты.

Снижающий концентрацию глюкозы эффект бигуанидов развивается без увеличения секреции инсулина: они действуют, стимулируя утилизацию глюкозы периферическими тканями. Было показано, что длительное лечение метформином улучшает метаболизм глюкозы, как в базальном состоянии, так и при стимуляции инсулином [13]. Подавление окисления неэстерифицированных жирных кислот и снижение их концентрации в плазме крови, вызываемое метформином, является главным механизмом, посредством которого это препарат улучшает метаболизм глюкозы в печени и соответственно во всем организме [7]. В ряде исследований было обнаружено положительное влияние метформина на спектр липопротеидов, активность ингибитора тканевого активизатора плазминогена и на АД [9, 12]. Это дает основание считать, что метформин может быть использован для коррекции компонентов метаболического синдрома.

Применение ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза, миглитол, элигмикат) приводит к снижению абсорбции простых сахаров посредством подавления в клетках кишечника активности ферментов, которые расщепляют олиго- и дисахариды до моносахаридов. Они снижают гипергликемию, гипертриглицеридемию после пищевых нагрузок у пациентов с СД 2 типа. Снижается постнагрузочный, но не базальный уровень инсулина и С-пептида (10). Курс длительного приема ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы может быть использован для коррекции указанных компонентов метаболического синдрома [7].

Тиазолидиндионы являются новым классом препаратов, которые повышают чувствительность к инсулину. Среди них следует назвать циглитазон, энглитон, пиоглитазон и троглитазон. Пероральное введение тиазолидиндионов вызывает повышение чувствительности к инсулину в жировой ткани, скелетных мышцах и печени. Потенцирование эффектов инсулина осуществляется посредством влияния этих препаратов на внутриклеточное действие инсулина. Лечение тиазолидиндионами сопровождается увеличением окисления глюкозы, синтеза гликогена и липидов из глюкозы и уменьшением гликогенолиза. Троглитазон уменьшает резистентность тканей к инсулину, снижает гиперинсулинемию, подавляет продукцию глюкозы печенью и корригирует уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после нагрузки [7].

В настоящее время широко применяются рестриктивные операции на желудке (вертикальная и

горизонтальная гастропластика) и комбинированные вмешательства (гастроюнональное, билиопанкреатическое шунтирование). Как правило, после хирургического вмешательства масса тела уменьшается в течение первого года на 50-70%, причем наиболее интенсивно – в первые 6 месяцев [4, 6]. Таким образом, больных самым распространенным заболеванием – ожирением нельзя оставлять без врачебной помощи. По рекомендации ВОЗ эффективность лечения оценивается на этапе снижения массы тела: успешно – уменьшение ее более чем на 5 кг с сокращением влияния факторов риска отлично – уменьшение более чем на 10 кг исключительно – более чем на 20 кг. На этапе поддержания массы тела – увеличение ее менее чем на 3 кг в течение 2 лет наблюдения, а также устойчивое уменьшение окружности талии на 4 см.

Достаточная физическая активность является основополагающим пунктом программы лечения. Глюкоза утилизируется главным образом в мышцах, поэтому гиподинамия является фундаментальной причиной развития метаболического синдрома. Лицам с данной патологией рекомендована ежедневная ходьба в быстром темпе в течение не менее 30 минут (желательно на свежем воздухе) или в обычном темпе в течение 1 ч 20 мин. Важно тренировать мышцы брюшного пресса.

Нагрузка считается оптимальной, если проходит в аэробном режиме. Доказано, что ферментные системы для утилизации жира включаются лишь в условиях достаточного снабжения кислородом. Эмпирическим путем получена формула аэробных упражнений, которую может рассчитать каждый сам для себя. Оптимальный режим рассчитывают по ЧСС.  $ЧСС = (220 - N) \times (0,6 \text{ и } 0,8)$ , где N – возраст человека. Например, если человеку 55 лет, то оптимальный режим для тренировки может быть обеспечен при ЧСС от 99 до 132 уд/мин. При наличии болезней сердечно-сосудистой системы и других серьезных заболеваний до выполнения физической нагрузки необходима консультация лечащего врача [1].

