

## Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей

Л.А. Руюткина ✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, e-mail: larut@list.ru

Д.С. Руюткин, ORCID: 0000-0003-3431-5943, e-mail: dr79@mail.ru

Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр., д. 52

### Резюме

Продолжающийся рост распространенности ожирения в tandem с целым рядом хронических заболеваний, каждое из которых носит характер неинфекционной эпидемии, свидетельствует о синдемии ожирения. Это одно из самых сложных и дорогостоящих заболеваний с учетом его кардиометаболического и онкологического риска, хронического прогрессирующего течения и рецидивирующего характера. Подобная ситуация диктует необходимость уточнения патогенетических подходов к проблеме, основанных на принципах раннего лечения, до дебюта коморбидных нозологий.

При многофакторности ожирения сложно выделить принципиальные направления вмешательства с целью не только снижения массы тела, но, особенно, ее стабилизации. Анализируются накопленные данные о новых звеньях патогенеза: дисфункции микробиоты и энтеро-эндокринной системы желудочно-кишечного тракта с нарушенным синтезом инкретинов, метавоспалением, периферической и центральной инсулинорезистентностью, что интегрально меняет внутриклеточный энергетический обмен через изменение активности АМФ-активируемой протеинкиназы и ассоциировано с системной воспалительной реакцией. Эти звенья объединены между собой осью: «кишечник – головной мозг – печень», объясняющей связи ожирения с множественной мультидисциплинарной патологией и обуславливающей необходимость разнонаправленных воздействий.

С позиции определения ожирения как болезни мозга с акцентом на гипоталамус дискутируется целесообразность подхода к снижению массы тела только через изменение образа жизни и проблема ускользания эффекта. Обсуждается необходимость снижения массы тела совместно с регуляцией метаболического дисбаланса. Обосновывается целесообразность комбинированного фармакологического вмешательства. Как препарат выбора рассматривается РедуксинФорте с детальным анализом его компонентов, метформина и сибутрамина, их возможностями коррекции различных звеньев патогенеза ожирения и плейотропных эффектов для достижения устойчивого метаболического контроля и снижения рисков развития осложнений.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, кардиометаболический риск, микробиота, ГПП-1, АМФ-активируемая протеинкиназа, метформин, сибутрамин

**Для цитирования:** Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. *Медицинский совет.* 2020;(7):108–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.

**Конфликт интересов.** Обзор подготовлен по инициативе авторов при финансовой поддержке компании «Промомед». Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

## Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity

Lyudmila A. Ruyatkina ✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, e-mail: larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin, ORCID: 0000-0003-3431-5943, e-mail: dr79@mail.ru

Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

### Abstract

The continuing growth in the prevalence of obesity in close connection with the tandem of a number of chronic diseases, each of which is in the nature of a non-infectious epidemic, indicates an obesity syndrome. This is one of the most complex and expensive diseases, taking into account its cardio-metabolic and oncological risk, chronic progressive course and recurrent nature. Such a situation dictates the necessity to clarify the pathogenetic approaches to the problem, based on the principles of early treatment, before the debut of comorbid nosology's.

With the multifactorial nature of obesity, it is difficult to single out the principal directions of intervention with the goal of not only reducing body weight, but especially its stabilization. The accumulated data on new pathogenesis links are analyzed: dysfunctions of the microbiota and entero-endocrine system of the gastrointestinal tract with impaired incretin synthesis, meta-inflammation, peripheral and central insulin resistance, which integrally changes intracellular energy metabolism through a change in the activity of the AMP-activated protein kinase and is associated with systemic inflammatory response. These links are interconnected by the axis: "intestine – brain – liver", which explains the relationship of obesity with multiple multidisciplinary pathology and reflects the necessity for multidirectional effects.

From the point of view of the definition of obesity as a brain disease, with an emphasis on the hypothalamus, the feasibility of an approach to weight loss only through lifestyle changes and the problem of the slipping effect is discussed. The necessity for weight loss is discussed along with the regulation of metabolic imbalance. The feasibility of combined pharmacological intervention is substantiated. ReduxinForte is considered as the drug of choice with a detailed analysis of its components, metformin and sibutramine, their ability to correct various parts of the pathogenesis of obesity and pleiotropic effects to achieve stable metabolic control and reduce the risks of complications.

**Keywords:** obesity, insulin resistance, cardio-metabolic risk, microbiota, GLP-1, AMP-activated protein kinase, metformin, sibutramine

**For citation:** Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity. *Meditsinskiy sovet – Medical Council.* 2020;(7):108–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.

**Conflict of interest:** The review was prepared at the initiative of the authors with financial support from Promomed. The sponsor did not affect the choice of studies, analysis and interpretation of data.

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире при большом числе широко обсуждаемых нозологий проблема ожирения занимает особое место, привлекая к себе практически равное внимание как медицинское, так и бытовое. И хотя ВОЗ включила ожирение в международную классификацию болезней еще в 1948 г., многие врачи считали его всего лишь особенностью физической конституции, а не в коем случае не болезнью. Во многом подобная ситуация объяснялась позицией АМА (American Medical Association), которая определила ожирение как болезнь только в 2013 г., ранее расценивая его как нарушение нормального функционирования некоторого аспекта тела, имеющего характерные признаки и симптомы, но вряд ли как заболевание [1]. Тем временем с 1975 по 2016 г. распространенность ожирения в мире утроилась [2].

Учитывая неутешительную мировую статистику по распространенности и заболеваемости ожирением [3], мировое медицинское сообщество оценивает проблему уже как синдrome, под которой понимают тандем нескольких хронических заболеваний, каждое из которых носит характер неинфекционной эпидемии, с тесным взаимодействием между их биологическими и социальными аспектами [4]. Отметим, что и среди медицинских работников распространенность избыточного веса и ожирения высока: например, в Тайване 21 и 15% соответственно [5]. Ожирение является одним из самых распространенных и дорогостоящих хронических заболеваний во всем мире. Отсутствие эффективных вариантов долгосрочного снижения веса увеличивает масштаб этой проблемы [6].

## ПОПЫТКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК НОЗОЛОГИИ

В подобной ситуации чрезвычайную важность приобретают биологические и медицинские аспекты проблемы, которые начинаются с определения нозологии. При этом характеристика ожирения как *избыток жировой массы тела*, сложности ее точной количественной оценки, требующей применения не широкодоступных методов (например, магнитно-резонансной томографии или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), мешают попыткам прийти к более конкретному определению [6]. Более того, выявлены этнические особенности накопления жира. Так, ожирение в азиатских популяциях характеризуется более высоким уровнем жира в организме и меньшей массой скелетных мышц при том же или более низком ИМТ по сравнению с Caucasians, что послужило основанием для выделения фенотипа «высокий уровень жира в организме, нормальный ИМТ и низкая мышечная масса» [7].

В определении ожирения как *хронического психосоматического заболевания, обусловленного взаимодействием многочисленных генетических факторов и факторов окружающей среды* [8], авторы подчеркивают комплексный характер проблемы, включающий психологические, медицинские, социальные, физические и экономические

аспекты. Bray G. et al. подчеркивают *хроническое рецидивирующее течение заболевания*, уточняя при этом, что масштабы ожирения и его неблагоприятных последствий соответствуют эпидемиологической модели заболевания, за исключением того, что токсическим или патологическим агентом является пища, а не микроб [9].

АМА и ВОЗ признают ожирение заболеванием, основываясь на его метаболических и гормональных особенностях, среди которых нарушение регуляции аппетита, нарушенный энергетический баланс и эндокринная дисфункция [2]. Основными факторами риска внешней среды являются потребление ультраобработанных пищевых продуктов и сидячий образ жизни. До сих пор именно изменение образа жизни (рациона питания и физической активности) считают основным в коррекции ожирения. DPP (рандомизированное клиническое исследование, РКИ) показало, что изменение образа жизни дает значимый эффект по снижению массы тела и дебютов сахарного диабета 2-го типа (СД2) [10]. Однако особой проблемой является сложность удержания достигнутого снижения массы тела. Впоследствии, при продолжении этого РКИ в DPPOS, через 15 лет наблюдения восстановление массы тела в группе образа жизни и длительная ее потеря с метформином привели к почти одинаковому результату в этих двух группах по сравнению с исходной группой плацебо [11].

