

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СД2 И ОЖИРЕНИЕМ: ИТОГИ ВСЕРОССИЙСКОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «АВРОРА»



© И.И. Дедов<sup>1</sup>, Т.И. Романцова<sup>2\*</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Введение.** Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) в России сопоставима с масштабами эпидемии. В статье представлены результаты Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА».

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности применения препарата Редуксин®Мет (сIBUTРАМИН+МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА+МЕТФОРМИН) у пациентов с ожирением и СД2 и/или дислипидемией в рутинной клинической практике.

**Материалы и методы.** Наблюдательная программа «АВРОРА» проводилась с сентября 2016 г. по октябрь 2017 г. под эгидой Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов. Программа «АВРОРА» представляла собой мультицентровое, неинтервенционное исследование пациентов, которым лечащий врач принял решение назначить препарат Редуксин®Мет, набор (таблетки+капсулы), в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в рамках рутинной клинической практики. Популяция наблюдения включала пациентов обоего пола, в возрасте 18–65 лет, с установленным диагнозом алиментарного ожирения в сочетании с СД2. Длительность приема препарата определялась лечащим врачом и составляла до 6 мес. Редуксин®Мет назначался в дополнение к имеющейся сахароснижающей терапии, доза метформина корректировалась с учетом потребностей пациента.

**Результаты.** В программе «АВРОРА» приняли участие 259 врачей и 5812 больных, находящихся на лечении в 240 лечебных учреждениях из 12 городов Российской Федерации. Средний возраст пациентов составил 46,6±10,5 года, соотношение мужчины/женщины – 24%/76%. Динамика снижения ИМТ за 6 мес терапии составила 5,4±2,3 кг/м<sup>2</sup> (в среднем 15,1±6,4 кг). Через 3 мес терапии клинически значимого снижения массы тела на 10% и более достигли 81,6% пациентов. Среднее снижение окружности талии за 6 месяцев терапии составило 13,8±7,4 см. Наблюдалось снижение показателей гликемического контроля и липидного обмена вплоть до целевых значений.

**Выводы.** В рамках программы «АВРОРА» было подтверждено, что добавление препарата Редуксин®Мет к базовой сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и ожирением обеспечивает эффективное и безопасное снижение веса и способствует повышению эффективности лечения, в том числе до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обменов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение, сахарный диабет, сIBUTРАМИН, Редуксин, РедуксинМет, Всероссийская наблюдательная программа «АВРОРА».

## RATIONAL APPROACH TO PATIENTS TREATMENT WITH TYPE 2 DIABETES AND OBESITY: RESULTS OF THE ALL-RUSSIAN OBSERVATIONAL PROGRAM «AURORA»

© Ivan I. Dedov<sup>1</sup>, Tatiana I. Romantsova<sup>2\*</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Background:** As in many other developed nations, the problem of obesity and type 2 diabetes is acute in Russia. In Russia, the only combination of sibutramine and metformine (Reduxin®Met) is authorized to reduce body mass and prevention development of type 2 diabetes mellitus or its complication. The article presents the results of the observational program “AVRORA”.

**Aim:** Evaluation of the effectiveness and safety of Reduxin®Met (sibutramine + microcrystalline cellulose + Metformin) in patients with type 2 diabetes and alimentary obesity in routine clinical practice.

**Materials & methods:** The observational program “AVRORA” was conducted from September 2016 to October 2017 under the auspices of the Endocrinological Scientific Center and the Russian Association of Endocrinologists. The “AVRORA” program was a multicenter, non-interventional study of patients to whom the attending physicians prescribed Reduxin®Met, a set (tablets + capsules), in accordance with the instruction for medical use as part of routine clinical practice. The treated group included patients of both sexes, aged 18–65 years, with an established diagnosis of obesity in combination with type 2 diabetes. The duration of the drug usage was determined by the attending physician and was up to 6 months. Reduxine®Met was prescribed in addition to the existing glucose-lowering therapy, the dose of metformin was adjusted to the patient's needs.



**Results:** The “AVRORA” study was attended by 259 doctors and 5,812 patients in 240 medical institutions from 12 cities of the Russian Federation. The average age of patients was  $46.6 \pm 10.5$  years, the ratio of male / female -24% / 76%. The decreasing of BMI during 6 months of the therapy amounted to  $5.4 \pm 2.3$  kg / m<sup>2</sup> (on average,  $15.1 \pm 6.4$  kg). After 3 months of the therapy 81.6% of patients achieved clinically significant weight loss of 10.6% or more. The average decrease in waist circumference during 6 months of therapy was  $13.8 \pm 7.4$  cm. A decrease of indicators of glycemic control and lipid metabolism right up to the target values was observed.

**Conclusions:** In “AVRORA” study it was shown that addition of Reduxine®Met (sibutramine+ microcrystalline cellulose+metformine) to the complex therapy of the diabetes in combination with obesity according to approved indications is safe and effective for long-term treatment in regards to weight loss, regulation of lipemic index, glucose profile and quality of life.

**KEYWORDS:** obesity, type 2 diabetes, sibutramine, Reduxine, Reduxine®Met, All-Russian observational program “AVRORA”.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным экспертов Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время в среднем по разным странам каждый 11-й взрослый человек страдает сахарным диабетом. На долю сахарного диабета 2 типа (СД2) приходится 90% всех случаев заболевания [1]. В Российской Федерации общая численность пациентов с СД на 2017 г. составила 4 498 955 [2]. Ожирение является ключевым фактором СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Как показало исследование NATION, среди взрослого населения России (возраст 20–79 лет) у 19,3% наблюдался предиабет, у 5,4% отмечено наличие СД2, причем у 54% заболевание ранее не было диагностировано. При нормальном индексе массы тела (ИМТ) распространенность СД2 составила 1,1%, предиабета – 7,4%; при избыточной массе тела – 3,9% и 18,6%; при наличии ожирения – 12% и 33,1% соответственно [3]. По данным С.М. Lee и соавт. (2017), увеличение показателей ИМТ, окружности талии, отношения окружности талии к окружности бедер на 1 стандартное отклонение сопровождается увеличением риска СД2 на 64–80% [4]. Согласно работе Н. Riaz и соавт. (2018), на каждую единицу возрастания ИМТ

риск СД2 увеличивается на 67%, ишемической болезни сердца – на 20% [5].

Качественные и функциональные особенности жировой ткани более отчетливо сопряжены с кардиометаболическим риском, чем ее количественные показатели. Адипоциты обеспечивают регуляцию потока липидов, поступающих с пищей, и детерминируют либо поддержание метаболического гомеостаза, либо развитие латентного воспаления и инсулинорезистентности. Кроме того, адипоциты координируют взаимоотношения с другими жизненно важными органами и тканями: головным мозгом, сердцем, сосудами, печенью, поджелудочной железой, скелетной мускулатурой. Патологическая экспансия жировой ткани приводит к локальным и системным последствиям, лежащим в основе механизмов развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Локальные последствия включают воспаление на уровне жировой ткани, гипоксию, фиброз, нарушение продукции адипокинов, изменение митохондриального биогенеза. Системные последствия заключаются в развитии инсулинорезистентности, патологии обмена липидов и углеводов, провоспалительного и протромботического состояния, эндотелиальной дисфункции [6, 7].

