

СИНЕРГИЗМ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

УДК 615.038+615.036.8
Поступила 13.05.2014 г.

© Ю.А. Сорокина, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;
Л.В. Ловцова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии;
А.В. Богдарина, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;
М.И. Яшанова, лаборант кафедры биологии;
Т.Г. Щербатюк, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучить возможности комбинированного применения метформина с вилдаглиптином и его влияние на показатели гликемии и окислительного стресса у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 37 пациентов с СД 2, которые (после двух недель титрации дозы метформина) были распределены на две группы методом простой рандомизации. Пациентам 1-й группы (n=18) назначен метформин в дозе 1700 мг в сутки, пациентам 2-й группы (n=19) — комбинация метформина в дозе 1000 мг с вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки. В 3-ю группу — сравнения (n=20) — включены лица без нарушений углеводного обмена. Исследовали показатели гликемии (уровень глюкозы плазмы крови натощак, гликозилированный гемоглобин), уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида), интенсивность окислительной модификации белков по уровню карбонильных производных, активность супероксиддисмутазы и каталазы до начала и через 3 мес терапии.

Результаты. При комбинированном применении у пациентов с впервые выявленным СД 2 метформина в дозе 1000 мг с вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки отмечается синергизм их сахароснижающего и антиоксидантного действия. Указанная комбинация препаратов по сравнению с монотерапией метформин (в дозе 1700 мг в сутки) позволяет уменьшить частоту побочных эффектов и значительно повысить активность каталазы.

Заключение. Результаты сочетанного использования препаратов метформина и вилдаглиптина показали возможность оптимизации терапии СД 2 на основе рационального выбора комбинации сахароснижающих препаратов с учетом их синергидных свойств.

Ключевые слова: пероральные сахароснижающие препараты; синергизм лекарственных препаратов; впервые выявленный сахарный диабет.

English

Synergism in Combined Use of Oral Antihyperglycemic Drugs

Y.A. Sorokina, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;
L.V. Lovtsova, D.Med.Sc., Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology;
A.V. Bogdarina, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;
M.I. Yashanova, Laboratory Technician, the Department of Biology;
T.G. Stcherbatyuk, D.Bio.Sc., Professor, Head of the Department of Biology

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod,
Russian Federation, 603005

The aim of the investigation was to study the capabilities of combined use of metformin and vildagliptin, and its effect on glycemia and oxidative stress parameters in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM 2).

Materials and Methods. The study involved 37 patients with DM 2, they were divided (after two-week metformin dose titration) into two groups by simple random sampling. Group 1 patients (n=18) were administered metformin at a dose of 1700 mg a day, group 2 patients (n=19) — the combination of metformin (1000 mg a day) with vildagliptin (50 mg a day). Group 3 — a control group (n=20) consisted of subjects without carbohydrate metabolism imbalance. We studied glycemia indices (fasting blood plasma glucose, glycosylated hemoglobin), the level of molecular products of lipid peroxidation (diene and triene conjugates, malon dialdehyde), intensity of oxidative protein modification by the level of carbonyl derivatives, superoxide dismutase and catalase activity before and 3 months after therapy.

Results. Combined use of metformin (1000 mg a day) and vildagliptin (50 mg a day) in patients with newly diagnosed DM 2 showed the synergism of their antihyperglycemic and antioxidant effect. The mentioned combination of drugs compared to metformin monotherapy (1700 mg a day) enables to reduce side effect rate and significantly increase catalase activity.

Для контактов: Сорокина Юлия Андреевна, тел. моб. +7 960-189-96-04; e-mail: zwx@inbox.ru

Conclusion. The results of combined use of metformin and vildagliptin demonstrated the capability of DM 2 therapy based on rational choice of the combination of antihyperglycemic drugs relying on their synergistic properties.

Key words: oral antihyperglycemic drugs; pharmaceutical synergism; newly diagnosed diabetes mellitus.

