

# МЕТФОРМИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В СВЕТЕ ВЛИЯНИЯ НА КОМПАРТМЕНТЫ ЖИРОВЫХ ДЕПО И ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ



© О.В. Цыганкова<sup>1,2</sup>, Н.Е. Апарцева<sup>2\*</sup>, Л.Д. Латынцева<sup>2</sup>, А.Н. Рябиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической терапии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Учитывая роль депонирования висцеральной жировой ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), а также положительное влияние метформина на снижение массы тела, вызывает интерес влияние данного препарата на компартменты жировой ткани у пациентов с ХСНсФВ.

**ЦЕЛЬ.** Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на различные жировые депо и параметры инсулин-глюкозного гомеостаза у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Дизайн исследования: одноцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое. Регистрационный номер исследования в регистре НАРНИС РНИ.25.004. В исследование включено 64 человека (50% мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n=32) дополнительно назначался метформин XR 1000–1500 мг/сут. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, расчет индексов инсулинорезистентности, ультразвуковая липометрия с определением толщины эпикардиального, предбрюшинного и подкожного жира исходно и через 6 месяцев наблюдения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов группы А отмечено снижение окружности талии на 0,9% (p=0,002), окружности бедер на 1,25% (p=0,001), массы тела на 4,7% (p<0,0001), индекса массы тела на 1,8% (p=0,001) по сравнению с исходными значениями. В контрольной группе антропометрические параметры динамики не претерпели. Также в группе приема метформина XR продемонстрировано снижение уровня глюкозы на 4,6% (p=0,009), гликированного гемоглобина — на 3,3% (p=0,047), инсулина — на 12,5% (p=0,024) и индексов инсулинорезистентности: HOMA-IR — на 19,8% (p=0,009), FIRI — на 19,8% (p=0,009). У пациентов из группы В, напротив, наблюдалось повышение уровня инсулина плазмы натощак на 33,6% (p=0,035), с увеличением значений индексов HOMA-IR на 27,4% (p=0,026) и FIRI на 26,9% (p=0,025). Динамика параметров ультразвуковой липометрии наблюдалась только в группе А: толщина предбрюшинного жира снизилась на 14,5% (p<0,0001), толщина подкожного уменьшилась на 12,3% (p<0,0001).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО прием метформина XR 1000–1500 мг/сут в течение 6 месяцев на фоне оптимальной базовой терапии ХСН был ассоциирован со снижением количества как подкожного, так и предбрюшинного жира, а также оказал благоприятное воздействие на параметры метаболизма глюкозы по сравнению с группой контроля.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метформин XR; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; предиабет; абдоминальное ожирение; ультразвуковая липометрия; подкожная жировая ткань; предбрюшинная жировая ткань; HOMA-IR; FIRI.

## EXTENDED-RELEASE METFORMIN IN PATIENTS WITH PREDIABETES, CHRONIC HEART FAILURE AND ABDOMINAL OBESITY IN LIGHT OF THE EFFECT ON FAT DEPOT COMPARTMENTS AND GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS

© Oksana V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, Natalia E. Apartseva<sup>2\*</sup>, Lyudmila D. Latyntseva<sup>2</sup>, Andrew N. Ryabikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

**BACKGROUND:** Considering the role of visceral adipose tissue deposition in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and the positive effect of metformin on weight loss, the effect of this drug on adipose tissue compartments in patients with HFpEF is interest.

**AIM:** To study the effect of extended-release metformin (XR) on various fat depots and parameters of insulin-glucose homeostasis in patients with HFpEF, prediabetes and abdominal obesity (AO).



**MATERIALS AND METHODS:** Study design: single-center, open-ended, randomized, prospective, controlled. The registration numbers of the study in the NARNIS register RNI.25.004. The study included 64 people (50% men, median age 58 [55.25; 59.75] years) with HFpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal HFpEF therapy. In group A (n=32), metformin XR 1000–1500 mg/day was additionally prescribed. All patients underwent general clinical examination, calculation of insulin resistance indices, ultrasound lipometry to determine the thickness of epicardial, preperitoneal and subcutaneous fat initially and after 6 months.

**RESULTS:** In group A patients, there was a decrease in waist circumference by 0.9% (p=0.002), hip circumference by 1.25% (p=0.001), body weight by 4.7% (p<0.0001), body mass index by 1.8% (p=0.001) compared with baseline. In the control group, the anthropometric parameters of the dynamics did not change. Also, in the metformin XR group, glucose levels decreased by 4.6% (p=0.009), glycated hemoglobin by 3.3% (p=0.047), insulin by 12.5% (p=0.024) and insulin resistance indices: HOMA-IR by 19.8% (p=0.009), FIRI by 19.8% (p=0.009). In contrast, patients from group B had an increase in fasting plasma insulin levels by 33.6% (p=0.035), with an increase in HOMA-IR indices by 27.4% (p=0.026) and FIRI by 26.9% (p=0.025). The dynamics of ultrasound lipometry parameters was observed only in group A: the thickness of the preperitoneal fat decreased by 14.5% (p<0.0001), the thickness of the subcutaneous fat decreased by 12.3% (p<0.0001).

**CONCLUSION:** In patients with prediabetes, HFpEF and AO, taking metformin XR 1000-1500 mg/day for 6 months against the background of optimal basic HFpEF therapy was associated with a decrease in subcutaneous and preperitoneal fat, also had a beneficial effect on glucose metabolism parameters compared with the control group.

**KEYWORDS:** metformin XR; heart failure with preserved ejection fraction; prediabetes; abdominal obesity; ultrasonic lipometry; subcutaneous adipose tissue; preperitoneal adipose tissue; HOMA-IR; FIRI.

## ОБОСНОВАНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР), с одной стороны, является основой ассоциации абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена, с другой — обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. В целом, ИР способствует возникновению ССЗ посредством множества независимых механизмов, в том числе увеличения висцерального жирового компартмента, акселерации атерогенеза, дисбаланса уровней половых гормонов, увеличения мышечной массы и размеров левого желудочка (ЛЖ) с последующим формированием диастолической дисфункции и развитием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), являющейся наиболее частой формой этого заболевания [3, 4].

Толщина эпикардальной жировой ткани (ЖТ) как висцерального жирового компартмента и маркера кардиометаболического неблагополучия в настоящее время широко изучается с позиций рисков развития ХСН [5, 6]. Другим метаболически активным представителем висцерального жира является предбрюшинный, роль которого в развитии ССЗ остается неоднозначной [7, 8]. Эффекты метформина на жировые депо у пациентов с ожирением, предиабетом и ХСНсФВ практически не изучены.

