

Эффективность метформина у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени

С.А. Бутрова, А.Ю. Елисеева, А.В. Ильин

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(директор – член-корр. РАМН, проф. Г.А. Мельниченко), Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из компонентов метаболического синдрома (МС) и протекает в двух основных формах – стеатоза печени или жировой дистрофии печени (НЖДП) и неалкогольного стеатогепатита (НСГ) [1, 2]. По данным зарубежных авторов, распространенность НЖДП и НСГ в популяции составляет в среднем 20% и 3% соответственно [10]. У больных ожирением НЖБП обнаруживается в 75% случаев, при морбидном ожирении практически все пациенты имеют НЖБП, из них стеатогепатит имеют от 25 до 70% пациентов [6]. Среди больных сахарным диабетом 2 типа НЖБП верифицируется в 50–75% случаев. Кроме того, установлено, что НЖДП имеют 39% лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 и 32% с дислипидемией [6, 16].

Данные отечественных авторов по распространенности НЖБП практически отсутствуют. По результатам обследования 223 пациентов с ожирением, обратившихся в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, НЖБП была выявлена у 78,5% больных. Распространенность МС (критерии IDF, 2005) среди пациентов с ожирением и НЖБП составила 71,4%. Гипертриглицеридемию имели 65,6%; низкий уровень ХС ЛПВП – 51,2%; повышенный уровень глюкозы сыворотки натощак – 52,8%; нарушенную толерантность к глюкозе – 24%; артериальную гипертензию – 80% больных ожирением с НЖБП. Три компонента МС имели 58,4%, четыре – 33,6% и пять – 8% пациентов. Инсулинорезистентность (по индексу НОМА) была выявлена у 84%, гиперинсулинемия – у 58,7% больных с НЖБП. Повышение уровня АЛТ имели 41,7%, АСТ – 22,9%, обоих показателей – 22,9% пациентов.

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о тесной ассоциации между НЖБП и МС и возрастании вероятности наличия НЖБП по мере увеличения числа и выраженности кардиометаболических факторов риска [9]. В нашем исследовании мы также выявили значимую корреляцию между НЖБП и окружностью талии, уровнем артериального давления, ХС ЛПВП, триглицеридов, а также показателем инсулинорезистентности – индексом НОМА.

В настоящее время инсулинорезистентность признается кардинальным нарушением при НЖБП и ведущим патогенетическим звеном в ее развитии [20]. Результаты многих исследований подтверждают тесную связь НЖБП с инсулинорезистентностью печеночной, жировой и мышечной ткани [14]. Показано, что распространенность НЖБП возрастает с 27% у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе до 43% с нарушенной толерантностью к глюкозе [9]. По данным А. Sheth и соавт. НЖБП встречается у 34–75% пациентов с повышенной гликемией натощак и сочетается с инсулинорезистентностью [21].

Высокая распространенность МС и НЖБП, сопровождающихся инсулинорезистентностью и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, обуславливает поиск эффективных подходов к лечению. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов ведения пациентов с НЖБП. Однако постепенное, умеренное снижение массы тела на фоне гипокалорийного питания, снижения потребления жира и увеличения физической активности признается важнейшей составляющей терапии пациентов с НЖБП, имеющих избыточную массу тела или ожирение [11, 19]. Основные лечебные мероприятия НЖБП должны быть направлены на устранение или уменьшение факторов, ведущих к развитию НЖБП, и первым делом на инсулинорезистентность [4]. В связи с этим представляет интерес изучение возможностей применения препарата группы бигуанидов – метформина, воздействующего на чувствительность периферических тканей к инсулину и в первую очередь печени. Механизм действия метформина реализуется через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы, приводящей к уменьшению продукции глюкозы печенью, а также к снижению синтеза триглицеридов и увеличению окисления жира [7]. В ряде исследований продемонстрирован положительный эффект препарата при НЖБП, выражающийся в снижении уровней трансаминаз, уменьшении размеров печени и инсулинорезистентности [5, 14, 17, 24].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности метформина (Сиофор, фирма Berlin-Chemie, Германия) у больных с МС и НЖБП.

