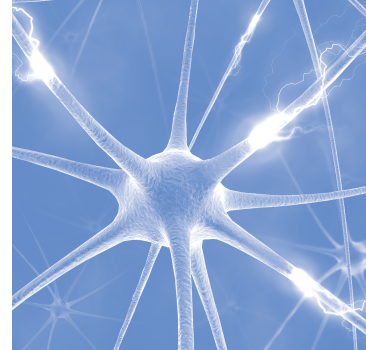


Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена



Аметов А.С.¹,
Пьяных О.П.¹,
Невольникова А.О.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 220 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123022, г. Москва, Российская Федерация

Ожирение повышает риск развития различных заболеваний за счет формирования хронического воспаления и инсулинорезистентности. В различных теориях возникновения инсулинорезистентности воспаление, нарушение функций митохондрий, гиперинсулиемия и липотоксичность играют важнейшую роль, в связи с чем им уделяется большое внимание. Причина интереса к данной проблеме – отсутствие универсального патогенетического механизма развития инсулинорезистентности, объединяющего все указанные теории. При этом ни одна из перечисленных концепций или точек зрения не привела к усовершенствованию и повышению эффективности терапии нарушений углеводного обмена. В связи с этим использование комбинированных препаратов, позволяющих воздействовать на разные патогенетические триггеры развития полиморбидной патологии при ожирении, может являться ключевым этапом компенсации патологических процессов и достижения метаболического здоровья.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С... doi:

Статья поступила в редакцию 10.02.2020. Принята в печать 12.03.2020.

Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders

Ametov A.S.¹, P'yanykh O.P.¹,
Nevol'nikova A.O.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993,
Moscow, Russian Federation

²City Polyclinic # 220, 123022, Moscow, Russian Federation

Due to the formation of chronic inflammation and insulin resistance obesity increases the risk of various diseases. There are various theories of the occurrence of insulin resistance. According to them inflammation, dysfunction of mitochondria, hyperinsulinemia and lipotoxicity are believed to play a crucial role, and, therefore, are given great attention. The important problem is the lack of a universal pathogenetic mechanism for the development of insulin resistance, which combines all of these theories. Moreover, none of the listed concepts or points of view has led to an improvement and increase in the effectiveness

Ключевые слова:

ожирение, инсулинорезистентность, метформин, сибутрамин, Редуксин® Форте

Keywords:

obesity, insulin resistance, metformin, sibutramine, Reduxine® Forte

of the treatment of carbohydrate metabolism disorders. In this regard, the use of fixed dose combination drugs, that can act on different pathogenetic triggers of the development of polymorbid pathology in obesity, can be a key step in compensating for pathological processes and achieving metabolic health.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ametov A.S., Pyanykh O.P., Nevol'nikova A.O. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 00–00. doi (in Russian)

Received 10.02.2020. **Accepted** 12.03.2020.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 650 млн взрослых (старше 18 лет) и более 120 млн детей, страдающих ожирением. По экспертным оценкам, рост распространенности ожирения приобретает характер пандемии и становится серьезной проблемой общественного здоровья, значительно увеличивая расходы систем здравоохранения. Ожирение относится к одному из пяти основных глобальных факторов риска смертности, оно способствует развитию 230 осложнений, и среди них такие серьезные заболевания, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), болезни сердца, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени и определенные виды рака (например, рак груди и колоректальный рак) [1]. Лишняя масса тела оказывает неблагоприятное влияние и на репродуктивную систему.

Причиной формирования многих заболеваний при ожирении является эндокринная и секреторная активность жировой ткани (ЖТ). Выделяемые ею медиаторы (лептин, адипонектин, цитокины и др.) могут участвовать в системном и сосудистом воспалении, метаболизме глюкозы, повреждении печеночной ткани и др. При избыточном потреблении калорий в ЖТ поступает до 90% всех жирных кислот, потребляемых с пищей, что приводит к ремоделированию адипоцитов: гипертрофии и гиперплазии с целью размещения растущего количества триглицеридов. Гипертрофированные адипоциты менее чувствительны к действию инсулина [2]. В гипертрофированных адипоцитах активно происходит липолиз. Образующиеся при этом свободные жирные кислоты (СЖК), взаимодействуя с TLR-4-рецепторами, являющимися важным компонентом врожденного иммунитета, индуцируют экспрессию хемокинов, которые приводят к накоплению и активации макрофагов в ЖТ [3–5]. В то же время хроническое вялотекущее воспаление ЖТ считается одним из основных факторов патогенеза инсулинорезистентности (ИР), обусловленной ожирением. Системный воспалительный ответ при ожирении способствует снижению массы функционирующих β -клеток и системной резистентности к инсулину, приводя к СД2 [6]. Избыток циркулирующих СЖК, образующихся в результате липолиза подкожной и висцеральной жировой клетчатки, также способствует развитию ИР в печени и в скелетных мышцах, связанной с ингибированием передачи сигнала инсулина [7]. Кроме того, СЖК оказывают токсическое действие на панкреатические β -клетки (так называемый феномен липотоксичности), что приводит к выпадению первой фазы секреции инсу-

лина, ингибированию экспрессии гена инсулина, ускорению апоптоза в β -клетках и активации окислительного стресса. Также СЖК подавляют способность инсулина ингибировать глюконеогенез, что сопровождается увеличением эндогенной продукции глюкозы. По всей видимости, липотоксичность является одной из основных причин снижения массы функционирующих β -клеток у пациентов с СД2 [8].