По сравнению с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) должное лечение сопутствующих заболеваний у больных ХСНсФВ может оказывать прогноз-модифицирующее действие [9]. Можно предположить, что у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ коррекция ИР как патогенетического фактора нарушения метаболизма глюкозы и ССЗ улучшит не только показатели обменных процессов, но и в дальнейшем функцию миокарда. Метформин — инсулиносенситайзер с широким спектром благоприятных кардиоренометаболических эффектов [10], в настоящее время является единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации лекарственным средством для терапии предиабета [11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на различные жировые депо и параметры метаболизма глюкозы у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Дизайн исследования: одноцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое. Регистрационный номер исследования «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО (PredMet)» в регистре НАРНИС RNI.25.004. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1. После прохождения этапа скрининга (визит 0) для пациентов, включенных в исследование, проходил вводный период (4 недели), во время которого все пациенты принимали метформин XR (Глюкофаж® Лонг, Мерк Хелскеа КГаА, Германия / ООО «Нанолек», Россия) с оценкой его переносимости. После завершения вводного периода произведена процедура рандомизации с выделением группы А (n=32, продолжившие прием метформина XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ) и группа В (n=32, контрольная группа, принимающая стандартную терапию ХСНсФВ). Основной период исследования продолжался 52 недели с оценкой клинических, лабораторных и инструментальных данных на 24 неделе (визит 2) и 52 неделе (визит 3).

### Критерии соответствия

### Критерии включения

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет включительно.
2. Предиабет, который определяется как нарушение гликемии натощак (глюкоза венозной плазмы 6,1–6,9 ммоль/л) и/или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза венозной плазмы 7,8–11,0 ммоль/л).

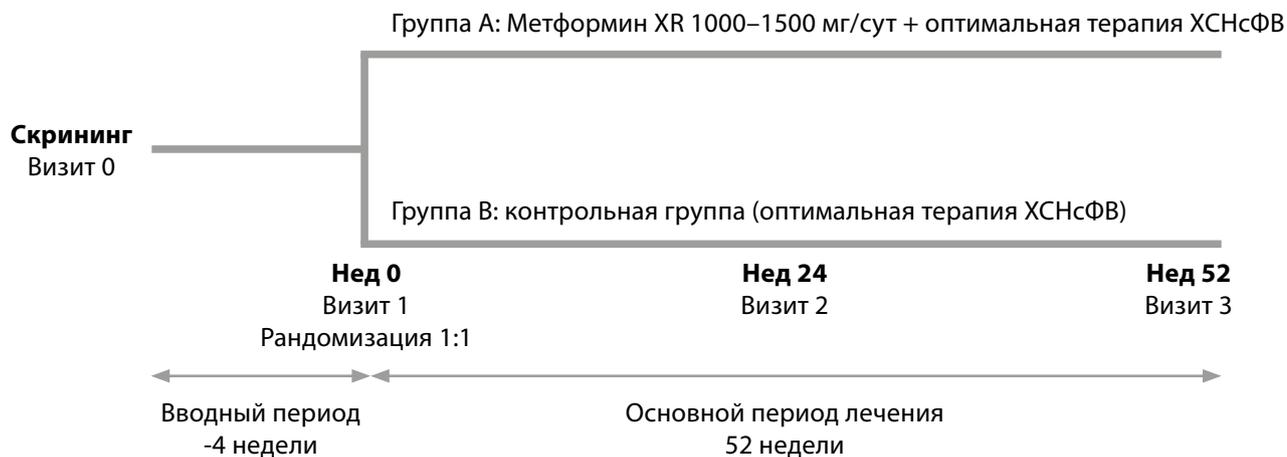


Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

Примечание. ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

- через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и/или уровень  $HbA_{1c}$  6,0–6,4%) [11].
3. ХСН I–III функционального класса (ФК) по NYHA [12], установленная в течение минимум 3 месяцев до скрининга.
  4. Фракция выброса ЛЖ  $\geq 50\%$  по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в период скрининга или в течение 12 месяцев до него.
  5. Структурные поражения сердца — расширение левого предсердия (ЛП)\* или гипертрофия ЛЖ<sup>^</sup> (\* определяется по крайней мере одним из следующих значений: ширина (диаметр) ЛП  $\geq 3,8$  см или длина ЛП  $\geq 5,0$  см, или площадь ЛП  $\geq 20$  см<sup>2</sup>, или объем ЛП  $\geq 55$  мл, или индекс объема ЛП  $\geq 29$  мл/м<sup>2</sup>; <sup>^</sup> определяется при индексе массы миокарда ЛЖ для мужчин  $>50$  г/м<sup>2,7</sup>, для женщин  $>47$  г/м<sup>2,7</sup> или толщине межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ  $\geq 1,1$  см), подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 месяцев до начала участия в исследовании.
  6. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP)  $\geq 125$  пг/мл.
  7. АО (окружность талии (ОТ)  $>80$  см для женщин и  $>94$  см для мужчин).
  8. Прием оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН [12] и артериальной гипертензии в течение минимум 3 месяцев до скрининга.

#### Критерии не включения/исключения

1. Непереносимость метформина.
2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ)  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
3. Эндокринопатии, помимо предиабета.
4. Фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые события в анамнезе.
5. Симптомы острой декомпенсации ХСН в течение 3 последних месяцев и на момент участия в исследовании.
6. Прием сахароснижающих препаратов, биологически активных добавок, препаратов для лечения ожирения в течение последних 6 месяцев и на момент участия в исследовании.

С подробным описанием критериев включения и не включения/исключения можно ознакомиться по ссылке [13].

#### Условия проведения

Исследование проведено на базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Продолжительность исследования

В декабре 2021 г. включен в исследование первый пациент, в феврале 2023 г. получено информированное согласие последнего включенного в исследование пациента. В данной статье описывается 28-недельный сегмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 2).

#### Описание медицинского вмешательства

Стартовая доза метформина XR во вводном периоде составляла 750 мг один раз в сутки, в случае переносимости — с ее повышением через 2 недели до 1500 мг в сутки (2 таблетки по 750 мг один раз в сутки) в течение следующих 2 недель вводного периода. В случае непереносимости до рандомизации доза препарата снижалась до 1000 мг в сутки. После рандомизации пациенты, включенные в группу А, получали стандартное лечение ХСНсФВ, согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г. [12] + метформин XR в дозе 1500 мг в сутки. В случае непереносимости доза препарата снижалась до 1000 мг в сутки. Пациенты группы В получали стандартную терапию ХСНсФВ, согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г. [12].