Таблица 1

Показатели антропометрии и композиционного состава тела пациентов основной группы

Показатель	До терапии	После терапии	p
Масса тела, кг	102,0 [94,2;115,0]	95,0 [85,5;105,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	38,0 [34,0;40,8]	35,2 [32,0;38,0]	<0,001
ОТ, см	112,0 [104,0;117,0]	106,0 [99,0;113,0]	<0,001
Лептин, нг/мл	27,561 [20,226;52,099]	25,170 [18,162;35,831]	0,040
% жира	48,0 [44,0;50,0]	47,8 [43,7;50,0]	0,028
Масса жировой ткани, кг	44,93 [39,34;48,00]	43,86 [38,00;49,00]	0,003
Масса тощей ткани, кг	46,35 [41,35;50,04]	45,75 [41,46;50,00]	0,09

Таблица 2

Показатели антропометрии и композиционного состава тела пациентов группы сравнения

Показатель	До терапии	После терапии	p
Масса тела, кг	96,7 [86,0;120,0]	96,0 [85,0;120,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	35,2 [31,7;37,2]	34,1 [30,5;37,1]	<0,001
ОТ, см	108,0 [99,0;114,0]	106,0 [95,0;112,0]	0,001
Лептин, нг/мл	35,43 [29,85;47,49]	27,17 [20,50;35,34]	<0,001
% жира	48,0 [45,0;50,0]	45,3 [43,0;49,0]	<0,001
Масса жировой ткани, кг	44,30 [41,50;47,18]	40,00 [37,24;42,00]	<0,001
Масса тощей ткани, кг	47,184 [45,72;53,00]	46,459 [42,08;52,49]	0,024

Материалы и методы

Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Сиофор длительностью 6 месяцев проводилось на базе ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий. В исследование были включены 60 пациентов (42 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст 36 [27; 44] лет, успешно прошедших период скрининга и соответствовавших критериям включения и исключения.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет; наличие метаболического синдрома (критерии IDF, 2005 г.); индекс HOMA > 2,77; жировая дистрофия печени (по данным УЗИ печени).

Критерии исключения: вирусные гепатиты в анамнезе и в активной фазе; злоупотребление алкоголем; использование препаратов с гепатотоксическим потенциалом (амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, метотрексат, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты); хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания — хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит; сахарный диабет; тяжелые соматические и психические заболевания.

Дизайн исследования. На первом этапе исследования перед началом лечения проводился скрининг пациентов, направленный на верификацию соответствия всем критериям включения/исключения. После скрининга пациенты были рандомизированы (путем применения таблицы случайных чисел) в две сопоставимые группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали Сиофор в дозе 850 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев в сочетании с гипокалорийным питани-

ем и умеренной физической активностью. Пациентам контрольной группы проводилось только немедикаментозная терапия. Эффективность лечения оценивалась через 6 месяцев. Проводилась оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, окружность талии (ОТ)), биохимических показателей (уровень глюкозы натощак и на 120-й мин уже стандартного глюкозотолерантного теста; общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АСТ, АЛТ); гормональных (иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и на 120-й мин уже глюкозотолерантного теста, лептина), данных ультразвукового исследования печени (на аппарате HP Image Point).

Уровни общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, АСТ, АЛТ и глюкозы определялись в сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания (на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы Abbot, США). Содержание иммунореактивного инсулина и леп-

тина определялись также в сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания на анализаторе «AutoDelfia» фирмы Wallac (Финляндия) и иммуноферментным методом с помощью набора DSL ACTIVE, США, соответственно.

Методом двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии определялся композиционный состав тела по программе «Total body» с оценкой количества и процентного содержания массы жировой и тощей тканей в организме.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0) [3]. Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро—Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение двух зависимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При описании данных использовались медианы и границы интерквартильного отрезка.

Результаты

На фоне комбинированного лечения — диетотерапия в сочетании с Сиофором — отмечалось статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, ОТ, % и массы жировой ткани, что сопровождалось уменьшением уровней лептина (табл. 1).

