

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕГО

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.379-008.64-06:616:-056.257]-085

Аметов А.С., Доскина Е.В., Абаева М.Ш., Нажмутдинова П.К.

### ОЖИРЕНИЕ, ФАКТОР УХУДШАЮЩИЙ ПРОГНОЗ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, г. Москва

*В статье оценено влияние выбора сахарпонижающей терапии на массу висцерального жира у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).*

**Материал и методы.** В исследование включено 70 пациентов СД2. В течение 6 мес получали комбинированную терапию метформин и вилдаглиптином ( $n = 40$ ) и метформин и глибенкламидом ( $n = 30$ ). Исходно и через 6 мес. терапии определяли: глюкозу плазмы натощак, гликированный гемоглобин, свободные жирные кислоты, инсулин. С помощью магнитно-резонансной томографии вычисляли площадь висцерального жира на уровне пяти поясничных позвонков.

**Результаты.** Через 6 мес терапии гликированный гемоглобин снизился в среднем на 0,6% в обеих группах. В группе терапии метформин и вилдаглиптином HOMA-IR снизился в среднем на  $3,17 \pm 6,26$  ( $p < 0,001$ ), масса тела – на 2,4 кг ( $p < 0,009$ ), площадь висцерального жира достоверно уменьшалась на уровне поясничных позвонков ( $L_1 p < 0,005$ ;  $L_{II} p < 0,001$ ;  $L_{III} p < 0,001$ ;  $L_{IV} p < 0,001$ ;  $L_V p < 0,05$ ). В терапии метформин и глибенкламидом достоверных изменений массы тела и площади висцерального жира не наблюдалось.

**Заключение.** Назначение препаратов, обладающих инкретиновым эффектом, пациентам с СД2 и избыточной массой тела способствует замедлению процесса прогрессирования заболевания. На фоне проводимой терапии, помимо улучшения углеводного обмена, уменьшается масса висцерального жира.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; инсулинорезистентность; висцеральный жир; магнитно-резонансная томография; свободные жирные кислоты; ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

#### OBESITY – A FACTOR THAT WORSENS THE PROGNOSIS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Ametov A.S., Doskina E.V., Abaeva M.Sh., Nazhmutdinova P.K.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995 Moscow, Russian Federation

*We evaluated the choice of glucose lowering therapy on visceral fat mass in patients with type 2 diabetes.*

**Material and Methods.** The study included 70 patients with DM 2. Within 6 months received combination vildagliptin and metformin ( $n = 40$ ) and metformin and glibenclamide ( $n = 30$ ). At baseline and after 6 months of therapy the following indicators were determined: fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, free fatty acids, insulin. Visceral fat was calculated at five lumbar vertebrae by magnetic resonance imaging.

**Results.** After six months of therapy, glycated hemoglobin decreased on average by 0.6% in both groups. In the group with metformin and vildagliptin HOMA-IR decreased by an average of  $3,17 \pm 6,26$  ( $p < 0,001$ ), body weight by 2.4kg ( $p < 0,009$ ), visceral fat area was significantly reduced at the level of the lumbar vertebrae ( $L_1 p < 0,005$ ;  $L_2 p < 0,001$ ;  $L_3 p < 0,001$ ;  $L_4 p < 0,001$ ;  $L_5 p < 0,05$ ). In metformin and glibenclamide significant changes in body weight and visceral fat were observed.

**Conclusion.** Treatment with drugs incretion effect in patients with type 2 diabetes and overweight slows the progression of the disease. The therapy improves glucose metabolism and decreases visceral fat mass.

**Key words:** type 2 diabetes; insulin resistance; visceral fa; magnetic resonance imaging; free fatty acids; inhibitors of dipeptidylpeptidase-4 type.