Ассоциированные с вышеназванными нарушениями гиперинсулинемия и гипергликемия, а также системные последствия патологической экспансии ЖТ в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) определяют патологию обмена липидов, протромботическое состояние, эндотелиальную дисфункцию. Все это в конечном итоге приводит к развитию множественных метаболических нарушений, повышению заболеваемости, снижению активности и ухудшению качества жизни больного.

Кроме того, доказано, что снижение массы тела сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением метаболизма липидов, устранением латентного воспаления и, соответственно, оно играет важнейшую роль в профилактике различных ассоциированных заболеваний и снижении риска осложнений.

Сложность и отсутствие полного понимания механизмов развития ИР диктуют необходимость целенаправленного воздействия на это патологическое состояние для предотвращения его стимулирующего влияния на формирование полиморбидной патологии. Основным препаратом, позволяющим скорректировать нарушения углеводного обмена, особенно на ранней стадии их развития, является метформин. В настоящее время доказано, что, помимо сахароснижающего действия, метформин оказывает ряд плеiotропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме, ожирении, синдроме поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезни печени и некоторых онкологических заболеваниях.

Так, в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование сахарного диабета) было показано, что прием метформина способствует снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, – на 42%, общей смертности – на 36%, риска инфаркта миокарда – на 39%, инсульта – на 41%, улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота, усилению ответа на действие эндотелийзависимых вазодилататоров, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина, снижению глюкозотоксичности [9, 10].

Метформин оказывает ряд эффектов, которые позволяют повысить терапию ожирения, улучшая кардиометаболический прогноз и снижая риски прогрессирования нарушений углеводного обмена.

Так, метформин статистически значимо ингибирует CD36 – транспортер жирных кислот, ограничивая апоптоз β-клеток [11]. На фоне применения метформина улучшается липидный профиль и снижаются атерогенность, а также уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [12]. Предполагают также, что в реализации эффекта метформина на липидный обмен принимает участие и увеличение секреции глюкагоноподобного пептида-1. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты, демонстрирующие уменьшение липопероксидации при применении метформина, что связано с увеличением активности диметиламиногидролазы, которая разрушает асимметричный диметиларгинин (АДМА) [13].

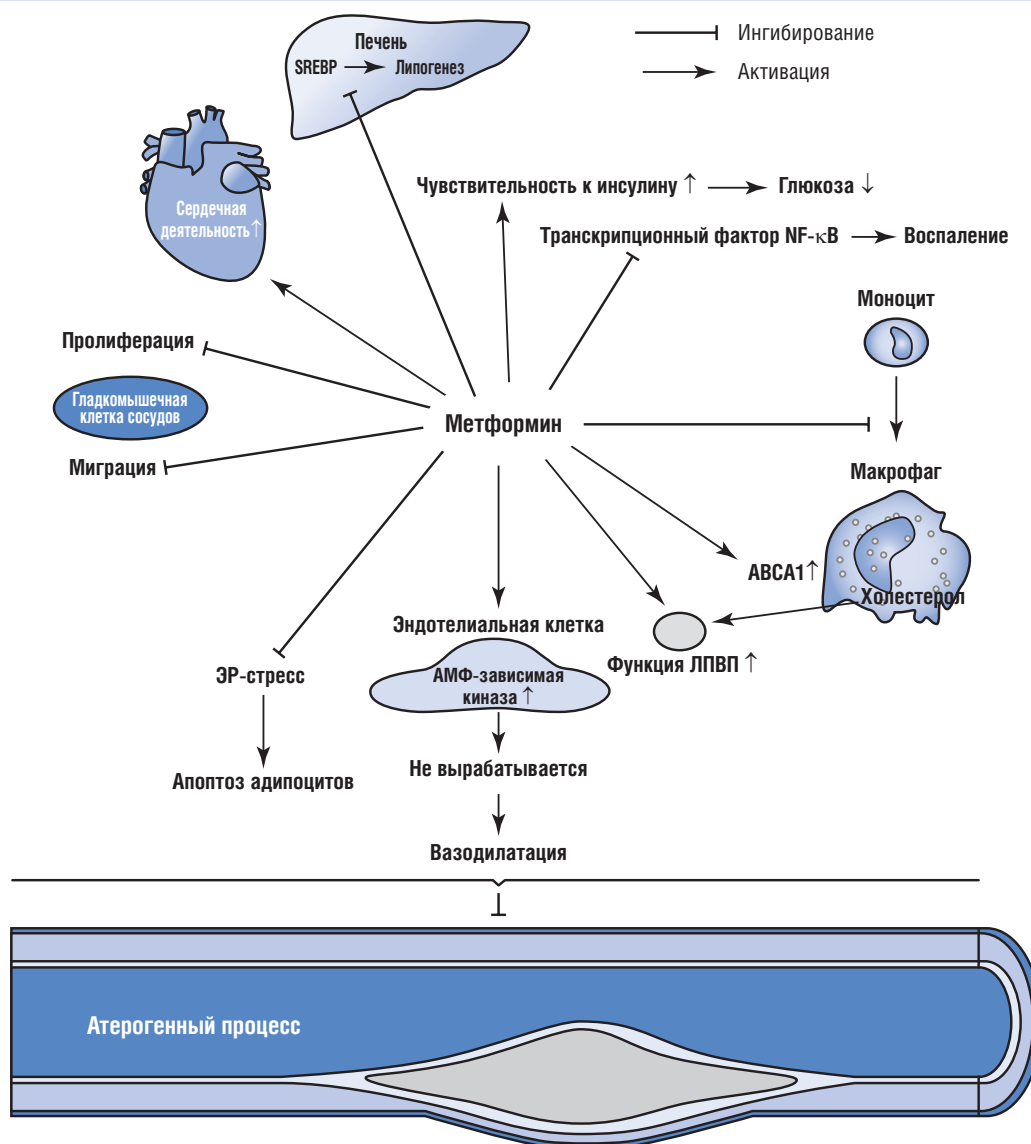
При ожирении происходит нарушение окислительных процессов, повышается содержание окисленных липопротеинов и уменьшается концентрация окиси азота. Окислительный стресс способствует развитию дисфункции эндотелия и повреждению клеток крови. Некоторые авторы считают окислительный стресс одним из маркеров метаболического синдрома, представляющего комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, составляющих единый патогенетический механизм длительной гиперсимпатикотонии и ИР тканей. Сосудистые изменения при ожирении прежде всего обусловлены нарушением липидного обмена и активацией перекисного окисления липидов. Многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов указывают на то, что при ожирении в организме пациентов происходит стимуляция процессов свободнорадикального окисления. Возникающий в результате этого оксидативный стресс выступает в качестве одного из патогенетических звеньев ожирения, предопределяющих формирование глубоких перестроек со стороны обмена веществ и механизмов его регуляции в тканях внутренних органов [14].

