

Отдаленные эффекты метформина на жировые депо и инсулин-глюкозные параметры у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью

О.В. Цыганкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

Н.Е. Апарцева², <https://orcid.org/0000-0003-3772-1058>, evdokimova1735.nsk@gmail.com

Л.Д. Латынцева², <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, ludmilanov2010@mail.ru

А.Н. Рябиков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>, andrew_ryabikov@mail.ru

Е.В. Каштанова², <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>, elekstanova@yandex.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – гетерогенный синдром с разнообразными патофизиологическими факторами, включающими ожирение и нарушение углеводного обмена, связанные с увеличением висцеральной жировой ткани. В связи с положительным действием метформина на снижение массы тела, в последние годы особое внимание уделяется его влиянию на жировые депо.

Цель. Изучить эффекты метформина XR через 12 мес. приема на различные жировые депо и параметры метаболизма глюкозы у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. В одноцентровое открытое рандомизированное проспективное контролируемое 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 размеров эпикардального, предбрюшинного и подкожного жира, дополнительно оценка толщины эпикардального жира выполнялась при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Результаты. В группе А через 12 мес. исследования показано снижение уровня глюкозы плазмы натощак от исходного на 7,7% (p < 0,0001), гликированного гемоглобина – на 3,3% (p = 0,008), инсулина натощак – на 20% (p = 0,004) и индексов НОМА-IR и FIRI – на 25,3% (p = 0,001). В контрольной группе, напротив, увеличились значения гликированного гемоглобина на 3,4% (p = 0,021), инсулина натощак – на 45% (p = 0,031), НОМА-IR и FIRI – на 52,4% (p = 0,020). В группе А уменьшилась толщина эпикардального жира на 6,1% (p = 0,020) по данным ультразвуковой и МРТ-липометрии – на 16,7% (p = 0,029), предбрюшинного жира – на 3,0% (p = 0,009), подкожного жира – на 11,2% (p = 0,001).

Заключение. Терапия метформином XR в течение 12 мес. у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО на фоне оптимальной базовой терапии ХСН оказала благоприятный эффект на показатели метаболизма глюкозы (снижение глюкозы и инсулина плазмы натощак, гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, FIRI) и на подкожное и висцеральные депо жировой ткани: эпикардальное и предбрюшинное.

Ключевые слова: метформин XR, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, абдоминальное ожирение, висцеральная жировая ткань, ультразвуковая липометрия, МРТ сердца

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке компании Merck, а также частично по государственному заданию в рамках бюджетной темы, рег. № FWNР-2024-0004.

Для цитирования: Цыганкова ОВ, Апарцева НЕ, Латынцева ЛД, Рябиков АН, Каштанова ЕВ. Отдаленные эффекты метформина на жировые депо и инсулин-глюкозные параметры у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет.* 2024;18(16):274–283. <https://doi.org/10.21518/ms2024-347>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of metformin on fat depots and insulin-glucose parameters in patients with prediabetes and chronic heart failure

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

Natalia E. Apartseva², <https://orcid.org/0000-0003-3772-1058>, evdokimova1735.nsk@gmail.com

Lyudmila D. Latyntseva², <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, ludmilanov2010@mail.ru

Andrey N. Ryabikov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>, andrew_ryabikov@mail.ru

Elena V. Kashtanova², <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>, elekastanova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. Chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHpEF) is a heterogeneous syndrome with a variety of pathophysiological factors, including obesity and impaired carbohydrate metabolism associated with an increase in visceral adipose tissue. Due to the positive effect of metformin on weight loss, in recent years special attention has been paid to its effect on fat depots.

Aim. To study the effects of metformin XR after 12 months of administration on various fat depots and glucose metabolism parameters in patients with CHpEF, prediabetes and abdominal obesity (AO).

Materials and methods. A single-center open-label randomized prospective controlled trial included 64 people (50% men, median age 58 [55.25; 59.75] years) with CHpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal CHpEF 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 with determination of the size of epicardial, preperitoneal and subcutaneous fat, in addition, the thickness of epicardial fat was assessed using magnetic resonance imaging (MRI) of the heart.

Results. In group A, after 12 months of the study, fasting plasma glucose levels decreased from baseline by 7.7% ($p < 0.0001$), glycated hemoglobin by 3.3% ($p = 0.008$), fasting insulin by 20% ($p = 0.004$) and HOMA-IR and FIRI indices by 25.3% ($p = 0.001$). In the control group, on the contrary, the values of glycated hemoglobin increased by 3.4% ($p = 0.021$), fasting insulin by 45% ($p = 0.031$), HOMA-IR and FIRI by 52.4% ($p = 0.020$). In group A, the thickness of epicardial fat decreased by 6.1% ($p = 0.020$) according to ultrasound and MRI lipometry by 16.7% ($p = 0.029$), preperitoneal fat by 3.0% ($p = 0.009$), subcutaneous fat by 11.2% ($p = 0.001$).

Conclusion. Metformin XR therapy for 12 months in patients with prediabetes, CHpEF and AO against the background of optimal basic CHpEF therapy had a beneficial effect on glucose metabolism (decrease in fasting plasma glucose and insulin, glycated hemoglobin, insulin resistance indices HOMA-IR, FIRI) and on subcutaneous and visceral adipose tissue depots: epicardial and preperitoneal.

Keywords: metformin XR, chronic heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, abdominal obesity, visceral adipose tissue, ultrasonic lipometry, MRI of the heart

Acknowledgment: The study was supported by Merck and partially supported by a government assignment under the budget topic, reg. No. FWNR-2024-0004.

For citation: Tsygankova OV, Apartseva NE, Latyntseva LD, Ryabikov AN, Kashtanova EV. Long-term effects of metformin on fat depots and insulin-glucose parameters in patients with prediabetes and chronic heart failure. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(16):274–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-347>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – гетерогенный синдром с разнообразной этиологией и патофизиологическими факторами [1]. В отличие от других факторов риска развития ХСНсФВ, ожирение и нарушения углеводного обмена часто связаны с увеличением висцеральной жировой ткани (ЖТ), которая представляет собой высокоактивный эндокринный орган, способный усугублять системное воспаление и фиброзное ремоделирование миокарда и эндотелия [2, 3]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными адипокинами, секретируемыми висцеральной ЖТ, способствует инициации и эскалации ряда сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, включая развитие инсулинорезистентности (ИР) [4].