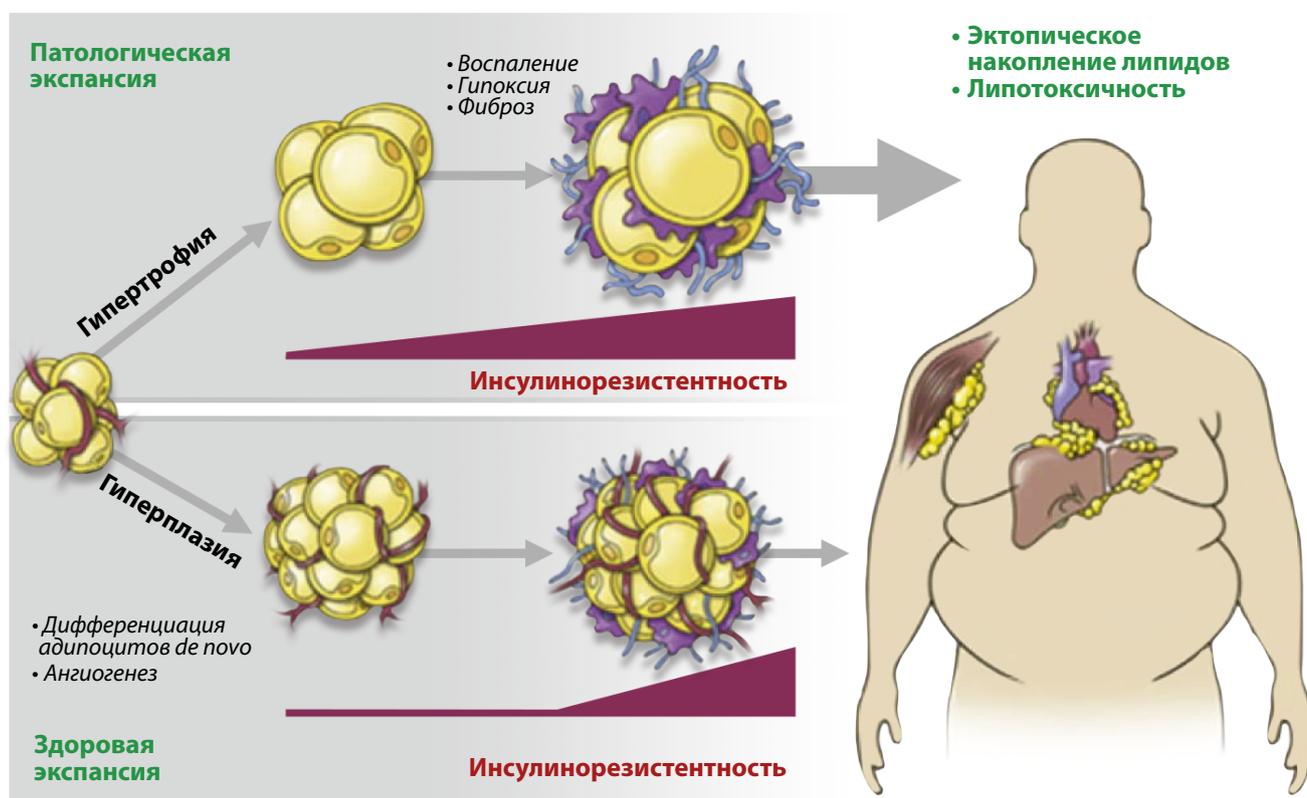


Рис. 1. Экспансия белой жировой ткани при ожирении (адаптировано из работы С. Hepler, R.K. Gupta, 2016).

Учитывая доминирующую роль в процессе запаса-ния и обеспечения организма энергией, жировая ткань нуждается в гарантированной доставке должного количества кислорода и нутриентов. Соответственно, сохранность ее функций напрямую зависит от состояния ее сосудов. Сосудистое русло является источником мезенхимальных стволовых клеток, которые рекрутируются жировой тканью для преобразования их в преадипоциты. По мере потребности преадипоциты включаются в программу адипогенеза. Внеклеточный матрикс постоянно адаптируется к динамическим изменениям объема адипоцитов. Макрофаги-резиденты (M2-фенотип) вносят важный вклад в модификацию компонентов внеклеточного комплекса, предопределяющих его эластичность. При положительном энергобалансе здоровая экспансия жировой ткани развивается преимущественно путем рекрутирования и дифференциации новых клеток-предшественников, что способствует формированию гиперпластического, инсулинчувствительного фенотипа ожирения. При СД отмечается нарушение адипогенеза с формированием гипертрофического ожирения. Гипертрофия адипоцитов в сочетании со снижением васкуляризации жировой ткани (как следствие несовершенного ангиогенеза) способствует развитию выраженной гипоксии, фиброзных изменений внеклеточного матрикса. Гипоксия является триггером гибели адипоцитов путем ишемического некроза и апоптоза. В свою очередь, это стимулирует инфильтрацию жировой ткани активированными макрофагами – рекрутами и запускает замкнутый цикл воспалительного ответа. Начинается поляризация макрофагов в сторону преобладания провоспалительного (M1) фенотипа, что в конечном итоге нарушает проведение сигналов инсулина [6, 7] (рис. 1).

Жировая ткань в организме распределена в виде дискретных депо, на долю которых приходится от 5 до 60% массы тела. Свыше 80% жировой ткани сосредоточено подкожно, преимущественно в абдоминальном и глутеофemorальном регионах. На долю висцеральных депо приходится до 10–20% жировой ткани у мужчин, до 5–10% – у женщин. В условиях положительного энергобаланса избыток энергии направляется в инсулинчувствительную подкожную жировую ткань, которая увеличивается путем гиперплазии, предотвращая тем самым возможность перенаправления потока липидов в другие органы. При исчерпанных возможностях подкожной жировой ткани депонировать липиды их избыточное накопление наблюдается в эктопических отделах: печени, поджелудочной железе, сердце, сосудах, скелетных мышцах и висцеральных регионах. Чрезмерное интраорганный и периорганный отложение жира патогенетически ассоциировано с инсулинорезистентностью, системным воспалением и сердечно-сосудистой патологией. Абдоминальное ожирение является важнейшим маркером эктопического отложения жира и ключевым драйвером метаболических осложнений [6, 8, 9].

Снижение массы тела сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением метаболизма липидов, устранением латентного воспаления и, соответственно, играет важнейшую роль в профилактике СД2 и снижении риска его осложнений. Как показал математический анализ консервативных методов веде-

ния больных СД2, каждый 1 кг снижения массы тела сопровождается уменьшением  $HbA_{1c}$  на 0,1% [10].

Модификация образа жизни – основополагающий метод ведения больных диабетом и ожирением. Достижение ремиссии СД2 до недавнего времени представлялось реальным лишь для больных, перенесших бариатрическую операцию. Исследование DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial), проводившееся на базе клинических центров Великобритании, подтвердило возможность ремиссии заболевания на фоне изменения образа жизни. Исследование, включавшее 306 больных с длительностью диабета не более 6 лет, продолжалось в течение года. В основной группе (n=194) целью терапии было снижение массы тела на 15% и более. Участники основной группы получали гипокалорийную пищу (853 ккал в сутки), причем в течение первых 3 мес исключительно в жидком виде. Сахароснижающая терапия отменялась с момента включения в данную группу. Группа контроля придерживалась рациона в соответствии со стандартными рекомендациями, нацеленными на снижение массы тела на 5–10% от исходных значений. К концу исследования ремиссия диабета была достигнута у 46% больных основной группы и лишь у 4% – в группе контроля. Ремиссия была тесно ассоциирована со степенью снижения массы тела, она наблюдалась у 31 из 36 больных (86%), похудевших на 15% и более (т.е. в среднем не менее чем на 15 кг). Дальнейший анализ показал, что снижение массы тела у респондеров сопровождалось нормализацией содержания эктопического жира в печени и поджелудочной железе [11, 12]. Как отмечают авторы, к числу ограничений данного исследования относится жесткий режим питания, который крайне сложно реализовать в условиях рутинной клинической практики, а также отсутствие возможности прогнозирования длительности достигнутой ремиссии. Подавляющему большинству больных СД2 для снижения массы тела в дополнение к модификации образа жизни необходимо назначение соответствующей фармакотерапии.