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) с самого дебюта заболевания требует своевременной, современной и адекватной терапии. Препаратом выбора для начала терапии заслуженно считается метформин. Основным механизмом его действия заключается в повышении захвата глюкозы клетками мышечной и жировой тканей путем усиления связывания инсулина с рецепторами и повышения активности транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 [1]. В настоящий момент доказаны не только сахароснижающие, но и антиоксидантные свойства препарата, являющиеся важными плейотропными эффектами, поскольку окислительный стресс играет существенную роль в патогенезе и прогрессировании СД 2. Выявлена способность молекулы метформина тормозить образование конечных продуктов гликозилирования (КПГ), связывать альфа-оксоальдегиды (метилглиоксаль и глиоксаль) независимо от его сахароснижающего эффекта. Молекула метформина вместо молекул таких аминокислот, как лизин, аргинин, цистеин, связывается также с малоновым диальдегидом (МДА). Вследствие этого предотвращаются повреждение белковых структур продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительная модификация белков (ОМБ) [2].

О роли желудочно-кишечного тракта в патогенезе СД 2 предполагали еще в XIX в., но только на рубеже XX в. был открыт так называемый нарушенный инкретиновый ответ у пациентов с СД 2, связанный с неадекватной секрецией инсулина на пероральную нагрузку глюкозой [3]. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — это инкретин, стимулирующий выброс инсулина в ответ на пищевую нагрузку глюкозой. Доказано [4], что именно снижение инкретинового ответа на нагрузку глюкозой лежит в основе патогенеза СД 2, а не избыток фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), его разрушающего. И только в процессе длительной гипергликемии и нарастания инсулинорезистентности фермент ДПП-4 начинает накапливаться и разрушать и так небольшое количество ГПП-1, что, в свою очередь, вносит определенный вклад в прогрессирование СД 2.

Вилдаглиптин — один из первых препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), предотвращающих распад инкретинов в организме пациента, механизм сахароснижающего действия которого достаточно хорошо изучен [5].

Несмотря на то, что метформин и вилдаглиптин имеют различные механизмы антигипергликемического действия, существует одна общая мишень — ГПП-1. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что метформин повышает уровень ГПП-1 предположительно путем увеличения его синтеза, не оказывая действия на ДПП-4 [6–8]. Препарат вызывает непосредственное усиление секреторной функции L-клеток кишечника путем увеличения транскрипции

генов-рецепторов к ГПП-1 [9], а также снижает почечную экскрецию ГПП-1 [10].

Таким образом, все указанные механизмы свидетельствуют об однонаправленном антигипергликемическом действии препаратов метформин и вилдаглиптин.

Как уже сказано выше, препаратом первой линии в многоступенчатом продолжительном переходе от одной комбинации к другой при лечении СД 2 является метформин. Ингибиторы ДПП-4 на практике необоснованно назначаются спустя несколько лет, когда процесс разрушения поджелудочной железы затрагивает уже значительную часть бета-клеток и протективный эффект иДПП-4 не имеет возможности проявить себя [11].

При этом неизученными остаются вопросы синергизма действия метформина и иДПП-4 (в частности, вилдаглиптина) при их сочетанном применении у пациентов с небольшим сроком заболевания, а также влияния указанной комбинации на показатели окислительного стресса независимо от сахароснижающего действия препаратов.

Цель исследования — изучить возможности комбинированного применения метформина с вилдаглиптином и его влияние на показатели гликемии и окислительного стресса у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием клинической базы НОКБ им. Н.А. Семашко, а также лабораторной базы НижГМА (Нижний Новгород). Обследовано 57 человек, в том числе 37 пациентов с СД 2 и 20 — без нарушений углеводного обмена.