Одним из активно изучаемых депо висцеральной ЖТ в концепции патогенеза ХСНсФВ является эпикардальный жир. Увеличенное эпикардальное представительство ЖТ создает механическую нагрузку на сердце из-за ограничения движений перикарда, нарушая процессы диастолического наполнения и расслабления левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, с гипертрофией данного депо связывают

повышенное высвобождение провоспалительных адипокинов, способствующих развитию нарушений сердечного ритма, проводимости и механики сокращения ЛЖ [5]. В ряде исследований показано, что толщина и площадь эпикардальной ЖТ были значительно выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), предиабетом, а также с изолированной ИР по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена [6, 7]. Пациенты с ХСНсФВ, нарушениями углеводного обмена и увеличенной эпикардальной ЖТ могут быть отнесены к определенному фенотипу, которому могут принести пользу вмешательства, направленные на редукцию данного жирового компартмента [8]. Другим, не менее важным с точки зрения влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, висцеральным жировым депо является предбрюшинная ЖТ, остающаяся малоизученной у пациентов с ХСНсФВ [9].

Метформин – широко назначаемый сахароснижающий препарат, уменьшающий выработку глюкозы печенью и улучшающий чувствительность к инсулину вследствие увеличения периферического поглощения и утилизации глюкозы [10]. В связи с некоторым его эффектом на снижение веса и модификацию композиционного состава тела, в последние годы особое внимание уделяется

влиянию метформина на различные органы и подкожные жировые депо [8]. К сожалению, рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффектам препарата на висцеральную ЖТ, скудны и противоречивы [11–13], а при ХСНсФВ нами не обнаружены.

Цель исследования – изучить эффекты метформина пролонгированного высвобождения (XR) на различные жировые депо и параметры метаболизма глюкозы у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО) через 12 мес. приема препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и АО (PredMet)» (протокол этического комитета №48 от 08.06.2021; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) проведено на базе НИИ терапии и профилактической медицины филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование состояло из 4 последовательных этапов:

- 1) скрининг (визит 0),
- 2) вводный период, в котором пациенты обеих групп принимали метформин XR (Глюкофаж® Лонг, Мерк Хелскеа КГаА, Германия / ООО «Нанолек», Россия) в течение 4 нед. до рандомизации (средняя доза в группе А составила 1469 мг/сут, в группе В – 1453 мг/сут),
- 3) рандомизация (группа продолживших прием метформина XR (А) и контрольная группа (В)),
- 4) основной период – наблюдение, клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов двух указанных групп в течение 52 нед. на фоне приема оптимальной терапии ХСН (рис. 1).

В данной статье описывается 52-нед. сегмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 3). Ранее мы опубликовали результаты визита 2 (24 нед. наблюдения) [14].

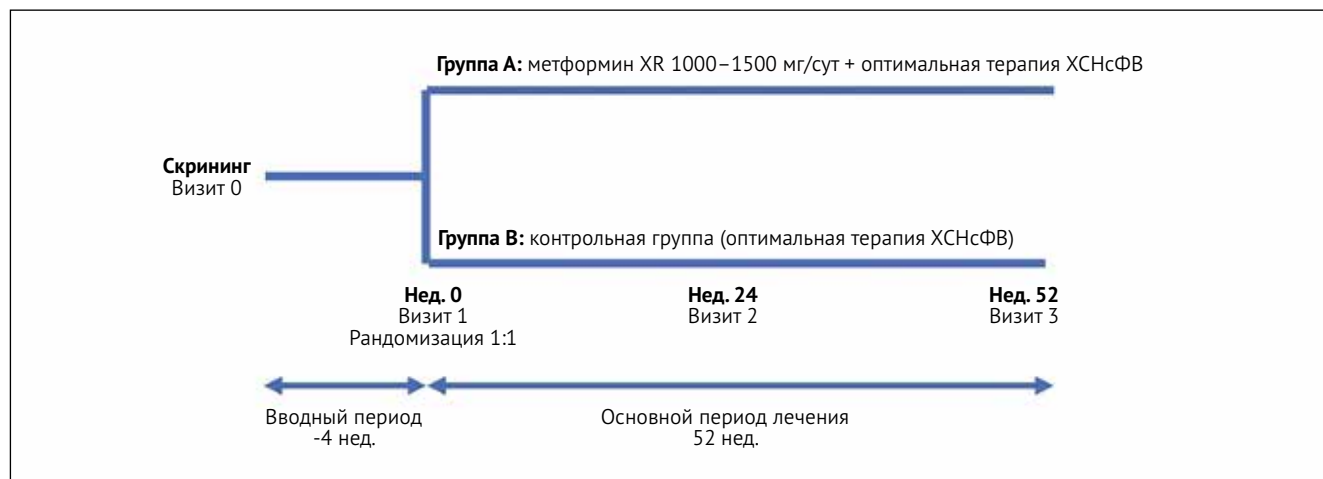
Критерии включения: лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет; предиабет [10] и ХСН

I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) [15], установленные не менее чем за 3 мес. до скрининга; фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в период скрининга или в течение 12 мес. до него; структурные поражения сердца, подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес. до начала участия в исследовании; уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл; АО (окружность талии (ОТ) > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин); офисное артериальное давление (АД) $\leq 140/85$ мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии; применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение как минимум 3 мес. до скрининга [15]. Критерии не включения: непереносимость метформина; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; эндокринопатии, кроме предиабета; фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце в анамнезе; симптомы острой декомпенсированной ХСН на момент обследования или за последние 3 мес.; применение биологически активных добавок, сахароснижающих препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес. до включения в исследование [14]. В основном периоде наблюдения 5 пациентов были исключены из исследования: диагностирован СД2 (n = 3), развитие ишемического инсульта (n = 1), отзыв согласия на участие в исследовании (n = 1). В общей сложности в итоговый анализ на 52-й нед. (визит 3) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