#### Влияние метформина на массу тела

Метформин является препаратом первого выбора у больных СД2. Помимо влияния на углеводный обмен, препарат обладает отчетливым эффектом на энергобаланс. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) в течение 10 лет изучалось долгосрочное влияние метформина на массу тела и окружность талии у больных с инсулинорезистентностью. Через 2 года на фоне метформина масса тела снизилась в среднем на 2,1 кг, на фоне плацебо – на 0,1 кг. Снижение массы тела на 5–10% от исходных показателей статистически значимо чаще отмечалось в группе, получавшей метформин. Достигнутое снижение массы тела сохранялось на протяжении последующего открытого периода исследования (8 лет) при должной приверженности к проводимой терапии. Окружность талии на фоне метформина уменьшилась на 2,1 см (на фоне плацебо – на 0,79 см). В исследовании было также продемонстрировано, что применение метформина ассоциировано с уменьшением риска СД2 на 31% [13]. По данным Кохрановского метаанализа, в котором сопоставлялись результаты монотерапии метформином либо препаратами сульфонилмочевины, разница по массе тела в среднем составила 3,77 кг с приоритетом у метформина [14].

Механизм снижения массы тела на фоне применения метформина во многом обусловлен его непосредственным влиянием на центральную нервную систему. Преодолевая гематоэнцефалический барьер, в дугообразных ядрах гипоталамуса метформин активирует нейроны, продуцирующие анорексигенный нейромедиатор проопиомеланокортин, и подавляет нейроны, вырабатывающие орексигенные нейромедиаторы нейропептид Y и агути-подобный белок. Помимо гипоталамуса, повышение экспрессии *c-fos* (маркер нейрональной активности) на фоне перорального применения метформина отмечается в ряде других регионов головного мозга, задействованных в регуляции гомеостатического и гедонистического контроля пищевого поведения, в том числе, в области *area postrema*, ядрах одиночного тракта, миндалине, прилежащих ядрах [15, 16, 17].

В висцеральной жировой ткани метформин подавляет адипогенез, способствуя улучшению композиционного состава тела [18, 19]. Клетки иммунной системы участвуют в инициации воспаления в жировой ткани. В условиях *in vivo* метформин не только снижает содержание провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови, но и модулирует поляризацию макрофагов в жировой ткани, ингибируя количество провоспалительного M1-фенотипа и увеличивая содержание противовоспалительного M2-фенотипа [20]. Метформин подавляет развитие фиброза во внеклеточном матриксе жировой ткани. Это способствует ее доброкачественной экспансии, что, в свою очередь, ограничивает накопление эктопического жира: уменьшается количество эпикардальной жировой ткани, содержание триглицеридов в печени [21]. При ожирении воспаление развивается также в бурой и бежевой жировой ткани, что снижает захват глюкозы и свободных жирных кислот, которые используются термогенными адипоцитами в качестве энергетического субстрата. Под действием метформина в бурой жировой ткани отмечается повышение экспрессии белка, разобщающего окислительное фосфорилирование (UCP-1) [22, 23].

Метформин обладает плейотропным действием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Препарат подавляет продукцию грелина в желудке, а также оказывает прямое и косвенное влияние на увеличение содержания глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего анорексигенным эффектом [24, 25]. Прямое действие заключается в усилении биосинтеза ГПП-1 в L-клетках и повышении их чувствительности к секретагогам (желчным кислотам). Опосредованные эффекты реализуются благодаря устранению влияния липотоксичности на энтероэндокринные клетки и ингибированию активности дипептидилпептидазы-IV (ДПП4) [26]. Повышение содержания ГПП-1 на фоне применения метформина обусловлено также его положительным влиянием на состав кишечной микробиоты, которая задействована в процессе экстракции энергии из ЖКТ, развитии ожирения и СД2 [27].

#### Эффективность редуксина в лечении СД2 и ожирения

Редуксин® – отечественный препарат для лечения ожирения, в состав которого входят сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). Взаимодействуя с рецепторами серотонина 5-ГТ1А, 5-ГТ1В, 5-ГТ2С; рецеп-

торами норадреналина  $\alpha$ 1,  $\beta$ 2, а также дофаминергическими рецепторами (D2), сибутрамин способствует ускорению наступления чувства насыщения. Сибутрамин оказывает влияние на структуры центральной нервной системы, реализующие гомеостатический, когнитивный и эмоциональный контроль пищевого поведения. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергетического баланса [28]. Эффективность и безопасность Редуксина при назначении в рутинной клинической практике для лечения ожирения, в том числе у больных СД2, были подтверждены в ходе Всероссийской наблюдательной программы «ВЕСНА»; выборка включала свыше 34 000 пациентов. К концу 6-го месяца применения Редуксина клинически значимого снижения массы тела на 10–14% от исходной достигли 44% больных. Показатели гликемии натощак у больных СД2 снизились на 7% [29]. Во Всероссийской наблюдательной программе «При-маВера» приняли участие 98 774 пациента, в том числе 13 167 человек страдали СД2. Редуксин® назначался в течение 6–12 мес. Клинически значимое снижение массы тела на 10% и более отмечалось у 83% больных. В целом в группе 12-месячного лечебного курса снижение ИМТ составило  $7,2 \pm 3,07$  кг/м<sup>2</sup> ( $20,0 \pm 8,62$  кг). У больных СД2 через год терапии масса тела в среднем уменьшилась на 19 кг. Благодаря тщательному контролю терапии в обеих программах, показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления оставались стабильными [30]. По данным А.С. Аметова и соавт., назначение Редуксина больным СД2 в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами наряду со снижением массы тела (в среднем на 11,5 кг за полгода) способствует улучшению показателей углеводного обмена (снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,5%) и липидного спектра крови [31, 32].

Учитывая, что применение метформина оказывает лишь умеренное влияние на массу тела, его комбинация с Редуксином является патогенетически обоснованной. С ноября 2017 г. единственным лекарственным средством, зарегистрированным в Российской Федерации для снижения веса и лечения или профилактики развития СД2 у пациентов с ожирением и дополнительными факторами риска развития СД2, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного контроля гликемии, является препарат Редуксин®Мет. Препарат представляет собой нефиксированную комбинацию Редуксина (дозировка сибутрамина 10 мг или 15 мг) и метформина (дозировка 850 мг) в одной упаковке. В настоящее время подведены итоги Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы мониторинга эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® Мет (капсулы сибутрамин+МКЦ и таблетки метформина) в рутинной клинической практике («АВРОРА»), которая проводилась с 2016 г. по октябрь 2017 г. под эгидой Эндокринологического научно-го центра и Российской ассоциации эндокринологов.