Безусловно, *ожирение можно рассматривать как избыточное поступление калорий с последующей гипертрофией и гиперплазией адипоцитов*, соответственно, снижением чувствительности к инсулину, повышенным липолизом с увеличением концентрации СЖК и провоспалительных цитокинов, что результирует в липоглюкозотоксичность. По сути, в таком варианте, отталкиваясь от передания, мы рассматриваем уже исходы формирования процесса, морфологические (накопление жировой массы и ее генерализованную эктопию в различные органы и ткани: печень, сердце, поджелудочную железу и мышцы) с развитием метаболических нарушений [12, с. 277–304].

Избыточное накопление жира в брюшной полости и печени (неалкогольная жировая болезнь печени) тесно связано с ухудшением прогноза по лидирующей заболеваемости и смертности, а именно с кардиометаболическим риском (КМР) [7]. Под КМР понимают повышенную склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям, ССЗ (инсульт, инфаркт миокарда и заболевания периферических артерий) и обменным нарушениям, таким как СД2 [13]. По сути, концепция КМР акцентирует прогностическую роль метаболического синдрома (МС) с акцентом на инсулинорезистентность (ИР) [14]. По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭССЕ-РФ)», при увеличении распространенности ожирения выявлена его тесная ассоциация с повышенным уровнем глюкозы, нарушениями липидного обмена и особенно сильно с артериальной гипертензией; при этом четких географических отличий не выявлено, этнические не оценивались [15]. Подобный подход, основанный на результатах популяционных исследований и РКИ, акцентируется на определении *ожирения как хрони-*

ческого мультифакторного гетерогенного заболевания, характеризующегося широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, кардиометаболическим риском [16].

Перераспределение жира от подкожных депо к внутрибрюшному, тесно ассоциированное с развитием параметров МС, происходит в течение всей жизни и связано также со старением. Отсутствие тесных ассоциаций, в том числе этнических и метаболических, между ИМТ как сурrogатным показателем избытка массы тела и КМР привело к уточнению классификации ожирения с помощью введения его стадий на основании уже имеющихся осложнений, их количества и выраженности [17]. Повышенное внимание при диагностике ожирения и оценке КМР уделяется окружности талии, поскольку увеличение этого показателя выше нормальных значений является маркером наличия висцерального ожирения и, следовательно, развития ИР и других компонентов МС. При этом остаются неясными патогенетические пути запуска процесса ожирения и его хронизации с четкой тенденцией к прогрессированию.

## РАЗМЫШЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

Последние годы значительно углубились представления о патогенезе ожирения. Позиция Endocrine Society Scientific Statement (2017) такова, что попытка интеграции молекулярных и генетических факторов, особенностей развития, поведения и влияния окружающей среды представляет существенную проблему, препятствуя всестороннему пониманию патогенеза ожирения. Патогенетическое определение ожирения должно включать данные о нейробиологии пищевого поведения, психологии пищевого вознаграждения, метаболическом воздействии конкретных питательных веществ и изменении физической активности, а также данные генетики, эпигенетики и биологии развития, имеющих отношение к контролю энергетического баланса, и влияние воздействия переменных факторов окружающей среды, начиная от химических веществ, разрушающих эндокринную систему, и заканчивая социально-экономическими факторами [6]. Авторы подчеркивают, что при анализе этой информации также следует помнить ключевой вопрос: факторы, вызывающие ожирение в эксперименте, аналогично ли действуют у человека? И самое главное: важны убедительные доказательства не только патогенеза накопления, но и поддержания избыточной массы жира в организме. Именно последнее обстоятельство серьезно препятствует эффективному лечению ожирения и объясняет длительность этого процесса.

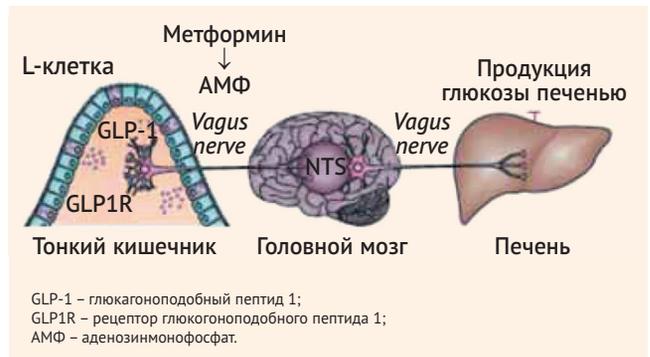
В процессе осознания новых данных о механизмах формирования ожирения постепенно складывается концепция неизбежности медикаментозного либо хирургического вмешательства. Так, Ochner C.N. et al. (2015) считают, что при лечении ожирения простых рекомендаций по изменению образа жизни недостаточно, поскольку при ограничении калоража включаются сформировавшиеся биологические механизмы адаптации к избыточной массе тела, стимулируя аппетит [18]. С этим согласуется мнение Sinclair P. et al. (2018), определяющих *ожирение*

как хроническое подкорковое заболевание головного мозга, поскольку в его этиологии присутствует важный нейрофизиологический компонент вследствие изменений в функционировании областей мозга, контролирующих прием пищи и вознаграждение [19].

В дискуссии на Medscape у лиц с ожирением подчеркивается наличие функционального дефицита многих гормонов, которые должны повышаться после еды; рецепторы этих гормонов находятся в мозге, а кишечник передает сообщения о сытости в мозг через блуждающий нерв [20]. Это представление интерпретирует ось: «кишечник – головной мозг – печень» (gut – brain – liver) (рис. 1) [21], схематически отражая предложение «внедрить мультимодальную стратегию лечения, которая может включать использование медикаментов, блокаду блуждающего нерва или хирургическое вмешательство в зависимости от ситуации, вместо того чтобы просто настаивать на диете» [18].

● **Рисунок 1.** Представление об оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень» (адаптировано по Foretz M. et Viollet B., 2015 [21])

● **Figure 1.** The concept of the axis of the gastrointestinal tract – brain – liver (adapted by Foretz M. et Viollet B., 2015 [21])



В регуляции оси важную роль играет кишечная микробиота [22]. В толстой кишке здорового человека доминирующий тип микробиоты, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые влияют на энергетический гомеостаз и регулируют метаболизм глюкозы и липидов в различных тканях. Кроме того, свободные КЖК могут пересекать гематоэнцефалический барьер и оказывать на мозг различные физиологические эффекты. Среди них контроль высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) инкретинов («гормонов сытости»): холецистокинина, глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и пептида YY; также воздействие на экспрессию аноректических нейропептидов: проопиомеланокортина (ПОМС), нейропептида Y (NPY) и других в орексигенных нейронах гипоталамуса [23]. Грелин, «гормон голода», секретируется в ЖКТ и регулирует аппетит, связываясь с рецепторами в гипоталамусе. Лептин, секретируемый адипоцитами гормон, противостоит действию грелина и регулирует расход энергии также через рецепторы в гипоталамусе. Полиморфизмы генов, кодирующих эти два гормональных рецептора, коррелируют с ожирением и СД2 [24].

Кроме того, активация гипоталамо-гипофизарно-адрено-кортикальной оси может вызывать изменения в кишечной флоре и кишечном эпителии [24]. В целом связь оси кишечника с мозгом двунаправленная и важна для поддержания метаболического гомеостаза.

Получены данные о том, что микробиота ЖКТ является детерминантой развития не только ожирения, но и его метаболического профиля [25]. Принципиально важно, что микробиота обладает также антиинфекционной и иммуномодулирующей активностью. Поэтому метаболические расстройства через эти механизмы тесно связаны с системным воспалением, ожирением, ИР и дислипидемией, что имеет глубокие последствия для здоровья, учитывая рост ожирения и МС [26]. Показано, что аберрантная микробиота кишечника, наиболее значимыми характеристиками которой является истощение рода *Clostridium* и бактерии *A. muciniphila*, встречается уже у лиц с предиабетом, предшественнике СД2 и ССЗ. Allin K.H. et al. в 2018 г. сформулировали «общую гипотезу» о потенциальной роли аберрантной микробиоты кишечника в предрасположенности к спектру хронических заболеваний [27].

Состояние микробиоты тесно связано с функциональной активностью энтероэндокринной системы ЖКТ. Компоненты диеты вместе с продуктами, ферментированными микробиотой, активируют энтероэндокринную систему. Наиболее изучен инкретин ГПП-1 [28]. У здоровых людей он высвобождается в основном после приема пищи, особенно богатой жирами и белками, и в течение 90 мин после физической активности. ГПП-1 оказывает целый спектр краткосрочных и долгосрочных эффектов. Он стимулирует выработку инсулина  $\beta$ -клетками, блокирует высвобождение глюкагона  $\alpha$ -клетками островков Лангерганса, замедляет опорожнение желудка, улучшает толерантность к глюкозе, подавляет аппетит через рецепторы в гипоталамусе и миндалинах мозга, увеличивает массу  $\beta$ -клеток, защищая их от глюколипотоксичности и апоптоза. Также ГПП-1 регулирует физиологию кости, обладает противовоспалительными свойствами и модулирующими сердечно-сосудистыми эффектами.