Диуретики являются наиболее «старыми» антигипертензивными препаратами для лечения АГ. Они обладают высокой эффективностью, органопротективными свойствами. В крупномасштабных исследованиях было доказано, что при их применении снижается риск сердечно-сосудистых осложнений. У больных с МС их применение является патогенетически оправданным, так как в патогенезе АГ при этом состоянии немаловажную роль играет задержка жидкости. В то же время известно диабетогенное действие мочегонных препаратов, их неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмены. И все же применение диуретиков у больных с МС стало возможным после создания новых препаратов данного класса, не нарушающих обмен глюкозы и липидов, например, индапамид. При назначении в дозе до 2,5 мг в сутки он метаболически нейтрален. Еще более безопасным в плане влияния на углеводный и липидный

обмены считается индапамид-ретард в дозе 1,5 мг [7].

$\beta$ -блокаторы длительное время ограниченно применялись у больных с МС и СД 2 типа, так как при их назначении вследствие блокады  $\beta_2$ -рецепторов отмечалось нарушение углеводного обмена. В то же время назначение этих препаратов для лечения АГ при МС может быть патогенетически оправданным, так как в ее генезе определенную роль играет активация симпатической нервной системы. Выход из этой ситуации был найден с созданием высокоселективных  $\beta_1$ -блокаторов, таких как метопролол, бисопролол, небиволол. Последний, помимо супервысокой  $\beta_1$ -селективности, обладает очень важным дополнительным преимуществом: стимулирует выработку эндогенного оксида азота – мощного вазодилатора, поэтому небиволол можно считать одним из наиболее предпочтительных  $\beta$ -блокаторов для лечения пациентов с МС.

Антагонисты кальция можно смело назначать больным с МС, так как эти препараты не обладают негативным влиянием на углеводный и липидный обмен. К дополнительным преимуществам данного класса препаратов относятся их высокая антигипертензивная эффективность и отсутствие серьезных побочных эффектов. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия, таким как амлодипин, фелодипин, лацидипин, или использовать длительно действующие формы нифедипина.

Ингибиторы АПФ являются приоритетной группой антигипертензивных средств у пациентов с МС. В многочисленных исследованиях было показано их органопротективное действие у этой категории больных, которое сочеталось с метаболической нейтральностью. Кроме того, при их назначении достоверно снижается риск развития СД 2 типа.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину являются одной из самых молодых групп антигипертензивных препаратов. По своему терапевтическому действию, показаниям и противопоказаниям близки к ингибиторам АПФ. Эта группа препаратов также может быть рекомендована для лечения больных с метаболическим синдромом.

Недавно созданные препараты центрального действия – агонисты I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов – лишены многочисленных недостатков. Наиболее известным представителем этой группы препаратов в нашей стране является моксонидин. Помимо достаточно высокой антигипертензивной активности, в ряде исследований была показана способность данного препарата улучшать чувствительность тканей к инсулину, что делает данное лекарственное средство одним из приоритетных в лечении МС [7].

Лекарственную терапию гиперлипидемии всегда следует сочетать с диетотерапией, а не использовать как альтернативное самостоятельное лечение. Диетотерапия может быть достаточна для

большинства пациентов с умеренной гиперлипидемией, но в тяжелых случаях она недостаточно эффективна. При наличии сахарного диабета необходимым условием для нормализации углеводного обмена является компенсация липидного обмена. При улучшении показателей гликемии отмечается снижение уровня ТГ и холестерина.

Все гиполипидемические препараты можно разделить на 2 группы в зависимости от того, действуют ли они преимущественно на липопротеиды, богатые ТГ или холестерином. Спектр действия препаратов, принадлежащих к различным классам, будет в той или иной мере перекрываться, что используется при лечении различных типов гиперлипидемии.

Препараты, снижающие уровень холестерина:

1. Анионообменные смолы: холестирамин, колестипол гидрохлорид. Механизм действия заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника, что препятствует их реабсорбции и усиливает их фекальную экскрецию. В результате заметно активизируется синтез желчных кислот, а следовательно, возрастает потребность клеток печени в холестерине. Это сопровождается снижением холестерина ЛПНП.

