

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Олег Михайлович Урясьев¹, Зинаида Александровна Моргунова²,
Дарья Юрьевна Горбунова^{*1}, Ольга Николаевна Щербакова³, Андрей Александрович Пыко³

¹Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия;

²Городская клиническая больница №11, г. Рязань, Россия;

³Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Рязанской области,
г. Рязань, Россия

Поступила 14.02.2017; принята в печать 23.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-770

Литературный обзор посвящён важнейшим медико-социальным проблемам XXI века — метаболическому синдрому и сахарному диабету 2-го типа. В последние десятилетия распространённость этой патологии во всём мире неуклонно растёт. Метаболический синдром ассоциирован с высоким риском развития диабета 2-го типа, который сопровождается ранней инвалидностью, высокой смертностью от сосудистых осложнений. Широкое распространение недиагностированного сахарного диабета среди людей трудоспособного возраста диктует необходимость более раннего активного выявления заболевания в этой группе. Огромную роль в предотвращении негативных последствий сахарного диабета играет профилактика. Поскольку основные модифицируемые факторы риска его развития — висцеральное ожирение и комплекс сопряжённых с ним состояний (компонентов метаболического синдрома), нормализация массы тела не утрачивает своего значения в качестве меры первичной, вторичной и третичной профилактики. У пациентов с сахарным диабетом в коррекции нуждается не только углеводный обмен, но и масса тела, липидный спектр, артериальное давление, система гемостаза, что нужно учитывать при выборе сахароснижающего препарата. В статье приведены результаты Всероссийских эпидемиологических исследований, посвящённых оценке распространённости метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа среди взрослого населения. Освещены современные представления о патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета. Уделено внимание рекомендациям Американской диабетической ассоциации от 2017 г. по лечению ожирения в аспекте профилактики сахарного диабета, а также лекарственным средствам, которые можно использовать для снижения массы тела в рамках метаболического синдрома. Описаны новые критерии проведения скрининга для выявления сахарного диабета 2-го типа, приведены основные результаты последних исследований, посвящённых сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, атерогенная дислипидемия, воспаление.

MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT AND PREVENTION OF DIABETES TYPE 2 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

O.M. Uryas'ev¹, Z.A. Morgunova², D.Yu. Gorbunova¹, O.N. Shcherbakova³, A.A. Pyko³

¹Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan Russia;

²City Clinical Hospital №11, Ryazan, Russia;

³Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Ryazan Region, Ryazan, Russia

Literature review is devoted to the most important medical-social problems of the XXI century — metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2. During the last decades prevalence of this pathology is steadily growing worldwide. Metabolic syndrome is associated with high risk of developing diabetes type 2, which is associated with early disability and high mortality from vascular complications. The wide spread of undiagnosed diabetes among persons of working age results in the need for early active detection of the disease in this group. Prophylaxis plays a huge role in the prevention of negative effects of diabetes. Since the major modifiable risk factors of its development are visceral obesity and a complex of its associated states (metabolic syndrome components), normalization of body weight preserves its significance as a measure of primary, secondary and tertiary prevention. In patients with diabetes not only carbohydrate metabolism requires correction, but also body mass, lipid profile, blood pressure, and hemostasis system, that should be considered when choosing a glucose-lowering drug. The article presents the results of nationwide epidemiological studies devoted to the evaluation of prevalence of metabolic syndrome and diabetes type 2 among the adult population. Current understanding of pathogenesis of metabolic syndrome and diabetes is discussed. Attention is paid to 2017 guidelines of the American diabetes Association for obesity management in terms of diabetes prevention, as well as medications that can be used for weight loss in metabolic syndrome. The new criteria for screening for diabetes type 2 are described, the main results of recent studies on cardiovascular safety of glucose-lowering drugs are presented.

Keywords: metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity, atherogenic dyslipidemia, inflammation.

Проблема метаболического синдрома (МС) актуальна в связи с широким его распространением. С ним ассоциировано большое количество соматических заболеваний: сахарный диабет

(СД) 2-го типа, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни костно-мышечной системы и ряд других. По данным метаанализа, из 18 заболеваний (вошедших в изучение) самый высокий относительный риск выявлен для СД 2-го типа [1].