Другим важным источником эндогенного ГПП-1 являются нейроны мозга, где он действует как нейромедиатор. Центральная продукция ГПП-1 представляется существенной, поскольку предполагается, что периферический ГПП-1 не способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Помимо сытости, передача сигналов по ЦНС является ключевым фактором нейропротекции, чувствительности к инсулину и метаболизма глюкозы [28]. Показано, что ГПП-1 синтезируется также  $\alpha$ -клетками островков Лангерганса, проявляя свойства инкретина и оказывая инсулино- и глюкагонотропные эффекты локально [29].

Итак, эволюционно ЖКТ человека как всеядного существа развивался в тесной взаимосвязи с динамической микробиотой и сложной сезонной и региональной диетой, в результате чего образовалась прочная и гибкая система, тесно связанная между собой несколькими нейроэндокринными осями с различными органами. Ось «кишечник – головной мозг – печень» дает представление о сложности и двунаправленности этих взаимосвязей: как от

«периферии» к «центру», так и наоборот, в развитии метаболических дисфункций в комплексе с ожирением. Таким образом, адекватные стратегии лечения необходимо разрабатывать на основе знаний об этиопатогенезе заболевания, основываясь на доказательной базе.

С учетом тесной связи КМР с ожирением возникает вопрос: *что является первоочередным в лечении ожирения: снижение веса как самоцель или регуляция метаболических процессов?* Этот вопрос усложняется попыткой разделения ожирения на «метаболически здоровое» (МЗО) и «метаболически нездоровое» (МНО).

## ВОПРОСЫ О «МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОМ» ОЖИРЕНИИ, МЕТАВОСПАЛЕНИИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Общепринятого определения МЗО не существует; использовались разные показатели, критерии включения и/или пороговые значения для определения фенотипов метаболического ожирения с этническими, географическими, экологическими особенностями [30]. Тем не менее подходы к его выделению тесно связаны с идеологией МС [14], который диагностируют при наличии трех и более основных компонентов. МЗО определяют при наличии 0–2 компонентов МС либо при наличии инсулинорезистентности, оцененной с помощью индекса НОМА-IR [31]. В этих вариантах под МЗО понимают не метаболически здоровых, а имеющих меньше метаболических нарушений в сравнении с МС. При таком подходе около 50% людей с ожирением «метаболически здоровы», когда «здоровый» определяется как отсутствие МС (то есть его трех обязательных диагностических параметров), тогда как только около 5% метаболически здоровы, когда «здоровый» определяется как отсутствие любых компонентов МС при нормальном НОМА-IR [31].

Напомним, что суррогатное определение ИР с помощью НОМА-IR не является общепринятым диагностическим тестом. Обосновано мнение о целесообразности использования этого индекса в популяционных проспективных исследованиях, а не в клинической практике из-за его выраженной вариабельности вследствие лабильности уровней инсулина крови [14]. Однако необходимость выделения групп риска для раннего вмешательства требует более надежной диагностики ИР. Для этого предлагают новые интегральные индексы на основе комплекса углеводных, липидных и антропометрических показателей. Подобный подход тесно коррелирует с современными представлениями об активности жировой ткани (ЖТ).

В течение долгого времени ее роль недооценивалась, и ЖТ считали просто органом хранения. В настоящее время адипоциты признаны как эндокринный орган, необходимый для регуляции системного энергетического гомеостаза, а дисфункция ЖТ является центральным механизмом развития различных осложнений ожирения. При «метаболически нездоровом» ожирении (МНО) емкость накопления подкожного жирового депо, самого большого хранилища белой ЖТ, ограничена, и дальнейшая перегрузка калориями приводит к накоплению жира

в эктопических тканях и висцеральных жировых отложениях (печени, скелетных мышцах, сердце), что определяют как «липотоксичность» [32]. Чрезмерное эктопическое накопление липидов может приводить, по гипотезе расширения жировой ткани, к влиянию этих липидов на ИР и функцию митохондрий [33], а также к хроническому субклиническому воспалению [32], с большей степенью его выраженности в висцеральных депо белой ЖТ [34].

Установлено, что ожирение характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением [16]. В отличие от классической симптоматики острого воспаления, метавоспаление, обусловленное ожирением, обладает рядом специфических особенностей и тканеспецифичностью как в жировой и мышечной ткани, так и кишечнике, поджелудочной железе, печени и головном мозге.

Не являясь классическим метаболическим органом, головной мозг осуществляет центральную регуляцию аппетита и энергозатрат в ответ на периферические метаболические сигналы, гормональные и нутриентные. В первую очередь получает и обрабатывает информацию гипоталамус. Помимо регуляции массы тела, гипоталамус координирует чувствительность к инсулину и продукцию глюкозы в печени, а также периферическую утилизацию глюкозы и секрецию инсулина. Соответственно, гипоталамическое воспаление оказывает широкий спектр негативных эффектов на периферические ткани.

Вопреки прежним представлениям об инсулиннезависимости головного мозга, периферическая ИР тесно взаимодействует с ИР центральной нервной системы. Рецепторы инсулина экспрессируются с высокой плотностью в гипоталамусе [35], где воспалительные процессы, митохондриальная дисфункция, стресс эндоплазматического ретикула тесно связаны с дефектами передачи сигналов инсулина в головном мозге (ИР), что ведет к нейро-дегенеративным нарушениям. В ядрах гипоталамуса, преимущественно вентромедиальном, высоко экспрессированы рецепторы к АМФ-активируемой протеинкиназе (АМФК; англ. AMPK), которая играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза как центральной нервной системы, так и периферических органов [36]. Представление об АМФК как медиаторе множественных гормональных влияний на энергетический баланс – прием пищи и расход энергии на центральном уровне – дано на *рис. 2*.

Отметим, что АМФК участвует в экспрессии рецепторов к конечным продуктам гликозилирования, а также интенсивности сигналов NFκB (ядерного фактора κB), ответственных за активацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах [37]. В результате интенсивность оксидативного стресса, тесно и разнонаправленно связанного с ожирением и МС, зависит от активности АМФК [38]. Расширяя понятие ИР, эти данные согласуются с идеологией оси «кишечник – головной мозг – печень» и позволяют объединить в единый комплекс взаимосвязей и взаимодействий метаболические показатели и энергетические структуры целостного организма с последующим прогнозом дисфункции различных органов и систем при МНО. Также на уровне гипоталамуса развиваются лептино- и инсулинорезистент-

ность, что провоцирует прогрессию нарушений пищевого поведения и дальнейшее увеличение массы тела [16].

Точные механизмы, ответственные за сохранение метаболического здоровья при МЗО, не известны. На сегодняшний день не выявлены различия в факторах образа жизни (состав диеты, физическая активность и сон) между МЗО и МНО. Однако это не означает, что образ жизни не является важным регулятором метаболического здоровья, а скорее подчеркивает ограничения в оценке факторов образа жизни и определении МНО, а также вероятность генетического вклада в метаболический фенотип у людей с ожирением [31].

Несмотря на то, что лица с МЗО, в отличие с МНО, относительно защищены от хронических заболеваний, у них повышен риск развития связанных с ожирением заболеваний по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [39]. Риск развития кардиометаболических заболеваний у лиц с ожирением напрямую связан с количеством и серьезностью метаболических нарушений. По сути, МС является прелюдией к СД2 и другим метаболическим проблемам [40]. При этом МЗО может быть промежуточным состоянием для МНО; для выяснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования [30]. Поэтому в терапии ожирения крайне важно достижение метаболического контроля с целью снижения риска развития осложнений.

## ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ: ЦЕЛИ И ПОДХОДЫ

Снижение массы тела сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением метаболизма липидов, устранением латентного воспаления, снижением артериального давления и, соответственно, играет важнейшую роль в профилактике ассоциированных заболеваний и снижении риска осложнений. Терапия ожирения может замедлить развитие предиабета [10] и может быть одним из ключевых факторов в лечении СД2. Так, каждый 1 кг снижения массы тела сопровождается уменьшением HbA1c на 0,1% [41]; а снижение на 10% сокращает риски развития СД2 в будущем на 80% [42]. В последних стандартах медицинской помощи больным СД2, подготовленным ADA (American Diabetes Association), пациентам с предиабетом рекомендуется снижение массы тела на 7%, поскольку этот результат доказанно снижает риск развития диабета (уровень доказательности А) [43]. Данные ТОНП (Trials of Hypertension Prevention) со средним периодом наблюдения 23 года показали долгосрочный положительный эффект преднамеренного снижения массы тела на общую смертность [44].