#### Методы

Пациентам на визите 1 и 2 проводилось общеклиническое обследование, стандартная антропометрия, тест 6-минутной ходьбы, лабораторные исследования (в том числе оценка состояния липидного профиля (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) количественным методом, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывался по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛНП\ (ммоль/л) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2$ ), углеводного обмена (глюкоза и инсулин плазмы натощак, уровень гликированного гемоглобина), расчет индексов ИР (НОМА-IR=инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5 ( $\geq 2,7$  —

свидетельствует о наличии ИР); FIRI=инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/25 ( $\geq 2,7$  — свидетельствует о наличии ИР), индекса ТГ/глюкоза= $\ln$  [ТГ (мг/дл) x глюкоза плазмы натощак (мг/дл)/2] (общепринятые значения, характерные для ИР, отсутствуют); индекса ТГ/ХС ЛВП=ТГ (ммоль/л) / ХС ЛВП (ммоль/л), (общепринятые значения, характерные для ИР, отсутствуют)). рСКФ вычислялась по формуле СКD-EPI. На визите 1 и 2 проведена ультразвуковая липометрия эпикардиального жира (аппарат GE Vivid E95) в конце систолы с использованием эпигастрального доступа [14], а также толщины подкожной и предбрюшинной ЖТ по оригинальной методике, прошедшей валидизацию на популяционном и клиническом уровнях [15, 16].

### Статистический анализ

#### Расчет размера выборки

Согласно результатам исследования MET-REMODEL [17], которое характеризуется аналогичным дизайном и первичной конечной точкой в виде изменения массы миокарда ЛЖ, индексированной к росту пациента (ИММЛЖ), по сравнению с исходным значением изменение величины ИММЛЖ в группе плацебо составило  $-1,29 \pm 2,67$  г/м<sup>1,7</sup>, в группе получения метформина  $-3,12 \pm 1,95$  г/м<sup>1,7</sup>. Для уровня альфа = 5%, уровня бета = 80% расчетное число пациентов в группе составило 27 пациентов. Общее количество рандомизированных пациентов, включая выбывших из исследования (15%) —  $54/(1-0,15) = 64$ .

#### Статистическая обработка данных

Данные обработаны с помощью программы SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (SPSS Inc., США). Исходя из отличного от нормального распределения изучаемых переменных, оцененного по критерию Колмогорова-Смирнова, описание количественных признаков представлено в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара —

для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Статистическая значимость была установлена при значении  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании Этического комитета НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №48 от 08.06.2021).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты групп А и В соответственно исходно не отличались по возрасту (58,00 [56,00; 60,00] и 57,00 [54,00; 59,00] лет,  $p=0,079$ ), полу (в каждой группе 50% мужчин), ФК ХСН по NYHA (наибольшее число пациентов с II ФК — 56,3 и 53,1% соответственно,  $p=0,999$ ), значениям NT-proBNP (134,00 [128,00; 386,00] и 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл,  $p=0,353$ ), статусу курения, индексу массы тела (ИМТ) (34,80 [32,88; 40,32] и 33,55 [30,28; 37,57] кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,519$ ), изучаемым характеристикам инсулин-глюкозного гомеостаза и ультразвуковой липометрии. Все рандомизированные участники имели АГ (цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) между группами также не различались). Исходно нарушенная толерантность к глюкозе зарегистрирована у 19 пациентов (59,4%) в группе А, у 17 пациентов (53,1%) в группе В,  $p=0,614$ , а нарушенная гликемия натощак у 13 пациентов (40,6%) в группе А и 15 пациентов (46,9%) в группе В,  $p=0,316$ . Ожирение, определенное по ИМТ, имели 28 пациентов (87,5%) в группе А и 26 пациентов (81,3%) в группе В,  $p=0,491$ . В том числе ожирение 1 степени определено у 13 пациентов (40,6%) в группе А и у 12 (37,5%) в группе В ( $p=0,798$ ), 2 степени — у 6 (18,8%) и у 8 человек (25%) ( $p=0,545$ ), а 3 степени — у 9 (28,1%) и у 6 пациентов (18,75%) соответственно ( $p=0,376$ ). Средняя доза метформина в вводимом периоде в группе А составила 1469 мг/сут, в группе В — 1453 мг/сут,  $p=0,644$ . Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рис. 2.

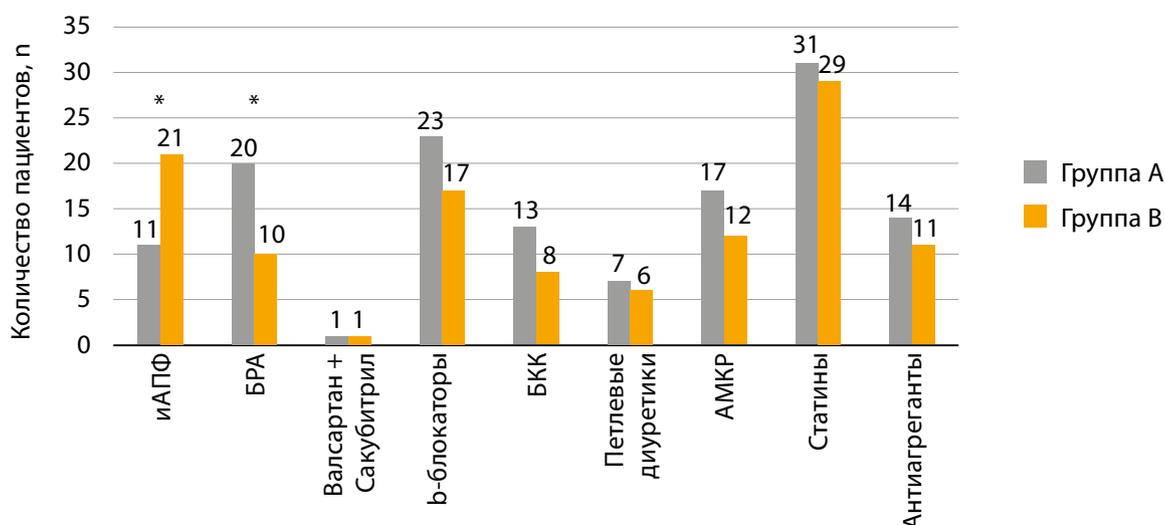


Рисунок 2. Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов.

