

МЕДИКАМЕНТНА КОРЕКЦІЯ ІНСУЛІНРЕЗИСТЕНТНОСТІ В АСПЕКТІ ОПТИМІЗАЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

В.М. Бондар

Одеський національний медичний університет

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії (зав. - проф. О.О. Якименко)

Реферат

На сьогодні інсулінрезистентність розглядається як основна патогенетична ланка метаболічного синдрому, що обумовлює розвиток як метаболічних порушень, так і артеріальної гіпертензії. Деякі фармакологічні препарати, що впливають на інсулінрезистентність, можуть мати антигіпертензивну ефективність, однак цей напрямок терапії потребує подальшого вивчення.

Мета. Вивчення додаткової антигіпертензивної ефективності метформіну та його впливу на інсулінрезистентність та вуглеводний обмін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом.

Матеріал і методи. У дослідження були включені 106 хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом за критеріями IDF 2006, середній вік ($55,6 \pm 4,2$) років за умови наявності інсулінрезистентності (індекс НОМА $\geq 2,7$). Хворих поділено на 2 групи - основну та контрольну. Як базову терапію артеріальної гіпертензії всі пацієнти отримували олмесартан у дозі 20-40 мг/добу, в основній групі додатково призначали метформін у дозі 500 мг на добу. Тривалість терапії склала ($92,6 \pm 7,8$) днів. Пацієнтам проводився динамічний офісний та домашній контроль артеріального тиску; на початку і в кінці періоду спостереження проводилося добове монітування артеріального тиску, визначалася концентрація глюкози, інсуліну, розраховувався індекс НОМА.

Результати й обговорення. Наприкінці періоду спостереження після лікування концентрація глюкози в крові натще у хворих основної групи склала ($5,16 \pm 0,05$) ммоль/л, в контрольній групі - ($6,22 \pm 0,15$) ммоль/л (різниця між групами була вірогідна, $p=0,026$). Індекс НОМА в основній групі знизився з ($4,6 \pm 0,09$) до ($2,8 \pm 0,05$), ($p=0,012$), в контрольній групі - невірогідно підвищився з ($4,4 \pm 0,08$) до ($4,5 \pm 0,09$), ($p=0,27$), різниця між групами вірогідна, $p=0,01$. При вивченні профілю артеріального тиску за даними добового монітування на тлі нормалізації профілю артеріального тиску ефективний антигіпертензивний контроль (артеріальний тиск $\leq 130/85$ мм.рт.ст.) в основній групі був досягнутий у ($67,9\%/37$) пацієнтів, в контрольній - у ($42,2\%/22$) пацієнтів (різниця між групами вірогідна, $p=0,01$).

Висновки. Таким чином, застосування метформіну у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім метаболічним синдромом на тлі зниження ступеня інсулінрезистентності сприяє більш ефективному контролю артеріального тиску, що вказує на наявність у метформіна додаткової опосередкованої антигіпертензивної ефективності. Корекція інсулінрезистентності при артеріальній гіпертензії з метаболічним синдромом може стати од-

ним із перспективних напрямків у лікуванні даної групи гіпертензивних пацієнтів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інсулінрезистентність, метформін

Abstract

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF INSULIN RESISTANCE IN THE ASPECT OF OPTIMIZATION OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

V.N. BONDAR

National Medical University in Odessa

Aim. Currently, insulin resistance is regarded as a main pathogenetic link of metabolic syndrome causing the development of both metabolic disorders and arterial hypertension. Some drugs affecting insulin resistance may have antihypertensive effect, but this line of treatment requires further study. The aim of this research was to study additional antihypertensive effectiveness of Metformin and its effect on insulin resistance and carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome.

Materials and Methods. The study included 106 patients with arterial hypertension and metabolic syndrome selected by the IDF criteria 2006, with mean age of $55,6 \pm 4,2$ years, subject insulin resistance (index HOMA $\geq 2,7$). The patients were divided into two groups - the study group and the control group. As a basic treatment of arterial hypertension, all patients received Olmesartan in the dose of 20-40 mg per day; in the study group we additionally administered Metformin in the dose of 500 mg per day. The duration of therapy was $92,6 \pm 7,8$ days. The patients underwent dynamic office and home control of blood pressure; at the beginning and in the end of the observation period we conducted 24-h monitoring of blood pressure, determined the concentration of fasting glucose, insulin, and index HOMA.