Пациентам на визитах 1 и 3 проводилось общеклиническое обследование, тест 6-минутной ходьбы, стандартная антропометрия, 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: $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \frac{\text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2}{\text{и углеводного обмена: глюкоза и инсулин плазмы натощак, уровень гликированного гемоглобина, расчет}}$

● **Рисунок 1.** Схема дизайна исследования

● **Figure 1.** Research design scheme



индексов ИР (НОМА-ИР = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5 ($\geq 2,7$ – свидетельствует о наличии ИР); FIRI = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/25 ($\geq 2,7$ – свидетельствует о наличии ИР), индекса ТГ/глюкоза = $Ln [TG (мг/дл) \times \text{глюкоза плазмы натощак} (мг/дл)/2]$ (общепринятые значения, характерные для ИР, отсутствуют). На основании уровня креатинина плазмы вычислялась рСКФ по формуле CKD-EPI. На визитах 1 и 3 одним и тем же специалистом проведена ультразвуковая оценка толщины эпикардального жира (аппарат GE Vivid E95) в конце систолы с использованием эпигастрального доступа [16], а также толщины подкожной и предбрюшинной ЖТ по оригинальной методике [17], прошедшей валидизацию на популяционном и клиническом уровнях [18]. Дополнительно оценка толщины эпикардального жира выполнялась с помощью МРТ сердца (томограф Ingenia 3.0T, Philips, Нидерланды) в конце диастолы в горизонтальном срезе по длинной оси сердца в максимальном участке скопления жира атриовентрикулярной борозды, от миокарда перпендикулярно перикарду [19].

Статистический анализ

Описание количественных признаков представлено в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) в связи с отличным от нормального распределением изучаемых переменных (критерий Колмогорова – Смирнова). Использованы стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна – Уитни 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 χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Данные анализировались с использованием статистической программы SPSS 20.0.

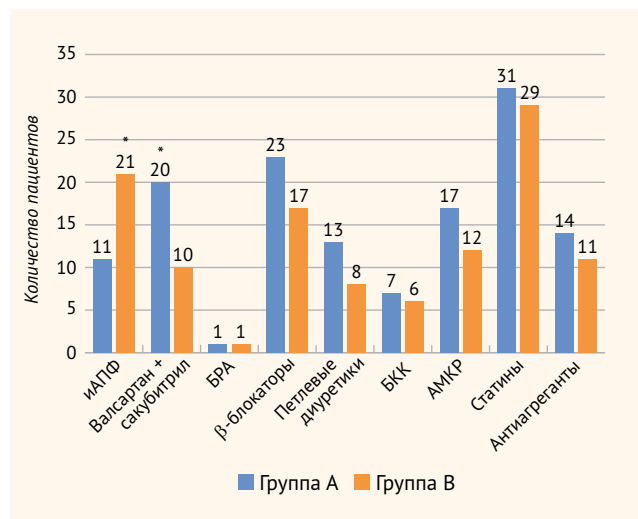
РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты групп А и В 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, антропометрическим параметрам, показателям липидного и углеводного обмена. Все рандомизированные участники имели артериальную гипертензию (цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) между группами также не различались). Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рис. 2.

Через 52 нед. наблюдения (визит 3) не зарегистрирована динамика ФК ХСН по NYHA в обеих группах пациентов, в то же время зафиксировано увеличение дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы, на 1,4% ($p = 0,011$) у пациентов группы А (прием метформина XR) по сравнению с исходными

● **Рисунок 2.** Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов

● **Figure 2.** The structure of the therapy received in randomized patients



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.

характеристиками. Также в группе А на визите 3 произошло снижение в сравнении с исходными значениями следующих антропометрических параметров: ОТ на 0,9% ($p = 0,027$), окружности бедер на 1,5% ($p = 0,033$), массы тела на 4,1% (-3,6 [-4,9; 1,0] кг) ($p = 0,001$), ИМТ на 2,0% (-1,2 [-1,7; 0,3] кг/м²) ($p = 0,001$) (табл. 1). В свою очередь, в группе В (только стандартная терапия ХСН), через 12 мес. отмечено увеличение окружности бедер на 1,3% ($p = 0,045$). Динамики показателей АД и ЧСС на визите 3 в обеих группах выявлено не было.

Анализ динамики параметров углеводного обмена исходно и через 12 мес. после рандомизации в группе А выявил снижение уровня глюкозы плазмы натощак на 7,7% (-0,3 [-0,6; -0,1] ммоль/л, $p < 0,0001$), гликированного гемоглобина на 3,3% (-0,3 [-0,5; 0,1] %, $p = 0,008$), инсулина натощак на 20% (-1,9 [-9,3; 0,8] мкЕд/мл, $p = 0,004$) и индексов ИР НОМА-ИР и FIRI на 25,3% ($p = 0,001$) (табл. 2). Обратная ситуация наблюдалась в группе В (контроль): увеличились значения гликированного гемоглобина на 3,4% (0,3 [-0,2; 0,4] %, $p = 0,021$), инсулина натощак на 45% (2,6 [-1,5; 6,4] мкЕд/мл, $p = 0,031$) и соответствующих индексов ИР на 52,4% ($p = 0,020$). Кроме того, в группе приема метформина XR на 3-м визите зафиксировано увеличение рСКФ на 8,8% ($p = 0,019$) по сравнению с исходным значением.

На визите 3 динамика параметров ультразвуковой липометрии, оценивающей как висцеральные (эпикардальное и предбрюшинное), так и подкожное жировые депо, продемонстрирована только в группе А для всех трех локализаций: снизилась толщина эпикардального жира на 6,1% (-0,5 [-1,3; 0,4] мм, $p = 0,020$), предбрюшинного жира на 3,0% (-0,70 [-2,1; 0,2] мм, ($p = 0,009$), подкожного жира на 11,2% (-1,4 [-2,1; -0,1] мм, ($p = 0,001$), а также площадь предбрюшинного жирового депо на 10,8% ($p = 0,005$) (табл. 3).