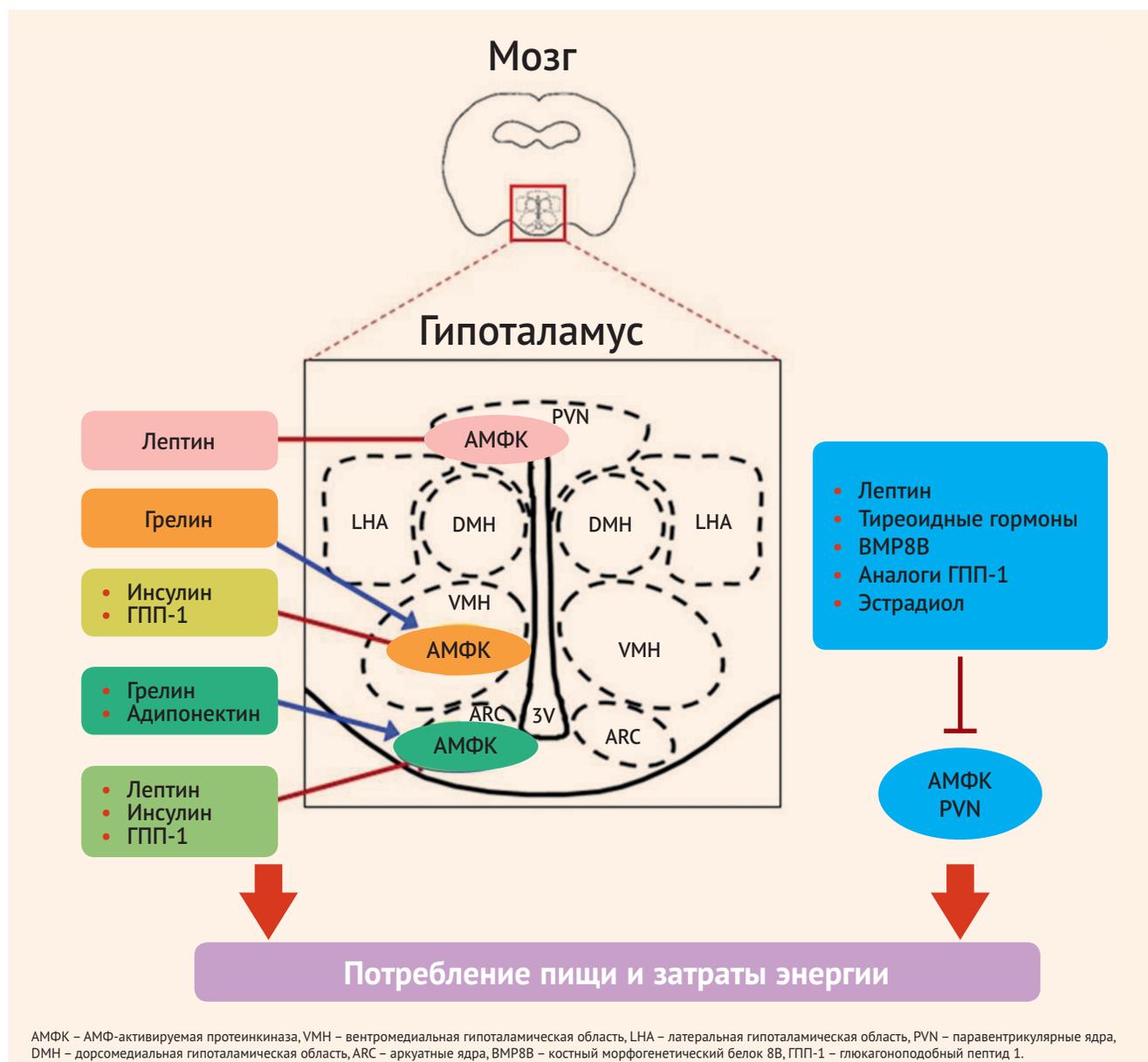
Интересны достижения бариатрической хирургии, которая находится в стадии активного накопления опыта и его анализа, однако они связаны со значительными затратами на проведение оперативного вмешательства и дальнейшее длительное наблюдение пациентов. Успех хирургического вмешательства считают следствием значительного изменения гормонального профиля кишечника, прежде всего надфизиологической секреции ГПП-1 после приема пищи [28]. В этой ситуации медикаментоз-

ная терапия привлекает особое внимание, в том числе анализ ее предыдущего опыта, как успехов, так и безопасности, что позволило сформулировать и обосновать ряд принципиально новых воззрений. Так, на основе расчетов с помощью ROC-анализа результатов POUNDS Lost (Preventing Obesity Using Novel Dietary Strategies) study [45] и Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) trial определили раннее снижение веса как предиктор его потери через 1 год [46]. По сути, была сформулирована концепция «ответчиков» и «неответчиков», которая при оценке эффективности медикаментозной терапии при одновременном контроле безопасности позволяет своевременно изменить стратегию лечения и обеспечивает индивидуальный подход.

При этом необходимо помнить о сложности и многокомпонентности патогенеза ожирения. Представление о роли центральных звеньев патогенеза ожирения определяет необходимость коррекции пищевого поведения, что облегчает изменение образа жизни с надеждой на формирование и закрепление новых пищевых привычек. Препараты только периферического действия, например орлистат, служат, по сути, «банкетной таблеткой» и не решают этой проблемы. Появились комбинированные препараты с центральным и периферическим влиянием. Все же спектр молекул, одобренных к применению, ограничен: в России, кроме орлистата, это лираглутид и сибутрамин. Однако ИР как «перекресток» практически всех патогенетических «путей» ожирения с его метаболическими, энергетически-

● **Рисунок 2.** Гипоталамическая АМФ-киназа как медиатор гормональной регуляции энергетического баланса (адаптировано по Wang B. and Cheng K.K-Y., 2018 [36])

● **Figure 2.** Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance (adapted by Wang B. and Cheng K.K-Y., 2018 [36])



ми, гемодинамическими, воспалительными звеньями дополнительно привлекает внимание к метформину.

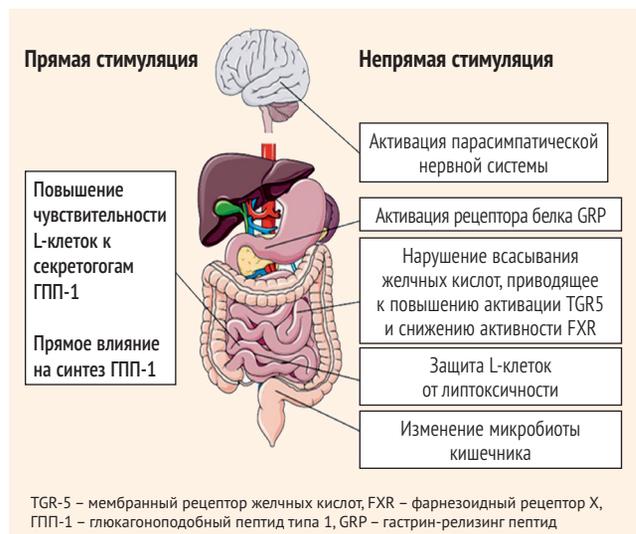
## МЕТФОРМИН И ЕГО МНОГОПЛАНОВЫЕ ЭФФЕКТЫ

Спустя более 60 лет введения в диабетологию метформин является препаратом первой линии в терапии СД2 с потенциалом для более широкого терапевтического применения [47]. Метформин обладает рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при МС, ожирении, стеатогепатозе, дементных расстройствах, нарушениях фертильности у мужчин и женщин. Важно, что многие из предположительных новых мишеней тесно ассоциированы с ожирением. В настоящее время в качестве показаний к метформину одобрены профилактика сахарного диабета 2-го типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Традиционно одним из основных механизмов действия метформина считается его влияние на ИР в печени путем подавления глюконеогенеза (эндогенной продукции глюкозы). Также препарат снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике и, возможно, улучшает поглощение и утилизацию глюкозы периферическими тканями: скелетными мышцами и жировой тканью [48]. Новые данные свидетельствуют о том, что потеря веса, связанная с метформинотерапией, обусловлена модуляцией центров регуляции аппетита гипоталамуса, изменениями в микробиоте кишечника и влиянием на процессы старения. Изучение этих путей может иметь важное значение при определении новых фармакологических мишеней для ожирения и других метаболических заболеваний, связанных со старением [49]. Считают, что потенциальное влияние метформина на гомеостаз кишечной микробиоты может способствовать лечению не только СД2, но и недиабетических заболеваний [50]. Интересно, что через влияние на эту ось объясняют способность метформина корректировать метаболические расстройства, обусловленные антипсихотическими препаратами, в том числе через активацию АМФ-киназы в гипоталамусе [22].