Results and Discussion. At the end of the observation period, the after-treatment concentration of fasting blood glucose in the study group was $5,16 \pm 0,05$ mmol/l; in the control group - $6,22 \pm 0,15$ mmol/l; the difference between groups was significant ($p=0,026$). Index HOMA in the study group decreased from $4,6 \pm 0,09$ to $2,8 \pm 0,05$ ($p=0,012$); in the control group - insignificantly increased from $4,4 \pm 0,08$ to $4,5 \pm 0,09$ ($p=0,27$); the difference between groups was

significant ($p=0,01$). In the study of blood pressure profile according to 24-h monitoring against the background of normalization of blood pressure profile, antihypertensive effectiveness (blood pressure $\leq 130/85$ mm Hg) in the study group was reached in 67,9%/37 patients; in the control group - in 42,2%/22 patients (the difference between the groups was significant, $p=0,01$).

Conclusions. Thus, the application of Metformin in patients with arterial hypertension and concomitant metabolic syndrome against the background of decrease of insulin resistance contributes to more effective control of blood pressure, which indicates the existence of additional indirect antihypertensive effectiveness of Metformin. Correction of insulin resistance in arterial hypertension with metabolic syndrome may become one of the most prospective directions in the treatment of this group of hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, Metformin

Вступ

Проблема метаболічного синдрому (МС) відноситься до найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Основною причиною МС є інсулінорезистентність (ІР), яка запускає хибне коло симптомів, що приводять у результаті до появи таких ускладнень, як інсулінозалежний цукровий діабет, а також серцево-судинні захворювання, які на сьогодні є провідною причиною інвалідації та смертності населення розвинених країн світу [4, 12].

Патогенез артеріальної гіпертензії (АГ) при МС до кінця не вивчений. За деякими даними, в основі патогенезу АГ при МС лежить ІР та викликана нею компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) у поєднанні з супровідними метаболічними порушеннями [1, 3]. Питання про точний вплив ІР на артеріальний тиск (АТ) залишається суперечливим. Деякі дослідження вказують на те, що хронічна ГІ стимулює симпатико-адреналову систему, що посилює викид в кров з депо глюкози та вільних жирних кислот, призводить до збільшення затримки натрію і води, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень (ЧСС), підвищення судинного тону та чутливості до вазоконстрикторних агентів, в результаті чого зростає рівень АТ і відбувається стабілізація АГ [11].

Вклад ІР у розвиток серцево-судинних захворювань вельми великий: у кожного 5-го пацієнта з гіперінсулінемією протягом 5 років розвиваються не тільки АГ, ІХС, але і їх цереброваскулярні або периферичні судинні ускладнення. При цьому без супутньої корекції порушеного

обміну смертність хворих МС, незважаючи на успішний контроль артеріального тиску, залишається на колишньому рівні [2]. Крім того, за даними численних досліджень, ІР та АГ тісно асоціюється з ендотеліальною дисфункцією (ЕД), формуючи порочне коло [6]. Незважаючи на те, що питання про взаємозв'язок ІР при МС та ЕД досі залишається дискусійним, безперечною роллю інсулінопосередкованої дисфункції ендотелію при метаболічному синдромі.

Важливим завданням лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом є як ретельна корекція метаболічних факторів ризику, так і ефективна антигіпертензивна терапія. На сьогодні базовим препаратом, що зменшує інсулінопосередкованість, є метформін - антидіабетичний препарат з групи бігуанідів. У рекомендаціях IDF (International Diabetes Federation, 2012) даний препарат включений в лікування МС без ЦД 2 типу. Однак, у вітчизняних рекомендаціях немає чітких показань до застосування метформіну при відсутності ЦД 2 типу. Незважаючи на те, в ряді досліджень показано його позитивний вплив не тільки на супутні метаболічні порушення, а й на рівень АТ [5, 10], питання про застосування метформіну при АГ та МС без ЦД 2 типу залишається суперечливим. Тому, вивчення ефективності впливу метформіну на антигіпертензивну терапію і оцінка можливості його застосування у хворих АГ і МС становить науковий і практичний інтерес.