● **Таблица 1.** Антропометрические и гемодинамические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3
 ● **Table 1.** Anthropometric and hemodynamic parameters in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А (метформин), n = 31		p ₁	Группа В (контроль), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Окружность талии, см	114,00 [104,00; 121,00]	113,00 [105,20; 122,00]	0,027	111,00 [104,50; 116,25]	111,00 [106,25; 117,15]	0,087	0,590
Окружность бедер, см	120,00 [112,00; 126,00]	118,20 [112,00; 123,20]	0,033	114,00 [107,25; 121,00]	115,50 [107,53; 121,75]	0,045	0,264
Соотношение окружности талии к окружности бедер	0,93 [0,90; 1,01]	0,94 [0,89; 1,01]	0,468	0,96 [0,91; 1,03]	0,96 [0,90; 1,03]	0,531	0,671
Масса тела, кг	103,20 [87,80; 116,00]	99,00 [86,40; 115,30]	0,001	101,60 [88,05; 114,00]	102,65 [89,00; 113,48]	0,829	0,873
ИМТ, кг/м ²	34,88 [32,99; 40,38]	34,18 [32,50; 39,80]	0,001	33,54 [30,04; 37,57]	33,90 [30,62; 39,09]	0,785	0,534
САД, мм рт. ст.	130,00 [122,00; 144,00]	134,00 [128,00; 136,00]	0,969	138,00 [129,00; 142,00]	136,00 [131,00; 138,00]	0,157	0,077
ДАД, мм рт. ст.	84,00 [74,00; 90,00]	81,00 [74,00; 90,00]	0,072	83,50 [75,75; 90,00]	84,00 [75,00; 88,00]	0,524	0,168
ЧСС, ударов в мин	74,00 [65,00; 88,00]	72,00 [66,00; 79,00]	0,060	68,50 [64,50; 75,25]	70,00 [66,00; 74,00]	0,869	0,407
Тест 6-минутной ходьбы, м	421 [398; 446]	427 [399; 463]	0,011	420 [401; 482]	421 [407; 455]	0,399	0,358
ФК ХСН по NYHA, n (%):							
• I ФК	9 (29,0%)	15 (48,4%)	0,118	9 (32,1%)	8 (28,6%)	0,771	0,119
• II ФК	18 (58,1%)	15 (48,4%)	0,445	16 (57,1%)	19 (67,9%)	0,408	0,131
• III ФК	4 (12,9%)	1 (3,2%)	0,354	3 (10,7%)	1 (3,5%)	0,611	0,999

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

● **Таблица 2.** Лабораторные параметры у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением, оцененные на визитах 1 и 3
 ● **Table 2.** Laboratory parameters in patients with CHpEF, prediabetes and abdominal obesity, assessed at visits 1 and 3

Показатель (Me (Q1; Q3))	Группа А (метформин), n = 31		p ₁	Группа В (контроль), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	68,00 [63,30; 80,70]	74,00 [67,86; 84,20]	0,019	72,25 [65,01; 78,13]	74,11 [67,00; 78,62]	0,115	0,524
Общий холестерин, ммоль/л	4,31 [3,50; 4,80]	4,23 [3,83; 4,96]	0,829	4,33 [3,87; 4,99]	4,50 [3,95; 5,18]	0,232	0,485
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,06; 2,00]	1,48 [1,08; 1,90]	0,597	1,40 [1,14; 1,70]	1,65 [1,20; 1,90]	0,524	0,855
ХС ЛВП, ммоль/л	1,41 [1,07; 1,61]	1,36 [1,07; 1,61]	0,860	1,41 [1,15; 1,80]	1,37 [1,06; 1,75]	0,387	0,976
ХС ЛНП, ммоль/л	2,02 [1,58; 2,69]	2,10 [1,7; 2,60]	0,517	2,10 [1,79; 2,72]	2,30 [2,01; 2,70]	0,233	0,346
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,50 [6,20; 6,60]	6,00 [5,90; 6,10]	<0,0001	6,25 [5,65; 6,70]	6,45 [6,13; 6,80]	0,147	0,001
Инсулин натощак, мкЕд/мл	12,00 [8,50; 19,70]	9,60 [9,00; 14,20]	0,004	10,55 [8,93; 19,83]	15,30 [9,88; 24,85]	0,031	0,009
Индекс НОМА-IR, у.е.	3,60 [2,38; 5,60]	2,69 [2,40; 3,85]	0,001	2,96 [2,45; 5,57]	4,51 [2,83; 6,17]	0,020	0,002
Индекс FIRI, у.е.	3,24 [2,14; 5,04]	2,42 [2,16; 3,46]	0,001	2,67 [2,21; 5,02]	4,06 [2,54; 5,56]	0,020	0,002
Индекс ТГ/глюкоза, у.е.	8,97 [8,58; 9,33]	8,89 [8,61; 9,12]	0,183	8,83 [8,49; 9,18]	9,00 [8,72; 9,16]	0,524	0,316
HbA1c, %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,60; 6,00]	0,008	5,90 [5,70; 6,30]	6,10 [6,00; 6,28]	0,021	0,001

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А, p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В, p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Динамика толщины эпикардиального жира по данным МРТ сердца через 52 нед. наблюдения соответствовала закономерностям, полученным при ультразвуковой оценке. Так, у пациентов в группе приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН зафиксировано

снижение этого показателя на 16,7% (-1,0 [-2,0; 0,0] мм, p = 0,029) по сравнению со значениями, определенными на визите 1. В группе В толщина эпикардиального жира по данным МРТ сердца на визите 3 не отличалась от исходного значения (p = 0,307) (табл. 3).