Критерии включения пациентов с СД 2 в исследование: установленный диагноз СД 2 — не более 2 лет, возраст — от 40 до 70 лет, гликозилированный гемоглобин — от 6,5 до 7,5%, индекс массы тела (ИМТ) — до 40. Критерии исключения: наличие тяжелых осложнений СД 2, нарушенная функция печени, почек и сердечно-сосудистой системы, начало приема сахароснижающих препаратов позже чем за 3 мес до данного исследования.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Включенные в исследование пациенты (после двух недель титрации дозы метформина) были распределены на группы методом простой рандомизации. Пациентам 1-й группы (n=18) назначен метформин (Глюкофаж) в дозе 1700 мг в сутки, пациентам 2-й группы (n=19) — комбинация метформина в дозе 1000 мг с

вилдаглиптином (Галвус) в дозе 50 мг в сутки. Лица без нарушений углеводного обмена (n=20) составили 3-ю группу (табл. 1).

Исследовали показатели гликемии: уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) в капиллярной крови глюкозооксидазным методом на анализаторе «Биосен 5030» (Россия), а также гликозилированный гемоглобин (HbA1c) методом жидкостной хроматографии на хроматографе Bio-Rad 680 (Bio-Rad Laboratories, США) со стандартными наборами (Франция).

Концентрацию молекулярных продуктов ПОЛ — (диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК)), малонового диальдегида — изучали спектрофотометрическим методом на анализаторе Helios (Thermo Spectronic, США).

Кроме того, оценивали интенсивность ОМБ по уровню карбонильных производных, выявляемых в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, — альдегид-динитрофенилгидразонов (АДФГ) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДФГ), являющихся соответственно ранними и поздними маркерами окислительной деструкции белка, по методу Е.Е. Дубининой (1995).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу М. Nischikimi (1972) в модификации Е.Е. Дубининой с соавт. (1988), каталазы (КАТ) — по методу Y. Aebi (1970) в модификации М.А. Королюк с соавт. (1988), С. Чевари с соавт. (1991). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-2000 (Россия).

Объектом исследования являлись кровь и плазма крови пациентов, а также лиц из группы сравнения. Вышеуказанные показатели изучали на этапе включения пациента в исследование и через 3 мес непрерывного приема препаратов.

Полученные результаты обработаны с использованием общепринятых методов статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (v10.0.228.8 STA999K347150-W, StatSoft Inc., США). Распределение выборок оценивали с помощью критериев Шапиро–Уилко и Колмогорова–Смирнова. Поскольку все исследуемые выборки имели распределение, отличное от нормального, для определения уровня статистической значимости различий между двумя зависимыми и независимыми выборками использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни соответственно. Данные представлены в виде медианы, нижнего квартиля (25-й процентиль) и верхнего квартиля (75-й процентиль).

Т а б л и ц а 1

Характеристика лиц, включенных в исследование (Ме [25; 75])

Показатель	Группа сравнения	Пациенты с СД 2
Пол (муж./жен.)	10/10	19/18
Масса, кг	88,0 [82,0; 93,0]	88,15 [82,50; 97,75]
ИМТ	30,05 [29,37; 33,85]	32,65 [28,50; 34,50]
Возраст, лет	57,0 [54,0; 69,0]	60,5 [56,5; 63,5]
ГПН, ммоль/л	4,45 [4,25; 4,80]	6,50 [6,10; 8,00]*
HbA1c, %	4,90 [4,10; 5,00]	7,20 [6,60; 7,50]*

П р и м е ч а н и е: * — статистическая значимость различий значений относительно группы сравнения (p<0,05).

Результаты и обсуждение. Динамика исследованных показателей гликемии через 3 мес лечения была однонаправленной в обеих группах: монотерапии метформинном и комбинированной терапии. У пациентов обеих групп отмечено стабильное статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак и гликозилированного гемоглобина относительно исходного значения (табл. 2), что согласуется с данными литературы [1, 5].

Обращает на себя внимание, что степень снижения глюкозы плазмы крови в группе комбинированной терапии статистически значимо не отличалась от таковой в группе монотерапии метформинном. Очевидно, что на фоне комбинированной терапии достигается аналогичный монотерапии сахароснижающий эффект при меньшей дозе метформина, что свидетельствует не просто об однонаправленном, как было показано другими исследователями [5, 10], а синергидном сахароснижающем действии метформина и вилдаглиптина. Кроме того, сочетанное применение метформина с вилдаглиптином способствует снижению частоты побочных эффектов (диарея, метеоризм) и повышению приверженности пациентов к лечению (см. табл. 2).