Метформин активирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФ-ПК, англ. AMPK), которая, в свою очередь, снижает экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликозилирования (RAGE), а также интенсивность сигналов NF-κB (ответственных за активацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах). В результате интенсивность окислительного стресса, в частности продукция АФК, снижается одновременно с повышением защитных свойств организма (каталаза, супероксиддисмутаза, гемоксигеназа-1) [15]. Также известно, что метформин является структурным аналогом АДМА – эндогенного ингибитора активности синтазы оксида азота, который вызывает нарушение механизмов образования оксида азота в плазме крови и тканях. АДМА – один из метиларгининов, продуктов метилирования аргинина, наряду с N-монометил-L-аргинином (НММА) образующихся под действием протеин-аргинин N-метилтрансферазы (ПАМТ) 1-го типа, частично выводится с мочой, а в большей мере под действием диметиларгинин диметиламиногидролазы (ДДАГ) кумулирует в печени, поджелудочной железе в виде цитруллина. Средоточием ДДАГ 2-го типа являются клетки крови, костный мозг, сердечно-сосудистая, пищеварительная,

выделительная системы, половая система женщин. Метиларгинины постоянно образуются и гидролизуются в организме, регулируя многие процессы, но повышения физиологического содержания АДМА с 1,4 до 2 мкмоль/л достаточно, чтобы снизить активность эндотелиальной синтазы оксида азота вдвое. Кроме того, в клинических исследованиях была показана четкая ассоциация повышенного уровня АДМА со следующими патологиями: атеросклероз, СД2, ИР, эссенциальная АГ, сердечная недостаточность, инсульт, гиперхолестеринемия, преэклампсия, гипергомоцистеинемия, почечная недостаточность, легочная гипертензия, тромботическая микроангиопатия, инфаркт миокарда [16]. Существует гипотеза, что гиперактивность РААС неразрывно связана с повышенным уровнем АДМА [17]. Являясь структурным аналогом АДМА, метформин по механизму конкурентного ингибирования не допускает образования неактивного комплекса синтаза оксида азота – АДМА, одновременно повышая активность фермента eNOS 3 [18]. Активированная бигуанидом АМРК подавляет стимулированное глюкагоном накопление цАМФ путем активации фосфодиэстеразы, в результате процессы гликогенолиза, а также глюконеогенез под действием метформина существенно снижаются [19]. Таким образом, можно говорить о глюкагон-тормозящем и антиоксидантном действии метформина. Воздействие метформина на эндогенный регулятор активности eNOS 3 – уровень АДМА – позволит не только добиваться целевых значений гликемии, но и снижать риск побочных эффектов, которые отрицательно сказываются и на эффективности терапии, и на течении заболевания, прогрессировании диабетических осложнений [20].

Улучшение прогноза в отношении снижения кардиоваскулярных рисков у пациентов с ожирением является приоритетной задачей с учетом тесной взаимосвязи патологического разрастания ЖТ и развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях показаны кардиопротективные свойства метформина, в частности в отношении снижения сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с СД2, или лучшего достижения суррогатных конечных точек лечения, таких как толщина комплекса интима–медиа.