● **Таблица 3.** Параметры ультразвуковой и МРТ-липометрии у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3
 ● **Table 3.** Parameters of ultrasound and MRI lipometry in patients of groups A and B, evaluated at visits 1 and 3

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А (метформин), n = 31		p1	Группа В (контроль), n = 28		p2	p3
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Ультразвуковая липометрия							
Толщина эпикардального жира, мм	9,85 [7,50; 11,66]	9,25 [7,50; 11,03]	0,020	8,70 [6,50; 9,70]	8,60 [6,30; 10,30]	0,141	0,668
Толщина предбрюшинного жира, мм	16,60 [14,25; 21,00]	16,10 [13,20; 19,00]	0,009	17,50 [14,53; 20,95]	17,95 [13,60; 22,65]	0,236	0,151
Ширина предбрюшинного жира, мм	85,90 [73,60; 93,70]	84,60 [69,20; 95,20]	0,104	85,45 [66,60; 99,55]	85,65 [71,40; 101,45]	0,569	0,643
Площадь предбрюшинного жира, см²	10,76 [7,49; 13,20]	9,60 [6,10; 12,60]	0,005	9,95 [7,80; 15,49]	10,86 [7,83; 15,85]	0,412	0,233
Толщина подкожного жира, мм	18,70 [13,40; 22,60]	16,60 [12,60; 21,20]	0,001	16,65 [11,25; 20,78]	16,90 [11,90; 20,83]	0,099	0,814
МРТ-липометрия							
Толщина эпикардального жира, мм	6,00 [6,00; 8,00]	5,00 [5,00; 8,00]	0,029	6,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 8,00]	0,307	0,088

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; p¹ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p² – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p³ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в рамках РКИ нами были изучены эффекты метформина XR на компартменты жировых депо и параметры инсулин-глюкозного гомеостаза через 12 мес. наблюдения у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО. Продemonстрированное в нашем исследовании снижение антропометрических параметров (массы тела, ИМТ, окружности талии и бедер) соотносится с результатами работ, посвященных изучению эффектов метформина у пациентов с недиабетической гипергликемией. Так, в 2 РКИ у пациентов с ИБС, ИР и/или предиабетом прием метформина был ассоциирован со снижением основных антропометрических характеристик. В исследовании CAMERA в 2013 г. терапия метформином немедленного высвобождения (IR) (n = 86, из них 9 пациентов имели ХСН I-II ФК NYHA) в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 18 мес. сопровождалась снижением массы тела, ИМТ, окружности талии (p < 0,0001 для всех параметров) по сравнению с приемом плацебо (n = 87). Среднее значение снижения массы тела составило 3,2 кг [20]. В исследовании MET-REMODEL 2019 г. терапия метформином XR в дозе 2000 мг/сут в течение 12 мес. (n = 31) была ассоциирована со снижением массы тела на 4 кг (p = 0,001) у пациентов с ИБС, ИР и/или предиабетом, без выделения пациентов с ХСН [11].

У пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией, определяемой при средней скорости e' < 10,2 см/с для пациентов в возрасте 40–59 лет или средней скорости e' < 7,2 см/с для пациентов в возрасте 60–65 лет по данным ЭхоКГ (исследование MET-DIME 2021 г.), прием метформина IR (n = 24) в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 6 мес. сопровождался снижением массы тела на 2,47 кг (p = 0,015), но через 12 и 24 мес. дальнейшая динамика массы тела не была продемонстрирована. По сравнению с модификацией образа жизни (n = 25) в группе терапии метформином IR уменьшение окружности талии составило 5,79 см через 24 мес. (p = 0,008) [21].

Благоприятное влияние метформина на массу тела продемонстрировано и у пациентов с ХСН со сниженной

ФВ (ХСНнФВ) без СД2. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A.K. Wong et al. 2012 г. 62 пациента с ХСНнФВ с наличием ИР (средний возраст 65,2 ± 8,0 года; мужчины – 90%; ФВ ЛЖ – 32,6 ± 8,3%) были рандомизированы на прием метформина IR в дозе 2000 мг/сут (n = 39) или плацебо (n = 23) в течение 4 мес. По сравнению с плацебо в группе метформина определено значимое снижение массы тела (–1,9 ± 2,3 против 1,1 ± 2,5 кг, p < 0,0001) и ИМТ (–2,03 ± 6,07 против 0,39 ± 0,89 кг, p = 0,037) [22]. Позднее, в исследовании A.N. Larsen et al. в 2020 г. у пациентов с ИР и ХСНнФВ (средний возраст 66 лет; ФВ ЛЖ 37 ± 8%) на фоне стандартной терапии прием метформина XR (n = 19) в дозе 1500 мг/сут сопровождался снижением массы тела по сравнению с плацебо (n = 17) через 6 мес. от начала исследования (–1,9 ± 2,0 кг и –0,3 ± 2,1 кг соответственно, p = 0,003) [23]. РКИ, изучающих аналогичные эффекты метформина как немедленного, так и замедленного высвобождения у пациентов с ХСНсФВ и предиабетом/ИР, в доступных источниках нами найдено не было.

В нашем исследовании продемонстрировано ожидаемое положительное влияние метформина XR на глюкозо-инсулиновый гомеостаз у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО. Противоположная картина наблюдалась у пациентов из группы контроля, где уже через 6 мес. наблюдения увеличилась концентрация инсулина, гликированного гемоглобина и соответствующих расчетных индексов ИР – FIRI и HOMA-IR, данные закономерности сохранились и через 12 мес. (визит 3), что может в дальнейшем оказать неблагоприятный эффект на течение ХСНсФВ.

В упомянутом ранее исследовании MET-REMODEL было отмечено уменьшение глюкозы плазмы натощак через 12 мес. терапии метформином XR (p = 0,009) [11]. В отличие от MET-REMODEL, в исследовании CAMERA не продемонстрировано снижение глюкозы натощак (p = 0,064), но показано уменьшение значений гликированного гемоглобина (p < 0,0001), концентрации инсулина натощак (p = 0,0047) и индекса HOMA-IR (p = 0,0025) в группе приема метформина IR по сравнению с плацебо [20]. Различное влияние

метформина на показатели гликемического статуса в данных работах можно объяснить тем, что в них включались в различных пропорциях не только пациенты с предиабетом, но и с ИР. В исследовании MET-DIME 2021 г. у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией продемонстрировано значимое снижение уровня индекса HOMA-IR в группе приема метформина IR как через 12 мес. терапии ($p = 0,030$), так и через 24 мес. ($p = 0,044$) [21], что подтверждает его благоприятный метаболический профиль у пациентов с ИР без сопутствующих нарушений углеводного обмена в когортах без выделения группы пациентов с ХСН или при ХСНФВ.

