

УДК 616-008-08:616.12-008.46

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА ПРИ ПРЕДИАБЕТЕ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
(Обзор литературы)**

*А.М. Норузбаева, Б.Т. Курманбекова, Г.Э. Османкулова*

Высокая частота сочетанного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) 2 типа, ухудшение прогноза за счет увеличения сердечно-сосудистых осложнений определяют актуальность выявления предиабета, определения стратегии и тактики оптимальной терапии. Нелегким является выбор эффективных сахароснижающих препаратов с учетом возможности воздействия на инсулинорезистентность, учитывая ее ведущую патогенетическую роль как при нарушениях углеводного обмена, так и ХСН. Эти препараты не должны ухудшать течение ХСН. Кроме того, при выборе патогенетически обоснованных препаратов для лечения ее декомпенсации необходимо учитывать их влияние на углеводный обмен во избежание возможного возникновения СД 2 типа и его прогрессирования. Настоящий обзор посвящен представителю класса бигуанидов – метформину, доказавшему безопасность и эффективность в отношении профилактики развития СД 2 типа в общей популяции. Популяция больных с предиабетом и ХСН, к сожалению, остается малоизученной.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 2 типа; предиабет; инсулинорезистентность; метформин.

---

**USE OF METFORMIN IN PATIENTS WITH PREDIABETES  
AND CHRONIC HEART FAILURE  
(Review)**

*A.M. Noruzbaeva, B.T. Kurmanbekova, G.E. Osmankulova*

High prevalence of chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) combination, worse prognosis by increasing cardiovascular complications, determine the relevance of prediabetes detection, strategy definition and optimal therapy tactics. It is not easy to choose effective glucose-lowering agent, taking into account the possibility of impact on postprandial glycemia and insulin resistance, considering their crucial role in both T2DM and CHF. They should not worsen CHF course. On other hand, for CHF decompensation management it is important to take into account drug's influence on carbohydrate metabolism to avoid T2DM development and its progression. This review is dedicated to a representative of the biguanide class – metformin, which proved effectiveness and safety for diabetes prevention in general population. However, patients with CHF and prediabetes remain poorly explored.

*Keywords:* chronic heart failure; type 2 diabetes mellitus; prediabetes; insulin resistance; metformin.

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидирующей причиной смертности в популяции больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Присоединение СД 2 типа к хронической сердечной недостаточности (ХСН), в частности, приводит к достоверному ухудшению прогноза, увеличивая смертность [1]. При этом распространенность СД 2 типа при ХСН достаточно высока и колеблется от 25–35 %, достигая 40 % при ее декомпенсации [2].

В настоящее время ХСН рассматривается как состояние “инсулинорезистентности” (ИР) и сопряже-

но с высоким риском развития нарушений углеводного обмена (НУО) [3]. В исследовании Bezafibrate Infarction Prevention показано, что за 6,2 года наблюдения больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и ХСН, а также исходной нормогликемией развивались различной степени НУО от предиабета – 12 % до СД 2 типа – 6 % [4]. Одновременное сочетание этих нозологий определяет неблагоприятный прогноз данных коморбидных пациентов, достоверно увеличивая частоту госпитализаций.

Предиабет так же, как и СД 2 типа, является проблемой мирового масштаба, так как отличается

высокой распространенностью, а также частотой госпитализаций и смертности, ложась тяжелым бременем на здравоохранение всех стран [5]. Предиабет, включающий в себя нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), представляет собой промежуточное состояние между нормальной переносимостью глюкозы и СД 2 типа. Термин “НТГ” впервые введен в 1979 г. и рассматривается как промежуточное состояние между нормогликемией и СД 2 типа. Чуть позже, в 1997 г., в перечень предиабетических состояний также включена НГН. Однако, как показано в анализе DECODE, включающего результаты 14 рандомизированных клинических исследований, именно НТГ является предиктором высокой сердечно-сосудистой смертности [6], увеличивая риск развития таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, инсульт и внезапная сердечная смерть [7].