**Примечание.** иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; \* —  $p < 0,05$  между группами А и В.

В основном периоде наблюдения пять пациентов соответствовали критериям исключения: у 3 зарегистрирован сахарный диабет 2 типа (СД2), у 1 развился ишемический инсульт, 1 пациент отозвал согласие на участие в исследовании. В общей сложности в анализ на 24 неделе (визит 2) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

На визите 2 в обеих группах не зафиксирована динамика ФК ХСН по NYHA. Однако у пациентов, получавших метформин XR в течение 6 месяцев на фоне стандартной терапии ХСН, было зарегистрировано снижение следующих параметров: ОТ — на 0,9% ( $p=0,002$ ), окружности бедер (ОБ) — на 1,25% ( $p=0,001$ ), массы тела — на 4,7% ( $p<0,0001$ ), ИМТ — на 1,8% ( $p=0,001$ ), а также ЧСС — на 8,1% ( $p=0,003$ ) по сравнению с исходными значениями (табл. 1). Были получены следующие величины изменений показателей на визитах 1 и 2:  $\Delta$  ОТ в группе А = -1,5 [-3,0; 0,1] см, в группе В = 1,0 [-1,75; 2,0] см,  $p=0,008$ ;  $\Delta$  ОБ в группе А = -1,2 [-2,5; -1,0] см, в группе В = 0,5 [-1,5; 2,0] см,  $p=0,006$ ;  $\Delta$  массы тела в группе А = -1,8 [-4,00; -0,60] кг, в группе В = -0,5 [-2,7; 1,8] кг,  $p=0,045$ ;  $\Delta$  ИМТ в группе А = -0,62 [-1,32; -0,18] кг/м<sup>2</sup>, в группе В = -0,17 [-0,86; 0,58] кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,040$ ;  $\Delta$  ЧСС в группе А = -3,0 [-14,0; -1,0] в мин, в группе В 2,0 [-10,5; 5,0] в мин,  $p=0,026$ . В группе В «контроль» антропометрические и гемодинамические параметры между визитами 1 и 2 не различались.

Анализ динамики лабораторных показателей относительно исходных значений через 6 месяцев в груп-

пе А продемонстрировал значимое снижение уровня глюкозы на 4,6% (-0,20 [-0,50; 0,10] ммоль/л),  $p=0,009$ , гликированного гемоглобина — на 3,3% ( $p=0,047$ ), инсулина — на 12,5% ( $p=0,024$ ) и следующих исследуемых индексов ИР: HOMA-IR — на 19,8% ( $p=0,009$ ); FIRI — на 19,8% ( $p=0,009$ ) (табл. 2). Напротив, у пациентов из группы «контроль» наблюдалось повышение уровня инсулина сыворотки крови натощак на 33,6% ( $p=0,035$ ) с увеличением значений индексов ИР HOMA-IR на 27,4% ( $p=0,026$ ) и FIRI на 26,9% ( $p=0,025$ ). Были получены следующие величины изменений показателей инсулин-глюкозного гомеостаза на визитах 1 и 2:  $\Delta$  глюкозы в группе А = -0,20 [-0,50; 0,10] ммоль/л, в группе В = 0,1 [-1,8; 0,35] ммоль/л,  $p=0,005$ ;  $\Delta$  гликированного гемоглобина в группе А = -0,20 [-0,40; 0,10] %, в группе В = 0,1 [-0,1; 0,2]%,  $p=0,007$ ;  $\Delta$  инсулина в группе А = -1,80 [-5,60; 1,00] мкЕд/мл, в группе В = 1,75 [-0,73; 4,3] мкЕд/мл,  $p=0,002$ ;  $\Delta$  HOMA-IR в группе А = -0,53 [-1,30; 0,07], в группе В = 0,65 [-0,22; 1,31],  $p=0,001$ ;  $\Delta$  FIRI в группе А = -0,47 [-1,17; 0,06], в группе В 0,59 [-0,20; 1,18],  $p=0,001$ .

Изменения параметров ультразвуковой липометрии по сравнению с исходными значениями наблюдались только в группе пациентов, принимающих метформин XR: толщина и площадь предбрюшинного жира снизились на 14,5 и 21,3% ( $p<0,0001$ ) соответственно, толщина подкожного жира уменьшилась на 12,3% ( $p<0,0001$ ); выявлена тенденция к уменьшению толщины эпикардального жирового депо на 11,4% ( $p=0,065$ ) (табл. 3).

Таблица 1. Антропометрические и гемодинамические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А («метформин»), n=31		P <sub>1</sub>	Группа В («контроль»), n=28		P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
Окружность талии, см	114 [104; 121]	113 [102,5; 118]	<b>0,002</b>	111 [104,5; 116,3]	111 [105,3; 115,9]	0,523	0,699
Окружность бедер, см	120 [112; 126]	118,5 [111; 124]	<b>0,001</b>	114 [107,3; 121]	116 [107,5; 122,3]	0,394	0,284
Соотношение окружности талии и окружности бедер	0,93 [0,90; 1,01]	0,94 [0,89; 0,98]	0,624	0,96 [0,91; 1,03]	0,95 [0,90; 1,02]	0,982	0,452
Масса тела, кг	103,2 [87,8; 116]	98,4 [90,1; 111]	<b>&lt;0,0001</b>	101,6 [88,1; 114]	102,1 [88,5; 111,8]	0,428	0,952
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,9 [33; 40,4]	34,3 [32,4; 38,5]	<b>0,001</b>	33,5 [30; 37,6]	33 [30,4; 39,3]	0,414	0,387
САД, мм рт.ст.	130 [122; 144]	131 [160; 138]	0,860	138 [129; 142]	134,5 [124,3; 143]	0,094	0,643
ДАД, мм рт.ст.	84 [74; 90]	78 [75; 84]	0,203	83,5 [75,8; 90]	83,5 [74,5; 88]	0,291	0,312
ЧСС, уд/мин	74 [65; 88]	68 [62; 76]	<b>0,003</b>	68,5 [64,5; 75,3]	68,5 [64,3; 73,8]	0,639	0,676
ФК ХСН по NYHA, n (%):							
I ФК	9 (29,0)	13 (41,9)	0,375	9 (32,1)	11 (39,3)	0,625	0,836
II ФК	18 (58,1)	17 (54,8)	1,000	16 (57,1)	15 (53,6)	1,000	0,922
III ФК	4 (12,9)	1 (3,2)	0,375	3 (10,7)	2 (7,1)	1,000	0,494

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — New York Heart Association; p<sub>1</sub> — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе А; p<sub>2</sub> — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе В; p<sub>3</sub> — значимость для разницы показателя на визите 2 между группами А и В.