#### ЦЕЛЬ

Оценка эффективности и безопасности применения препарата Редуксин®Мет (сибутрамин+МКЦ+метфор-

мин) у пациентов с СД2 и алиментарным ожирением в рутинной клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательная программа «АВРОРА» проводилась с сентября 2016 г. по октябрь 2017 г. под эгидой Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов. Целью программы «АВРОРА» являлось получение данных по эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® Мет в рутинной клинической практике в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Данная программа, удовлетворяя правилам качественной эпидемиологической практики, преследовала ряд практических и научных задач:

- исследование профиля и структуры популяции пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением и СД2 в отношении демографических характеристик, коморбидного фона, получаемой базовой терапии;
- определение эффективности лечебного воздействия препарата Редуксин®Мет в рамках инструкции по медицинскому применению препарата, в том числе в зависимости от базовой терапии СД2 в отношении изменения антропометрических показателей, липидного профиля и показателей гликемического контроля;
- определение уровня ответа на терапию в рамках эффективного лечебного курса;
- оценка влияния терапии на качество жизни пациентов;
- описание спектра нежелательных реакций, регистрируемых в ходе терапии;
- оценка приверженности пациентов к выбранной терапии.

Помимо указанных целей, программа «АВРОРА» включала и образовательные задачи, направленные на продолжение внедрения в общую клиническую практику алгоритма безопасного снижения массы тела с помощью препаратов центрального действия. Реализация данного алгоритма позволяет врачу любой специальности определять профиль больных, которым показано применение препарата; корректировать дозу в зависимости от результатов лечения, на ранних этапах отслеживать не ответивших на терапию пациентов, у которых дальнейшее применение препарата может повышать сердечно-сосудистые риски.

Популяция наблюдения включала пациентов обоего пола в возрасте 18–65 лет с ожирением в сочетании с СД2 и/или дислипидемией, которым лечащий врач принял решение назначить препарат Редуксин®Мет, набор (таблетки+капсулы), в рамках рутинной клинической практики. Протокол программы был одобрен междисциплинарным этическим комитетом. До включения в программу у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Для обработки собранных данных использовались методы описательной статистики. Исходные данные (демографические данные, антропометрические данные) и оцениваемые показатели были представлены в зависимости от вида распределения данных с помощью описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных

случаев – для количественных переменных; абсолютное число, доля, распределение – для качественных переменных) на первом визите (исходные данные) и для показателей качества жизни. Для сравнения по визитам описательные данные для количественных переменных были ограничены средним, стандартным отклонением и количеством наблюдений. Оценка статистической значимости изменений показателей от исходного уровня (до – после) проведена с помощью критерия Стьюдента. Статистический анализ проведен в группе всех включенных в исследование пациентов. Пропущенные значения замещали значениями с предыдущего визита (Last Observation Carried Forward – LOCF), кроме случаев, когда пропущенное значение связано с прекращением участия в исследовании и анализировались данные только на двух визитах (например, данные опросника SF-36). В финальном анализе для последнего случая учтены все данные вне зависимости от того, на каком визите было прекращена терапия. Многомерный статистический анализ (дисперсионный анализ с ковариантами и повторными наблюдениями – смешанная модель) был выполнен с помощью PROC MIXED системы SAS. Статистический анализ был выполнен в системе SAS ver. 9.3 (SAS Institute, Cary, NC.). Популяцию безопасности составили все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата Редуксин®Мет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В программе «АВРОРА» приняли участие 259 врачей и 5812 больных, находящихся на лечении в 240 лечебных учреждениях из 12 городов Российской Федерации (Воронеж, Екатеринбург, Казань, Краснодар, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Уфа, Челябинск).

Большинство участников исследования были женского пола, распределение пациентов в подгруппы «женский пол» и «мужской пол» было неравномерным и составило соответственно 76,26% и 23,73%. Относительное распределение пациентов по возрастным подгруппам в зависимости от пола было сходным. Большинство пациентов относились к возрастным группам «40–54», «55+» и составили у женщин соответственно 45,38% и 26,16%, а у мужчин соответственно 50,04% и 28,26%. В целом распределение пациентов по возрастным подгруппам 18–24, 25–29, 40–54, 55+ составило 2%, 25%, 46%, 27% соответственно. Длительность участия в программе определялась решением врача, желанием пациента, а также результатами начальных этапов терапии. У 86,98% (5055/5812) пациентов длительность наблюдения за терапией препаратом Редуксин® Мет составила 6 мес.

Характеристика исходных показателей выборки представлена в таблице 1.

СД2 ассоциирован с возрастанием коморбидной патологии. Коморбидные заболевания отягощают общее состояние больного, ухудшают прогноз, увеличивают расходы на лечение. Многочисленными исследованиями доказано, что коморбидная патология ухудшает течение сахарного диабета, в свою очередь, диабет также оказывает отрицательное влияние на сопутствующую патологию. При этом вследствие полиморбидности часто возникает полипрагмазия, что приводит к резкому

**Таблица 1.** Исходные показатели наблюдавшейся выборки

Показатель	Значение показателя
Возраст, лет	46,6±10,5
M±Sd, min–max	18–71
Вес, кг	100,29±14,5
M±Sd, min–max	62–180
ИМТ	35,89±4,6
M±Sd, min–max	27,1–92
Окружность талии, см	107,14±12,5
M±Sd, min–max	70–166
САД, мм рт.ст.	126,6±9,7
M±Sd, min–max	90–166
ДАД, мм рт.ст.	80,3±7,3
M±Sd, min–max	30–110
Глюкоза, ммоль/л	7,5±1,7
M±Sd, min–max	3,5–25,1
HbA <sub>1c</sub> , %	7,2±1,2
M±Sd, min–max	1,1–18,7
ТГ, ммоль/л	2,3±1,2
M±Sd, min–max	0,1–16,5
ХС, ммоль/л	6,0±1,1
M±Sd, min–max	2–11,6
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,1
M±Sd, min–max	0,2–10,0
ЛПОНП, ммоль/л	1,3±0,9
M±Sd, min–max	0,03–9,2
ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,8
M±Sd, min–max	0,1–8,9

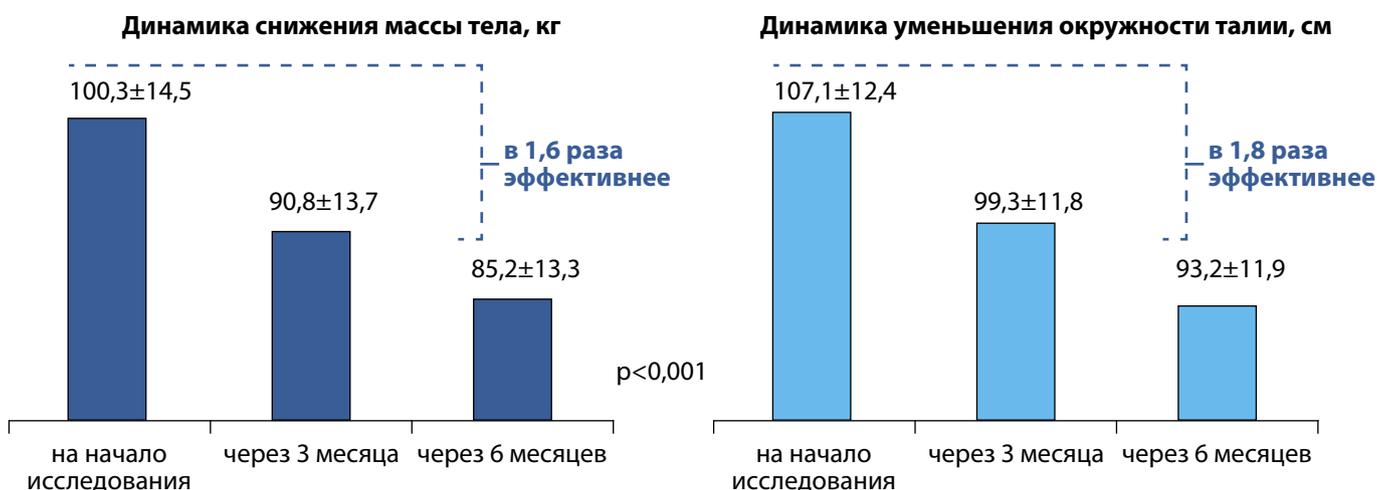
возрастанию вероятности развития системных и нежелательных эффектов лекарственных препаратов. В связи с этим крайне важным является изучение влияния полиморбидной патологии и ассоциированной сопутствующей терапии у пациентов с ожирением и СД2 на эффективность проводимой терапии. В целом сопутствующая патология была зарегистрирована у 63,1% участников программы. Контролируемая артериальная гипертензия (АГ) была отмечена у 19,6% пациентов (n=1138), заболевания органов пищеварения – у 7,4%