К сожалению, распространенность НТГ стремительно прогрессирует и, по последним отчетам International Diabetes Federation, 8 % взрослого населения мира имеют НТГ, а к 2030 г. эта цифра многократно возрастет [5]. Распространенность НТГ в популяции больных с ХСН, по разным данным, колеблется от 23 до 43 % [8]. Кроме того, предиабет отличается высокой частотой конверсии в СД 2 типа. Так, в исследовании Diabetes Prevention Programm у пациентов с высоким риском развития СД 2 типа в течение года он развился у 11 % человек [9], в исследовании MESA – у 6 % [10]. По данным Американской ассоциации по диабету, почти 70 % пациентов с НТГ ждет та же участь [11]. Главным патогенетическим звеном в развитии как предиабета, так и СД 2 типа, является ИР, которая является одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ХСН [12].

Снижение сердечного выброса при ХСН и, как следствие, снижение тканевой перфузии (особенно периферической мускулатуры), наряду с вазоконстрикцией мышечных капилляров (за счет патологической адренергической активации), приводит к развитию ИР [13]. ИР, в свою очередь, нарушает функционирование миокарда за счет таких патологических механизмов, как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14], эндотелиальная дисфункция, воспаление [15], оксидативный стресс [16], ремоделинг миокарда [17] и нарушение его метаболизма [18]. Кроме того, ИР определяет энергетическую недостаточность из-за повышенного высвобождения свободных жирных кислот, которые в сравнении с глюкозой энергетически менее эффективны. Данные механизмы, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, могут приводить как к снижению кардиопульмо-

нального функционирования [19], так и к снижению сократительной способности миокарда [20].

Нарушения метаболизма глюкозы (гипергликемия и ИР), лежащие в основе СД 2 типа, начинаются задолго до его развития. ИР развивается уже на стадии предиабета, однако вначале это компенсируется увеличением выработки инсулина. При одновременно прогрессирующей потере массы бета-клеток поджелудочной железы и нарушении их функционирования способность поддерживать состояние эугликемии ограничена. Таким образом, предотвращение прогрессирования ИР и дисфункции бета-клеток поджелудочной железы – главное звено, на которое должна быть направлена медикаментозная терапия при НУО, а пациентов с ХСН необходимо рассматривать как имеющих предиабет. Кроме того, терапия должна нивелировать нежелательные метаболические эффекты гипергликемии на течение ХСН, а также предотвращать развитие микро- и макрососудистых осложнений.

На сегодняшний день основной рекомендацией в отношении коррекции гипергликемии для больных с предиабетом является модификация образа жизни (МОЖ), независимо от сопутствующих ССЗ. Так, в отличие от СД 2 типа, предиабетические состояния являются обратимыми и при должной МОЖ показатели углеводного обмена могут вернуться к уровню нормогликемии, что продемонстрировано Diabetes Prevention Programm (DPP) [9]. К сожалению, приверженность пациентов к регулярной физической нагрузке остается крайне низкой. Убедительные доказательства благоприятного влияния некоторых сахароснижающих препаратов, в частности метформина, на состояние не только углеводного обмена, но и сердечно-сосудистой системы, создают предпосылки для изучения влияния данного препарата на течение предиабета в условиях ХСН. Согласно ключевому рандомизированному клиническому исследованию DPP, посвященному вопросам профилактики развития СД 2 типа, терапия метформином и МОЖ у пациентов с предиабетом и индексом массы тела (ИМТ) 24 кг/м<sup>2</sup> снижали риск развития СД 2 типа на 31 и 58 %, соответственно. Интересно, что по завершении исследования после окончания приема метформина случаи возникновения СД 2 типа возросли с 25,2 до 30,6 %, в отличие от группы с плацебо – с 33,4 до 36,7 %, соответственно [9].