Таблица 2. Лабораторные параметры у пациентов с ХСНсФВ, преддиабетом и абдоминальным ожирением, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А («метформин»), n=31		P <sub>1</sub>	Группа В («контроль»), n=28		P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	68 [63,3; 80,7]	64,2 [60,6; 74,0]	0,050	72,3 [65,0; 78,1]	72,3 [63,9; 77,7]	0,838	0,057
Общий холестерин, ммоль/л	4,31 [3,50; 4,80]	4,37 [3,63; 5,24]	0,367	4,33 [3,87; 4,99]	4,68 [3,89; 5,03]	0,219	0,476
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,06; 2,00]	1,49 [1,20; 1,90]	0,666	1,40 [1,14; 1,70]	1,51 [0,88; 1,86]	0,638	0,331
ХС ЛВП, ммоль/л	1,41 [1,07; 1,61]	1,34 [1,08; 1,58]	0,617	1,41 [1,15; 1,80]	1,49 [1,23; 1,89]	0,449	0,169
ХС ЛНП, ммоль/л	2,02 [1,58; 2,69]	2,18 [1,67; 2,64]	0,120	2,10 [1,79; 2,72]	2,35 [1,92; 2,77]	0,195	0,452
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,50 [6,20; 6,60]	6,20 [6,10; 6,40]	<b>0,009</b>	6,25 [5,65; 6,70]	6,30 [6,00; 6,58]	0,328	0,265
Инсулин натощак, мкЕд/мл	12,0 [8,50; 19,7]	10,5 [8,80; 17,9]	<b>0,024</b>	10,6 [8,93; 19,8]	14,1 [9,83; 23,23]	<b>0,035</b>	0,149
Индекс НОМА-IR	3,60 [2,38; 5,60]	2,89 [2,47; 4,90]	<b>0,009</b>	2,96 [2,45; 5,57]	3,77 [2,87; 6,15]	<b>0,026</b>	0,154
Индекс FIRI	3,24 [2,14; 5,04]	2,60 [2,23; 4,41]	<b>0,009</b>	2,67 [2,21; 5,02]	3,39 [2,58; 5,53]	<b>0,026</b>	0,154
Индекс ТГ/глюкоза	8,97 [8,58; 9,33]	9,00 [8,66; 9,19]	0,217	8,83 [8,49; 9,18]	8,83 [8,27; 9,21]	0,649	0,404
Индекс ТГ/ХС ЛВП	1,44 [0,78; 1,97]	1,20 [0,93; 1,78]	0,203	0,94 [0,72; 1,50]	0,87 [0,63; 1,79]	0,964	0,242
HbA <sub>1c</sub> , %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,80; 6,00]	<b>0,047</b>	5,90 [5,70; 6,30]	6,10 [5,83; 6,28]	0,153	<b>0,030</b>

**Примечание.** рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; p<sub>1</sub> — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе А; p<sub>2</sub> — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе В; p<sub>3</sub> — значимость для разницы показателя на визите 2 между группами А и В.

Таблица 3. Параметры ультразвуковой липометрии у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А («метформин»), n=31		P <sub>1</sub>	Группа В («контроль»), n=28		P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
Толщина эпикардального жира, мм	9,85 [7,50; 11,7]	8,73 [7,50; 11,6]	0,065	8,70 [6,50; 9,70]	9,30 [7,20; 11,3]	0,050	0,749
Толщина предбрюшинного жира, мм	16,6 [14,3; 21,0]	14,2 [11,9; 17,3]	<b>&lt;0,0001</b>	17,5 [14,5; 21,0]	16,2 [13,3; 22,9]	0,649	0,165
Ширина предбрюшинного жира, мм	85,9 [73,6; 93,7]	83,6 [76,4; 93,2]	0,891	85,5 [66,6; 99,6]	86,1 [70,2; 92,2]	0,570	0,779
Площадь предбрюшинного жира, см <sup>2</sup>	10,8 [7,49; 13,2]	8,47 [6,07; 11,4]	<b>&lt;0,0001</b>	9,95 [7,80; 15,5]	9,12 [7,43; 14,5]	0,219	0,271
Толщина подкожного жира, мм	18,7 [13,4; 22,6]	16,4 [12,6; 20,7]	<b>&lt;0,0001</b>	16,7 [11,3; 20,8]	16,5 [12,9; 21,1]	0,624	0,808

**Примечание.** p<sub>1</sub> — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе А; p<sub>2</sub> — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе В; p<sub>3</sub> — значимость для разницы показателя на визите 2 между группами А и В.