Адрес для переписки: darya.solomatina.89@mail.ru

Распространение СД во всём мире приобрело характер «неинфекционной эпидемии». Основная причина смерти пациентов с СД — ССЗ. СД сам является фактором риска развития ССЗ [2, 3], а его сочетание с сердечно-сосудистой патологией увеличивает смертность в несколько раз [4]. К факторам риска развития ССЗ также относят «предиабет» — нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе. У людей с нарушением толерантности к глюкозе частота развития ишемической болезни сердца в 2 раза выше, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [5].

Российская Федерация (РФ) занимает одно из первых мест в мире по уровню смертности от ССЗ, в первую очередь от ишемической болезни сердца и инсульта. Ежегодно в РФ от болезней системы кровообращения умирают более 900 тыс. человек. Так, за 2015 г. эта цифра составила 924 тыс. [6].

История, терминология, критерии диагностики. Ещё в 1922 г. Г.Ф. Ланг писал: «... гипертония нередко сочетается с ожирением, повышением уровня глюкозы и подагрой». В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель на X съезде терапевтов СССР отметили сочетание артериальной гипертензии (АГ), ожирения, высокого уровня мочевой кислоты и холестерина [7]. Профессор G. Reaven в 1988 г. впервые объединил эти патологические состояния в синдром, который назвал «синдромом X» [8].

Согласно определению G. Reaven, МС — не диагноз, это кластер факторов риска ССЗ и СД 2-го типа [9]. Он характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [10].

Практически во всех международных рекомендациях по диагностике МС основной критерий — висцеральное ожирение. Дополнительные критерии включают нарушения углеводного обмена (предиабет и/или СД 2-го типа), дислипидемию и АГ [10, 11].

СД 2-го типа представляет собой нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без неё [12]. Российские эксперты не поддерживают включение СД 2-го типа в критерии МС, считая его самостоятельным тяжёлым заболеванием [10].

Эпидемиология. Частота распространения МС варьирует от 20 до 40% в популяции [11]. Согласно проведённому в РФ эпидемиологическому исследованию, средняя распространённость МС в России среди взрослого населения в возрасте до 64 лет составляет 21% [13].

По данным Международной диабетической федерации, в 2015 г. в мире насчитывалось

415 млн больных СД, и по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения их количество к 2040 г. составит 642 млн человек [14]. В России в Государственном регистре больных СД на 01.01.2016 зарегистрированы 4,3 млн больных СД (по обращаемости в лечебные учреждения). Около 4,0 млн из них больны СД 2-го типа [15].

В 2015 г. завершилось эпидемиологическое исследование NATION, изучавшее распространённость СД 2-го типа в РФ среди взрослого населения. По его результатам можно предположить, что в РФ около 5,9 млн человек в возрасте 20–79 лет больны СД 2-го типа. Значительное количество случаев СД 2-го типа (~54%) не диагностировано. Данные NATION указывают на высокую распространённость «предиабета» (19,3%), что составляет около 20,7 млн человек при экстраполяции на взрослое население РФ. Распространённость СД 2-го типа у людей старше 45 лет, имеющих ожирение, составила 15,2%; у лиц старше 45 лет с ожирением и отягощённой наследственностью по СД 2-го типа — 21% [16].

Патогенез. Патофизиологические механизмы развития МС изучены недостаточно. Абсолютное большинство исследователей отдаёт приоритет ИР и висцеральному ожирению [10, 11].

В белой жировой ткани синтезируется ряд гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов (адипокинов). Они оказывают действие как локально, так и системно (эндокринно), играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма и иммунного ответа, при дисбалансе организма участвуют в формировании ИР и дисфункции β -клеток поджелудочной железы [11, 17, 18].

Результаты последних лет позволяют рассматривать СД 2-го типа как состояние, сопровождающееся хроническим генерализованным воспалением. При постоянном употреблении высококалорийной пищи развиваются гиперинсулинемия, пролиферация и гипертрофия адипоцитов. Меняется метаболическая активность жировой ткани, увеличивается количество циркулирующих свободных жирных кислот. Они взаимодействуют с Toll-like рецепторами (класс клеточных рецепторов), что приводит к развитию провоспалительного статуса.

Нарушается баланс синтеза цитокинов, изменяется экспрессия как провоспалительных (таких, как интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , моноцитарный хемотаксический протеин-1 и др.), так и противовоспалительных (интерлейкин-10) цитокинов. Развивается лептинорезистентность, снижается количество адипонектина [11, 18].