Метформин является представителем класса бигуанидов (диметилбигуанида гидрохлорид) – производных гуанидина [21]. Начало использования данного класса препаратов датируется средними веками, когда еще в 1772 г. для лечения “сахарной болезни” использовалось растение *Galega officinalis*

(козлятник лекарственный). В 1878–1879 гг. В. Rathke был синтезирован бигуанид, чуть позже, в 1922 г., впервые учеными Е.А. Werner и J. Bell был синтезирован диметилбигуанид. Однако прошло еще почти 30 лет, пока появилась возможность его использования для лечения диабета после публикации J. Sterne, и в 1958 году он внедрен в медицинскую практику Великобритании и других стран Европы, в отличие от Соединенных Штатов Америки (только в 1995 г.). Известное всему миру исследование UKPDS в 1998 г. опубликовало отчет о влиянии метформина на снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшение выживаемости наряду с известным гипогликемическим эффектом, снижением веса тела и низким риском гипогликемии [22]. В 2002 г. по отчетам Diabetes Prevention Programm установлено, что метформин снижает прогрессирование предиабета в СД 2 типа [23], а спустя 3 года ведущие диабетические организации мира рекомендовали метформин в качестве начальной терапии гипергликемии [5]. На сегодняшний день он является самым назначаемым препаратом мире и одним из двух пероральных сахароснижающих препаратов, включенных ВОЗ в список жизненно важных [24].

Большинство исследований, в которых продемонстрированы высокие показатели смертности при лечении метформином, были наблюдательными когортными или ретроспективными. В связи с этим в 2015 г. начато новое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование – GLINT (Glucose Lowering in Non-diabetic hyperglycemia Trial). В нем изучается роль метформина в первичной сердечно-сосудистой профилактике у 11834 пациентов старше 40 лет, имеющих предиабет и прогнозируемый сердечно-сосудистый риск более 20 % на ближайшие 10 лет. Исследование на стадии исполнения и продлится не менее 6 лет. Конечными точками являются сердечно-сосудистая смертность, фатальные и нефатальные инфаркты и инсульты. Надеемся, что результаты исследования внесут свою лепту, подтверждая таким образом сердечно-сосудистую эффективность и безопасность метформина.

К настоящему времени имеются данные экспериментальных исследований о возможном влиянии метформина на развитие фиброза в различных тканях. Так, метформин индуцировал активность АМФ-активируемой протеинкиназы – клеточного фермента, играющего важную роль в поддержании функции клетки в условиях энергетического голодания, снижая таким образом концентрацию ангиотензина II и альдостерон-индуцированное эпителиально-мезенхимальное замещение [25]. Кроме

того, ангиотензин-II-индуцируемая гипертрофия в культивированных КМЦ при терапии метформином оказывала выраженный антигипертрофический эффект и препятствовала ангиотензин-II-индуцированной клеточной гибели. Заслуживает внимания также то, что в опытах на мышцах метформин приостанавливал развитие атеросклероза и физиологического старения сосудистой системы и предотвращал активацию рецепторов к ангиотензин-I в аортах испытуемых. Таким образом, он ослаблял неблагоприятное влияние ангиотензина II как в формировании фиброза в миокарде, так и атеросклероза. Однако клинических данных о влиянии препарата на РААС к настоящему времени не имеется. Кроме того, метформин снижал выраженность фиброза и ингибировал синтез коллагена как в моделях на мышцах с ХСН, вызванной постнагрузкой, так и с гипертрофией ЛЖ КМЦ, вызванной оксидативным стрессом. В моделях на крысах с гипертрофией КМЦ, отеком внутримышечного пространства, а также снижением миокардиального комплаенса было продемонстрировано, что метформин предотвращал повреждение миокарда, отек и формирование массивного фиброза. В моделях на собаках с ХСН-индуцированной тахикардией метформин уменьшал миокардиальный фиброз за счет снижения трансформирующего фактора роста матричной рибонуклеиновой кислоты. При долгосрочном приеме метформина у грызунов с ХСН ишемического генеза отмечено значительное снижение кардиального ремоделинга и замедление прогрессирования ишемической кардиомиопатии и СН. Так, у леченых метформином крыс отмечено уменьшение постинфарктного рубца, улучшение геометрии ЛЖ по данным эхокардиографии и меньшее увеличение таких показателей, как предсердный натрийуретический пептид и продукция коллагена. В моделях с постшемической СН (после полной окклюзии левой коронарной артерии) метформин проявил себя в улучшении ремоделинга ЛЖ и его ФВ, проявляющихся в повышении систолического давления и, наоборот, снижении конечно-диастолического и конечно-систолического диаметров ЛЖ. Таким образом, экспериментально доказаны его антиремоделинговые свойства за счет снижения интерстициального фиброза и нивелирования миокардиального повреждения опосредованно через снижение оксидативного стресса и воспаления, а также улучшения эндотелиальной функции. Метформин улучшает морфологию ЛЖ, систоло-диастолическую эффективность от метаболического, гемодинамического и ишемического повреждения.