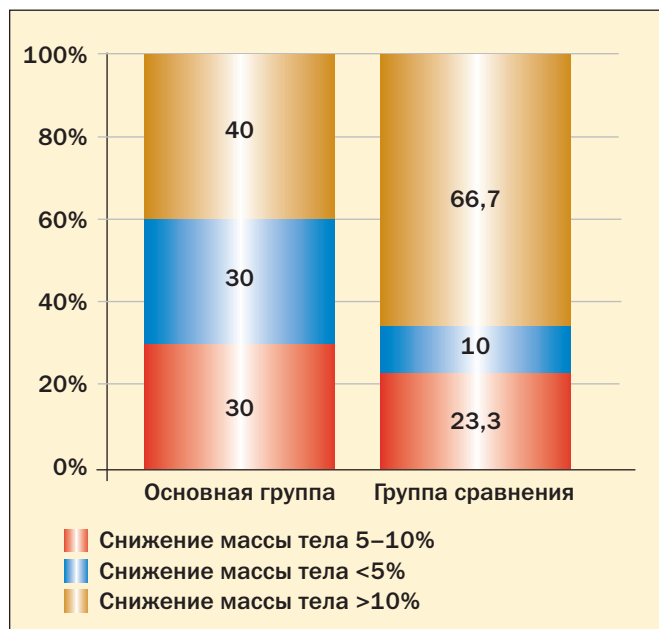


Рис. 1. Степень снижения массы тела в основной группе и группе сравнения

Динамика исследуемых показателей у пациентов группы сравнения представлена в табл. 2.

Причем масса тела у пациентов основной группы за период лечения снизилась в среднем на 6,5 [2,7; 13,0] кг, ОТ уменьшилась на 4,0 [2,0; 6,0] см, тогда как в группе сравнения на 3,7 [1,0; 8,0] кг и ОТ 2,0 [1,0; 4,0] см соответственно, различия между группами статистически значимы ($p=0,045$ и $p=0,03$).

Степень снижения массы тела в основной группе была также выше, чем в группе сравнения (рис. 1).

Так, клинически значимого снижения массы тела (>5% от исходной) достигли 18 человек (60%) против 10 человек (33,3%) группы сравнения (различия статистически значимы, $p=0,035$).

На фоне лечения Сиофором в сочетании с гипокалорийным питанием отмечено статистически значимое улучшение показателей липидного спектра крови: снижение уровней холестерина ($p=0,005$), ХС ЛПНП ($p=0,049$) и триглицеридов ($p<0,001$), повышение уровня ХС ЛПВП ($p=0,004$) (рис. 2).

На фоне только немедикаментозной терапии значимой динамики показателей общего холестерина

($p=0,17$), ХС ЛПНП ($p=0,57$) и триглицеридов ($p=0,93$) отмечено не было, а уровень ХС ЛПВП напротив статистически значимо снизился ($p=0,025$) (рис. 3).

Более того, в группе сравнения не было выявлено значимых изменений показателей глюкозы, ИРИ и инсулинорезистентности в процессе лечения (табл. 3).

Напротив, у пациентов, получавших Сиофор, было отмечено статистически значимое снижение показателей инсулинорезистентности (индекс НОМА), ИРИ и глюкозы (табл. 4).

На фоне применения Сиофора у пациентов основной группы было отмечено значимое снижение уровней трансаминаз и уменьшение размеров правой доли печени (табл. 5). Статистически значимых изменений этих показателей в группе сравнения выявлено не было (табл. 6).

На фоне приема Сиофора у 3 пациентов в начале терапии (в первую неделю) возникли легкие диспептические расстройства, не повлекшие за собой отмены препарата и купировавшиеся самостоятельно в течение нескольких дней.

Обсуждение результатов

Как в отечественной, так и зарубежной литературе опубликовано большое количество работ по изучению эффективности и безопасности применения метформина у пациентов с кардиометаболическими факторами риска, в том числе и у пациентов с МС. По данным большинства исследований, назначение метформина способствует улучшению чувствительности к инсулину, нормализации показателей углеводного и липидного обменов, стабилизации и снижению массы тела [17, 22]. Полученные нами результаты показали, что применение Сиофора в сочетании с гипокалорийным питанием значимо уменьшило инсулинорезистентность, уровень ИРИ как натощак, так и на 120-й мин уже глюкозотолерантного теста; улучшило липидные показатели. Применение комплексного лечения привело к клинически значимому снижению массы тела у большинства больных (60%) и существенному уменьшению ОТ – косвенный показатель массы атерогенного висцерального жира, что, несомненно, является дополнительным фактором, оказывающим благоприятное воздействие на метаболические нарушения