Сформулирована концепция подавления продукции глюкозы в печени с помощью метформина через ось «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень» (gut – brain – liver) [21]. Суть концепции: метформин через активацию АМФ-киназы в *duodeni* индуцирует в энтероэндокринных К-клетках высвобождение ГПП-1, который через *p. vagus* служит триггером оси для регуляции продукции глюкозы печенью (рис. 1). Участие метформина в высвобождении ГПП-1 частично объясняет и низкую вариабельность гликемии на фоне его приема. То есть метформин оказывает прямое и косвенное влияние на увеличение содержания ГПП-1 [51], обладающего анорексигенным эффектом (рис. 3). Прямое влияние: повышение чувствительности L-клеток к секретогогам ГПП-1 (пептид YY, желчные кислоты) и активация биосинтеза ГПП-1. Косвенное влияние: активация *p. vagus*, снижение липотоксичности для энтероэндокринных клеток, ингибирование

- **Рисунок 3.** Прямое и косвенное влияние метформина на уровни ГПП-1 (адаптировано по Bahne E et al., 2016 [51])
- **Figure 3.** Direct and indirect effects of metformin on GLP-1 levels (adapted by Bahne E et al., 2016 [51])



DPP-4. Метформин снижает липотоксичность и через другой механизм: статистически значимо ингибируя CD36 – транспортер жирных кислот, он ограничивает апоптоз  $\beta$ -клеток [52]. Также обосновано мнение о способности препарата усиливать эффекты ГПП-1 за счет повышения к нему чувствительности тканей-мишеней [50].

Kastuyama H., Yanai H. считают, что новые классы антидиабетических лекарств, возможно, получили в РКИ хорошие результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий благодаря синергетическому эффекту с метформинотерапией [48]. Эта концепция, помимо снижения уровня глюкозы в крови, включает коррекцию веса, улучшение функции гемостаза, снижение воспаления и оксидативный стресс, а также ингибирование ключевых этапов атеросклероза [53].

Так, метформин снижает уровень маркеров воспаления у пациентов с высоким КМР и восстанавливает нарушенный HDL-опосредованный отток холестерина из макрофагов. Чрезмерное отложение холестерина в макрофагах играет ключевую роль в формировании атеросклеротических бляшек; таким образом, удаление избытка холестерина из макрофагов может ослаблять и даже вызывать регресс атеросклероза [54]. Метформин также подавляет поляризацию макрофагов и активирует АМФК, которая, в свою очередь, снижает экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликозилирования (RAGE), а также интенсивность сигналов NF $\kappa$ B, ответственных за активацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах [55].

Важной точкой приложения действия метформина является ЖКТ, где препарат способен изменять не только всасывание глюкозы, но и микрофлору кишечника. С учетом тесной связи микробиоты с ожирением и СД2 сформулирована концепция «метаболической инфекции», в соответствии с которой микрофлора способствует развитию воспалительных процессов в жировой ткани. Метформин изменяет состав кишечной микробиоты, уси-

ливая рост некоторых бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia spp.* или *Lactobacillus*, и путем снижения уровня некоторых других, таких как *Intestinibacter*. Исследования *in vitro* также продемонстрировали прямое действие метформина на рост *A. muciniphila* и *Bifidobacterium adolescentis* [56]. Модулируя микробиоту и вследствие этого регулируя Т-клеточный и цитокиновый механизмы, препарат снижает ИР и субклиническое воспаление [52]. Показано влияние метформина на метавоспаление, в том числе нейровоспаление [57].

Особый интерес представляют исследования таких эффектов метформина, как нейропротекция и нейрорегуляция. Действие метформина на функциональное состояние нейронов может осуществляться как через АМФК-зависимые, так и через независимые от АМФК сигнальные каскады. Метформин через инсулиновую и моноаминергическую систему регулирует функционирование нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма [58]. В гипоталамических нейронах метформин повышает уровень анорексигенных и снижает уровень орексигенных факторов, таким образом нормализуя пищевое поведение [59]. Работы последних лет говорят о способности метформина проникать через гематоэнцефалический барьер в терапевтически значимых концентрациях [60]. Поэтому одним из механизмов нейропротекции можно считать как инкретинстимулирующие свойства метформина в отношении L-клеток, так и экспрессию генов рецепторов к инкретинам. В рамках оси «кишечник – головной мозг – печень» метформин через стимуляцию энтероэндокринных клеток, опосредованно через холинергические связи в ЦНС регулирует глюконеогенез [52].

Метформин оказывает плейотропное действие на различные молекулярные и клеточные пути, способствующие старению, без индукции гипогликемии. Однако для использования метформина в качестве антивозрастного препарата необходимо проведение правильно спланированных РКИ [61]. Если стартовавшее в США исследование «Ориентация на старение с метформином» (TAME) продемонстрирует, что метформин модулирует старение и ассоциированные с ним болезни, помимо изолированного воздействия на диабет, это проложит путь для разработки лекарств следующего поколения, которые непосредственно направлены на биологию старения [62].

Метформин также является сильным антипролиферативным и противораковым средством [63]. Исследования культуры раковых клеток *in vivo* и *in vitro* показывают, что метформин индуцирует как АМФК-зависимые, так и АМФК-независимые гены (пути), которые приводят к ингибированию роста и миграции раковых клеток и индукции апоптоза [64]. Продолжаются исследования для выяснения ряда вопросов: специфичности к раковым клеткам и терапевтического дозирования метформина, эффективности комбинированных терапевтических подходов, профилактики у лиц без диабета и других болезнях [63].

В плане коррекции КМР интересны данные по изучению влияния метформина на его параметры у лиц с ожирением без СД. Так, в метаанализе РКИ в базах данных PubMed, Embase и Cochrane [65] было показано, что метформин ока-

зывал значительное влияние на общий холестерин (среднее изменение – 6,57 мг/дл; 95% ДИ 3,47–9,66;  $p = 0,000$ ) и ЛПНП-с (среднее изменение – 4,69 мг/дл; 95% ДИ 2,00–7,38;  $p = 0,001$ ). Кроме того, метформин может снижать уровни триглицеридов у женщин с СПКЯ без СД2. На основе метаанализа 28 РКИ в этих же базах данных было выявлено значимое снижение систолического артериального давления у лиц без СД2, особенно у имевших ожирение или нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) [66].

Итак, согласно современным данным, метформин способен влиять на целый ряд патогенетических звеньев МС и ожирения. Назначение метформина *клинически значимо для метаболического здоровья*, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения. Метформин может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела [67]; оптимально – вместе с препаратом центрального действия.

## СИБУТРАМИН: О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРЕПАРАТА

Сибутрамин – препарат центрального действия с более чем 20-летним опытом применения. Влияя на аппетит, потребление пищи и расход энергии путем ингибирования обратного захвата прежде всего норадреналина, а также серотонина и, в меньшей степени, дофамина, препарат интегрально контролирует энергетический гомеостаз – ключевой фактор снижения веса [68]. Препарат оказывает влияние на структуры центральной нервной системы, задействованные в регуляции как гомеостатического, так и гедонистического контроля энергообмена.

Снижение потребления энергии вследствие фармакотерапии сибутрамином 10 мг/чел/день составляет 400–600 ккал ежедневно [69]. Это результирует в достоверное уменьшение антропометрических параметров, жировой массы, липидных показателей при снижении САД и ДАД, повышение ЧСС при этом незначимо. Терапия ожирения крайне важна также при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС), поскольку оба этих фактора повышают КМР. Показано, что в результате 24-недельного приема сибутрамина (10–15 мг/день) в сочетании с редуцированной диетой (минус 600 ккал) и физической нагрузкой ( $\geq 30$  минут быстрой ходьбы в день) значительно улучшились метаболические показатели и параметры состава тела. Снижение ИР авторы связывают также с уменьшением жира в печени и гипоксемии, обусловленной СОАС [70].