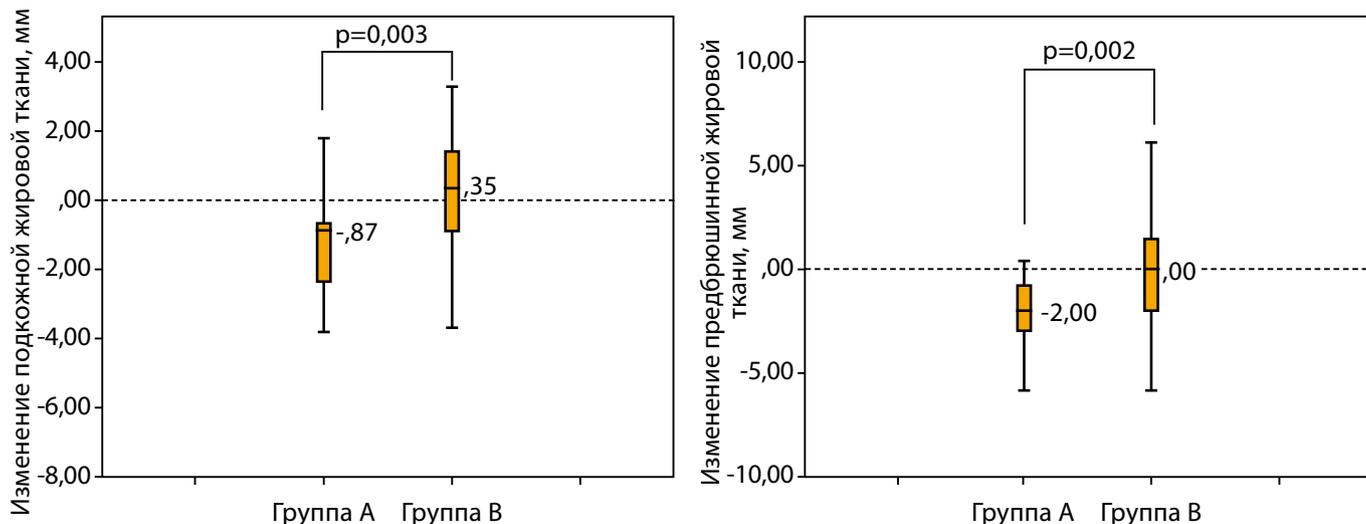


Рисунок 3. Сравнение межгрупповой разницы (группы А и В) изменений толщины подкожной и предбрюшинной жировой ткани между визитами 1 и 2.

В группе А толщина подкожной ЖТ через 6 месяцев уменьшилась на  $-0,87$   $[-2,50; -0,62]$  мм, в контроле — на  $0,35$   $[-0,90; 1,48]$  мм,  $p=0,003$  для межгрупповой разницы, аналогичную динамику в группе А претерпела толщина предбрюшинной ЖТ — снизилась на  $-2,00$   $[-3,10; -0,80]$  мм по сравнению с контролем:  $-0,01$   $[-2,10; 1,48]$  мм,  $p=0,002$  (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие масштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных роли метформина у пациентов с СД2 и ХСНсФВ, на сегодня накоплено достаточно данных, подтверждающих протективную роль препарата у таких пациентов, основанную на ряде сложных, взаимодействующих разнонаправленных плейотропных эффектов [18–20]. Учитывая тот факт, что процессы, обеспечивающие поддержание эндотелиальной дисфункции и нарушение диастолической функции формируются уже на этапе ИР и предиабета [10, 21], имеются теоретические предпосылки для изучения эффектов коррекции ИР посредством приема метформина в рамках комплексной терапии ХСНсФВ и предиабета.

В нашем исследовании анализ динамики антропометрических параметров на фоне 6 месяцев приема метформина XR продемонстрировал его положительное влияние на все изучаемые показатели, за исключением соотношения ОТ/ОБ: уменьшение ОТ, ОБ, а также массы тела и ИМТ, в частности снижение массы тела к визиту 2 составило 4,7% по сравнению с исходными значениями. Напротив, в контрольной группе какой-либо динамики антропометрических параметров выявлено не было. Сравнить полученные нами данные с результатами других исследований у этой категории пациентов затруднительно, так как при доступном нам литературном поиске подобные работы найдены не были. Согласно наиболее значимому протоколу по изучению роли метформина немедленного высвобождения (IR) в профилактике СД2 — Diabetes Prevention Program (DPP) в группе лиц, принимавших метформин ( $n=1073$ ) в дозе 850 мг 2 раза

в сутки, через 3 года наблюдения потеря массы тела составила  $2,06 \pm 5,65\%$  [22], однако пациенты с ХСН отдельно не выделялись и не анализировались.

В недавно опубликованном исследовании MET-REMODEL (2018 г.), изучавшем влияние метформина XR в дозе 1000 мг 2 раза в день на гипертрофию миокарда ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИР и/или предиабетом ( $n=63$ ), продемонстрирован регресс массы тела на 4 кг в течение 12 месяцев терапии по сравнению с исходным значением [17], без детализации по наличию у пациентов ХСН. В более раннем исследовании CAMERA (2014 г.) для пациентов с недиабетическим уровнем глюкозы, имеющих ИБС, АО и принимающих статины, в группе метформина IR ( $n=86$ , из них 9 пациентов имели ХСН I-II ФК NYHA) при приеме препарата по 850 мг 2 раза в день в течение 18 месяцев было продемонстрировано уменьшение массы тела на 3,2 кг, а также ИМТ, ОТ ( $p<0,0001$  для всех параметров) по сравнению с приемом плацебо [23].

Несмотря на в целом благоприятный профиль безопасности и переносимости, метформин остается неоднозначным препаратом для снижения массы тела и не рекомендуется в качестве терапии ожирения. В настоящее время воздействие метформина на центральную гипоталамическую сигнализацию с регуляцией аппетита модуляция секреции инкретинов и изменение микробиома кишечника привлекают исследователей как потенциальные механизмы благоприятного воздействия препарата на массу тела [24].

Интересной находкой нашей работы было зарегистрированное в группе А на визите 2 снижение ЧСС по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). Когортное исследование CIMT (2020 г.), включавшее 412 пациентов с СД2, не выявило влияния метформина IR на ЧСС [25]. Кроме того, результаты некоторых исследований показывают увеличение ЧСС при приеме метформина IR [26, 27]. В то же время, с учетом положительной ассоциации ИМТ с ЧСС покоя, выявленной в многочисленных исследованиях [28, 29], можно предположить, что снижение ЧСС в группе терапии метформином можно объяснить редукцией веса, поскольку доза пульсурежающих препаратов

у участников исследования не изменялась в течение периода наблюдения.

К ожидаемым эффектам следует отнести зафиксированное нами снижение уровней глюкозы плазмы крови,  $HbA_{1c}$ , инсулина и индексов HOMA-IR и FIRI в группе тех, кто принимал метформин в течение полугода. В контроле, напротив, имело место увеличение базального уровня инсулина плазмы и двух из изучаемых индексов ИР (HOMA-IR и FIRI). В то же время содружественная однонаправленная реакция показателей инсулиноглюкозного гомеостаза, в том числе стойкого характера, на фоне терапии метформином у разных категорий пациентов наблюдалась не всегда. В процитированном ранее исследовании MET-REMODEL после 12 месяцев приема метформина IR было выявлено изолированное снижение уровня глюкозы плазмы ( $p=0,009$ ), изменения со стороны других гликемических параметров, таких как инсулин натощак,  $HbA_{1c}$  и индекс FIRI, отсутствовали, что может быть связано с включением в исследование не только пациентов с предиабетом, но и с наличием ИР [17].