Действительно, в выборке пациентов с ХСНФВ и ИР гликемические эффекты метформина достаточно изучены. В исследовании A.K. Wong et al. 2012 г. при 4-месячном приеме метформина IR значимо снизился индекс FIRI ($p < 0,0001$) и уровень гликированного гемоглобина ($p = 0,002$) [22]. В исследовании A.N. Larsen et al. 2020 г. на аналогичной выборке в группе приема метформина XR в течение 6 мес. наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина ($p = 0,020$), без влияния на индекс HOMA-IR ($p = 0,240$), уровень глюкозы ($p = 0,480$) и инсулина ($p = 0,190$) в сыворотке крови натощак [23]. Стоит отметить, что критерием ИР в исследовании A.K. Wong et al. являлось значение индекса FIRI $\geq 2,7$, а в исследовании A.N. Larsen et al. уровень гликированного гемоглобина 5,5–6,4%, что затрудняет сопоставление их результатов.

Последние работы также подтверждают описанные выше позитивные эффекты метформина при наличии систолической дисфункции миокарда. В 2023 г. опубликованы данные A.M. Kamel et al. Исследователи включили 70 пациентов с ХСНФВ (средняя ФВ ЛЖ $37 \pm 8\%$) без СД2 и разделили их в соотношении 1:1 на группу приема метформина IR 2000 мг/сут и группу контроля, все пациенты находились на стандартной терапии ХСН. Терапия метформином IR через 12 мес. снизила уровень глюкозы плазмы натощак ($p = 0,047$) [24]. Важно отметить, что в настоящее время не получено убедительных данных, доказывающих, что контроль гликемии улучшает прогноз пациентов с ХСНФВ и нарушениями углеводного обмена, для пациентов с ХСНФВ данный вопрос остается неисследованным [25, 26].

В нашей работе на фоне 12-мес. приема метформина XR у пациентов с ХСНФВ, предиабетом и ОА продемонстрировано повышение рСКФ на 8,8% по сравнению с исходным значением. Данный эффект отсутствовал на визите 2 (24-я нед. основного периода лечения), динамика рСКФ показана только на визите 3 (52-я нед.). В настоящее время увеличиваются научные данные о нефропротективном влиянии метформина, реализующемся на клеточном уровне [27]. Экспериментальные исследования на животных моделях, наряду с эпидемиологическими исследованиями, поддерживают применение метформина при СД2 / предиабете и хронической болезни почек, с учетом коррекции дозы препарата при рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² [28–30]. Кроме того, в конце 2024 г. завершается плацебоконтролируемое РКИ RenoMet, изучающее нефропротективное действие метформина IR

у лиц без СД при прогрессирующей хронической болезни почек (рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м²). Стоит отметить, что в данное исследование включались пациенты с ХСН I–III ФК по NYHA¹.

Изучению влияния метформина на различные компартменты ЖТ у лиц с предиабетом и/или ИР в целом уделено недостаточно внимания, а при ХСНФВ публикации нами не обнаружены. Одна из немногочисленных работ A.N. Larsen et al. 2020 г., в которой у пациентов с ХСНФВ и ИР 6-мес. прием метформина XR 1500 мг/сут наряду со снижением массы тела сопровождался уменьшением жировой массы, оцененной с помощью биоэлектрического импеданса, однако, без разделения на депо ЖТ [23]. В исследовании MET-REMODEL терапия метформином XR в течение 12 мес. была ассоциирована с уменьшением площади подкожной ЖТ, измеренной при МРТ брюшной полости, на 8,8% ($p = 0,003$), тогда как существенного влияния на висцеральную жировую ткань (оценивалось пространство между верхней частью межпозвоночного диска L3 и основанием межпозвоночного диска L5) показано не было [11].

В нашей работе в группе приема метформина XR в дозе 1000–1500 мг в сут. отмечена редукция обоих изучаемых висцеральных жировых депо – эпикардиальной и предбрюшинной ЖТ. Оценка эпикардиальной ЖТ осуществлялась двумя методиками – ультразвуковым исследованием, являющимся широкодоступным и высоковоспроизводимым [31], и МРТ сердца, имеющей преимущество в изучении эпикардиальной ЖТ, благодаря обеспечению более точной визуализации висцерального и париетального листка перикарда [32]. Уменьшение эпикардиальной ЖТ, оцененной в различные фазы сердечного цикла, на визите 3 подтверждено как данными ЭхоКГ (оценка толщины в конце систолы) на 6,1%, так и МРТ сердца (оценка толщины в диастолу) – на 16,7% по сравнению с визитом 1. Стоит отметить, что через 6 мес. приема метформина XR (визит 2) статистически значимого изменения толщины эпикардиальной ЖТ при УЗИ зафиксировано не было, динамика была показана лишь через 12 мес. приема, а МРТ-липометрия выполнялась на 1-м и 3-м визитах (исходно и через 12 мес. наблюдения). В 2017 г. впервые в рамках открытого РКИ было изучено влияние терапии метформином IR в дозе 2000 мг/сут ($n = 54$) или его комбинации с лираглутидом ($n = 41$) на толщину эпикардиальной ЖТ у 95 пациентов с СД2 и ИМТ ≥ 27 кг/м². G. Iacobellis et al. показали, что по истечении 6 мес. снижение толщины эпикардиальной ЖТ по данным ЭхоКГ наблюдалось только в первой группе. К тому же в группе изолированного приема метформина IR не было выявлено динамики гликированного гемоглобина и ИМТ, в отличие от группы приема лираглутида. Возможно, это связано с исходными характеристиками пациентов, поскольку в группе приема метформина среднее значение массы тела и ИМТ были значительно ниже по сравнению с группой комбинированного лечения ($p < 0,01$), что, в том числе, могло повлиять на меньший регресс эпикардиальной ЖТ [12].