Однако нет ни одного проведенного клинического исследования, оценивающего влияние

метформина на ремоделинг ЛЖ. Ожидаются результаты продолжающегося исследования MET-REMODEL [26], а именно: его 4 фазы, являющиеся рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, оценивающим эффективность метформина в регрессировании гипертрофии ЛЖ у пациентов с КБС и ИР. Первичной конечной точкой исследования является выявление каких-либо изменений в индексе массы миокарда ЛЖ; вторичной – изменение размеров и функционирования ЛЖ, показателей ИР, ожирения, оценивая таким образом эффективность влияния метформина на ремоделинг ЛЖ у человека.

Согласно клиническим рекомендациям ведущих диабетических организаций мира, метформин является препаратом выбора в лечении СД 2 типа наряду с МОЖ [6, 27]. Что касается популяции больных с ХСН, то из-за риска развития метформин-ассоциированного лактат-ацидоза (МАЛА), нестабильности гемодинамики или почечной дисфункции, метформин не имел широкого применения. Однако после проведения ряда проспективных исследований в популяции больных с ХСН было выявлено, что метформин не только не ухудшал вышеперечисленные показатели, но и достоверно снижал частоту госпитализаций и смертность [28]. Это привело к тому, что в 2006 г. Food and Drug Administration вывела препарат из разряда противопоказанных. Имеются данные, что при лечении метформином МАЛА развивается очень редко, составляя менее 10 случаев на 100 тыс. пациентов в год. При анализе систематического Кокрановского обзора с участием 347 сравнительных и когортных исследований не выявлено ни одного случая фатального и нефатального МАЛА, а также различий плазменного содержания лактата в группах с и без приема метформина [29]. Все случаи развившегося МАЛА были связаны с нарушением функций печени и почек, а также наличием СД 2 типа у этих пациентов. В 2016 г. опубликованы последние рекомендации Европейского общества кардиологов, указывающие на его эффективность и безопасность у больных с ХСН. Кроме того, метформин может назначаться больным с расчетной скоростью клубочковой фильтрации вплоть до  $30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  с коррекцией суточной дозы [30]. Рекомендации подтверждены мета-анализом, включавшим данные 17 обсервационных исследований и сравнивающим схемы терапии с и без метформина у больных с НУО, ХСН, а также заболеваниями печени и почек [31]. Терапия метформином ассоциировалась как со снижением частоты госпитализаций, так и общей смертности. Несмотря на наличие множества исследований, посвященных изучению благоприятного влияния метформи-

на на течение ХСН у больных с СД 2 типа, остается малоизученной популяция больных с предиабетом, в частности НТГ.