Более того, ряд работ посвящен эффективности метформина в снижении сердечно-сосудистых рисков у недиабетиков: снижение ишемии миокарда у пациенток со стенокардией [21], повышение эффективности применения статинов у пациентов с дислипидемией и ожирением в отношении снижения субклинического воспаления [22], снижение толщины комплекса интима–медиа у пациентов с метаболическим синдромом [23]. В настоящее время проводятся исследования применения метформина у пациентов без СД с целью оценки снижения частоты сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда (GLINT, ISRCTN 34875079) [24]. Среди возможных механизмов кардиопротективного эффекта метформина рассматривают его плейотропное действие на кровеносные сосуды, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки, липиды крови и хроническое системное воспаление. Антиатеросклеротическое действие метформина проявляется в снижении образования атеросклеротических бляшек, снижении содержания С-реактивного белка в плазме



ABCA1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер типа А1; SREBP – белок, связывающий стеролрегулирующие элементы.

Рис. 1. Возможные механизмы кардиопротективного действия метформина и улучшения прогноза

в сочетании с ингибированием NF-κB пути в сосудистой стенке [25], снижении кальцификации тромбоцитов и повышении их стабильности [26]. Положительное влияние метформина на эндотелиальную функцию показано в экспериментах как повышение выработки монооксида азота за счет активации AMPK-пути и снижение стресса эндоплазматического ретикула в эндотелиальных клетках [27, 28]. Метформин, будучи агонистом AMPKα2, может активировать AMP-активированную протеинкиназу и защитить эндотелиальные клетки коронарных артерий от диабетического липоапоптоза [29].

Среди других механизмов можно отметить снижение кальцификации сосудистых гладкомышечных клеток, регуляцию уровня ТГ и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) по аполипопротеин-А5-пути, повышение эффлюкса холестерина в макрофагах за счет усиления экспрессии FGF21 [30]. Суммарно возможные механизмы кардиопротективного действия метформина показаны на рис. 1 [24].

Назначение метформина клинически значимо для метаболического здоровья, но минимальная динамика снижения массы тела на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет его использовать

в качестве монотерапии для лечения ожирения. Метформин рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела [31]. В январе 2019 г. в России был зарегистрирован новый комбинированный препарат для лечения ожирения Редуксин® Форте. Лекарственный препарат Редуксин® Форте представляет собой фиксированную комбинацию метформина (850 мг) и сибутрамина (10 или 15 мг) в одной таблетке. Сибутрамин представляет собой препарат центрального действия с более чем 20-летним опытом применения. В метаанализе ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности сибутрамина, включавших больных с ожирением [средний индекс массы тела (ИМТ) – 30–40 кг/м²], продолжительностью 3–24 мес было продемонстрировано снижение массы тела на ≥5% у 19–57% пациентов. Снижение массы тела на ≥10% было отмечено у 19–39% пациентов. При этом в группе плацебо масса тела уменьшилась на ≥5% у 11–20% пациентов, на ≥10% – у 5–7% пациентов. Четко установлено, что максимальные положительные результаты наблюдались при длительном курсе терапии сибутрамином.

Исходные характеристики популяции наблюдения

Показатель	1-я группа (ИМТ = 30–34,9 кг/м ²)	2-я группа (ИМТ = 35–39,9 кг/м ²)	3-я группа (ИМТ >40 кг/м ²)	p
Всего больных, абс.	34	15	6	–
Мужчины, абс.	11	4	1	–
Женщины, абс.	23	11	5	–
ОТ, см	104,6±0,7	111,83±0,8	119,09±1,4	<0,05
ОБ, см	110,17±0,96	117,53±0,9	128,18±1,49	<0,05
Индекс ОТ/ОБ	0,96±0,07	0,96±0,08	0,93±0,04	<0,05
Масса тела, кг	100,29±14,5	122,74±16,5	137,18±11,5	<0,05
НОМА-IR	2,98±2,58	3,46±1,27	4,82±1,11	<0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	5,71±1,41	6,3±2,28	6,7±3,1	<0,05
HbA _{1c} , %	5,6±1,69	5,8±2,1	6,0±1,41	<0,05
СЖК, мгэкв/л	0,57±0,27	0,56±0,24	0,56±0,18	<0,05
Лептин, нг/мл	39,32±3,48	47,27±3,56	63,45±4,22	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,6±1,2	2,9±2,1	3,1±1,8	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,5±1,1	5,7±2,1	6,0±1,1	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,39±1,1	3,35±1,1	3,5±1,1	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,8	1,1±0,3	0,9±1,4	<0,05
Систолическое АД, мм рт.ст.	126,6±9,7	130,2±6,7	129,3±8,9	>0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,3±7,3	83,2±7,3	83,1±5,3	>0,05
ЧСС в минуту	77±6,3	76±5,2	78±8,1	>0,05

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

В целом у 3 из 5 пациентов, принимавших сибутрамин в течение 12 мес, было достигнуто снижение массы тела >5% и у 3 из 8 пациентов – ≥10% [32]. В исследованиях показано, что прием сибутрамина в течение 6 мес обеспечивает снижение массы тела на 10–14 кг [33–35].