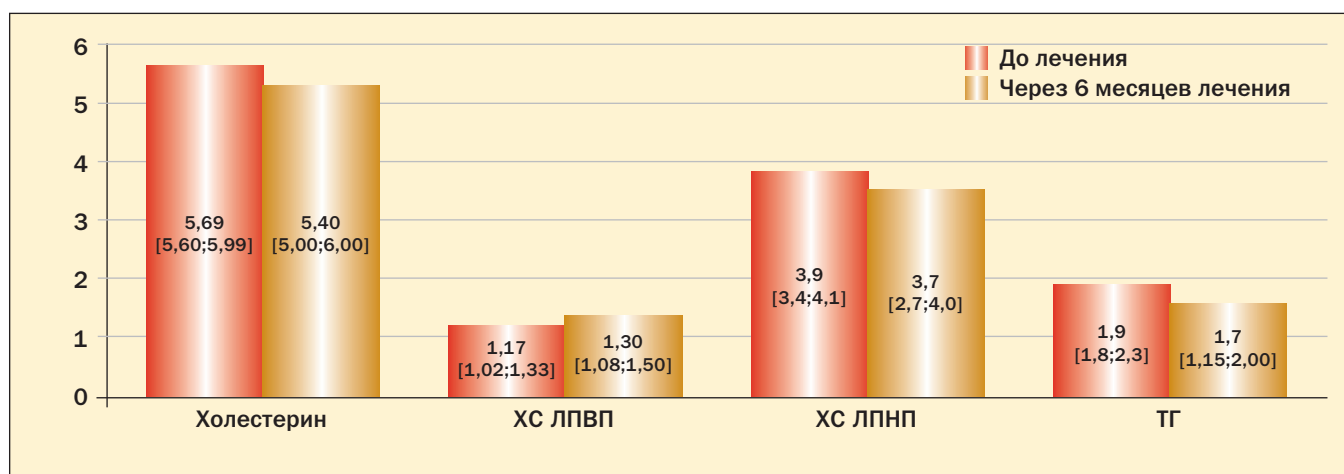


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии Сиофором

Таблица 3

Динамика глюкозы, ИРИ и инсулинорезистентности (индекс НОМА) на фоне лечения в группе сравнения

Показатель	До терапии	После терапии	p
Глюкоза 0, ммоль/л	5,5 [5,2;5,8]	5,5 [5,1;5,6]	0,07
Глюкоза 120, ммоль/л	5,9 [4,5;6,6]	6,0 [5,0;6,2]	0,83
ИРИ 0, мЕд/мл	25,0 [18,7;32,0]	23,0 [14,0;30,0]	0,09
ИРИ 120, мЕд/мл	70,0 [40,0;93,3]	65,0 [39,0;87,0]	0,54
Индекс НОМА	4,73 [4,20;6,47]	4,52 [2,93;6,84]	0,27

Таблица 4

Динамика глюкозы, ИРИ и инсулинорезистентности (индекс НОМА) на фоне лечения в основной группе

Показатель	До терапии	После терапии	p
Глюкоза 0, ммоль/л	5,5 [5,1;6,0]	5,1 [4,8;5,4]	<0,001
Глюкоза 120, ммоль/л	6,6 [5,6;7,5]	6,0 [5,2;7,0]	<0,001
ИРИ 0, мЕд/мл	30,0 [20,0;37,8]	15,0 [10,7;20,0]	<0,001
ИРИ 120, мЕд/мл	73,0 [57,2;119,0]	40,0 [20,0;65,0]	<0,001
Индекс НОМА	5,84 [4,74;8,56]	3,42 [2,22;4,39]	<0,001

Таблица 5

Показатели трансаминаз и размеров печени в основной группе

Показатель	До терапии	После терапии	p
АСТ, Ед/л	28,7 [25,0;38,4]	23,0 [19,0;28,9]	0,001
АЛТ, Ед/л	48,0 [27,5;63,0]	30,0 [20,0;39,0]	0,001
УЗИ правая доля, см	14,7 [14,2;17,0]	14,5 [14,0;15,0]	0,033
УЗИ левая доля, см	6,5 [6,3;7,0]	6,6 [6,3;6,8]	0,89
УЗИ хвостатая доля, см	3,9 [3,8;4,4]	3,8 [3,8;4,5]	0,26

Таблица 6

Показатели трансаминаз и размеров печени в группе сравнения

Показатель	До терапии	После терапии	p
АСТ, Ед/л	28,0 [21,0;44,0]	26,0 [20,2;36,0]	0,86
АЛТ, Ед/л	40,0 [25,3;100,0]	36,0 [22,2;62,6]	0,85
УЗИ правая доля, см	14,85 [14,30;16,00]	14,2 [12,8;15,0]	0,14
УЗИ левая доля, см	6,4 [5,5;7,2]	6,5 [5,4;7,2]	0,89
УЗИ хвостатая доля, см	3,8 [3,5;3,9]	3,4 [3,3;4,2]	0,29

у больных ожирением с НЖБП. Причем хотелось бы отметить, что снижение массы тела в данной группе пациентов сопровождалось улучшением композиционного состава тела: потерей жировой ткани без значимого снижения тощей массы тела.