Финансовые затраты на лечение сахарного диабета 2-го типа СД2 и его осложнений в различных странах мира составляют 10–15% от всего бюджета здравоохранения [1]. Современный подход к терапии СД2 подразумевает индивидуальный выбор целей терапии и предполагает учет не только сахарпонижающей эффективности, но и безопасности фармакотерапии с точки зрения развития таких нежелательных явлений,

как прибавка массы тела. Ожирение является важным этиологическим фактором развития СД2 и определяется примерно у 80–90% пациентов [2]. Сочетание СД2 с ожирением значительно ухудшает прогноз и увеличивает стоимость лечения. Установлено, что уменьшение массы тела на 5% у пациентов с ожирением, ассоциируется с улучшением показателя HbA1c на 0,6% и снижением дозы сахарпонижающей терапии [3].

На сегодняшний день жировая ткань рассматривается как один из эндокринных органов, продуцирующих ряд гормонов и биологически активных пептидов, объединенных под общим названием адипоцитокينات, большинство из которых влияют на развитие инсулинорезистентности. Особую роль в отношении

Для корреспонденции:  
Абаева Мадина Шамильевна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии; 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, e-mail: abaevamadina1985@mail.ru.

инсулинорезистентности играет распределение жира. Интраперитонеальная (висцеральная) жировая ткань проявляет большую метаболическую активность, чем подкожная жировая ткань. Низкое содержание инсулиновых рецепторов и высокая плотность рецепторов к катехоламинам (повышение содержания в сальнике  $\beta_3$ - и снижения  $\alpha_2$ -адренорецепторов) [4] на мембране адипоцитов висцерального жира на фоне нарушенного синтеза адипоцитокинов и провоспалительных цитокинов ведет к липолизу с высвобождением большого пула свободных жирных кислот (СЖК) [5]. Прямой дренаж СЖК посредством портальной вены в печень угнетает окисление глюкозы в цикле Рэндла, что в свою очередь влияет на развитие инсулинорезистентности печени. В этих условиях печень синтезирует липопротеины очень низкой плотности, обогащенные триглицеридами. Повышение в крови содержания триглицеридов приводит к гиперлипидемии, которая усугубляет инсулинорезистентность [6]. Длительное влияние повышенных концентраций СЖК в сыворотке крови ведет к компенсаторному пассивному поглощению полярных СЖК путем диффузии с помощью специфичных транспортных белков клеточных мембран пропорционально их содержанию в крови, нарушая активное (рецепторное) поглощение неполярных СЖК, что приводит к резистентности миоцитов и адипоцитов к инсулину [7]. Из этого следует, что развитие инсулинорезистентности определяет не общая масса тела, а масса висцерального жира.

Учитывая роль висцерального жира в патогенезе СД2, определенный интерес представляет влияние сахарпонижающей терапии не только на общую массу тела, но также и на ее локализацию. Так, в исследовании с использованием радионуклидного сканирования было показано, что через 6 мес лечения метформином масса тела снижалась на 4%; масса жировой ткани снижалась на 9%; потеря висцерального жира составила 15%; масса подкожной жировой клетчатки снизилась на 7%; снижения мышечной массы не отмечалось [8].

Однако прогрессирующий характер СД2 не дает возможности длительной компенсации СД2 на фоне монотерапии. Так, в рамках исследования UKPDS было продемонстрировано, что через 3 года после установления диагноза СД2 в комбинированной терапии нуждались 45% пациентов, а через 9 лет – 75% [9].

Препараты сульфаниламочевины, широко применяемые на втором этапе для достижения целевых значений гликемии, обладают хорошей сахарпонижающей активностью и высоким профилем безопасности, однако избыточная стимуляция инсулина для преодоления инсулинорезистентности подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения и инсулинорезистентности [10]. Усиленная секреция инсулина в условиях липотоксичности, истощает  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, что в конечном итоге ведет к их апоптозу и необходимости на следующем этапе использовать заместительную инсулинотерапию.

Относительно недавно появилась группа препаратов, обладающих инкретиновым эффектом, действие которых основано на удлинении продолжительности эффекта ГПП-1. Одним из представителей этой группы является вилдаглиптин. Его действие основано на обратимом ингибировании фермента дипептидилпеп-

тидазы-4 (ДПП-4), что увеличивает продолжительность полужизни ГПП-1 и его эффекты.