Материал и методы

В рамках нашего исследования 55 мужчин и женщин с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) и различными нарушениями углеводного обмена получали препарат Редуксин® Форте, согласно инструкции по медицинскому применению, на протяжении 6 мес. Больные проходили плановое амбулаторное обследование. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. У части пациентов (17 человек) имела место медикаментозная коррекция АГ I–II степени. Методы обследования включали сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей [рост, масса тела, окружность талии (ОТ), бедер (ОБ) и их соотношение]. Расчет ИМТ проводили по формуле: масса тела (кг) / рост (м²). Для изучения липидного обмена определяли концентрации в плазме крови лептина, СЖК, ОХС, ТГ, холестерина (ХС) ЛПВП, ХС ЛПНП. Регулярно оценивали параметры сердечно-сосудистой системы [артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС)], а также в начале и в конце лечения проводили суточ-

ное мониторирование АД (СМАД). Для изучения углеводного обмена в плазме венозной крови измеряли концентрацию глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак. ИР оценивали с использованием индексов НОМА-IR:

НОМА-IR = инсулин сыворотки натощак (мкЕД/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

Обработка полученных результатов проведена с использованием статистического пакета программ Statistica 9.0 методами непараметрической статистики. Количественные показатели описаны в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для выявления взаимосвязей различных параметров проводили корреляционный анализ по Спирмену. Достоверные межгрупповые различия оценивали с помощью тестов Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Результаты считали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ИМТ обследованных больных варьировал от 30 до 41 кг/м² (средний ИМТ – 33,15±0,92 кг/м²). ОТ у пациентов была достоверно увеличена и в среднем по группе составила 109,88±1,03 см; отношение ОТ/ОБ 0,95±0,07 (min – 0,86; max – 1,17; Me – 0,95), что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения.

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика больных в зависимости от степени ожирения представлена в таблице.

ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



Потенцирование эффекта*



Повышение
эффективности
терапии

Синергизм действия*



Улучшение
переносимости
терапии

Фиксированная комбинация*



Повышение
приверженности
к терапии

УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

Редуксин® Форте**

МНН: Метформин + Сибутрамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический ketoацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время); ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.); **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе, хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение; лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; A.C. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019, Т.8, №2

** Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.

Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27



Как видно из данных, представленных в таблице, параллельно с увеличением ИМТ прогрессирует нарушение липидного профиля, параметров углеводного обмена, в том числе резистентности к инсулину, и уровня СЖК. Полученные нами данные, касающиеся углеводного и липидного обмена, несомненно, патогенетически связаны между собой. На сегодняшний день доказан тот факт, что персистирующее повышение концентрации СЖК является фактором риска развития ИР и СД2. Повышение уровня СЖК также нарушает окисление глюкозы, синтез гликогена, снижает транспорт и фосфорилирование глюкозы. Инфузия липидов, повышающая уровень СЖК, у здоровых добровольцев вызывала дозозависимое торможение фосфорилирования инсулинового рецептора и IRS-1 по остаткам тирозина, снижение активности PI-киназы. Предполагается, что СЖК могут оказывать такое действие за счет индукции митохондриальной β -оксидации, которая приводит к образованию большого количества аденозинтрифосфата (АТФ). Подтверждает данное предположение тот факт, что активация митохондриальной β -оксидации приводит к появлению ИР, а подавление β -оксидации при помощи фармакологических препаратов предотвращает ИР у грызунов [36]. Известно, что повышение уровня СЖК часто ассоциировано с гиперлипидемией, которая тоже является фактором риска ИР. Гиперлипидемия включает повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови. Помимо всего прочего, перечисленные показатели липидного обмена в норме регулируются инсулином. При ИР происходит повышение уровня указанных параметров в крови, так как инсулин стимулирует захват СЖК печенью и ТГ адипоцитами. При потере ЖТ чувствительности к инсулину уровни ТГ и СЖК в крови повышается. Таким образом формируется порочный круг, в котором ожирение и ИР являются взаимосвязанными факторами, определяющими прогрессирование друг друга. Таким образом, снижение жировой массы тела и ассоциированное с этим снижение липотоксичности критически важно для профилактики развития и прогрессирования СД2.

Терапия Редуксином Форте в течение 24 нед сопровождалась достоверными изменениями морфометрических показателей (рис. 2).

Клинически значимого снижения массы тела на $\geq 5\%$ за 6 мес терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить массу тела на $\geq 10\%$.

Учитывая выраженность снижения массы тела и уменьшения ОТ, можно утверждать: во время терапии Редуксином Форте происходит уменьшение объема висцерального жира, что уменьшает риск развития осложнений.

Как отмечено в таблице, исходные биохимические показатели пациентов были выше референсных значений и подтверждали наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования было показано, что снижение массы тела на фоне приема Редуксина Форте способствует дополнительному снижению атерогенных фракций. Так, в результате 6-месячного лечебного курса наблюдалось снижение уровня ТГ на $0,73 \pm 1,0$ ммоль/л (25%), ОХС – на $-0,97 \pm 4,8$ ммоль/л (17%), ЛПНП – на $-0,67 \pm 1,0$ ммоль/л (20%) и повышение ЛПВП на $0,24 \pm 43,8$ ммоль/л (16%) от исходного уровня.