(n=429), заболевания опорно-двигательного аппарата – у 5,1% (n=294), нарушения менструальной функции или бесплодие – у 1,3% (n=73), другие гинекологические заболевания – у 1,3% (n=73), полинейропатии – у 1% (n=58). При анализе базовой терапии было показано, что 97,8% пациентов (n=5 684) исходно получали сахароснижающую терапию, 20,1% пациентов (n=1167) получали антигипертензивную терапию, 8,7% пациентов (n=503) принимали гиполипидемическую терапию.

Динамика антропометрических показателей свидетельствует о высокой эффективности используемого препарата в отношении снижения массы тела. Так, динамика снижения ИМТ за 3 мес терапии составила 3,4±1,5 кг/м<sup>2</sup> (в среднем 9,5±4,2 кг), в группе 6-месячной терапии удалось добиться снижения ИМТ на 5,4±2,3 кг/м<sup>2</sup> (15,1±6,4 кг). Снижение окружности талии за 3 и 6 мес терапии в среднем составило 7,8±4,8 см и 13,8±7,4 см соответственно, что свидетельствует в пользу целесообразности более длительной терапии препаратом Редуксин®Мет для снижения количества висцерального жира и уменьшения риска развития осложнений СД2 (рис. 2).

Учитывая выраженность снижения веса и уменьшения окружности талии, можно утверждать, что на фоне снижения веса во время терапии РедуксиномМет происходит уменьшение объема висцерального жира, что способствует снижению риска развития осложнений СД2. Динамика антропометрических показателей на фоне терапии препаратом Редуксин®Мет пропорциональна длительности терапии, а увеличение продолжительности курса приема до 6 мес повышает эффективность лечения более чем в 1,5 раза. Эти результаты согласовываются с данными предыдущих исследований эффективности препаратов, содержащих сибутрамин [29, 30].

Важным аспектом мониторинга безопасного применения препаратов для снижения массы тела является контроль ответа на терапию. Первый контрольный ответ на терапию оценивался в конце первого месяца лечения: снижение массы тела на 2 кг и более по сравнению с исходными показателями. В изучавшейся выборке уровень ответа на терапию был высоким: 3818 (65,7%) преодолели порог в 2 кг. У 1994 пациентов доза была повышена до 15 мг. Следующий этап контроля происходил по завершении 3-го месяца лечения: критерием ответа на терапию являлось снижение массы тела на 5% от исходной.

**Рис. 2.** Динамика массы тела и окружности талии в зависимости от длительности терапии препаратом Редуксин®Мет.

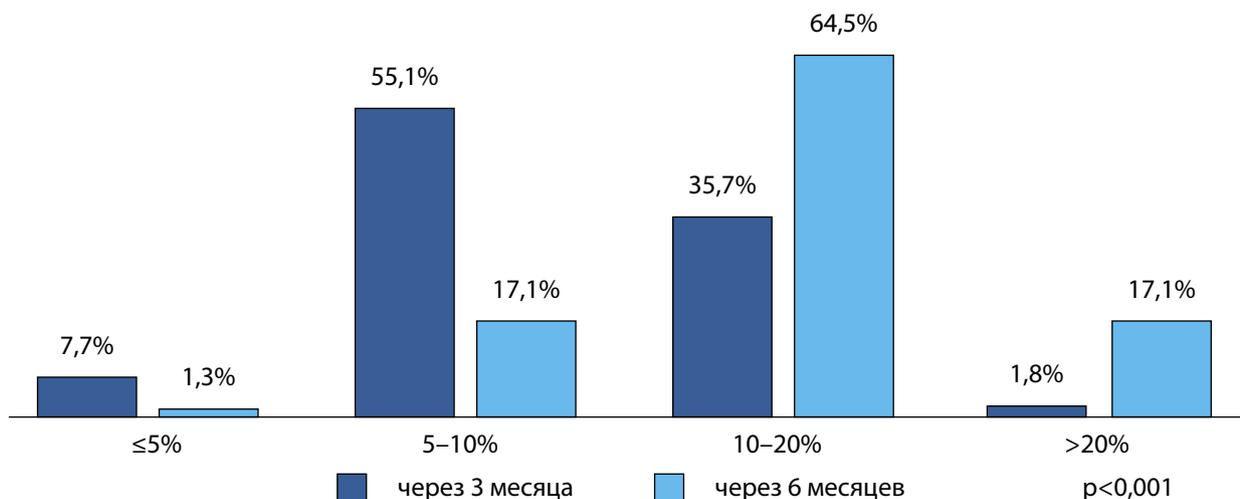


Рис. 3. Клинически значимое снижение веса при применении препарата Редуксин®Мет в зависимости от длительности терапии.

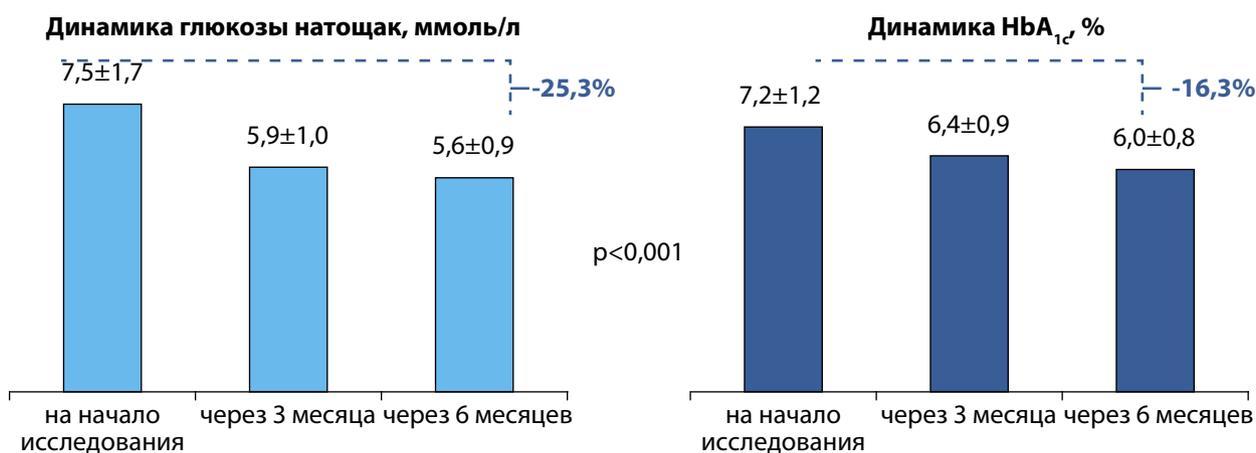


Рис. 4. Динамика показателей гликемического контроля на фоне включения препарата Редуксин®Мет в терапию пациентов с СД2.