По результатам недавнего проведенного проспективного исследования Romero S.P. et al., терапия метформином у более 1500 пациентов с ХСН и впервые диагностированным СД 2 типа приводила к снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций [32]. Кроме того имеются отдельные работы, посвященные изучению влияния метформина на ИР у больных с ХСН без СД 2 типа. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Wong A. et al. 62 пациента с ХСН без СД 2 типа, но с наличием ИР, были рандомизированы на 2 группы: первая группа – пациенты ( $n = 39$ ) находились на суточной дозе метформина  $2 \text{ г/сут.}$ ; вторая группа – пациенты контрольной группы без приема препарата. Толерантность к физическим нагрузкам и уровень ИР оценивали исходно и через 4 месяца. В итоге в группе больных с метформином отмечалось достоверное снижение ИР с  $5,8 \pm 3,8$  до  $4,0 \pm 2,5$ , также в этой группе отмечается снижение веса в среднем на  $1,9 \text{ кг}$ . Не выявлено достоверной разницы по ФВ ЛЖ, ФК СН NYHA, а также Миннесотскому опроснику качества жизни (пациенты в ходе исследования находились на диуретической терапии). Ни одного случая развития МАЛА не зарегистрировано, уровень лактата в группах достоверно не отличался, а восстановление функции ЛЖ сопровождалось снижением активности системы натрий-уретических пептидов [33]. Помимо этого, имеются исследования Cadeddu C. et al., активно исследующих эффективность и безопасность метформина у больных с ИР и диастолической дисфункцией. Терапия метформином с или без наличия физической нагрузки ассоциировалась с достоверным улучшением глобальной сократимости ЛЖ в покое у условиях ИР [34].

Результаты настоящего исследования подтверждают, что метформин противодействует негативным эффектам ИР на сердечно-сосудистую функцию. Спустя 12 месяцев на основании проведения тканевой доплерэхографии была оценена эффективность схем лечения с метформином. Так, отмечалось улучшение сократительной функции ЛЖ за счет увеличения систолической волны, наряду с увеличением продольного напряжения (strain) и скорости деформации (strain rate), по сравнению с группой, использующей только физическую активность. Немного ранее Cadeddu C. et al. также оценивали эффективность терапии метформином на миокардиальную и эндотелиальную функции и постулировали о благоприятном влиянии препарата как на метаболические показа-

тели (снижение веса тела и ИМТ), так и функцию эндотелия (увеличение эндотелиального резервного потока) и глобальной сократимости ЛЖ (strain rate) [35].

Таким образом, на сегодняшний день метформин можно рассматривать как один из основных компонентов патогенетической терапии при предиабете и ХСН, нивелирующий неблагоприятные эффекты гипергликемии и ИР на сердечно-сосудистую систему. Кроме обоснованной эффективности и безопасности, настоящий препарат обладает низкой стоимостью, что значительно увеличивает степень комплаентности пациентов и уменьшает финансовое бремя на здравоохранение всех стран. Несмотря на большой объем научной информации и длительный опыт клинического применения метформина можно ожидать появления новых интересных результатов в популяции больных с ХСН и предиабетом.