¹ Реестр клинических исследований США. Режим доступа: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03831464>.

В 2019 г. в исследовании M. Ziyrek et al. у пациентов с впервые выявленным СД2 ($n = 47$) монотерапия метформином IR 2000 мг/сут в течение 3 мес. привела не только к снижению ИМТ (исходно – $28,27 \pm 2,71$ кг/м²; через 3 мес. – $27,29 \pm 2,10$ кг/м², $p < 0,0001$), но и толщины эпикардиальной ЖТ (исходно – $5,07 \pm 1,33$ мм; через 3 мес. – $4,76 \pm 1,32$ мм, $p < 0,001$) по данным ЭхоКГ [13]. В 2020 г. G. Iacobellis et al. в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании сравнивали влияние дапаглифлозина на фоне приема метформина IR ($n = 50$) и монотерапии метформином IR в дозе 2000 мг/сут ($n = 50$) на эпикардиальную ЖТ. В обеих группах через 6 мес. зарегистрировано уменьшение ультразвукового показателя толщины эпикардиальной ЖТ: для комбинации дапаглифлозина и метформина IR более выраженное – $8,5 \pm 2$ до $6,8 \pm 1,9$ мм ($p < 0,016$), для монотерапии метформином IR – $8,1 \pm 2,4$ до $7,4 \pm 2,3$ мм ($p < 0,016$). Более выраженный эффект на снижение массы тела и уровень гликированного гемоглобина также был зарегистрирован для группы комбинированного лечения [33]. Суммируя имеющиеся данные приведенных выше клинических исследований и результаты нашей работы, можно заключить, что уменьшение толщины эпикардиального жира на фоне приема метформина, как правило, сочетается с положительными эффектами препарата на массу тела и гликемический статус.

В 2020 г. положительное влияние метформина IR на уменьшение толщины эпикардиальной ЖТ продемонстрировано в неконтролируемом исследовании у детей (средний возраст $14,3 \pm 2,1$ года, $n = 30$, 43% – мужской пол) с ожирением и ИР. На фоне приема препарата в течение 3 мес. эхокардиографический показатель эпикардиального жира снизился с $6,4 \pm 2,1$ до $4,7 \pm 2,0$ мм ($p = 0,008$) [34]. Кроме того, учитывая высокую провоспалительную активность висцерального жирового компартмента, в современных исследованиях изучается не только влияние метформина на размеры эпикардиального жирового депо, но и на выраженность воспалительных процессов в нем [35, 36]. Так, в исследовании W.J. Chen et al. 2013 г. было показано, что терапия метформином IR 2000 мг/сут у мужчин ($n = 78$, в возрасте 45–65 лет) с СД2 и диастолической дисфункцией ЛЖ сопровождалась снижением уровня активина А ($p = 0,002$), высвобождаемого из эпикардиальной ЖТ и связанного с сократительной дисфункцией и резистентностью кардиомиоцитов к инсулину [37].

Коллектив авторов во главе с С. Sardu в 2019 г. при сравнении воспалительного статуса и соотношения лептина к адипонектину в перикоронарной ЖТ у пациентов с острым инфарктом миокарда и предиабетом, направленных на аортокоронарное шунтирование, выявил, что у принимающих метформин как минимум в течение 6 мес. до включения в исследование указанные параметры были ниже по сравнению с пациентами без данной терапии ($p < 0,001$) [35]. Требуются дальнейшие исследования эффектов метформина на эпикардиальную ЖТ у пациентов с ХСНсФВ в связи с близостью данного жирового депо к подлежащему миокарду, что может способствовать усилению его повреждения, усугублению микрососудистой дисфункции и фиброза за счет паракринных и вазокринных эффектов, а, следовательно, и прогрессии ХСНсФВ [37].

Описание положительного влияния метформина на премезентериальную ЖТ при доступном нам литературном поиске найдено только для формы IR на модели крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, вызванной диетой с высоким содержанием жиров [38]. Нами впервые в рамках РКИ продемонстрировано, что прием метформина XR приводил к уменьшению как площади, так и толщины премезентериальной ЖТ, оцененной по авторской запатентованной методике ультразвуковой липометрии, у пациентов с ХСНсФВ, АО и предиабетом, что позволяет говорить о его системном влиянии на различные висцеральные жировые депо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия метформином XR в течение 12 мес. у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением на фоне оптимальной базовой терапии ХСН по сравнению с группой контроля оказала благоприятный эффект не только на антропометрические параметры (уменьшение окружности талии и бедер, массы тела, ИМТ), но и на показатели метаболизма глюкозы (снижение глюкозы и инсулина плазмы натощак, гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, FIRI), а также на размеры подкожного и висцеральных депо ЖТ: эпикардиальное (ультразвуковая и МРТ-оценка) и предбрюшинное. 

Поступила / Received 17.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2024

Принята в печать / Accepted 21.08.2024

Список литературы / References

1. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598–1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>.
2. Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0927-9>.
3. Цыганкова ОВ, Бадин АР, Бондарева ЗГ, Ложкина НГ, Платонов ДЮ. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):3–10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>. Tsygankova OV, Badin AR, Bondareva ZG, Lozhkina NG, Platonov DY. Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
4. Цыганкова ОВ, Евдокимова НЕ, Веретюк ВВ, Латынцева ЛД, Аметов АС. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. *Сахарный диабет*. 2022;25(6):535–547. <https://doi.org/10.14341/DM12916>. Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, Lатынцева LD, Ametov AS. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):535–547. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12916>.
5. Anthony SR, Guarneri AR, Gozdiff A, Helsley RN, Owens AP, Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(22):2329–2344. <https://doi.org/10.1042/CS20190578>.
6. Christensen RH, Hansen CS, von Scholten BJ, Jensen MT, Pedersen BK, Schnohr P et al. Epicardial and pericardial adipose tissues are associated