В β -клетке повышение уровня свободных жирных кислот и глюкозы приводит к высвобождению провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β . Также он в большом количестве синтезируется в адипоцитах и макрофагах. Он ингибирует функцию β -клеток и способствует их Fas-опосредованному апоптозу [17].

Провоспалительный статус систематически усиливается при активации свободных жирных кислот иммунной системы и увеличении ИР. В инсулин-отвечающих клетках хроническое воспаление также ведёт к повышению содержания интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α , что опосредует ИР [17, 18].

Таким образом, висцеральное ожирение, ИР и провоспалительный статус тесно между собой взаимосвязаны. Дальнейшее изучение этой области может способствовать поиску новых терапевтических подходов к лечению МС и СД 2-го типа, в частности применению таргетной терапии (человеческий рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1 β — IL-1 β RA, Anakinra или Kineret) [19].

Возможности профилактики СД 2-го типа у пациентов с МС. Первичная профилактика СД 2-го типа направлена на максимально возможную элиминацию факторов риска развития заболевания. Основные модифицируемые факторы риска — висцеральное ожирение и комплекс сопряжённых с ним состояний (компонентов МС) [10, 20].

Программы изменения образа жизни, которые включают диетотерапию, физические упражнения или психологические аспекты, эффективны в отношении снижения массы тела в краткосрочной и среднесрочной перспективе [21]. Однако в долгосрочной перспективе большинству пациентов не удаётся «поддерживать» ранее достигнутое снижение массы тела [22].

В алгоритмах Американской диабетической ассоциации 2017 г. по медицинской помощи больным СД опубликованы новые подходы к терапии пациентов с ожирением. Применение бариатрической хирургии как наиболее эффективного метода лечения стало возможным для пациентов с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями при индексе массы тела ≥ 30 кг/м². Медикаментозное лечение можно назначать пациентам при индексе массы тела ≥ 27 кг/м² [23].

В 2016 г. в РФ был зарегистрирован новый препарат для снижения массы тела — лираглутид. Это аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), который применяют для лечения СД 2-го типа. Однако для лечения ожирения лираглутид используют в большей дозе — 3 мг. Преимущество лираглутида — не только снижение массы тела, но и благоприятное воздействие на кардиометаболические параметры: снижение систолического и диастолического артериального давления, снижение концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, увеличение уровня липопротеинов высокой плотности, уменьшение окружности талии; доказанная сердечно-сосудистая безопасность [24].

В плане профилактики СД 2-го типа у больных с МС и предиабетом можно рассматривать назначение метформина. Основное свойство метформина — преодоление ИР [10, 11, 20].

Улучшая чувствительность тканей к инсулину, метформин уменьшает гиперинсулинемию, способствует нормализации уровня гликемии, снижению артериального давления, благотворно влияет на липидный спектр [25]. Результаты исследования DPP продемонстрировали, что приём пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением оригинального метформина уменьшает частоту развития СД 2-го типа на 31% по сравнению с плацебо, при этом после окончания лечения превентивный эффект сохраняется у 83% пациентов [26].

Ещё один препарат, который можно использовать в профилактике СД у пациентов с МС, — акарбоза. По результатам исследования STOP-NIDDM приём акарбозы снижал риск развития СД 2-го типа на 26% [27].

Проводили и другие исследования (DREAM — росиглитазон, снижение риска на 60% [28]; XENDOS — орлистат, снижение риска на 37,3% [29]), но для профилактики СД эти препараты официально не зарегистрированы.

Вторичная профилактика СД 2-го типа направлена на раннее выявление заболевания. Скрининг необходимо проводить у лиц старше 45 лет, а также у людей с индексом массы тела ≥ 25 кг/м² при наличии компонентов МС и/или отягощённой наследственности по СД 2-го типа (независимо от возраста) [16, 23]. Периодичность рескрининга — 1 раз в 3 года. Возможно и более частое тестирование в зависимости от первоначальных результатов [23].

Третичная профилактика СД 2-го типа направлена на предотвращение развития макро- и микрососудистых осложнений. У 80% больных СД 2-го типа выявляют МС [30]. Компоненты синдрома вносят свой негативный вклад в течение СД и прогрессирование сосудистых осложнений. Профилактика включает снижение массы тела, устранение атерогенной дислипидемии, поддержание целевых уровней артериального давления.