Через 3 мес терапии 5382 человека (92,6%) снизили массу тела на 5% и более от исходных значений, 430 пациентов (7,4%) прекратили прием препарата в связи с тем, что снижение веса составило менее 5%. В дальнейшем изменение дозы определялось результатами терапии и степенью удовлетворенности ими пациента, а также решением врача. Медиана дозы сибутрамина составила 10 мг на всех оцениваемых визитах. Это говорит о том, что даже на дозе 10 мг большинство пациентов достигали значимого снижения веса не менее 2 кг в месяц на протяжении всего периода терапии (до 6 мес). Это особенно важно для пациентов, у которых применение более низкой дозы сибутрамина предпочтительно на фоне сопутствующих заболеваний.

Еще одним параметром контроля рисков терапии, который важно оценивать в рамках длительного (4–6 мес) применения РедуксинаМет, является обратный набор массы тела, т.е. ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутого снижения веса. Среди пациентов, ответивших на терапию (по оценке на 3-й месяц лечения), обратный набор веса зарегистрирован лишь в 1,6% случаев. Возможной причиной было отсутствие приверженности пациентов терапии и рекомендациям врача. Основная цель лечения ожирения состоит в снижении риска развития сопутствующих заболеваний и осложнений. Снижение массы тела на 5% от исходных значений улучшает мультиорганный чувствительность к инсулину и функцию  $\beta$ -клеток.

Дальнейшее снижение веса обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов [33]. В программе «АВРОРА» было показано, что уже через 3 мес терапии 37,5% пациентов достигли клинически значимого снижения массы тела на 10% и более, а через 6 мес этого показателя достигли 81,6% пациентов. При этом 17,1% пациентов снизили массу тела более чем на 20%. Снижение массы тела в наблюдавшейся выборке представлено на рисунке 3.

Сахароснижающий эффект при лечении препаратом Редуксин® Мет оценивался по двум показателям – уровню глюкозы крови натощак и уровню гликированного гемоглобина. Статистически значимое уменьшение уровня глюкозы относительно исходного значения при добавлении препарата Редуксин®Мет к базовой сахароснижающей терапии наблюдалось уже через 2 нед терапии.

По завершении исследования среднее изменение уровня глюкозы составило  $-2,0 \pm 1,6$  ммоль/л. Схожая картина наблюдалась и в отношении динамики гликированного гемоглобина, снижение которого было статистически значимым через 3 мес терапии. По завершении исследования среднее изменение уровня гликированного гемоглобина составило  $-1,2 \pm 1,1$ %. Динамика изменений параметров гликемического контроля представлена на рисунке 4.

Анализируя целесообразность включения РедуксинаМет в комплексную терапию пациентов с ожирением

**Таблица 2.** Результаты терапии препаратом Редуксин®Мет в зависимости от наличия или отсутствия базовой сахароснижающей терапии

Группа пациентов	Снижение веса, кг	Снижение уровня глюкозы, ммоль/л	Снижение HbA <sub>1c</sub> , %
Получающие сахароснижающую терапию	-13,32±5,60	-2,26±2,09	-1,46±1,33
Не получающие сахароснижающую терапию	-15,39±6,28	-1,95±1,57	-1,12±1,02

**Таблица 3.** Доля пациентов с целевыми показателями липидного обмена на старте программы и через 6 мес лечения [34]

Оцениваемый показатель	До лечения, %	Через 6 мес лечения, %
ХС <4,5 ммоль/л	8,6	20,8
ЛПНП <2,5 ммоль/л	17,2	36,5
ТГ <1,7 ммоль/л	30,0	56,3
ЛПВП >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,3 ммоль/л для женщин	17,1	21,1

и СД2 стоит отметить, что на момент начала программы уровень гликированного гемоглобина менее 7% был у 44,3% (n=2574) пациентов. То есть несмотря на наличие базовой сахароснижающей терапии, у большинства пациентов диабет не был компенсирован. Через 6 мес лечения доля пациентов с уровнем гликированного гемоглобина менее 7% составила 90,9%. Можно предположить, что клинически значимое снижение массы тела на фоне терапии препаратом Редуксин®Мет и дополнительное повышение чувствительности периферических тканей к инсулину за счет действия метформина способствовали интенсификации терапии и повышению ее эффективности в отношении компенсации СД2 у пациентов – участников программы. Таким образом, включение в терапию пациентов с СД2 препарата Редуксин®Мет способствует дополнительному снижению показателей гликемии вплоть до достижения целевых значений.

Как было указано выше, 97,8% пациентов-участников получали базовую сахароснижающую терапию до включения в программу. Поскольку исследование «АВРОРА» – неинтервенционное, базовая терапия не отменялась в связи с включением в лечебную программу препарата Редуксин®Мет. При этом, если пациент получал метформин, доза последнего корректировалась в зависимости от назначенного режима дозирования добавленного препарата. Распределение базовой сахароснижающей терапии было следующим: препараты сульфонилмочевины (38,5%), метформин (33,2%), инсулин (3,1%), другое (ингибиторы ДПП4, агонисты ГПП1, ингибиторы SGLT2) (22,5%); 2,6% пациентов получали комбинированную терапию (сульфонилмочевина+метформин, другое и метформин). Было показано, что терапия РедуксиномМет обеспечивает клинически значимое снижение массы тела, а также улучшение параметров углеводного обмена вне зависимости от базовой сахароснижающей терапии (табл. 2).

Стоит отметить, что добавление РедуксинаМет к базовой терапии СД2 позволяет добиться значимого снижения веса даже в группе пациентов, принимающих терапию, негативно влияющую на массу тела (сульфонилмочевина). Как отмечено в таблице 1, исходные биохимические показатели пациентов были выше референсных значений и подтверждали наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования было показано, что включение в терапию пациентов с СД2 препарата Редуксин®Мет способствует дополнительно

му снижению атерогенных фракций. Так, в результате шестимесячного лечебного курса наблюдалось снижение уровня триглицеридов на 0,6±1,0 ммоль/л (26%), общего холестерина – на -1,1±4,8 ммоль/л (18%), липопротеинов низкой плотности – на 0,7±1,0 ммоль/л (20%), липопротеинов очень низкой плотности – на 0,4±0,8 ммоль/л (30%) от исходного уровня. Более того, если на старте терапии у всех наблюдаемых пациентов был отмечен высокий коэффициент атерогенности, то через 6 мес терапии высокий коэффициент атерогенности наблюдался только у 46,80% пациентов. В целом включение в терапию пациентов с СД2 препарата Редуксин®Мет способствует нормализации показателей липидного обмена более чем у 20% пациентов (табл. 3).

Значимое улучшение показателей липидного обмена на фоне добавления в базовую терапию пациентов с СД2 препарата Редуксин®Мет позволило части пациентов (2%) снизить дозу принимаемых препаратов по поводу дислипидемии.

Улучшение качества жизни больных с СД2 является важным параметром достижения клинических конечных точек терапии. В ходе программы оценка влияния терапии на качество жизни проводилась с помощью опросника SF-36v2. В рассматриваемых группах уменьшение массы тела и улучшение параметров углеводного и липидного обменов сопровождалось статистически значимым улучшением состояния по всем оцениваемым шкалам: BP (интенсивность боли), GH (общее состояние здоровья), MH (психическое состояние здоровья), PF (физическое функционирование), RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциями), RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), SF (социальное функционирование), VT (жизненная активность) (рис. 5).