Прием сибутрамина в течение 6 месяцев обеспечивает снижение веса на 10–14 кг [71], причем четко установлено, что наибольшие результаты достигаются при длительной терапии (более 6 месяцев). Для большинства препаратов критерием стартовой эффективности является снижение массы тела не менее чем на 5% за 3 месяца применения, в противном случае лекарственное средство отменяется; лираглутид 3 мг отменяется, если за 4 месяца его применения динамика массы тела составила менее 5% от исходных значений [72]. Известно, что снижение массы тела на 5% от исходных значений улучшает мультиорганную чувствитель-

ность к инсулину и функцию  $\beta$ -клеток [16]. Дальнейшее снижение веса происходит за счет висцерального жира и обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов.

В концептуальном обзоре в 2020 г. Chen K.Y. et al. подчеркивают, что современные проблемы фармакотерапии ожирения принципиально обусловлены борьбой с сильным эволюционным стремлением сохранить запасы калорий, что тесно связано с энергетическим дисбалансом, лежащим в основе заболевания. Поэтому стимулирование термогенеза является одним из перспективных направлений в терапии ожирения. Только недавно стало известно, что бурая жировая ткань функционирует и во взрослом возрасте [73]. Это открытие, а также возможности трансдифференциации белой жировой ткани в бежевую сделало термогенные адипоциты объектом пристального внимания исследователей как потенциальной мишени фармакотерапии ожирения. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы. Экспериментальные исследования показали, что сибутрамин повышает активность бурой жировой ткани у грызунов в 18 раз. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса [72]. Также рекрутирование и метаболическая активация коричневых и бежевых адипоцитов тесно связаны с состоянием углеводного и жирового обмена [74].

Безопасность применения сибутрамина подробно оценена на основе повторного анализа результатов SCOUT и масштабных исследований с оценкой сердечно-сосудистых исходов при назначении сибутрамина в рутинной клинической практике [72]. В целом препарат имеет надежный профиль безопасности, поскольку не провоцирует развитие легочной гипертензии и патологии клапанного аппарата сердца в отличие от ряда других серотонинергических препаратов. В связи со спецификой механизма действия сибутрамин может вызвать умеренное повышение частоты сердечных сокращений (в среднем на 3–7 уд/мин) и артериального давления (в среднем на 2–3 мм рт. ст.). Важно применять препарат у пациентов с ожирением без декомпенсированной сердечно-сосудистой патологии согласно утвержденной инструкции.

В соответствии с этими принципами включали пациентов в наблюдательное исследование PRIMAVERA ( $n = 98\ 774$ ). По данным PRIMAVERA, прием сибутрамина (в исследовании применялся Редуксин®) характеризуется высоким уровнем ответа на терапию, что выделяет его в группе препаратов для снижения массы тела: в группе сибутрамина в течение трех месяцев снижения массы тела на 5% и более достигли 92,4% пациентов, а в течение года у 94,2% этот показатель составил 10% и более. Стоит отметить, что снижение массы тела при длительной (более шести месяцев) терапии Редуксином под контролем врача сопровождалось снижением уровня САД и ДАД (на 2,06 и 2,09 мм рт. ст. соответственно), не приводило к повышению ЧСС [75]. Помимо высокой эффективности в

снижении веса, использованию сибутрамина в качестве препарата выбора способствует отсутствие негативного влияния на качество жизни пациента и необходимости длительной титрации дозы.

## МЕТФОРМИН + СИБУТРАМИН = РЕДУКСИН®ФОРТЕ

В Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат Редуксин®Форте, содержащий сибутрамин (10 и 15 мг) и метформин (850 мг) в одной таблетке. В исследовании А.С. Аметова с соавт. было подтверждено потенцирующее влияние компонентов препарата Редуксин®Форте друг на друга [76]. Клинически значимого снижения веса на 5% и более за 6 месяцев терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить вес на 10% и более. Снижение веса сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня СЖК, что говорит о снижении выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. Более того, у пациентов наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9, 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов. На фоне лечения препаратом Редуксин®Форте по данным показателей суточного мониторинга артериального давления СМАД достоверно увеличилось число «dippers» до 86,3%. В целом по популяции наблюдения отмечалось некоторое снижение САД и ДАД и отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было. 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 [76].

Таким образом, применение препарата Редуксин®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, а значит, снижение гиперинсулинемии, улучшение показателей липидного обмена, а значит, снижение эффекта липотоксичности, уменьшение гипергликемии и, следовательно, глюкозотоксичности. В результате обеспечивается интенсификация метаболического контроля и повышается эффективность терапии в целом. Широкий спектр плейотропных эффектов метформина, а также положительное влияние снижения веса на состояние органов и тканей способствуют повышению безопасности лечения препаратом Редуксин®Форте. Схематично потенциальные точки приложения эффектов применения комбинации метформина с сибутрамином представлены на *рис. 4*.

● **Рисунок 4.** Потенциальные системные эффекты комбинации сибутрамина и метформина

● **Figure 4.** Potential systemic effects of a combination of sibutramine and metformin



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность ожирения с признаками синдемии, определяющая его коморбидный характер, диктует необходимость уточнения принципов и вариантов не только лечения, но и профилактики. В процессе активного изучения многокомпонентный патогенез ожирения с важной ролью различных отделов головного мозга определяет целесообразность комбинации фармакотерапии и вмешательства в образ жизни. При этом следует сосредоточиться на коррекции метаболических отклонений, тесно связанных с ожирением. Этот медицинский и социально-экономический запрос реализуется изменением инструкций у ряда препаратов с акцентом на более раннее их применение, до развития разнообразных метаболических заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и сахарного диабета 2-го типа. Данным принципам отвечает комбинированный препарат Редуксин®Форте. С одной стороны, разнонаправленное действие метформина и сибутрамина, с другой – пересекающиеся плейотропные эффекты обеспечивают потенцирование действия компонентов и достижение конечных точек терапии ожирения – устойчивого метаболического контроля, снижения рисков развития осложнений, повышения качества жизни.

Поступила / Received 07.04.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2020  
Принята в печать / Accepted 22.04.2020

## Список литературы

- Frellick M. AMA declares obesity a disease. *Medscape Medical News*. 2013. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/806566>.
- Aguilera C., Labbé T., Busquets J., Venegas P., Neira C., Valenzuela A. Obesity: risk factor or primary disease? *Rev Med Chil*. 2019;147(4):470–474. doi: 10.4067/S0034-98872019000400470.
- Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Spoer B., Fullilove R. Obesity: a syndemics perspective. *Clin Obes*. 2016;6(3):171–174. doi: 10.1111/cob.12141.
- Yeh T.L., Chen H.H., Chiu H.H., Chiu Y.H., Hwang L.C., Wu S.L. Morbidity associated with overweight and obesity in health personnel: a 10-year retrospective of hospital-based cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:267–274. doi: 10.2147/DMSO.S193434.
- Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M., Drewnowski A., Ravussin E., Redman L.M. et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267–296. doi: 10.1210/er.2017-00111.
- Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Curr Obes Rep*. 2019;8(1):43–52. doi: 10.1007/s13679-019-0328-0.
- McIntyre A. Burden of illness review of obesity: are the true costs realized? *RSPH*. 1998;118(2):76–84. doi: 10.1177/146642409811800207.
- Bray G., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715–723. doi: 10.1111/obr.12551.
- Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
- Diabetes Prevention Program Research Group; Nathan D.M., Barrett-Connor E., Crandall J.P., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Horton E.S. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
- Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: Engin A., Engin A. (eds.) *Obesity and Lipotoxicity. Advanced Experimental Medicine and Biology*; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_12.
- Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res*. 2018;148(2):127–129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_969\_18.
- Рятыкина Л.А., Рятыкин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Einhorn D., Dagogo-Jack S., Einhorn D. et al.; AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014;20(9):977–989. doi: 10.4158/EP14280.PS.
- Ochner C.N., Tsai A.G., Kushner R.F., Wadden T.A. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):232–234. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00009-1.
- Sinclair P., Docherty N., le Roux C.W. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 2018;64(1):72–81. doi: 10.1373/clinchem.2017.272336.
- Nainggolan L. Obesity as a "Brain Disease," a Driver for New Therapies. *22nd European Congress on Obesity*. 2015. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/844410>.
- Foretz M., Viollet B. Therapy: Metformin takes a new route to clinical efficacy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):390–392. doi: 10.1038/nrendo.2015.85.
- Luo C., Wang X., Huang H., Mao X., Zhou H., Liu Z. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis. *Front Pharmacol*. 2019;10:371. doi: 10.3389/fphar.2019.00371.
- Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):737–755. doi: 10.1007/s00018-015-2083-z.
- Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigeorgaki E., Stewart J.M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.

25. Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Головин С.Н. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть II). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):391–396. doi: 10.14300/mnnc.2019.14098.
26. Hills R.D.Jr, Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
27. Allin K.H., Tremaroli V., Caesar R., Jensen B.A.H., Damgaard M.T.F., Bahl M.I. et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. doi: 10.1007/s00125-018-4550-1.
28. Paternoster S., Falasca M. Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Front Endocrinol*. 2018;9:584. doi: 10.3389/fendo.2018.00584.
29. Fava G.E., Dong E.W., Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1651–1658. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.016.
30. Liu C., Wang C., Guan S., Liu H., Wu X., Zhang Z. et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78–90. doi: 10.1159/000495852.
31. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
32. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
33. Brøns C., Grønnet L.G. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R67–R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488.
34. Hwang I., Kim J.B. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):752–762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174.
35. Cetinkalp S., Sımsir I.Y., Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):553–564. doi: 10.2174/1570161112999140206130426.
36. Wang B., Cheng K.K. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3552. doi: 10.3390/ijms19113552.
37. Zhou Z., Tang Y., Jin X., Chen C., Lu Y., Liu L., Shen C. 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.
38. Youn J.Y., Siu K.L., Lob H.E., Itani H., Harrison D.G., Cai H. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014;63(7):2344–2355. doi: 10.2337/db13-0719.
39. Филатова Г.А., Дэлэюи Т.И., Гришина Т.И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. *Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение*. 2018;7(1):58–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-spornye-voprosy-opredelyayuschie-metabolicheskoe-zdorovie>.
40. Ye J., Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report. *Obes Rev*. 2008;9(1):30–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00402.x.
41. Gummesson A., Nyman E., Knutsson M., Karpfors 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.
42. Grams J., Garvey W.T. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2):287–302. doi: 10.1007/s13679-015-0155-x.
43. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51–S54. doi: 10.2337/dc18-S005.
44. Cook R.N., Appel L.J., Whelton P.K. Weight change and mortality: Long-term results from the trials of hypertension prevention. *J Clin Hypertens*. 2018;20(12):1666–1673. doi: 10.1111/jch.13418.
45. Thomas D.M., Ivanescu A.E., Martin C.K., Heymsfield S.B., Marshall K., Bodrato V.E. et al. Predicting successful long-term weight loss from short-term weight-loss outcomes: new insights from a dynamic energy balance model (the POUNDS Lost study). *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):449–454. doi: 10.3945/ajcn.114.091520.
46. Finer N. Predicting therapeutic weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):419–420. doi: 10.3945/ajcn.114.106195.
47. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
48. Kastuyama H., Yanai H. Does Metformin Assist New Anti-Diabetic Drugs to Succeed? *J Clin Med Res*. 2019;11(2):151–155. doi: 10.14740/jocmr3706.
49. Yerevanian A., Soukas A.A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156–164. doi: 10.1007/s13679-019-00335-3.
50. Ma W., Chen J., Meng Y., Yang J., Cui Q., Zhou Y. Metformin Alters Gut Microbiota of Healthy Mice: Implication for Its Potential Role in Gut Microbiota Homeostasis. *Front Microbiol*. 2018;9:1336. doi: 10.3389/fmicb.2018.01336.
51. Bahne E., Hansen M., Brønden A., Sonne D.P., Vilsbøll T., Knop F.K. 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.
52. Рюаткина Л.А., Рюаткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):210–219. doi: 10.14344/DM2003458-64.
53. Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammary A., Al Zahrani A., Amir A., Assaad Khalil S.H. et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3173. doi: 10.1002/dmrr.3173.
54. 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. doi: 10.1186/s12944-016-0281-9.
55. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;461:256–264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
56. Rodriguez J., Hiel S., Delzenne N.M. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):294–301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468.
57. Ha J.-S., Yeom Y.-S., Jang J.-H., Kim Y.-H., Im J.I., Kim I.S., Yang S.-J. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuro-inflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells. *Biomed Sci Lett*. 2019;25(1):92–98. doi: 10.15616/bsl.2019.25.1.92.
58. Johanns M., Lai Y.C., Hsu M.F., Jacobs R., Vertommen D., Van Sande J. et al. AMPK antagonizes hepatic glucagon-stimulated cyclic AMP signalling via phosphorylation-induced activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 4B. *Nat Commun*. 2016;7:10856. doi: 10.1038/ncomms10856.
59. Шпаков А.О., Деркач К.В. Молекулярные механизмы влияния метформина на функциональную активность нейронов мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(5):504–517. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29404783>.
60. Moreira P.I. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med*. 2014;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
61. Piskovatska V., Stefanyshyn N., Storey K.B., Vaiserman A.M., Lushchak O. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology*. 2019;20(1):33–48. doi: 10.1007/s10522-018-9773-5.
62. Barzilai N., Candall J.P., Kritchevsky S.B., Espeland M.A. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060–1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
63. Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P., Triggle C.R., Büsselfeld D. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019;9(12):846. doi: 10.3390/biom9120846.
64. Safe S., Nair V., Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights. *Biol Chem*. 2018;399(4):321–335. doi: 10.1515/hsz-2017-0271.
65. Weng S., Luo Y., Zhang Z., Su X., Peng D. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2020;67(2):305–317. doi: 10.1007/s12020-020-02190-y.
66. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2017;35(1):18–26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001119.
67. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323–329. doi: 10.1097/MED.000000000000095/
68. Araújo J.R., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(1):49–52. doi: 10.2174/157015912799362788.
69. Stritecka H., Hlubik P., Hlubik J. Targeted weight reduction using Sibutramine. *Translational biomedicine*. 2010;1(3:1). Available at: <https://www.transbiomedicine.com/translational-biomedicine/targeted-weight-reduction-using-sibutramine.pdf>.
70. Phillips C.L., Yee B.J., Trenell M.I., Magnussen J.S., Wang D., Banerjee D. et al. Changes in regional adiposity and cardio-metabolic function following a weight loss program with sibutramine in obese men with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(5):416–421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762711/>
71. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., Basçil Tutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4(1):49–55. doi: 10.1046/j.1463-1526.2002.00181.x.
72. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):18–24. doi: 10.14341/OMET2015318-24.
73. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem*. 2020;295(7):1926–1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363.
74. McGlashan J.M., Gorecki M.C., Kozłowski A.E., Thirnbek C.K., Markan K.R., Leslie K.L. et al. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis. *Cell Metab*. 2015;21(5):692–705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008.
75. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMavera Primary Health Care Trial. *Obes Facts*. 2018;11(4):335–343. doi: 10.1159/000488880.
76. 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;9(1):80–88. Режим доступа: [http://reduxin.ru/upload/iblock/285/sovremennye\\_vozmojnosti.pdf](http://reduxin.ru/upload/iblock/285/sovremennye_vozmojnosti.pdf).