Учитывая способность метформина эффективно воздействовать на инсулинорезистентность, что подтверждается как отечественными, так и зарубежными исследованиями, предпринимались попытки использовать препарат для лечения НЖБП. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что терапия метформином устраняет гепатомегалию, стеатоз и способствует нормализации уровней аминотрансфераз [13]. В пилотном клиническом исследовании S. Naig и соавт. продемонстрировали, что назначение метформина пациентам с НЖБП приводит к снижению активности ферментов печени [18]. В то же время в двойном слепом рандомизированном исследовании M. Tiikkainen и соавт., назначая метформин больным сахарным диабетом 2 типа в течение 16 недель, наблюдали снижение инсулинорезистентности без существенных изменений трансаминаз [22]. G. Marchesini и соавт. опубликовали результаты исследования, показавшие улучшение чувствительности к инсулину, снижение показателей трансаминаз и уменьшение размеров печени у пациентов с НЖБП на фоне четырехмесячного лечения метформином [14]. Тогда как A. Uygun и соавт. не удалось выявить значимых положительных изменений уровней трансаминаз и размеров печени на фоне краткосрочного лечения метформином [23].

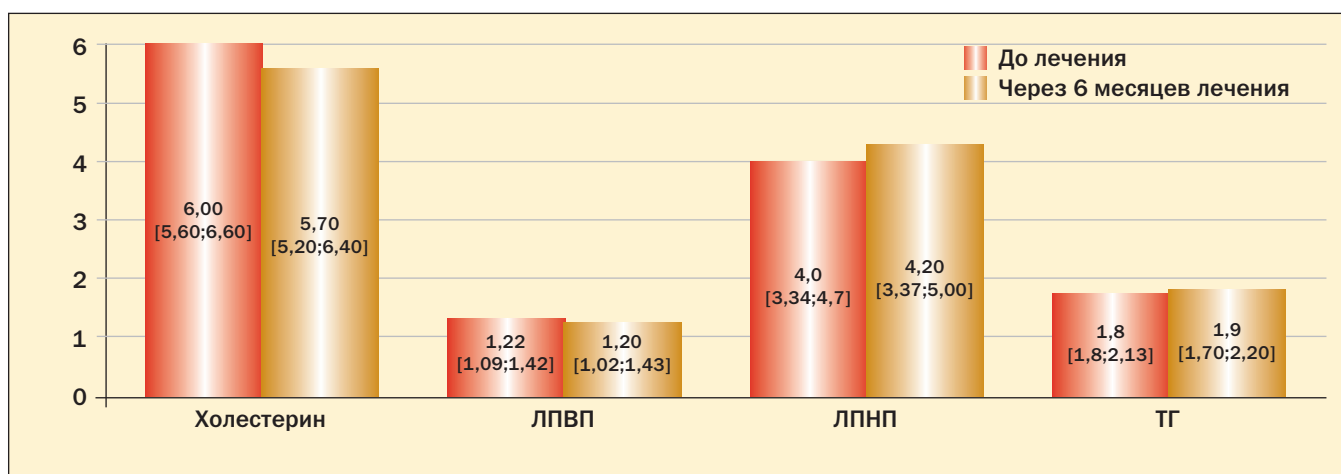


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии в группе сравнения

По-видимому, положительное влияние терапии метформином на функцию печени определяется длительностью применения препарата. До сих пор обсуждается вопрос о том, обусловлен ли положительный эффект на печень собственно действием метформина или является в основном следствием снижения массы тела [15]. Вероятно, имеют значение оба воздействия. В частности, как продемонстрировало наше исследование, несмотря на то, что в группе сравнения было зарегистрировано значимое снижение массы жировой ткани и висцерального жира (уменьшение ОТ), снижения инсулинорезистентности, уровней трансаминаз и улучшения метаболических показателей не происходило. В литературе имеются сообщения об ассоциации стеатоза печени с инсулинорезистентностью независимо от интраабдоминального жира [8]. Так, Т. Lam и соавт. показали, что у женщин с гестационным диабетом в анамнезе содержание жира в печени коррелирует с уровнем ИРИ натощак, гипертриглицеридемией, артериальной гипертензией и МС, независимо от интраабдоминального жира [12]. У пациентов, получавших Сиофор, отмечалось снижение инсулинорезистентности — основного патогенетического звена в развитии НЖБП у больных ожирением, — сопровождавшееся уменьшением уровней трансаминаз, размеров печени (правой доли) и положительными изменениями показателей нарушенного метаболизма, а также снижением массы общей и вис-

церальной жировой ткани. Наблюдавшееся более выраженное снижение массы тела на фоне приема Сиофора по сравнению с пациентами группы контроля может быть обусловлено не только анорексигенным эффектом препарата, но и снижением инсулинорезистентности, играющей важную роль в механизмах развития ожирения.

Таким образом, полученные нами результаты дают основание заключить, что в настоящее время наиболее предпочтительным лечением больных ожирением с НЖБП и метаболическими нарушениями (метаболическим синдромом) является терапия Сиофором в сочетании с гипокалорийным питанием.

Выводы

1. Применение Сиофора по 850 мг 2 раза в день в сочетании с гипокалорийным питанием у пациентов с МС и НЖБП приводит к значимому снижению инсулинорезистентности, сопровождающейся снижением уровня трансаминаз, улучшением метаболических показателей.