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является контроль состояния сердечно-сосудистой системы. В рамках программы «АВРОРА» были выставлены жесткие параметры контроля безопасности, которые оценивались каждые 2 нед на протяжении первых 3 мес терапии и ежемесячно в течение 4–6-го месяцев терапии. Если во время двух последовательных визитов отмечались повышение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст., уровень АД выше 145/90 мм рт. ст. или учащение пульса на 10 ударов в минуту, терапию препаратом Редуксин®Мет

## Улучшение физического компонента здоровья

## Улучшение психического компонента здоровья

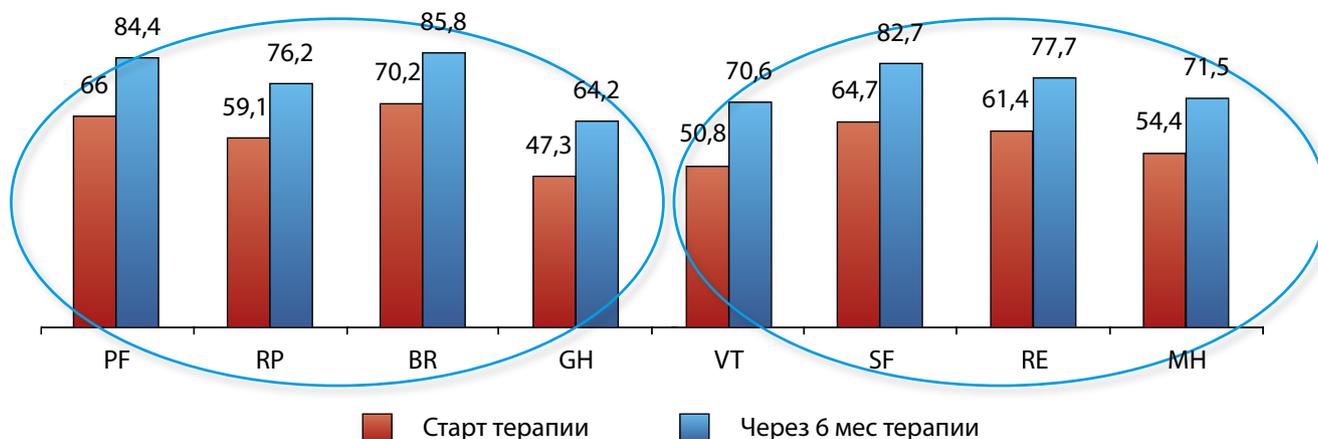


Рис. 5. Повышение качества жизни пациентов на фоне терапии препаратом сибутрамин+МКЦ+метформин.

PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование (физ. здоровье), BR – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование (эмоц. здоровье), MH – психическое здоровье

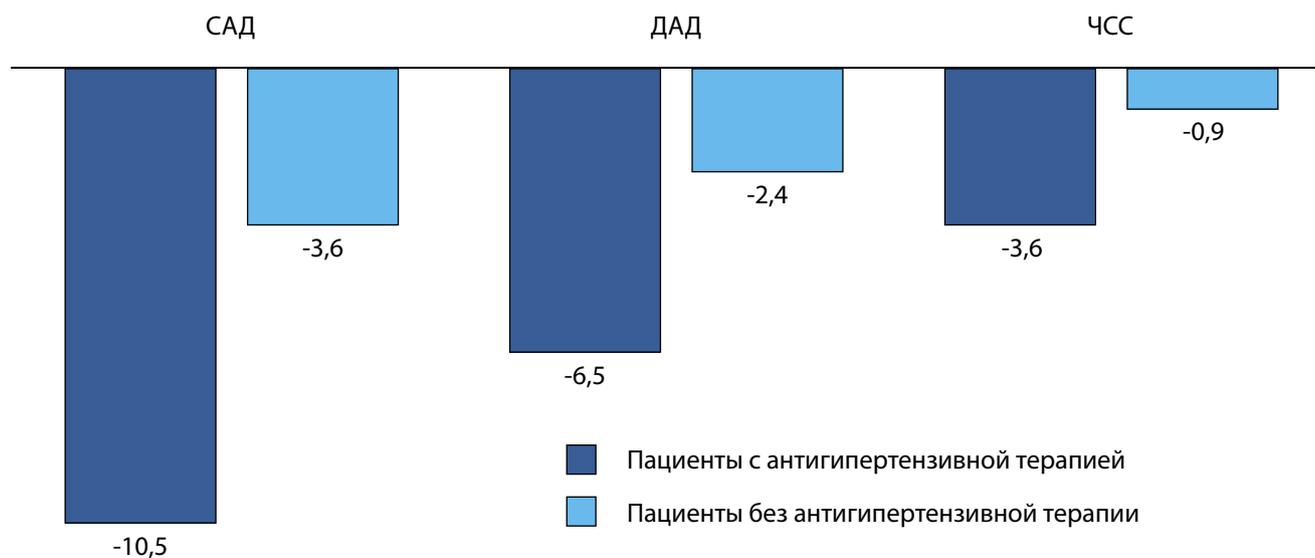


Рис. 6. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у пациентов, получавших и не получавших сопутствующую антигипертензивную терапию, на фоне терапии препаратом Редуксин®Мет.

рекомендовалось прекратить. Повышение рассматриваемых показателей на 10 единиц на двух последовательных визитах за весь период терапии наблюдалось у 4,7% пациентов (274), что проявлялось в основном в первые 3 мес терапии. В целом в рассматриваемой выборке за счет снижения веса на фоне терапии Редуксином Мет отмечалось незначительное снижение САД в среднем на 4,5 мм рт.ст., ДАД в среднем на 3,1 мм рт.ст, ЧСС на 1,2 уд/мин. ( $p < 0,001$ ). Интересно отметить, что у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, т.е. больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, снижение веса при длительной (до 6 мес) терапии РедуксиномМет под контролем врача сопровождалось даже более выраженным снижением уровня САД, ДАД и ЧСС, чем у пациентов, не получавших гипотензивную терапию, т.е. пациентов без АГ (рис. 6).

Эти результаты соответствуют данным о положительном влиянии снижения массы тела на сердечно-сосудистую систему.

В рамках программы была продемонстрирована хорошая переносимость оцениваемого препарата. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы

у 295 человек (5,1%) из них, по мнению врачей, причинно-следственная связь с приемом РедуксинаМет может быть оценена как вероятная или определенная у 35,3% пациентов ( $n=104$ ), возможная (т.е. не исключены и другие причины) – у 30,2% ( $n=89$ ). Эти данные согласуются с данными предыдущих, в том числе неинтервенционных исследований, посвященных сибутраминсодержащим препаратам, в частности, исследования препарата Редуксин®. У 87,5% больных (258/295) НЯ были оценены как НЯ легкой степени. У пяти пациентов был зафиксирован гипертонический криз, что было расценено как НЯ тяжелой степени, которое имело вероятную связь с приемом препарата. Однако лечение этих пациентов не потребовало госпитализации и, по мнению врачей, не было угрожающим жизни состоянием. В ходе проведения программы было зарегистрировано 2 серьезных НЯ (желудочное кровотечение и острый цистит), связь которых с приемом препарата была определена как сомнительная и отсутствующая. В обоих случаях выздоровление прошло без последствий. Серьезных НЯ, связанных с приемом препарата, выявлено не было. Наиболее частые НЯ распределились следующим образом: су-