- with reduced diastolic and systolic function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):2006–2011. <https://doi.org/10.1111/dom.13758>.
7. Baloglu I, Turkmen K, Selcuk NY, Tonbul HZ, Ozcicek A, Hamur H et al. The Relationship Between Visceral Adiposity Index and Epicardial Adipose Tissue in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(5):390–395. <https://doi.org/10.1055/a-0892-4290>.
8. 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. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i6.724>.
9. Zhang QH, Xie LH, Zhang HN, Liu JH, Zhao Y, Chen LH et al. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abdominal Ectopic Fat Deposition in Correlation With Cardiometabolic Risk Factors. *Front Endocrinol*. 2022;13:820023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820023>.
10. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.
11. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordi IR, Singh JSS, Gandy SJ 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz203>.
12. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity*. 2017;25(2):311–316. <https://doi.org/10.1002/oby.21718>.
13. 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. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.010>.
14. Цыганкова ОВ, Евдокимова НЕ, Латынцева ЛД. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):22–29. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29>. 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. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(1):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29>.
15. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
16. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311–1319. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>.
17. Рябиков АН, Малютина СК, Гулиев ЗЗ, Шахматов СГ, Ясюкевич НВ, Толкачев НЮ. Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Патент RU 2677526 C1, 17.01.2019. Режим доступа: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?tyre=doc&tab=IZPM&id=4072D320-2902-4627-A226-38AFB19FEFB6>.
18. Гулиев ЗЗ, Рябиков АН, Малютина СК, Стрыгин АВ. Ультразвуковая оценка липометрических показателей: валидизация с помощью МС-КТ. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;3(3):55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-otsenka-lipometricheskikh-pokazateley-validizatsiya-s-pomoschyu-ms-kt>. Guliyev 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(3):55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-otsenka-lipometricheskikh-pokazateley-validizatsiya-s-pomoschyu-ms-kt>.
19. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity*. 2007;15(4):870–878. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.591>.
20. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, McMurray JJ, Holman RR, Welsh P et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70152-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9).
21. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Leite S, Santos-Ferreira D, Vilela E, Leite-Moreira A et al. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: the MET-DIME randomized trial. *Endocrine*. 2021;72(3):699–710. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02687-0>.
22. Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, Ang DS, Ogston S, Choy A et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1303–1310. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs106>.
23. Larsen AH, Jessen N, Nørrelund H, Tolbold LP, Harms HJ, Feddersen S et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1628–1637. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1656>.
24. Kamel AM, Ismail B, Abdel Hafiz G, Sabry N, Farid S. Effect of Metformin on Oxidative Stress and Left Ventricular Geometry in Nondiabetic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024;22(1):49–58. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0164>.
25. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure—subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial. *Am Heart J*. 2010;159(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.027>.
26. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224–1240. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn156>.
27. Song A, Zhang C, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111454. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111454>.
28. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547–553. <https://doi.org/10.2337/dc17-2231>.
29. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, Remuzzi G, Cooper ME, McGill JB et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1199–1208. <https://doi.org/10.1111/dom.13642>.
30. Rounie CL, Chipman J, Min JY, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA Jr et al. Association of Treatment With Metformin vs Sulfonylurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. *JAMA*. 2019;322(12):1167–1177. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13206>.
31. Василькова ТН, Мищенко ТА. Современные методы оценки эпикардальной жировой ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):46–57. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57>. Vasilkova TN, Mischenko TA. Recent assessment methods of epicardial adipose tissue. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57>.
32. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, Pontone G. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*. 2021;321:30–38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008>.
33. Iacobellis G, Gra-Mendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Obesity*. 2020;28(6):1068–1074. <https://doi.org/10.1002/oby.22798>.
34. Güneş H, Güneş H, Özmen Ş, Çelik E, Temiz F. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance. *Cardiol Young*. 2020;30(10):1429–1432. <https://doi.org/10.1017/S1047951120002103>.
35. Sardu C, D'Onofrio N, Torella M, Portoghese M, Loreni F, Mureddu S et al. Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0931-0>.
36. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Coviello F et al. Dysregulated Epicardial Adipose Tissue as a Risk Factor and Potential Therapeutic Target of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *Biomolecules*. 2022;12(2):176. <https://doi.org/10.3390/biom12020176>.
37. Chen WJ, Greulich S, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Lamb HJ, de Roos A et al. Activin A is associated with impaired myocardial glucose metabolism and left ventricular remodeling in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:150. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-150>.
38. Yasmin T, Rahman MM, Khan F, Kabir F, Nahar K, Lasker S 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 Res*. 2021;28:101168. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101168>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева

Концепция и дизайн исследования – О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова

Написание текста – О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова

Сбор и обработка материала – Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова

Обзор литературы – О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева

Анализ материала – О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова

Статистическая обработка – Н.Е. Апарцева

Редактирование – О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Цыганкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva

Study concept and design – Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova

Text development – Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova

Collection and processing of material – Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova

Literature review – Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva

Material analysis – Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova

Statistical processing – Natalia E. Apartseva

Editing – Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova

Approval of the final version of the article – Oksana V. Tsygankova

Информация об авторах:

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; oksana_c.nsk@mail.ru

Апарцева Наталья Евгеньевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; nsk@gmail.com

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; ludmilanov2010@mail.ru

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; andrew_ryabikov@mail.ru

Каштанова Елена Владимировна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник с в.о. заведующего лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; elekastanova@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; oksana_c.nsk@mail.ru

Natalia E. Apartseva, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; evdokimova1735.nsk@gmail.com

Lyudmila D. Latyntseva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Emergency Cardiology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; ludmilanov2010@mail.ru

Andrey N. Ryabikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Chief Researcher Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; andrew_ryabikov@mail.ru

Elena V. Kashtanova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher with the Assigned Responsibilities of the Head of the Laboratory of Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; elekastanova@yandex.ru