Мета дослідження: вивчення додаткової антигіпертензивної ефективності метформіну та його впливу на інсулінрезистентність та вуглеводний обмін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 106 хворих на АГ і МС. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі протоколу МОЗ України 2008 року і консенсусу ЄТК 2010 року. Для виявлення метаболічного синдрому користувалися критеріями IDF 2006.

Критеріями виключення була наявність клінічних симптомів хронічної серцевої недостатності II-A стадії і вище, та ФК СН- II і вище за класифікацією NYHA; наявність вад серця, порушень серцевого ритму у вигляді фібриляції передсердь, шлуночкових екстрасистол високих сту-

пенів, цукрового діабету 1 типу, хронічної хвороби нирок, вираженої анемії, дихальної недостатності, вказівок в анамнезі на наявність інсульту, інфаркту, онкологічних захворювань.

Хворих поділили на 2 групи - основну і контрольну (54 і 52 хворих, відповідно). Як базову терапію АГ усі пацієнти отримували олімесартан у дозі 20-40 мг/добу. В основній групі зазначена антигіпертензійна схема лікування була доповнена метформіном в дозі 500 мг на добу. Доза метформіну була фіксованою протягом всього дослідження. Тривалість терапії склала 92,6±7,8 днів. Пацієнтам обох груп рекомендували дієту DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension - дієтологічний підхід до лікування гіпертонії). Хворих основної та контрольної груп порівнювали за статтю, віком, тривалістю та рівнем АГ та супровідною патологією.

Клініко-демографічну характеристику обстежуваних хворих представлено у табл. 1.

Вивчали гемодинамічний профіль АГ за даними добового моніторування за допомогою портативних реєстраторів АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина), що фіксують АТ і ЧСС у фазу декомпресії осцилометричним методом. Програмування реєстратора і розшифровку даних здійснювали за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми АМВРbose (1998). Також вивчали показники вуглеводного обміну та інсулінрезистентності - рівень глюкози натще, через 2 години після орального тесту толерантності до глюкози (ОТТ), інсуліну натще, а також розраховували індекс НОМА. Визначення концентрації глюкози натще в отриманих зразках венозної крові, а також через 2 години після вуглеводного навантаження за допомогою прийому всередину 75 г глюкози здійснювали за допомогою аналізатора "Reflotron". Рівень імунореакційного інсуліну натще (ІРІ) у плазмі венозної крові оцінювали методом хемілюмінісценції на автоматичному аналі-

заторі "Access". Індекс НОМА розраховували за формулою: (глюкоза натще × інсулін натще) / 22,5.

Математично-статистичне опрацювання отриманих результатів проводили із використанням пакету програм статистичної обробки "Microsoft Excel 2003" та "Statistica 6.0". Розраховували середню арифметичну величину ряду (M), помилку середньої арифметичної величини (m). Вірогідність розходжень середніх величин між групами (незалежні вибірки), перед та після терапії (залежні вибірки) визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності показників вважали вірогідними при значенні p<0,05.

Результати й обговорення

При вивченні профілю АГ за даними добового моніторування (табл. 2) ефективний антигіпертензійний контроль в основній групі був досягнутий у (67,9% / 37) пацієнтів, у контрольній - у (42,2% / 22) пацієнтів (різниця між групами вірогідна, p=0,01). Середньодобове САТ і ДАТ в основній групі вірогідно (p<0,05) знизилася до (127,2±2,6) і (79,2±1,6) мм.рт.ст., відповідно, у контрольній групі також спостерігали вірогідне (p<0,05) зниження даних показників, однак менш виражене - САТ до (138,9±2,7) і ДАТ до (85,3±1,7) мм.рт.ст., різниця між групами вірогідна, p<0,05. Істотно знизилися показники САТ, ДАТ та індекси навантаження (ІЧСАТ, ІЧДАТ) у нічний час у пацієнтів основної групи у порівнянні із контрольною. Так, в основній групі після лікування САТ і ДАТ у нічний час склали 112,8±2,2 і 64,6±1,2 мм.рт.ст., відповідно (p<0,01), у контрольній групі - 125,6±2,5 і 73,4±1,4 мм.рт.ст. (p<0,05), різниця між групами вірогідна, p<0,05. В основній групі ІЧСАТ і ІЧДАТ у нічний час істотно знизилися до 14,6±0,3% і 14,9±0,4%, відповідно, (p<0,01), у контрольній групі - до 41,5±0,8% і 33,0±0,6% (p<0,05), різниця між групами вірогідна, p<0,05. Аналіз добового профілю