ГПП-1 вырабатывается L-клетками тонкого кишечника в ответ на прием внутрь глюкозы (пищи), обеспечивает глюкозозависимый выброс инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, который превосходит выброс инсулина, стимулированный введением эквивалентного количества глюкозы парентерально. Это явление получило название «инкретинового эффекта» и впервые было описано в 1960 г. [11].

Ингибиторы ДПП-4 в исследованиях демонстрируют нейтральность в отношении массы тела. Снижение массы тела в части случаев может обуславливать умеренное повышение уровня активной формы ГПП-1. Кроме того, у пациентов с СД2 статистически значимо снижается тощаковый уровень грелина, вырабатываемого главным образом эндокринными клетками желудка и принимающего участие в регуляции пищевого поведения и кишечной моторики [12].

Цель исследования – оценить преимущества включения в схему управления СД2 препаратов, обладающих инкретиновым эффектом.

### Материал и методы

В исследование были включены 70 пациентов с СД2, имеющих абдоминальное ожирение. Средний возраст составил  $57,7 \pm 5,5$  года. До включения в исследование как минимум 3 мес они получали монотерапию метформином в дозе более 1500 мг/сут, и не достигли целевых значений гликемии. Степень компенсации углеводного обмена определялась по уровню глюкозы крови натощак и уровню гликированного гемоглобина; выраженность инсулинорезистентности определялась с помощью индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{гликемия натощак} \cdot \text{ИРИ}}{22,5} \quad (\text{№ } 1 - 2,77).$$

Для оценки метаболической активности жировой ткани определяли уровень СЖК. Для выявления степени ожирения использовался индекс массы тела:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2}.$$

Абдоминальное ожирение определялось с помощью отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Свидетельством накопления жировой ткани в абдоминальной области служил коэффициент ОТ/ОБ у мужчин  $> 1,0$ , у женщин  $> 0,85$  [13]. Определение характера распределения жировой ткани в абдоминальной области проводилось с помощью магнитно-резонансной томографии на базе отделения МРТ ГУ «Эндокринологический научный центр» РАМН. Использовался аппарат Magnetom Impact (Siemens, Германия) с напряженностью поля 1,0 Тл. Метод предложен К. Van der Kooy и J.C. Seidell (1993). Исследование проводилось утром натощак. Пациенты находились в положении лежа на спине. Полученные изображения в аксиальной проекции на уровне I, II, III, IV, V поясничных позвонков ( $L_1, L_{II}, L_{III}, L_{IV}, L_V$ ) обрабатывались с помощью программных средств системы Numaris 3.0. На каждом срезе определялась площадь подкожного и висцерального жира. При площади висцерального

жира на уровне IV поясничного позвонка 130 см<sup>2</sup> и более пациентов относили к висцеральному типу ожирения. Следующим этапом пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Основную группу составили 40 пациентов, группу сравнения – 30 пациентов. С целью компенсации углеводного обмена пациентам основной группы к терапии был добавлен вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут, а пациентам группы сравнения – глибенкламид в дозе от 3,5 до 7,5 мг/сут. Повторный контроль антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований проводился через 6 мес от начала комбинированной терапии. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий применялись методы описательной статистики, сравнение двух связанных групп до и после проводилось с помощью непараметрического метода критерия Вилкоксона. Для оценки различий между параметрами несвязанных групп использовался U-критерий Манна–Уитни. Все пациенты подписывали информированное согласие. Субъективный статус (жалобы, результаты первичного осмотра) оценивали с помощью специально подготовленного опросника.

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование, исходно уровень глюкозы и гликированного гемоглобина превышал целевые показатели. Среднее значение НОМА-IR также являлось косвенным показателем периферической инсулинорезистентности. Уровень СЖК при первичном исследовании у всех пациентов находился в пределах референтных значений. Статистически значимых различий между группами не отмечалось. Результаты первичного клинико-лабораторного исследования представлены в табл. 1.