Лечение СД должно быть многокомпонентным [11, 12]. Современные требования к сахароснижающей терапии предполагают не только эффективный и безопасный контроль гликемии, но также низкий риск развития гипогликемии и прибавки массы тела, отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистые исходы [31]. Наиболее перспективны в этом отношении препараты инкретинового ряда и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2).

В 2016 г. Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA — от англ. Food and Drug Administration), одобрила применение лираглутида (аГПП-1) и эмпаглифлозина (иНГЛТ-2) у пациентов с СД и ишемической болезнью сердца для снижения сердечно-сосудистой смертности [25]. Данные препараты в исследованиях LEADER (лираглутид) и EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин)

у пациентов с СД 2-го типа с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией показали достоверное снижение относительного риска макрососудистых осложнений и уменьшение сердечно-сосудистых смертей на 22 и 38% соответственно [32, 33].

Ещё один препарат семаглутид (аГПП-1) в исследовании SUSTAIN-6 доказал статистически значимое снижение относительного риска макрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа (на 26% по сравнению с плацебо). В настоящий момент поданы заявки на регистрацию препарата в США и Европейский Союз, в РФ семаглутид также пока не зарегистрирован [34].

В исследовании DURATION-8 впервые изучали комбинацию двух препаратов из групп аГПП-1 и иНГЛТ-2 (эксенатид с замедленным высвобождением и дапаглифлозин) в дополнение к стандартной терапии у пациентов с СД 2-го типа. Были достигнуты первичные и вторичные конечные точки: значительное снижение уровня гликемии, массы тела и систолического артериального давления в сравнении с монотерапией. Дополнительные исследования по оценке сочетанного применения препаратов групп аГПП-1 и иНГЛТ-2 дадут более полную информацию, в том числе и о сердечно-сосудистой безопасности данной комбинации [35].

Заключение. В РФ около 6 млн больных СД 2-го типа, каждый 5-й житель страны страдает МС. Высокую распространённость СД у пациентов с МС можно объяснить наличием общих факторов риска и патогенетических механизмов развития.

Ожирение — основной фактор риска развития МС и СД. Необходимы наблюдение за пациентами с висцеральным ожирением и своевременное выявление у них комплекса метаболических нарушений, которые подлежат коррекции. Лираглутид в дозе 3 мг позволяет не только эффективно снижать массу тела, но и позитивно воздействовать на другие компоненты МС. Для профилактики СД 2-го типа у людей с предиабетом зарегистрирован оригинальный препарат метформин.

Препараты аГПП-1 и иНГЛТ-2 в лечении СД позволяют не только эффективно контролировать гликемию, но и положительно влиять на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела, атерогенная дислипидемия, АГ. Доказана сердечно-сосудистая безопасность лираглутида и эмпаглифлозина, эти препараты одобрены FDA для лечения СД у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guh P., Zhang W., Bansback N. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88. DOI: 10.1186/1471-2458-9-88.

2. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2215–2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

3. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287 (19): 2570–2581. DOI: 10.1001/jama.287.19.2570.

4. Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity. *JAMA*. 2015; 314 (1): 52–60. DOI: 10.1001/jama.2015.7008.

5. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999; (354): 617–621. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12131-1.

6. Федеральная служба государственной статистики. <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi> (дата обращения: 04.02.2017). [Federal State Statistics Service. <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi> (access date: 04.02.2017). (In Russ.)]

7. Кантемирова Н.К., Заболотных И.И. *Метаболический синдром: патогенез, клиническая картина, диагностика, медико-социальная экспертиза, реабилитация, лечение*. СПб.: СПбМАПО. 2005; 120 с. [Kantemirova N.K., Zabolotnykh I.I. *Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinicheskaya kartina, diagnostika, mediko-sotsial'naya ekspertiza, rehabilitatsiya, lechenie*. (Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical performance, diagnostics, medical and social assessment, rehabilitation, medical treatment.) Saint Petersburg: SPbMAPO. 2005; 120 p. (In Russ.)]

8. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37 (12): 1595–1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.