Таблиця 1

Клінічно-демографічні показники обстежуваних хворих, (M±m)

Показник	Основна група (n=54)	Контрольна група (n=52)
Середній вік (роки)	54,3±2,7	56,9±2,8
Тривалість АГ (роки)	6,3±0,3	6,7±0,3
САТ (мм.рт.ст.)	152,5±3,0	155,9±3,1
ДАТ (мм.рт.ст.)	91,5±1,8	92,3±1,8
ІМТ, кг/м ²	33,6±0,2	34,8±0,3
Індекс НОМА, од.	4,6±0,1	4,4±0,2

САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск; ІМТ - індекс маси тіла

Таблиця 2

Показники АТ за даними добового моніторингу у обстежуваних хворих перед і після лікування, (M±m)

Показник	Основна група (n=54)		Контрольна група (n=52)	
	Перед лікуванням	Після лікування	Перед лікуванням	Після лікування
САТ ср. доб. мм.рт.ст.	152,5±2,9	127,2±2,6*/#	155,9±3,1	138,9±2,7*
ДАТ ср. доб. мм.рт.ст.	91,5±1,7	79,2±1,6*/#	92,3±1,8	85,3±1,7*
САТ день мм.рт.ст.	158,2±3,0	131,9±2,6*/#	157,6±3,0	142,6±2,8*
ДАТ день мм.рт.ст.	96,9±1,9	82,2±1,6*/#	94,9±1,9	88,9±1,7*
САТ ніч мм.рт.ст.	143,6±2,8	112,8±2,2**/#	140,6±2,8	125,6±2,5*
ДАТ ніч мм.рт.ст.	83,4±1,6	64,6±1,2**/#	80,4±1,6	73,4±1,4*
ІЧСАТ день %	48,9±0,9	21,2±0,4*/#	50,9±0,9	34,9±0,6*
ІЧДАТ день %	41,3±0,8	20,2±0,4*/#	43,3±0,8	29,3±0,6*
ІЧСАТ ніч %	60,5±1,2	14,6±0,3**/#	61,5±1,2	41,5±0,8*
ІЧДАТ ніч %	52,0±1,0	14,9±0,4**/#	53,0±1,0	33,0±0,6*
ВСАТ день мм.рт.ст.	18,3±0,4	14,9±0,3*/#	17,5±0,4	16,3±0,4
ВДАТ день мм.рт.ст.	16,7±0,3	13,2±0,2*/#	16,4±0,4	15,7±0,3
ВСАТ ніч мм.рт.ст.	19,7±0,4	14,3±0,3*/#	18,7±0,4	17,9±0,4
ВДАТ ніч мм.рт.ст.	13,7±0,2	11,8±0,2*/#	13,2±0,2	12,9±0,2
РПСАТ мм.рт.ст.	65,4±1,3	49,4±1,0*/#	67,4±1,3	60,4±1,2*
Швидкість РПСАТ мм.рт.ст./год	18,5±0,4	9,4±0,2*/#	19,5±0,4	13,5±0,3*

САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск; ІЧСАТ - індекс часу систолічного артеріального тиску; ІЧДАТ - індекс часу діастолічного артеріального тиску; ВСАТ - варіабельність систолічного артеріального тиску; ВДАТ - варіабельність діастолічного артеріального тиску; РПСАТ - ранковий підйом систолічного артеріального тиску

* - вірогідність відмінності показників перед і після лікування ($p < 0,05$)