Результаты фонового обследования свидетельство-

Т а б л и ц а 2

Динамика гликемических показателей, частота побочных эффектов и приверженность пациентов обеих групп к лечению (Ме [25; 75])

Показатель	Метформин (n=18)			Метформин с вилдаглиптином (n=19)		
	До лечения	Через 3 мес лечения	p	До лечения	Через 3 мес лечения	p
ГПН, ммоль/л	6,50 [6,11; 8,00]	5,55 [4,95; 5,95]	0,023	6,55 [6,15; 7,55]	5,60 [5,33; 6,70]	0,018
HbA1c, %	7,00 [6,30; 7,50]	6,00 [4,90; 7,00]	0,009	7,1 [6,10; 7,40]	5,80 [4,50; 6,90]	0,005
Побочные эффекты	У 6 человек			У 1 человека		
Готовность продолжать лечение	15 человек			19 человек		

П р и м е ч а н и е: p — уровень статистической значимости различий значений между выборками «до лечения» и «через 3 мес лечения».

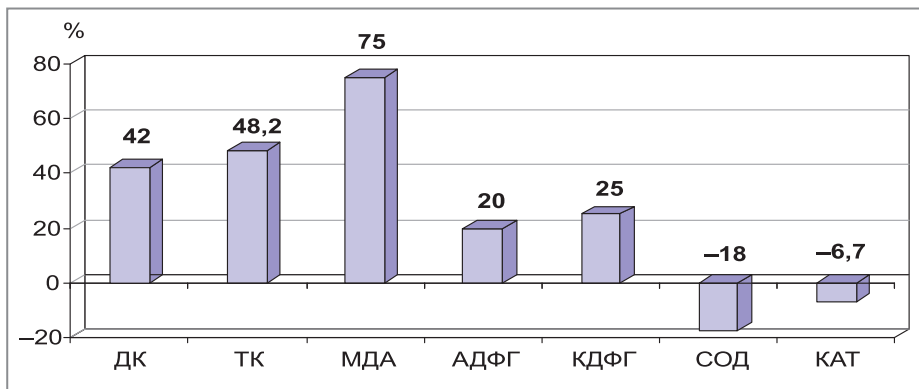


Рис. 1. Превышение содержания молекулярных продуктов ПОЛ, ОМБ и снижение активности антиоксидантных ферментов у пациентов с впервые выявленным СД 2 относительно группы сравнения при фоновом обследовании

вали, что даже при небольшой длительности заболевания у пациентов с СД 2 запущен «каскад» реакций окислительного стресса (рис. 1) — это было установлено и другими исследователями [2]. Признаками окислительного стресса являются: повышение активности процесса ПОЛ, интенсификация ОМБ, снижение активности антиоксидантной системы.

После 3 мес применения метформина, а также комбинации метформина с вилдаглиптином зарегистрировано снижение уровня молекулярных продуктов ПОЛ (ДК и ТК) относительно исходного уровня (по ДК: $p=0,017$ — в группе метформина; $p=0,006$ — в группе метформина с вилдаглиптином; по ТК: $p=0,033$ и $p=0,02$ соответственно). При этом существенных различий в динамике указанных показателей в группах моно- и комбинированной терапии не выявлено, несмотря на различные дозы метформина (рис. 2).

Уровень МДА также значительно снизился относительно данных первого обследования у пациентов обеих групп ($p=0,0004$ — в группе метформина; $p=0,0007$ — в груп-

сительно исходного уровня.

В частности, в обеих группах наблюдалось повышение активности СОД ($p=0,035$ — в группе метформина; $p=0,01$ — в группе метформина с вилдаглиптином) (см. рис. 2). Межгрупповые различия в динамике указанного показателя при этом не являлись статистически значимыми.