хость во рту – 48,8%, головные боли – 13,8%, учащенное сердцебиение или тахикардия – 7,9%, тошнота – 7,9%, диспепсические явления – 7,9%, нарушения сна – 5,9%, повышение АД – 3,9%, запор – 3,9% жалоб. Как правило, эти явления были выражены слабо и уменьшались по мере продолжения приема препарата. Возникшие НЯ послужили причиной выбывания из программы только для 11 (0,18%) пациентов. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за НЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов программы «АВРОРА», в которую была включена выборка из 5812 пациентов, принимающих препарат Редуксин®Мет по назначению врача в рутинной клинической практике, позволяет заключить, что включение препарата Редуксин®Мет (сибутрамин+МКЦ+метформин) в терапию пациентов с СД2 и ожирением:

- позволяет добиться клинически значимого снижения веса и уменьшения окружности талии более чем у 90% пациентов с СД2 вне зависимости от базовой сахароснижающей терапии;
- оказывает положительное влияние на углеводный обмен, способствуя дополнительному снижению гликированного гемоглобина вплоть до достижения целевых значений;
- оказывает положительное влияние на липидный обмен, способствуя нормализации индекса атерогенности более чем у 50% пациентов;
- демонстрирует высокий профиль безопасности: частота встречаемости НЯ не превышает 5,1%;

- сопровождается значимым повышением качества жизни пациентов;
- не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему в группах пациентов с высоким риском возникновения НЯ;
- обеспечивает длительный метаболический контроль СД2 и способствует снижению риска развития осложнений.

Таким образом, в рамках программы «АВРОРА» было подтверждено, что добавление препарата Редуксин®Мет к базовой сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и ожирением обеспечивает снижение массы тела и способствует повышению эффективности лечения, в том числе до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обменов. Убедительно показано, что применение препарата Редуксин®Мет у пациентов без противопоказаний является эффективным и безопасным вне зависимости от наличия полиморбидной патологии и приема различной сопутствующей терапии. Полученные в ходе программы «АВРОРА» данные должны помочь врачу при реализации персонализированного подхода к ведению пациентов, что позволит более эффективно бороться с эпидемией ожирения и СД2 и улучшить качество жизни больных.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена по инициативе авторов при поддержке компании ПРОМОМЕД. Исследование АВРОРА спонсировано компанией ПРОМОМЕД и проводилось под руководством "НМИЦ эндокринологии" и Российской ассоциации эндокринологов. Спонсор не оказывал влияния на анализ и интерпретацию данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed 13 Nov 2017.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1. – С. 13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM8664
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. – №2. – С.104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2004116-17
4. Lee CMY, Woodward M, Pandeya N, et al. Comparison of relationships between four common anthropometric measures and incident diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:36 – 44. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.022
5. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e183788. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3788
6. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metab – Clin Exp*. 2018; doi:10.1016/j.metabol.2018.10.011
7. Gancheva S, Jelenik T, Alvares-Hernandes E, Roden M. Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018; 98:137 – 1415. doi: 10.1152/physrev.00015.2017
8. Hepler C, Gupta RK. The expanding problem of adipose depot remodeling and postnatal adipocyte progenitor recruitment. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;445:95-108. doi: 10.1016/J.MCE.2016.10.011
9. Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(2):223-232. doi: 10.1007/s00125-018-4777-x
10. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(9):1295-1305. doi: 10.1111/dom.12971
11. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541–551. doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1
12. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for  $\beta$  Cell Recovery. *Cell Metab*. 2018;28(4):547-556.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.003
13. Bray GA, Edelstein SL, Crandall JP, et al. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731-737. doi: 10.2337/dc11-1299
14. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *C Open*. 2014;2(3):162-175. doi: 10.9778/cmajo.20130073
15. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323-329. doi: 10.1097/MED.0000000000000095
16. Lv W, Wen J, Li L, et al. The effect of metformin on food intake and its potential role in hypothalamic regulation in obese diabetic rats. *Brain Res*. 2012;1444:11-19. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.028

17. Kim H-J, Jin B-Y, Oh M-J, Shin K-H, et al. The effect of metformin on neuronal activity in the appetite-regulating brain regions of mice fed a high-fat diet during an anorectic period. *Physiol Behav.* 2016;154:184-190. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.11.028
18. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *Essop MF, editor. PLoS One.* 2017;12(2):e0171293. doi: 10.1371/journal.pone.0171293
19. Fujita K, Iwama H, Oura K, et al. Metformin-suppressed differentiation of human visceral preadipocytes: Involvement of microRNAs. *Int J Mol Med.* 2016;38(4):1135-1140. doi: 10.3892/ijmm.2016.2729
20. Jing Y, Wu F, Li D, et al. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;461:256-264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025
21. Biondo LA, Batatinha HA, Souza CO, et al. Metformin Mitigates Fibrosis and Glucose Intolerance Induced by Doxorubicin in Subcutaneous Adipose Tissue. *Front Pharmacol.* 2018;9:452. doi: 10.3389/fphar.2018.00452
22. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med.* 2018;284(5):492-504. doi: 10.1111/joim.12803
23. Breining P, Jensen JB, Sundelin EI, et al. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(9):2264-2273. doi: 10.1111/dom.13362
24. Gagnon J, Sheppard E, Anini Y. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15(3):276-279. doi: 10.1111/dom.12021
25. Bahne E, Sun EWL, Young RL, et al. Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes. *JCI Insight.* 2018;3(23). doi: 10.1172/jci.insight.93936
26. Bahne E, Hansen M, Brønden A, et al. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(10):955-961. doi: 10.1111/dom.12697
27. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med.* 2018;24(12):1919-1929. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4
28. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – №3. – С. 18-24. [Romantsova TI. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Obesity and metabolism.* 2015;12(3):18-24. (In Russ.)) doi: 10.14341/omet2015318-24
29. Аметов А. С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения-путь борьбы с эпидемией diabetes mellitus // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – №2. – С. 12-16. [Ametov AS. Report about the VESNA program. Effective treatment of obesity – the way to combat the epidemic of diabetes mellitus. *Ėndokrinologija. Novosti, mnenija, obučenie.* 2013;(2):12-16. (In Russ.)).
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – №1. – С. 36-44. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):36-44. (In Russ.)) doi: 10.14341/omet2016136-44
31. Абдулкадирова Ф. Р., Покровская Р. А. Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – №3. – С. 96. [Abdulkadirova FR, Pokrovskaya RA. Role of the lipotoxicity in glycemic control achieving. *Ėndokrinologija. Novosti, mnenija, obučenie.* 2013;3:96. (In Russ.))
32. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Глюколипотоксичность в дебюте сахарного диабета 2-го типа. Лечение и профилактика. – 2014. – Т. 3. – №11. – С. 32-35. [Ametov AS, Tertychnaya EA. The glucolipotoxicity at the debut of diabetes mellitus type II. *Lečenie i profilaktika.* 2014;3(11):32-35. (In Russ.))
33. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* 2016;23(4):591-601. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.005
34. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №15. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(15):1-121. (In Russ.)) doi: 10.14341/DM2017158

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Романцова Татьяна Ивановна**, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, ScD, Professor]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410 E-mail: [romantsovatianna@rambler.ru](mailto:romantsovatianna@rambler.ru)

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: [dedov@endocrincentr.ru](mailto:dedov@endocrincentr.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — No. 4 — С. 48-58. doi: 10.14341/OMET10076

## TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Romantsova TI, Shestakova MV. Rational approach to patients treatment with type 2 diabetes and obesity: results of the all-russian observational program «AURORA». *Obesity and metabolism.* 2018;15(4): 48-58. doi: 10.14341/OMET10076