** - вірогідність відмінності показників перед і після лікування ($p < 0,01$)

- вірогідність відмінності показників між основною і контрольною групами після лікування ($p < 0,05$)

АТ у обстежених хворих до початку лікування показав, що в основній групі фізіологічний тип "dipper" (ступінь нічного зниження АТ від 10% до 20%) мав місце у 22 пацієнтів (40,3%), а патологічні типи "non-dipper" (ступінь нічного зниження АТ - від 0 до 10%) і "night-peaker" (стійке підвищення нічного АТ) - у 23 (43,3%) та у 9 (16,4%) хворих, відповідно. У контрольній групі перед лікуванням тип "dipper" спостерігали у 22 (42,30%) пацієнтів, типи "non-dipper" та "night-peaker" - у 24 (45,4%) та у 6 (12,3%) хворих, відповідно. Після терапії у контрольній групі відбу-

лося збільшення кількості пацієнтів із добовим типом профілю АТ "dipper" до 57,4%, при цьому зменшилася кількість пацієнтів із типом профілю АТ "non-dipper" до 35,3% і "night-peaker" - до 7,3% (рис. 1). У основній групі після лікування збільшення кількості хворих із фізіологічним типом профілю АТ "dipper" було більш вираженим - до 70,4%, кількість пацієнтів із типом профілю АТ "non-dipper" та "night-peaker" зменшилася до 23,3% та 6,3%, відповідно (рис. 2). Можливим поясненням більш вираженого поліпшення показників ДМАТ у нічний час при комплексній терапії

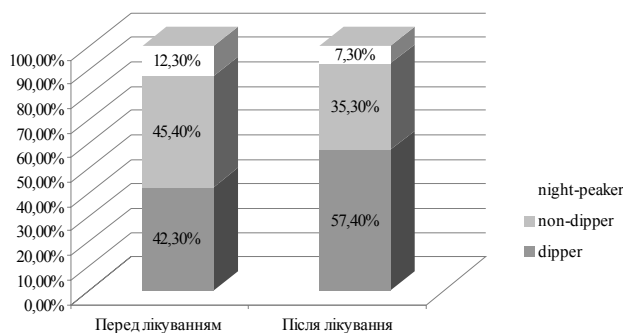


Рис. 1

Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без метаболічного синдрому перед і після лікування

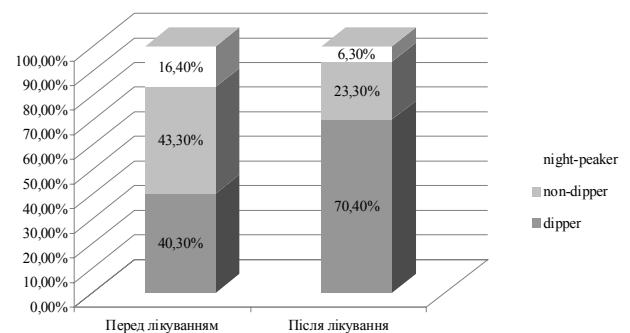


Рис. 2

Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом перед і після лікування

Показники вуглеводного обміну та інсулінрезистентності у обстежуваних хворих перед і після лікування, (M±m)

Показник	Основна група (n=54)		Контрольна група (n=52)	
	Перед лікуванням	Після лікування	Перед лікуванням	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	6,18±0,08	5,16±0,05*/#	6,25±0,10	6,22±0,15
Глюкоза через 2 год після ТТГ, ммоль/л	9,37±0,19	8,10±0,17*/#	9,11±0,18	9,03±0,18
Інсулін натще, мк Од/мл	16,75±0,33	12,25±0,24*/#	15,88±0,31	16,31±0,32
Індекс НОМА, од.	4,60±0,09	2,81±0,05*/#	4,41±0,08	4,51±0,09

* - вірогідність відмінності показників перед і після лікування (p < 0,05)

- вірогідність відмінності показників між основною і контрольною групами після лікування (p < 0,05)

хворих із МС є зменшення вираженості нічної гіперінсулінемії. Ця гіпотеза підтверджується джерелами літератури про кореляцію нічного рівня АГ із виразністю інсулінрезистентності у хворих із МС [7].