2. На фоне терапии Сиофором большинство пациентов (60%) с МС и НЖБП достигли клинически значимого снижения массы тела и улучшения композиционного состава тела.

3. Применение Сиофора повышает эффективность изменения образа жизни у больных ожирением с НЖБП и метаболическими нарушениями.

Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 3: 20-26.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей под ред. В.Т. Ивашкина-2-е изд.-М.: ООО «Издательство «М-Вести» 2005; с- 536.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М., 2002; с- 312.
4. Adams L.A., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Postgraduate medical Journal. 2006; 82: 315-322.
5. Ahmed M. H., Byrne C.D. Non-alcoholic steatohepatitis. // In The Metabolic syndrome. Ed. by Byrne C.D. and Wild S.H., 2005; 279-303.
6. Alba L. M., Lindor, K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17 (8): 977- 986.
7. Baily CI, Turner RC. Metformin. N Engl. J. Med. 1996; 334: 574-79.
8. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra- abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004; 53: 2087-94.
9. Cortez-Pinto H., Camilo M.E., Baptista A., De Oliveira A.G., De Moura M.C. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? Clin Nutr., 1999; 18(6): 353-358.
10. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies. Hepatology 2004; 40: 820-6.
11. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. J Appl Physiol 2004; 96:101-6.
12. Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, van de Werve G, Fantus IG, Giacca A. Mechanisms of the fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284: 863-73.
13. Lin, H. Z., Yang, S. Q., Chuckaree, C, Kuhajda, F., Ronnet, G., Diehl, A. M.. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. Nat. Med., 2000; 6 (9): 998-1003.
14. Marchesini, G., Brizi, M., Morselli-Labate, A. M., Bianchi, G., Bugianesi, E., McCullough, A. J., Forlani, G., Melchionda, N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am. J. Med., 1999 ;107 (5): 450-455.
15. Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Zoli, M., Melchionda, N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet, 2001; 358 (9285): 893-894.
16. Medina J., Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care. 2004; 27: 2057-2066.
17. Moghetti P, Castello R, Negry C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double- blind, placebo-controlled 6- month trial, followed by open, long- term clinical evaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85:139-46.
18. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non- alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 23-8.
19. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990; 99: 1408-13.
20. Scheen, A. J., Luyckx, F. H. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists., Acta Clin. Belg., 2003;58 (2): 81-91.
21. Sheth, S. G., Gordon, F. D., Chopra, S. Nonalcoholic steatohepatitis... Ann. Intern. Med., 1997; 126(2): 137-145.
22. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E et al. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53: 2169-76.
23. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3584-3589.
24. Uygun A., Kadayifci A., Isik A. T., Ozgurtas, T., Deveci S., Tuzun A., Yesilova Z., Gulsen M., Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis., Aliment. Pharmacol. Ther., 2004;19 (5): 537-544.