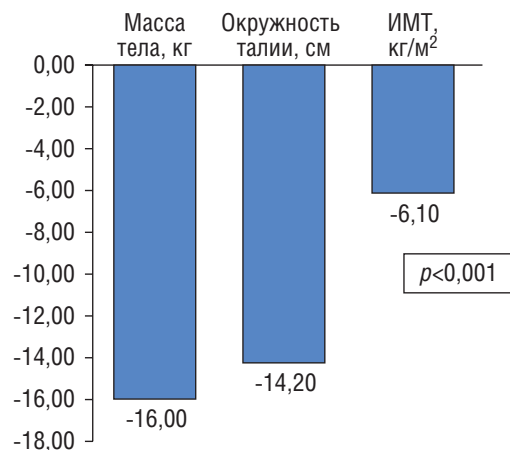


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей на фоне терапии Редуксином Форте

В результате лечебного воздействия достоверно снизился уровень СЖК с $0,54 \pm 0,28$ до $0,43 \pm 0,25$ мгэкв/л, на 20,3% ($p < 0,001$). Гормональную функцию ЖТ, регулирующую липидный обмен в организме, характеризовали по содержанию в крови лептина. Отмечалось статистически значимое снижение содержания в сыворотке крови лептина. Исходно у больных уровень лептина составил $45,86 \pm 3,8$ нг/мл, через 24 нед лечения его содержание в крови достоверно снизилось до $26,69 \pm 2,49$ нг/мл, на 71,8% ($p < 0,001$).

Через 24 нед применения Редуксина Форте у пациентов наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак и постпрандиальной глюкозы крови на 12,9% ($p < 0,001$) и 16% ($p < 0,001$) соответственно. При этом уровень гликозилированного гемоглобина снизился на 7,5% ($p < 0,001$). Достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов. Можно утверждать, что клинически значимое снижение массы тела на фоне терапии препаратом Редуксин® Форте и дополнительное повышение чувствительности периферических тканей к инсулину за счет действия метформина способствует интенсификации гипогликемической терапии и повышению ее эффективности в отношении компенсации параметров углеводного обмена.

Таким образом, снижение массы тела в течение 24 нед сопровождалось значимым улучшением углеводного и липидного обмена, а также снижением выраженности ИР и липотоксичности.

Следует отметить, что до начала исследования показатели СМАД свидетельствовали о преобладании среди пациентов с АГ патологического суточного ритма АД по *dippers*. На фоне лечения Редуксином Форте, по данным показателей СМАД достоверно увеличилось число *dippers* – до 86,3%. В целом по популяции наблюдалось некоторое снижение систолического и диастолического АД, а также отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений не зарегистрировано. Побочные эффекты встречались редко: преобладали сухость во рту (9%) и потливость (8%), также имели место бессонница (7%), головные боли (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения.

Улучшение качества жизни больных является важным параметром достижения клинических конечных точек терапии. В нашей работе оценка влияния терапии на качество жизни проводилась с помощью опросника SF-36v2. В рассматриваемых группах уменьшение массы тела и улучшение параметров углеводно-липидного обмена сопровождались статистически значимым улучшением состояния по всем оцениваемым шкалам.

Таким образом, применение Редуксина Форте у пациентов с ожирением на фоне нарушений углеводного обмена позволяет не только добиться значимого снижения массы тела, в том числе за счет уменьшения количества висцерального жира, но и одновременно воздействовать на основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования патологических процессов, связанных с ожирением: повышение чувствительности рецепторов к инсулину,

и, как следствие, снижение гиперинсулинемии; улучшение показателей липидного обмена, что ведет к снижению эффекта липотоксичности, уменьшению гипергликемии, а следовательно, эффекта глюкозотоксичности. В результате обеспечивается интенсификация метаболического контроля и повышается эффективность снижения массы тела и терапии ожирения в целом. Широкий спектр плейотропных эффектов метформина, включая кардиопротективные свойства, а также положительное влияние снижения массы тела на состояние органов и тканей способствуют повышению безопасности лечения Редуксином Форте.