В упомянутой выше работе CAMERA, включившей пациентов с ИР и предиабетом, было продемонстрировано снижение  $HbA_{1c}$  ( $p<0,0001$ ), концентрации инсулина натощак ( $p=0,0047$ ) и индекса HOMA-IR ( $p=0,0025$ ) в группе метформина IR (850 мг 2 раза в день в течение 18 месяцев) по сравнению с плацебо, в то же время не было обнаружено существенной разницы для глюкозы плазмы натощак ( $p=0,064$ ) [23]. В многогрупповом исследовании PRE-D по истечении 13 недель в группах приема дапаглифлозина, метформина и регулярных интервальных упражнений наблюдалось среднее значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,1% по сравнению с контрольной группой (стандартное изменение образа жизни). Через 26 недель  $HbA_{1c}$  вернулся к исходному уровню во всех группах наблюдения [30]. Регресс гиперинсулинемии натощак в группах метформина и дапаглифлозина, напротив, носил стойкий характер, составив 20–24% через 13 и 26 недель наблюдения. В этой связи представляется значимой динамика характеристик инсулиноглюкозного гомеостаза через 52 недели приема метформина XR в рамках проводимого нами протокола PredMet. В то же время необходимо упомянуть, что у пациентов с ХСНФВ уровни гликемии не играют существенной роли для сердечно-сосудистого прогноза [31], а для пациентов с ХСНФВ этот вопрос в больших рандомизированных клинических исследованиях не изучался.

Отдельный интерес представляет влияние метформина и особенно его пролонгированной формы на различные компартменты жировых депо. В упомянутом выше исследовании MET-REMODEL терапия метформином XR уменьшила толщину подкожного жира, измеренную с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости, на 8,8%, но не оказала эффекта на толщину висцеральной ЖТ (для оценки локализованного объема висцеральной ЖТ в качестве анатомических границ использовались верхняя часть межпозвоночного диска L3 и основание межпозвоночного диска L5) [17]. В то же время в исследовании CAMERA с участием лиц, не страдающих СД2, метформин IR значительно снижал все изучаемые показатели ожирения, в том числе жировые отложения (без разделения по жировым депо) по данным биоимпедансометрии [23].

Таким образом, существует гетерогенность влияния препарата на отдельные жировые депо в разных исследованиях и у разных категорий пациентов [32, 33]. Эффекты метформина на висцеральную ЖТ у лиц, не страдающих диабетом, ранее подробно практически не изучались. Новым высокоинформативным, доступным методом оценки представительства висцеральной ЖТ является измерение параметров премезентериального жира по авторской запатентованной методике, которая использовалась в нашем исследовании у пациентов с ХСНФВ, АО и предиабетом. Нами показано, что прием метформина XR сопровождался уменьшением как подкожной, так и предбрюшинной ЖТ (ее толщины и площади), относящейся к висцеральному компартменту. Ранее уменьшение премезентериальной ЖТ при приеме метформина IR показано на модели крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, обусловленной диетой с высоким содержанием жиров [34]. Результаты исследования Tokubuchi I. и соавт. (2017 г.) продемонстрировали, что прием метформина сопровождался повышением регуляции разобщающего белка 1 (UCP1, термогенина) в бурой ЖТ и разобщающего белка 1 (UCP3) в скелетной мускулатуре, непосредственно участвующих в процессе адаптивного термогенеза. Данный механизм может быть связан с редукцией висцерального жирового депо на фоне приема метформина [35].

Значительное внимание в настоящее время уделяется увеличению количества эпикардиальной ЖТ как воспроизводимому, легко измеряемому доказанному предиктору ССЗ [36] и потенциальной цели в терапии ХСНФВ [37, 38]. В исследовании Ziyrek M. и соавт. (2019 г.) показана эффективность монотерапии метформином у пациентов с впервые выявленным СД2 ( $n=40$ ) в плане редукции толщины эпикардиальной ЖТ, измеренной при эхокардиографии ( $5,07\pm 1,33$  мм и  $4,76\pm 1,32$  мм через 3 месяца;  $p<0,001$ ) [38]. В нашем исследовании в группе приема метформина спустя 6 месяцев приема препарата продемонстрирована лишь тенденция к уменьшению данного висцерального жирового депо, оцененного при ультразвуковой липометрии. Возможно, что для оценки его динамики у пациентов с ХСНФВ, АО и предиабетом требуется более длительный период наблюдения или методы с более высокой разрешающей способностью, например, МРТ сердца. В рамках проводимого нами исследования запланировано проведение МРТ-оценки толщины эпикардиального жира через 12 месяцев терапии метформином XR.

#### Ограничения исследования

Исследование PredMet одноцентровое, без использования плацебо, без стандартизации терапии ХСНФВ у пациентов сравниваемых групп и процедуры слепления пациентов и исследователей, с относительно небольшим числом включенных участников. Тем не менее это исследование является первым проспективным рандомизированным клиническим исследованием с адекватной мощностью, проводимым на сегодняшний день. Исследование имеет статистическую мощность только для одного исхода, оцененного как первичная конечная точка (изменение ИММЛЖ, измеренного при помощи МРТ сердца), и не имеет статистической мощности для выявления изменений в других вторичных точках исследования. Следовательно, выводы между групповы-