2. Ингибиторы  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины): ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин.

Препараты этой группы тормозят синтез холестерина на ранних стадиях (образование мевалонной кислоты). На сегодняшний день это наиболее активный класс гипохолестеринемических препаратов. Данные скандинавского исследования показали снижение общей смертности на 30% у больных с ИБС на фоне длительного приема симвастатина [3].

Препараты, в большей степени влияющие на уровень ТГ:

1. Фибраты: клофибрат, безафибрат, гемфиброзил и наиболее активные – ципрфибрат и фенофибрат. Фибраты способны повышать содержание холестерина ЛПВП, снижать уровень фибриногена. Фенофибрат способен уменьшать уровень мочевой кислоты.

2. Никотиновая кислота и ее производные (никофураноза и аципимокс) использовались бы более широко, если бы не часто возникающие побочные эффекты (покраснение лица, головная боль, сыпь, желудочно-кишечные расстройства).

3. Возможность использования препаратов, содержащих рыбий жир, для профилактики атеросклероза ставится пока под сомнение. Несмотря на их выраженное положительное влияние в отноше-

нии гипертриглицеридемии, препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, неэффективны при лечении первичной гиперхолестеринемии, кроме того, они способны усиливать дислипидемию при сахарном диабете [3].

Выбор и назначение гиполипидемического препарата – ответственная задача. Длительное, фактически пожизненное лечение, риск развития серьезных побочных действий вызывают большую настороженность у практических врачей. Необходимо, чтобы каждый клиницист четко понимал важность проблемы, задачи гиполипидемической терапии и имел четкие практические рекомендации по диагностике и выбору метода лечения гиперлипидемии. Однако уже сейчас очевидно, что пациентам с установленными атеросклеротическими или в случае высокого риска их возникновения (что имеет место у больных с метаболическим синдромом), при отсутствии желаемых результатов от применения немедикаментозных методов воздействия лекарственная терапия гиперлипидемии абсолютно показана. При этом потенциальная польза от лечения, приводящего к уменьшению уровня липидов, превышает ущерб от возможных побочных эффектов.

#### Литература

1. Броневец И.Н. Метаболический синдром X и его лечение / И.Н. Броневец // Здоровоохранение. – 2003. - № 6. – С. 36-40.
2. Бутрова С.А. Сибутрамин в лечении ожирения / С.А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – № 9(9). – С. 348-351.
3. Кононенко И.В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать / И.В. Кононенко, Е.В. Суркова, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. – 1999. - № 2. – С. 36-41.
4. Лечение ожирения. Рекомендации для врачей / Под ред. С.А. Бутровой. — М., 2000. — 21 с.
5. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога / Г.А. Мельниченко // РМЖ. – 2001. - № 9(2). - С. 82-87.
6. Савельева Л.В. Современные подходы к лечению ожирения / Л.В. Савельева // Врач. – 2000. – № 12. - С. 12-14.
7. Чазова И.Е. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Журнал для практикующих врачей "Сердце". – 2003. - том 2. - № 3(9). - С. 27-33.
8. Bray G.A. Clinical evaluation and introduction to treatment of overweight / G.A. Bray // Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. – 1998. – P. 131-166.
9. Giugliano D. Metformin improves glucose, lipid metabolism and reduced blood pressure in hypertensive, obese woman / D. Giugliano, De Rosa N., Di Maro G // Diabetes Care. – 1993. – № 16. – P. 1387-1393.
10. Hanefeld M. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone / M. Hanefeld, S. Fisher, J. Schulze // Diabetes Care. – 1991. - № 14. – P. 732-737.
11. Lengo A. Treatment of the metabolic syndrome / A. Lengo, P. Avogaro, S. Del Prato // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 1996. – Vol. 6. – P. 187-192.
12. Nagi D. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease and plasminogen and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects / D. Nagi, J.S. Yudkin // Diabetes Care. – 1993. - № 16. - P. 621-629.
13. Nosadini E. Effect of metformin on insulin-stimulated turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes / E. Nosadini, A. Avogaro, R. Trevisan // Diabetes Care. – 1987. - № 10. – P. 62-67.