Все вышесказанное позволяет сделать вывод о целесообразности применения препарата Редуксин® Форте у пациентов с ожирением для достижения компенсации параметров метаболического здоровья, улучшения прогноза и качества жизни.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич (Aleksander S. Ametov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета», Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Пьяных Ольга Павловна (Olga P. P'yanykh) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctor.olga.p@gmail.com

Невольникова Анна Олеговна (Anna O. Nevolnikova) – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог ГБУЗ «ГП № 220 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: anna_nevolnikova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/ (дата обращения: 08.03.2020)
- Аметов А.С., Прудникова М.А. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 16–21.
- Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue // *Cell Metab.* 2013. Vol. 17, N 6. P. 851–859. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.008
- Mothe-Satney I., Filloux C., Amghar H., Pons C., Bourlier V., Galitzky J. et al. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice // *Diabetes.* 2012. Vol. 61, N 9. P. 2311–2319. doi: 10.2337/db11-1455
- Kurokawa J., Nagano H., Ohara O., Kubota N., Kadowaki T., Arai S. et al. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, N 29. P. 12072–12077. doi: 10.1073/pnas.1101841108
- Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D.B., Skoumas Y., Chrysohoou C., Nomikos T. et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study // *Rev. Diabet Stud.* 2007. Vol. 4, N 2. P. 98–104.
- Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver // *Curr. Diab. Rep.* 2006. Vol. 6. P. 177–181.
- Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B., Ravussin A., Gimble J.M., Greenway F. et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, N 3. P. 1836–1845.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 837–853.
- Смирнова О.В. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 83–90.
- Рюаткина Л.А., Рюаткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 3. С. 210–219.
- Недосугова Л.В. Место метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа на современном этапе // *Терапия.* 2015. № 4. С. 24–31.
- Wojcicka G., Jamroz-Wisniewska A., Czechowska G. et al. The paraoxonase 1 (PON 1), platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) and dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in the metformin treated normal and diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 789. P. 187–194. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.034
- Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения – ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков // *Смоленский медицинский альманах.* 2016. № 3. С. 6–13.
- Zhou Z., Tang Y., Jin X. et al. Metformin inhibits advanced glycation end products-induced inflammatory response in murine macrophages partly through AMPK activation and RAGE/NFκB pathway suppression // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. 4847812. doi: 10.1155/2016/4847812
- Ураков А.А., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А. и др. Комбинации метформина и видаглитина: новый взгляд на регуляторы активности эндотелиальной функции и метаболизма при сахарном диабете 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018. Т. 16, № 2. С. 5–12. doi: 10.17816/RCF1625-12
- Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М. и др. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* 2008. Т. 14, № 4. С. 306–314.

18. Besterman W.H.Jr. The ADMA-metformin hypothesis: linking the cardiovascular consequences of the metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Cardiorenal Med.* 2011. Vol. 1, N 4. P. 211–219. doi: 10.1159/000332382

19. Tsai C.M., Kuo H.C., Hsu C.N. et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats // *Transl. Res.* 2014. Vol. 164, N 6. P. 452–459. doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.005

20. Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: активация метаболической памяти // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20, № 5. С. 356–362.

21. Jadhav S., Ferrell W., Greer I.A., Petrie J.R., Cobbe S.M., Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48, N 5. P. 956–963.

22. Maruthur N.M., Tseng E., Hutffless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z. et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol. 164, N 11. P. 740–751.

23. Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A., Asbun J., Zempoalteca J.C. et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008. Vol. 35, N 8. P. 895–903.

24. Luo F., Das A., Chen J., Wu P., Li X., Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Vol. 18. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0860-y>

25. Li S.N., Wang X., Zeng Q.T., Feng Y.B., Cheng X., Mao X.B. et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits // *Heart Vessels.* 2009. Vol. 24, N 6. P. 446–453.

26. Luo F., Guo Y., Ruan G.Y., Long J.K., Zheng X.L., Xia Q. et al. Combined use of metformin and atorvastatin attenuates atherosclerosis in rabbits fed a high-cholesterol diet // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 2169. doi: 10.1038/s41598-017-02080-w

27. Davis B.J., Xie Z., Viollet B., Zou M.H. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in

vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // *Diabetes.* 2006. Vol. 55, N 2. P. 496–505.

28. Dong Y., Zhang M., Liang B., Xie Z., Zhao Z., Asfa S. et al. Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo // *Circulation.* 2010. Vol. 121, N 6. P. 792–803.

29. Eriksson L., Nystrom T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipopoptosis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. P. 152.

30. Luo F., Guo Y., Ruan G., Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism // *Lipids Health Dis.* 2016. Vol. 15. P. 109.

31. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014. Vol. 21, N 5. P. 323–329. doi: 10.1097/MED.000000000000095

32. Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss. A systematic review // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164, N 9. P. 994–1003.

33. Cuellar G.E., Ruiz A.M., Monsalve M.C., Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population // *Obes. Res.* 2000. Vol. 8, N 1. P. 71–82.

34. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Erterer E., Tanaci N., Basçit Tutuncu N. et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4, N 1. P. 49–55.

35. Vosnakis C., Georgopoulos N.A., Armeni A.K., Papadakis E., Roupas N.D., Katsikis I. et al. Sibutramine administration decreases serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 163, N 2. P. 185–189. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.04.014

36. Аметов А.С., Черникова Н.А., Абдулкадирова Ф.Р., Покровская Р.А., Алферова О.Ю. Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных СД 2-го типа и ожирением // *Медицинский совет.* 2013. № 6. С. 84–91.