ми сравнениями по вторичным конечным точкам, скорее всего, носят исследовательский характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия метформинном XR в течение 6 месяцев у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением на фоне оптимальной базовой терапии ХСН оказала благоприятный эффект не только в плане редукции массы тела, но и уменьшения абдоминального висцерального представительства ЖТ; значительно снизились показатели окружности талии и бедер, масса тела, ИМТ, толщина премезентериальной и подкожной ЖТ. Наряду с этим наблюдалась комплексная благоприятная модификация параметров метаболизма глюкозы и инсулина (снизились глюкоза и инсулин плазмы натощак, гликированный гемоглобин и индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, FIRI) по сравнению с группой контроля, что позволяет предполагать благоприятный эффект препарата на течение ХСНсФВ при более длительном наблюдении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Merck и частично государственного задания в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Цыганкова О.В. — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, сбор литературного материала, написание текста; Апарцева Н.Е. — сбор и обработка научного материала, сбор литературного материала, написание текста; Латынцева Л.Д. — сбор и обработка научного материала, редактирование текста; Рябиков А.Н. — сбор и обработка научного материала, редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487-1513. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-1617. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
- Hill MA, Yang Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021;119:154766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766>
- Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину // *Атеросклероз*. — 2014. — Т. 10. — №1. — С. 44-55. [Tsygankova OV, Nikolaev KYu, Fedorova EL, et al. Risk factors of cardiovascular diseases. Look at the woman. *Atheroscler*. 2014;10(1):44-55. (In Russ.)]
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593-606. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
- van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, et al. Connecting epicardial adipose tissue and heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, management and modern perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2238-2250. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.2741>
- Liu KH, Kong APS, Chan JCN, Wing WC. Sonographic Measurement of Mesenteric Fat Thickness Is a Better Predictor of Aortic Stiffness Compared With Conventional Obesity Indexes. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(2):599-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.10.016>
- Zhang QH, Xie LH, Zhang HN, et al. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abdominal Ectopic Fat Deposition in Correlation With Cardiometabolic Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:820023. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820023>
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В., и др. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 535-547. [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):535-547. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12916>
- Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации 2022 г. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2)
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №1. — С. 4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне преддиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2023. — Т.7. — №1. — С. 22-29. [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29>
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т.4. — С. 89-96. [Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4:89-96. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-89-96>
- Гулиев З.З., Рябиков А.Н., Малютина С.К., Стрыгин А.В. Ультразвуковая оценка липометрических показателей: валидизация с помощью МС-КТ // *Медицина и образование в Сибири*. — 2014. — Т. 3. — С. 55. [Guliev ZZ, Ryabikov AN, Malyutina SK, Strygin AV. Ultrasonic assessment of lipometric indicators: validation by means of MC-CT. *Medicine and Education in Siberia*. 2014;3:55 (In Russ.)]
- Рябиков А.Н., Малютина С.К., Гулиев З.З., Шахматов С.Г., и др. Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Патент РФ на изобретение №2677526 C1, 17.01.2019. [Ryabikov AN, Malyutina SK, Guliev ZZ, Shakhmatov SG, et al. Method for diagnosing metabolic syndrome using ultrasound lipometry. Patent RUS №2677526 C1, 17.01.2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=I2PM&id=4072D320-2902-4627-A226-38AFB19FEF6B>. Ссылка активна на 10.05.2024.

17. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3409-3417. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz203>
18. Bajaj NS, Vaduganathan M. Using antimatter to uncover what matters: metformin effects on myocardial efficiency in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1638-1640. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1856>
19. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? *Biomedicine*. 2020;9:3. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9010003>
20. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. Effects of Metformin in Heart Failure: From Pathophysiological Rationale to Clinical Evidence. *Biomolecules*. 2021;11(12):1834. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11121834>
21. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to prediabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
22. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, et al. Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the diabetes prevention program outcomes study. *Ann Intern Med*. 2019;170:682-690. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1605>
23. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116-24. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70152-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9)
24. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156-164. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
25. Hansen CS, Lundby-Christiansen L, Tarnow L, et al; CIMT study group. Metformin may adversely affect orthostatic blood pressure recovery in patients with type 2 diabetes: substudy from the placebo-controlled Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01131-3>
26. Tomczyk R, Ociepka A, Kialka M, et al. Metformina, a zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca u szczupłych pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) — doniesienie wstępne [Metformin and changes in blood pressure and heart rate in lean patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) — preliminary study]. *Przegl Lek*. 2015;72(6):302-5
27. Wu T, Trahair LG, Little TJ, et al. Effects of Vildagliptin and Metformin on Blood Pressure and Heart Rate Responses to Small Intestinal Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(5):702-705. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2391>
28. Kang SJ, Ha GC, Ko KJ. Association between resting heart rate, metabolic syndrome and cardiorespiratory fitness in Korean male adults. *J Exerc Sci Fit*. 2017;15(1):27-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2017.06.001>
29. Goorakani Y, Sedigh Rahimabadi M, Dehghan A, et al. Correlation of resting heart rate with anthropometric factors and serum biomarkers in a population-based study: Fasa PERSIAN cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):319. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01594-y>
30. Færch K, Blond MB, Bruhn L, et al. The effects of dapagliflozin, metformin or exercise on glycaemic variability in overweight or obese individuals with prediabetes (the PRE-D Trial): a multi-arm, randomised, controlled trial. *Diabetologia*. 2021;64(1):42-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05306-1>
31. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162(5):938-948.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.030>
32. Ziqubu K, Mazibuko-Mbeje SE, Mthembu SXH, et al. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2227. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032227>
33. Zsóri G, Illés D, Ivány E, et al. In New-Onset Diabetes Mellitus, Metformin Reduces Fat Accumulation in the Liver, But Not in the Pancreas or Pericardium. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(5):289-295. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2018.0086>
34. Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. Metformin treatment reverses high fat diet- induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Biochem Biophys Rep*. 2021;28:101168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101168>
35. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171293. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>
36. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
37. Shi YJ, Dong GJ, Guo M. Targeting epicardial adipose tissue: A potential therapeutic strategy for heart failure with preserved ejection fraction with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2023;14(6):724-740. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i6.724>
38. Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, Dogan A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(6):419-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rjrc.2018.08.010>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Апарцева Наталья Евгеньевна, аспирант [Natalia E. Apartseva, PhD student]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 B. Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3772-1058>; Researcher ID: AAQ-2766-2021; Scopus Author ID: 57219415522; eLibrary SPIN: 6411-5230; e-mail: [evdokimova1735.nsk@gmail.com](mailto:evdokimova1735.nsk@gmail.com)

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор [Oksana V. Tsygankova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; Researcher ID: AAZ-2192-2020; Scopus Author ID: 16835397600; eLibrary SPIN: 1817-4484; e-mail: [oksan\\_a.nsk@mail.ru](mailto:oksan_a.nsk@mail.ru)

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н. [Lyudmila D. Latyntseva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>; eLibrary SPIN: 8647-6536; e-mail: [ludmilanov2010@mail.ru](mailto:ludmilanov2010@mail.ru)

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор [Andrew N. Ryabikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>; Researcher ID: AAD-8234-2022; Scopus Author ID: 6602252604; eLibrary SPIN: 3978-2103; e-mail: [andrew\\_ryabikov@mail.ru](mailto:andrew_ryabikov@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Рябиков А.Н. Метформин пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением в свете влияния на компартменты жировых депо и параметры метаболизма глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 357-367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13189>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Tsygankova OV, Apartseva NE, Latyntseva LD, Ryabikov AN. Extended-release metformin in patients with prediabetes, chronic heart failure and abdominal obesity in light of the effect on fat depot compartments and glucose metabolism parameters. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):357-367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13189>