#### Литература

1. *Søren L. Kristensen, MD, PhD; David Preiss, MD, PhD; Pardeep S. Jhund, MB, PhD et al.* Risk related to Pre-diabetes Mellitus to Diabetes Mellitus in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial // *Circ Heart Fail.* 2016 Jan; 9(1): e002560.
2. *McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., et al.* Angiotensin-Nepirilysin inhibition versus Enalapril in heart failure // *N Engl J Med.* 2014 Sep 11; 371: 993–1004.
3. *Mamas M.A., Deaton C., Rutter M.K. et al.* Impaired glucose tolerance and insulin resistance in heart failure: underrecognized and undertreated? // *J Card Fail.* 2010 Sep; 16(9): 761–8.
4. *Tenenbaum A. et al.* Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes // *Am J Med.* 2003; 114:271–5.
5. *IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care.* International Diabetes Federation, 2017.
6. *The Decode Study Group:* Is the current definition for diabetes relevant to mortality from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? // *Diabetes Care* 2003; 26:688–696.
7. *Matsue Y. et al.* Prevalence and prognostic implications of prediabetic state in patients with heart failure // *Circ J.* 2011; 75:2833–839.
8. *Begum N., Abdullah A.S. et al.* Frequency of diabetes and prediabetes in heart failure patients and their association with in-hospital outcome // *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal.* Jan 2014. Vol. 13. Issue 1.
9. *Knowler W.C. et al.* 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet.* 2009; 374:1677–86.
10. *Yeboah J. et al.* Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA // *L Am Coll Cardiol.* 2011; 58:140–6.
11. *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017.*
12. *S. Nasir et al.* Congestive heart failure and diabetes: balancing glycemic control with heart failure improvement // *Am L Cardiol.* 2012; 110(9):50–57.
13. *Witteles R.M. et al.* Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms and treatment options // *J Am Coll. Cardiol.* 2008; 51:93–102.
14. *Anderson E.A et al.* Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J Clin Invest.* 1991; 87:2246–52.
15. *Wisniacki N et al.* Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure // *Heart.* 2005; 91:32–7.
16. *Berdichevsky A. et al.* Acute oxidative stress can reverse insulin resistance by inactivation of cytoplasmic JNK // *J Biol Chem.* 2010; 285:21581–9.
17. *Kosmala W. et al.* Left ventricular function impairment in patients with normal weight obesity: contribution of abdominal fat deposition, profibrotic state, reduced insulin sensitivity and proinflammatory activation // *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(3):349–56.
18. *Murarka S. et al.* Diabetic cardiomyopathy // *J Card Fail.* 2010; 16:971–979.
19. *Cadeddu C. et al.* Cardiopulmonary and endothelial effects of metformin treatment in an insulin resistance population // *Int J Cardiol.* 2012; 158:302–4.
20. *Cadeddu C. et al.* Early impairment of contractility reserve in patients with insulin resistance in comparison with healthy subjects // *Cardiovasc. Diabetol.* 2013;12:66.
21. *Clifford J.B.* Metformin: historical review. *Diabetologia* (2017) 60:1566-1576 DOI 10.1007/s00125-017-4318-2.
22. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998)* Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet* 352: 854–865.
23. *Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S.* Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention // *Drugs.* 2015. 75:1071–1094.
24. *World Health Organization (2015).* WHO model list of essential medicines. Available from www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML\_2015\_FINAL\_amended\_NOV2015.pdf?ua=1. Accessed 10 Feb 2017.

25. *Nesti L., Natali A.* Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data *Nutrition // Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2017. № 27. P. 657–669.
26. *Mohan M., McSwiggan S., Baig F., Rutherford L., Lang C.C.* Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the METREMODEL study // *Cardiovasc Ther* 2015; 33:1e8.
27. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary // *Endocr Pract.* 2017. 23:207–238.
28. *Aguilar D., Chan W., Bozkurt B. et al.* Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure // *Circ Heart Fail.* 2011; 4:53–8.
29. *R. DeFronzo et al.* Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk // *Metabolism Clinical and Experimental.* 2016. 65 20–29.
30. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975
31. *Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R. et al.* Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review // *Ann Intern Med.* 2017; 166:191–200.
32. *Romero S.P. et al.* Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community // *Int J Cardiol.* 2013; 166(2):404–12.
33. *A. Wong et al.* The effect of Metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure // *Eur Heart J.* 2012; 14:1303–1310.
34. *C. Cadeddu et al.* Effects of Metformin and exercise training, alone or in combination on cardiac function in individuals with insulin resistance // *Cardiol. Ther.* 2016 Feb 1 [Epub ahead of print PubMed PMID; 26831122.110.
35. *C. Cadeddu et al.* Effects of metformin treatment on myocardial and endothelial function in insulin resistance patients: a metabolomics study *J Diabetes // Metab.* 4:279. doi: 10.4172/2155-6156.10002792016); 5:63–73.