REFERENCES

- https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/ (date of access: 08.03.2020)
- Ametov A.S., Prudnikova M.A. Obesity and type 2 diabetes: modern aspects of pharmacotherapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2016; (4): 16–21. (in Russian)
- Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab.* 2013; 17 (6): 851–9. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.008
- Mothe-Satney I., Filloux C., Amghar H., Pons C., Bourlier V., Galitzky J. et al. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice. *Diabetes.* 2012; 61 (9): 2311–9. doi: 10.2337/db11-1455
- Kurokawa J., Nagano H., Ohara O., Kubota N., Kadowaki T., Arai S., et al. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (29): 12072–7. doi: 10.1073/pnas.1101841108
- Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D.B., Skoumas Y., Chrysohou C., Nomikos T., et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud.* 2007; 4 (2): 98–104.
- Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr. Diab. Rep.* 2006; 6: 177–81.
- Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B., Ravussin A., Gimble J.M., Greenway F., et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol.* 2010; 185 (3): 1836–45.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837–53.
- Smirnova O.M. The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sakharni Diabet* [Diabetes Mellitus]. 2010; (3): 83–90. (in Russian)
- Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Sakharni Diabet* [Diabetes Mellitus]. 2017; 20 (3): 210–9. (in Russian)
- Nedosugova L.V. Current place of metformin in the treatment of type 2 diabetes // *Terapiya* [Therapy]. 2015; (4): 24–31. (in Russian)
- Wojcicka G., Jamroz-Wisniewska A., Czechowska G., et al. The paraoxonase 1 (PON 1), platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) and dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in the metformin treated normal and diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2016; 789: 187–94. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.034
- Bekezin V.V. Oxidative stress associated with obesity, an early marker of metabolic syndrome in children and adolescents (review article). *Smolenskiy meditsinskiy almanakh* [Smolensk Medical Almanac]. 2016; (3): 6–13. (in Russian)
- Zhou Z., Tang Y., Jin X., et al. Metformin inhibits advanced glycation end products-induced inflammatory response in murine macrophages partly through AMPK activation and RAGE/NFκB pathway suppression. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 4847812. doi: 10.1155/2016/4847812
- Urakov A.L., Gurevich K.G., Sorokina I.A., et al. Metformin and vildagliptin combination: a new approach of endothelial nitric oxide synthase activity regulation and metabolism in diabetes mellitus type 2. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]. 2018; 16 (2): 5–12. doi: 10.17816/RCF1625-12 (in Russian)
- Rodionov R.N., Blokhin I.O., Galagudza M.M., et al. The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular disease. *Arterial'naya Gipertenziya* [Arterial Hypertension]. 2008; 14 (4): 306–14. (in Russian)
- Bestermann W.H.Jr. The ADMA-metformin hypothesis: linking the cardiovascular consequences of the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiorenal Med.* 2011; 1 (4): 211–9. doi: 10.1159/000332382

19. Tsai C.M., Kuo H.C., Hsu C.N., et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res.* 2014; Vol. 164 (6): 452–9. doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.005
20. Shestakova E.A. Second line therapy in type 2 diabetes: legacy effect activation. *Sakharni Diabet [Diabetes Mellitus]*. 2017; 20 (5): 356–62. (in Russian)
21. Jadhav S., Ferrell W., Greer I.A., Petrie J.R., Cobbe S.M., Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (5): 956–63.
22. Maruthur N.M., Tseng E., Hutffless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 164 (11): 740–51.
23. Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A., Asbun J., Zempoalteca J.C., et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35 (8): 895–903.
24. Luo F., Das A., Chen J., Wu P., Li X., Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0860-y>
25. Li S.N., Wang X., Zeng Q.T., Feng Y.B., Cheng X., Mao X.B., et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. *Heart Vessels.* 2009; 24 (6): 446–53.
26. Luo F., Guo Y., Ruan G.Y., Long J.K., Zheng X.L., Xia Q., et al. Combined use of metformin and atorvastatin attenuates atherosclerosis in rabbits fed a high-cholesterol diet. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 2169. doi: 10.1038/s41598-017-02080-w
27. Davis B.J., Xie Z., Viollet B., Zou M.H. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes.* 2006; 55 (2): 496–505.
28. Dong Y., Zhang M., Liang B., Xie Z., Zhao Z., Asfa S., et al. Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo. *Circulation.* 2010; 121 (6): 792–803.
29. Eriksson L., Nystrom T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipoapoptosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13. 152.
30. Luo F., Guo Y., Ruan G., Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Lipids Health Dis.* 2016; 15: 109.
31. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21 (5): 323–9. doi: 10.1097/MED.0000000000000095
32. Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss. A systematic review. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (9): 994–1003.
33. Cuellar G.E., Ruiz A.M., Monsalve M.C., Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res.* 2000; 8 (1): 71–82.
34. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., BascilTutuncu N., et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4 (1): 49–55.
35. Vosnakis C., Georgopoulos N.A., Armeni A.K., Papadakis E., Roupas N.D., Katsikis I., et al. Sibutramine administration decreases serum anti-müllerian Hormone (AMH) kevels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 163 (2): 185-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.04.014
36. Ametov A.S., Chernikova N.A., Abdulkadirova F.R., Pokrovskaya R.A., Alferova O.Yu. Role of lipotoxicity in achieving glycemic control in patients with diabetes type 2 and obesity. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2013; (6): 84–91. (in Russian)