## References

- Frellick M. AMA declares obesity a disease. *Medscape Medical News*. 2013. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/806566>.
- Aguilera C., Labbé T., Busquets J., Venegas P., Neira C., Valenzuela A. Obesity: risk factor or primary disease? *Rev Med Chil*. 2019;147(4):470–474. doi: 10.4067/S0034-98872019000400470.
- Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Spoer B., Fullilove R. Obesity: a syndemics perspective. *Clin Obes*. 2016;6(3):171–174. doi: 10.1111/cob.12141.
- Yeh T.L., Chen H.H., Chiu H.H., Chiu Y.H., Hwang L.C., Wu S.L. Morbidity associated with overweight and obesity in health personnel: a 10-year retrospective of hospital-based cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:267–274. doi: 10.2147/DMSO.S193434.
- Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M., Drewnowski A., Ravussin E., Redman L.M. et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267–296. doi: 10.1210/er.2017-00111.
- Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Curr Obes Rep*. 2019;8(1): 43–52. doi: 10.1007/s13679-019-0328-0.
- McIntyre A. Burden of illness review of obesity: are the true costs realised? *RSPH*. 1998;118(2):76–84. doi: 10.1177/146642409811800207.
- Bray G., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715–723. doi: 10.1111/obr.12551.
- Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
- Diabetes Prevention Program Research Group; Nathan D.M., Barrett-Connor E., Crandall J.P., Edelstein S. L., Goldberg R.B., Horton E.S. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
- Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: Engin A., Engin A. (eds.) *Obesity and Lipotoxicity. Advanced Experimental Medicine and Biology*; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_12.
- Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res*. 2018;148(2):127–129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_969\_18.
- Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Ozhireniye i metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082.
- Balanova Y.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A. et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(1):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Romantsova T.R., Sych Y.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Ozhireniye i metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Einhorn D., Dagogo-Jack S., Einhorn D. et al. AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014;20(9):977–989. doi: 10.4158/EP14280.PS.
- Ochner C.N., Tsai A.G., Kushner R.F., Wadden T.A. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):232–234. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00009-1.
- Sinclair P., Docherty N., le Roux C.W. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 2018;64(1):72–81. doi: 10.1373/clinchem.2017.272336.
- Nainggolan L. Obesity as a "Brain Disease," a Driver for New Therapies. *22nd European Congress on Obesity*. 2015. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/844410>.
- Foretz M., Viollet B. Therapy: Metformin takes a new route to clinical efficacy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):390–392. doi: 10.1038/nrendo.2015.85.
- Luo C., Wang X., Huang H., Mao X., Zhou H., Liu Z. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis. *Front Pharmacol*. 2019;10:371. doi: 10.3389/fphar.2019.00371.
- Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
- Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
- Volkova N.I., Ganenko L.A., Golovin S.N. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (Part II). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(2):391–396. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2019.14098.
- Hills R.D.Jr., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
- Allin K.H., Tremaroli V., Caesar R., Jensen B.A.H., Damgaard M.T.F., Bahl M.I. et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. doi: 10.1007/s00125-018-4550-1.
- Paternoster S., Falasca M. Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Front Endocrinol*. 2018;9:584. doi: 10.3389/fendo.2018.00584.
- Fava G.E., Dong E.W., Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1651–1658. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.016.
- Liu C., Wang C., Guan S., Liu H., Wu X., Zhang Z. et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78–90. doi: 10.1159/000495852.
- Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
- Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
- Brøns C., Grønnet L.G. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R67–R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488.
- Hwang I., Kim J.B. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):752–762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174.
- Cetinkalp S., Simsir I.Y., Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):553–564. doi: 10.2174/1570161112999140206130426.
- Wang B., Cheng K.K. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3552. doi: 10.3390/ijms19113552.
- Zhou Z., Tang Y., Jin X., Chen C., Lu Y., Liu L., Shen C. 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.
- Youn J.Y., Siu K.L., Lob H.E., Itani H., Harrison D.G., Cai H. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014;63(7):2344–2355. doi: 10.2337/db13-0719.
- Filatova G.A., Depuyi T.I., Yevdokimov A.I. Obesity: controversial issues that define metabolic health. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniy = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):58–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-spornye-voprosy-opredelyayuschie-metabolicheskoe-zdorovie>.
- Ye J., Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report. *Obes Rev*. 2008;9(1):30–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00402.x.
- Gummeson 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.
- Grams J., Garvey W.T. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2):287–302. doi: 10.1007/s13679-015-0155-x.
- American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51–S54. doi: 10.2337/dc18-S005.
- Cook R.N., Appel L.J., Whelton P.K. Weight change and mortality: Long-term results from the trials of hypertension prevention. *J Clin Hypertens*. 2018;20(12):1666–1673. doi: 10.1111/jch.13418.
- Thomas D.M., Ivanescu A.E., Martin C.K., Heymsfield S.B., Marshall K., Bodrato V.E. et al. Predicting successful long-term weight loss from short-term weight-loss outcomes: new insights from a dynamic energy balance model (the POUNDS Lost study). *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):449–454. doi: 10.3945/ajcn.114.091520.
- Finer N. Predicting therapeutic weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):419–420. doi: 10.3945/ajcn.114.106195.
- Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4518-z.
- Kastuyama H., Yanai H. Does Metformin Assist New Anti-Diabetic Drugs to Succeed? *J Clin Med Res*. 2019;11(2):151–155. doi: 10.14740/jocmr3706.

49. Yerevanian A., Soukas A.A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep.* 2019;8(2):156–164. doi: 10.1007/s13679-019-00335-3.
50. Ma W., Chen J., Meng Y., Yang J., Cui Q., Zhou Y. Metformin Alters Gut Microbiota of Healthy Mice: Implication for Its Potential Role in Gut Microbiota Homeostasis. *Front Microbiol.* 2018;9:1336. doi: 10.3389/fmicb.2018.01336.
51. Bahne E., Hansen M., Brønden A., Sonne D.P., Vilsbøll T., Knop F.K. 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.
52. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Sukharnyy diabetes = Diabetes mellitus.* 2017;20(3):210–219. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2003458-64.
53. Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammari A., Al Zahrani A., Amir A., Assaad Khalil S.H. et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(7):e3173. doi: 10.1002/dmrr.3173.
54. 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. doi: 10.1186/s12944-016-0281-9.
55. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;461:256–264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
56. Rodriguez J., Hiel S., Delzenne N.M. Metformin: old friend, new ways of action—implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(4):294–301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468.
57. Ha J.-S., Yeom Y.-S., Jang J.-H., Kim Y.-H., Im J.I., Kim I.S., Yang S.-J. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuro-inflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells. *Biomed Sci Lett.* 2019;25(1):92–98. doi: 10.15616/bsl.2019.25.1.92.
58. Johanns M., Lai Y.C., Hsu M.F., Jacobs R., Vertommen D., Van Sande J. et al. AMPK antagonizes hepatic glucagon-stimulated cyclic AMP signaling via phosphorylation-induced activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 4B. *Nat Commun.* 2016;7:10856. doi: 10.1038/ncomms10856.
59. Shpakov A.O., Derkach K.V. The Melanocortin Signal System of the Hypothalamus and Its Functional State in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2017;103(5):504–517. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29404783>.
60. Moreira P.I. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med.* 2014;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
61. Piskovatska V., Stefanyshyn N., Storey K.B., Vaiserman A.M., Lushchak O. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology.* 2019;20(1):33–48. doi: 10.1007/s10522-018-9773-5.
62. Barzilai N., Crandall J.P., Kritchevsky S.B., Espeland M.A. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab.* 2016;23(6):1060–1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
63. Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P., Triggle C.R., Büsselberg D. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules.* 2019;9(12):846. doi: 10.3390/biom9120846.
64. Safe S., Nair V., Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights. *Biol Chem.* 2018;399(4):321–335. doi: 10.1515/hsz-2017-0271.
65. Weng S., Luo Y., Zhang Z., Su X., Peng D. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2020;67(2):305–317. doi: 10.1007/s12020-020-02190-y.
66. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2017;35(1):18–26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001119.
67. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):323–329. doi: 10.1097/MED.000000000000095/
68. Araújo J.R., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(1):49–52. doi: 10.2174/157015912799362788.
69. Stritecka H., Hlubik P., Hlubik J. Targeted weight reduction using Sibutramine. *Translational biomedicine.* 2010;1(3:1). Available at: <https://www.transbiomedicine.com/translational-biomedicine/targeted-weight-reduction-using-sibutramine.pdf>.
70. Phillips C.L., Yee B.J., Trenell M.I., Magnussen J.S., Wang D., Banerjee D. et al. Changes in regional adiposity and cardio-metabolic function following a weight loss program with sibutramine in obese men with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(5):416–421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762711/>
71. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertozer E., Tanaci N., Basil Tutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(1):49–55. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.
72. Romantsova T.I. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2015;12(3):18–24. (In Russ.) doi: 10.14341/OMET2015318-24.
73. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem.* 2020;295(7):1926–1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363.
74. McGlashan J.M., Gorecki M.C., Kozlowski A.E., Thirnbek C.K., Markan K.R., Leslie K.L. et al. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis. *Cell Metab.* 2015;21(5):692–705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008.
75. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts.* 2018;11(4):335–345. doi: 10.1159/000488880.
76. Ametov A.S., P'yanykh O.P., Nevol'nikova A.O. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(1):80–88. Available at: [http://reduxin.ru/upload/iblock/285/sovremenniy\\_vozmojnosti.pdf](http://reduxin.ru/upload/iblock/285/sovremenniy_vozmojnosti.pdf).

### Информация об авторах:

**Руюткина Людмила Александровна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: [larut@list.ru](mailto:larut@list.ru)

**Руюткин Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: [dr79@mail.ru](mailto:dr79@mail.ru)

### Information about the authors:

**Lyudmila A. Ruyatkina**, Dr. of Sci. (Med), Professor, professor of the Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; e-mail: [larut@list.ru](mailto:larut@list.ru)

**Dmitriy S. Ruyatkin**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; e-mail: [dr79@mail.ru](mailto:dr79@mail.ru)