В то же время в группе комбинированной терапии метформинном с вилдаглиптином отмечено резкое увеличение активности каталазы (в 2 раза) по отношению к исходному уровню ($p=0,03$), тогда как в группе монотерапии метформинном такие изменения не являлись статистически значимыми. Последнее подтверждается данными других исследований [12].

Как известно, ограничение окислительного стресса заключается не только в снижении интенсивности ПОЛ и ОМБ, но и в стимуляции антиоксидантной ферментативной системы. В то время как антиоксидантный эффект метформина заключается в способности напрямую выводить продукты ПОЛ [2], механизм вли-

пе метформина с вилдаглиптином), без существенного различия между группами (см. рис. 2).

Отмечена тенденция к снижению образования продуктов ОМБ — альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов — в обеих группах, без статистически значимого различия между группами.

Кроме того, как монотерапия метформинном, так и его комбинация с вилдаглиптином способствовали повышению активности антиоксидантной ферментативной системы (СОД и КАТ) отно-

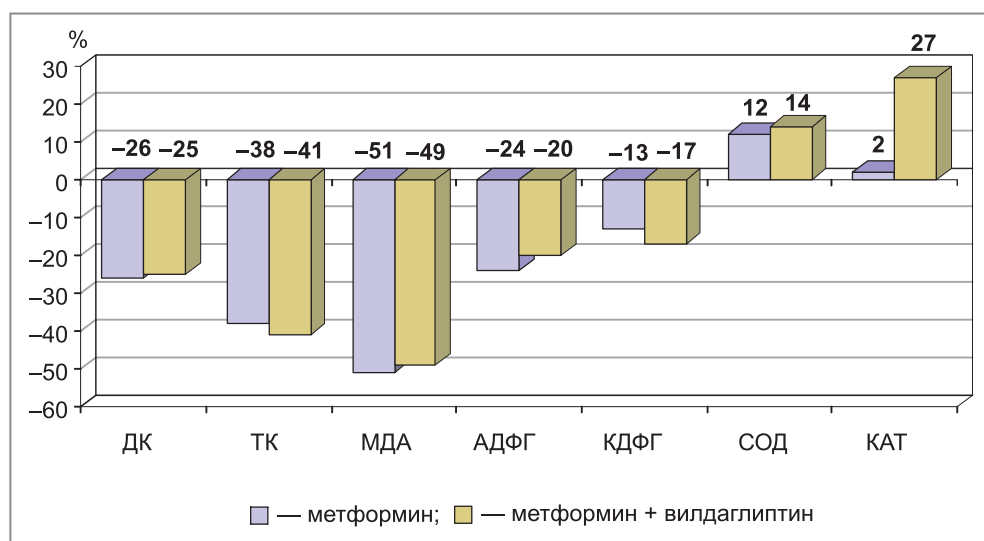


Рис. 2. Динамика показателей ПОЛ, ОМБ, активности антиоксидантных ферментов через 3 мес терапии относительно результатов фонового обследования

яния вилдаглиптина на окислительный стресс связан не только с нормализацией гликемии, как было показано ранее [3], но и с повышением активности антиоксидантных ферментов, в частности каталазы, которая, в свою очередь, предотвращает появление МДА — одного из интегральных маркеров окислительного стресса [13].

Полученные данные свидетельствуют о том, что как метформин, так и его комбинация с вилдаглиптином одинаково эффективно снижают интенсивность процессов ПОЛ и ОМБ, повышая активность антиоксидантных ферментов. Следовательно, при меньшей дозе метформина в составе комбинированной терапии достигается аналогичный монотерапии эффект, свидетельствующий о синергизме антиоксидантного действия исследуемых препаратов. При этом комбинация метформина с вилдаглиптином более существенно, чем монотерапия метформином, повышает активность фермента второго этапа антиоксидантной защиты — каталазы.