9. Reaven G.M. The metabolic syndrome: Time to get off the merry-go-round? *J. Intern. Med*. 2011; 269 (2): 127–136. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x.

10. Чазова И.Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома: рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов. М.: МИА. 2009; 6–10. [Chazova I.E. *Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma: rekomendatsii ekspertov vserossiyskogo obshchestva kardiologov*. (Diagnostics and treatment of metabolic syndrome: recommendations of experts of the All-Russian Society of cardiologists.) Moscow: MIA. 2009; 6–10 p. (In Russ.)]

11. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА. 2011; 808 с. [*Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Pod red. I.I. Dedov, M.V. Shestakovoy. (Diabetes Mellitus: diagnostics, treatment, preventive care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova.) Moscow: MIA. 2011; 808 p. (In Russ.)]

12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18 (1S): 1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova (7th edition). *Sakharnyy diabet*. 2015; 18 (1S): 1–112. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM7078.

13. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профил.*

- мед. 2013; (6): 25–34. [Scientific Organizing Committee of ESSE-RF Project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Study justification and design. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013; (6): 25–34. (In Russ.)]
14. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 7th edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/access-the-globe.html> (access date: 01.02.2017).
15. Государственный регистр больных сахарным диабетом. <http://diaregistry.ru> (дата обращения: 02.02.2017). [National Registry of diabetes mellitus patients. <http://diaregistry.ru> (access date: 02.02.2017). (In Russ.)]
16. Дедов И.И., Шестакова М.В, Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of diabetes mellitus type 2 in the adult population of Russia (the NATION study). *Sakharnyy diabet*. 2016; 19 (2): 104–112. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM2004116-17.
17. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Инсулинты при сахарном диабете 2-го типа. Роль факторов врождённого иммунитета. В сб.: *В-клетка: секреция инсулина в норме и патологии*. Выпуск 4. 2013; 60–81. [Smirnova O.M., Kononenko I.V. Role of innate immunity aspects. In *B-kletka: sekretiya insulina v norme i patologii*. (B-cell: insulin secretion in norm and pathology.) Vol. 4. 2013; 60–81. (In Russ.)]
18. Könner A.S., Brüning J.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab*. 2012; 16 (2): 144–152. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.07.004.
19. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag F. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New Engl. J. Med*. 2007; 356: 1517–1526. DOI: 10.1056/NEJMoa065213.
20. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Consil. Med*. 2010; 12 (5): 5–11. [Consensus of Russian Experts on the problem of metabolic syndrome in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention and treatment. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 5–11. (In Russ.)]
21. Loveman E., Frampton G., Shepherd J. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol. Assess*. 2011; 15: 1–182. DOI: 10.3310/hta15020.
22. Anderson J., Konz E., Frederich R., Wood C. Long-term weight-loss maintenance: a metaanalysis of US studies. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001; 74: 579–584. PMID: 11684524.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (Suppl 1): S57–S74.
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Саксенда® (раствор для подкожного введения, 6 мг/мл). Регистрационное удостоверение ЛП-003491 от 09.03.2016. [Instruction for the drug for medical use of Saksend® (solution for subcutaneous injection, 6 mg/ml). Registration certificate LP-003491 issued at 09.03.2016. (In Russ.)]
25. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G.A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab*. 2003; 29 (6): 71–76. DOI: 10.1016/S1262-3636(03)72790-6.
26. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl. J. Med*. 2002; 346 (5): 393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
27. Chiasson M., Gerstein H.C., Wang Y. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; 359 (10): 2072–2077. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08905-5.
28. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006; 368 (5): 1096–1105. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69420-8.
29. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N. et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistatas an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; (27): 155–161. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155.
30. Grundy S.M., Brewer H.P., Cleeman J.I. et al. *Defenition of metabolic syndrome*. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute National Heart. American Heart Association conference of scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109 (3): 433–438. DOI: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6.
31. FDA. *Guidance for industry diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes*. 2008; 2–4.
32. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl. J. Med*. 2016; 375: 1797–1799. DOI: 10.1056/NEJMc1611289.
33. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl. J. Med*. 2016; 374: 1092–1094. DOI: 10.1056/NEJMc1600827.
34. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl. J. Med*. 2016; 375: 1834–1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
35. Frias J.P., Guja C., Hardy E. et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (12): 1004–1016. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30267-4.