Після терапії показники вуглеводного обміну також значно змінилися (табл. 3). Концентрація глюкози у крові натще у хворих основної групи вірогідно знизилася від 6,18±0,08 до 5,16±0,05 ммоль/л (p<0,05), у контрольній групі - невірогідне зниження від 6,25±0,10 до 6,22±0,15) ммоль/л (p>0,05), різниця між групами була вірогідна (p=0,026). Через 2 години після стандартного глюкозотолерантного тесту концентрація глюкози у контрольній групі невірогідно знизилася і склала (9,03±0,18) ммоль/л (p>0,05). У основній групі зниження цього показника було вірогідним (p<0,05) та склало (8,10±0,17) ммоль/л (різниця між групами була вірогідна, p<0,05). У основній групі метформін привів до вірогідного зниження постпрандіальної глікемії, що дозволяє говорити про відновлення чутливості тканин до глюкози. Рівень інсуліну натще у контрольній групі невірогідно (p>0,05) підвищився від 15,88±0,31 до 16,31±0,32 мкЕД/мл, що перевищує нормативні значення (нижче 12,5 мкЕД/мл за даними Paolisso G. та інших дослідників [8]), в основній групі цей показник вірогідно (p<0,05) знизився і склав 12,25±0,24 мкЕД/мл (різниця між групами була вірогідна, (p<0,05). Індекс НОМА в основній групі знизився від 4,60±0,09 до 2,81±0,05 од., (p=0,012), у контрольній групі - невірогідно підвищився від 4,41±0,08 до 4,51±0,09 од., (p=0,27), різниця між групами вірогідна, p=0,01. Вірогідне зниження рівня інсуліну натще та індексу НОМА при додатковому застосуванні метформіну може свідчити про зменшення інсулінрезистентності у хворих на АГ з МС без ЦД 2 типу.

Висновки

1. Метформін істотно знижує показники інсулінрезистентності у хворих артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом.
2. Застосування метформіну у хворих артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом викликає вірогідне поліпшення показників вуглеводного обміну.
3. Корекція інсулінрезистентності у хворих артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом сприяє більш ефективному контролю артеріального тиску, особливо у нічний час.
4. Додавання метформіну до стандартної антигіпертензійної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію та метаболічний синдром необхідно проводити на найбільш ранніх етапах, що може призвести до вірогідного зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та серцево-судинних ускладнень.

Література

1. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment. Russkij medicinskij zhurnal 2001; 2: 56-60. Russian (Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 2: 56 - 60).
2. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome and arterial hypertension. Arterial'naja gipertenzija, 2002; 8 (1): 8-16. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония. Артериальная гипертония, 2002; 8 (1): 8-16).
3. Felber J. P. et al. Insulin and blood pressure in the obesity. Diabetologia 1995; 1220-1228.
4. Hanefeld M., Kohler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective. Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich, 2002; 96 (3); 183-188.
5. Mehnert H. Metformin, the revirth of a biguanide: mechdnism of action and place in the prevention and treatment of insulin resistance. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2001; 109 (Suppl. 2): 259-264.
6. Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano K. Insulin resistance and vascular function. Nippon Rinsho 2000 Feb;

- 58(2):3447.
7. Nilsson P., Lind L., Anderson P. et al. On the use of ambulatory blood pressure recordings and insulin sensitivity measurements in support of the insulin-dependent hypothesis. *J. Hypertens.* 1994; 12 (8): 965-969.
 8. Paolisso G., Gambardella A., Verza M. et al. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. *J. Human Hypertension.* - 1992; 6: 175-179.
 9. Russo, Kaski J. C. Hospital practice: Cardiac syndrome X: Overview; 2000;2.
 10. Snorgaard O., Kober L. Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J. Intern. Med* 1997; 242 (5): 407-412.
 11. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* - 2005; 7(D): 10 - 13.
 12. Stroeв Ju.I., Coj M.V., Churilov L.P., Shishkin A.N. Classical and modern concepts of the metabolic syndrome. Part 2. The pathogenesis. Ser. 11, Vol. 4, 2007. Russian (Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез. Сер. 11, Вып. 4, 2007).