Заключение. При комбинированном применении метформина в дозе 1000 мг с вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа отмечается синергизм их сахароснижающего и антиоксидантного действия. При этом указанная комбинация препаратов по сравнению с монотерапией метформином (в дозе 1700 мг в сутки) позволяет уменьшить частоту побочных эффектов и более значительно повысить активность фермента второго этапа антиоксидантной защиты — каталазы.

Полученные результаты дают возможность оптимизировать терапию пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа на основе рационального выбора комбинации сахароснижающих препаратов с учетом их синергидных свойств, позволяющих уменьшить терапевтическую дозу и частоту побочных эффектов, повысить приверженность пациентов к лечению и предотвратить прогрессирование заболевания у обследованной категории пациентов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Никонова Т.В. Метформин пролонгированного действия (Глюкофаж Лонг) в управлении сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека* 2012; 3: 49.
2. Esteghamati A., Eskandari D., Mirmiranpour H., et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013; Apr; 32(2): 179–185, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.006>.
3. Rizzo M.R., Barbieri M., Marfella R., Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012 Oct; 35(10): 2076–2082, <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0199>.
4. Pala L., Ciani S., Dicembrini I., et al. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions. *Diabetic Med*

2010; 27(6): 691–695, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03010.x>.

5. Hamamoto S., Kanda Y., Shimoda M., et al. Vildagliptin preserves the mass and function of pancreatic β cells via the developmental regulation and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 153–163, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12005>.

6. Hinke S.A., Kuhn-Wache K., Hoffmann T., et al. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochemical Biophys Res Commun* 2002; 291: 1302–1308, <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2002.6607>.

7. Yasuda N., Inoue T., Nagakura T., et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide-1 by biguanide compounds. *Biochemical Biophys Res Commun* 2002; 298: 779–784, [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02565-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02565-2).

8. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F., et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 489–494.

9. Maida A., Lamont B.J., Cao X. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia* 2011 Feb; 54(2): 339–349, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1937-z>.

10. Halimi S., Schweizer A., Minic B., et al. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 481–492.

11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М; 2013; 120 с.

12. Pavlović D., Kocić R., Kocić G., et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2000 Aug; 2(4): 251–256, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-1326.2000.00089.x>.

13. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск; 2008; 284 с.

References

1. Nikonova T.V. Slow-release Metformin (Glucophage Long) in management of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka* 2012; 3: 49.
2. Esteghamati A., Eskandari D., Mirmiranpour H., et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013; Apr; 32(2): 179–185, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.006>.
3. Rizzo M.R., Barbieri M., Marfella R., Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012 Oct; 35(10): 2076–2082, <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0199>.
4. Pala L., Ciani S., Dicembrini I., et al. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions. *Diabetic Med* 2010; 27(6): 691–695, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03010.x>.
5. Hamamoto S., Kanda Y., Shimoda M., et al. Vildagliptin preserves the mass and function of pancreatic β cells via the

developmental regulation and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 153–163, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12005>.

6. Hinke S.A., Kuhn-Wache K., Hoffmann T., et al. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochemical Biophys Res Commun* 2002; 291: 1302–1308, <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2002.6607>.

7. Yasuda N., Inoue T., Nagakura T., et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide-1 by biguanide compounds. *Biochemical Biophys Res Commun* 2002; 298: 779–784, [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02565-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02565-2).

8. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F., et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 489–494.

9. Maida A., Lamont B.J., Cao X. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia* 2011

Feb; 54(2): 339–349, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1937-z>.

10. Halimi S., Schweizer A., Minic B., et al. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 481–492.

11. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Algorithms of specialized medical aid for diabetic subjects]. Pod red. Dedova I.I., Shestakovoy M.V. [Dedov I.I., Shestakova M.V. (editors)]. Moscow; 2013; 120 p.

12. Pavlović D., Kocić R., Kocić G., et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2000 Aug; 2(4): 251–256, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-1326.2000.00089.x>.

13. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., et al. *Okislitel'nyy stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress: pathological conditions and diseases]. Novosibirsk; 2008; 284 p.