Все пациенты имели избыточную массу тела (индекс массы тела от 25 до 29,9) или ожирение I степени (индекс массы тела 30–34,9). Средняя масса тела в основной группе составила 91,5±13,3 кг, в группе сравнения – 91,9±12,3 кг. Средний индекс массы тела в основной группе составил 31,69±2,72 кг/м<sup>2</sup>, в группе сравнения – 32,2±2,85 кг/м<sup>2</sup>. Характер распределения массы тела соответствовал абдоминальному типу независимо от половой принадлежности. Исходно у всех (100%) пациентов было выявлено абдоминальное ожирение. Отношение окружности талии к окружности бедер у женщин в среднем составило 0,87±0,04 (норма не более 0,85), у мужчин – 1,04±0,06 (норма

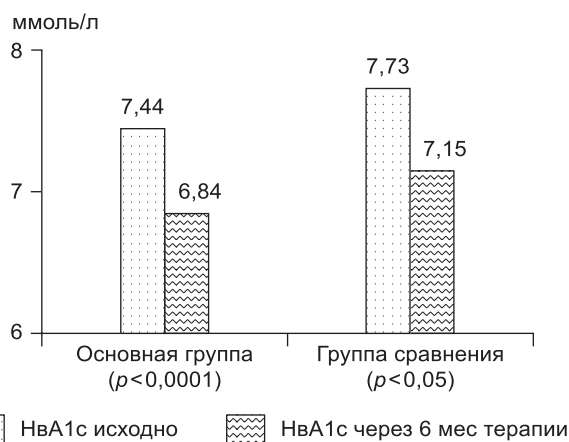


Рис. 1. Динамика HbA1c в основной группе и группе сравнения.

не более 0,9). Проведенная магнитно-резонансная томография подтвердила наличие висцерального типа распределения абдоминального жира в обеих группах как у мужчин, так и у женщин. Площадь висцерального жира на уровне IV поясничного позвонка превышала 130 см<sup>2</sup> у всех пациентов.

Через 6 мес комбинированной терапии отмечалось существенное улучшение показателей углеводного обмена в обеих группах. Гликированный гемоглобин снизился в среднем на 0,6% в обеих группах. Снижение уровня гликемии натощак достоверно различалось между группами (p < 0,05). В основной группе глюкоза натощак в среднем снизилась на 1,0 ммоль/л, (p < 0,0001), в группе сравнения – на 0,5 ммоль/л (p < 0,001) (рис. 1).

За период наблюдения в группе сравнения подтвержденные гипогликемические эпизоды были зарегистрированы однократно у 5 пациентов, дважды у 1 пациента, в основной группе не отмечались. Все эпизоды носили легкий симптоматический характер и не требовали коррекции терапии. Полученные результаты согласуются с данными клинических исследований, в которых у пациентов с неудовлетворительным контролем СД2 на фоне применения метформина добавление вилдаглиптина обеспечивало достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (до 1,1%) при минимальном риске гипогликемии [14] в отличие от препаратов группы сульфанилмочевины, при назначении которых риск гипогликемии возрастает.

В основной группе также получены статистически значимые различия между показателями и НОМА-IR, что косвенно свидетельствует об уменьшении степени инсулинорезистентности (рис. 2,3).

На фоне проводимой терапии в данном исследовании получены статистически значимые различия между показателями массы тела в основной группе, которая снизилась в среднем на 2,4 кг (p < 0,009). В группе сравнения масса тела статистически значимо не изменилась. Это согласуется с результатами проводимых оригинальных исследований, в которых комбинированная терапия метформином и вилдаглиптином была нейтральна в отношении массы тела либо способствовала ее снижению, тогда как комбинация метформина с производными сульфанилмочевины чаще демонстрировала прибавку массы тела (рис. 4) [15].

Таблица 1

#### Показатели первичного клинико-лабораторного исследования

Показатель	Норма	Основная группа	Группа сравнения	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,8–6,1	7,8±1,74	7,7±1,42	> 0,05
HbA1c, %	до 7	7,4 ±0,92	7,7±0,95	> 0,05
Иммунореактивный инсулин, мк Ед/мл	2,6–24,9	24,7 ±36,33	19,4±28,7	> 0,05
НОМА-IR	< 2,77	9,53±15,8	7,62±10,2	> 0,05
СЖК, мг-экв/л	0,1–0,9	0,43±0,2	0,44±0,3	> 0,05

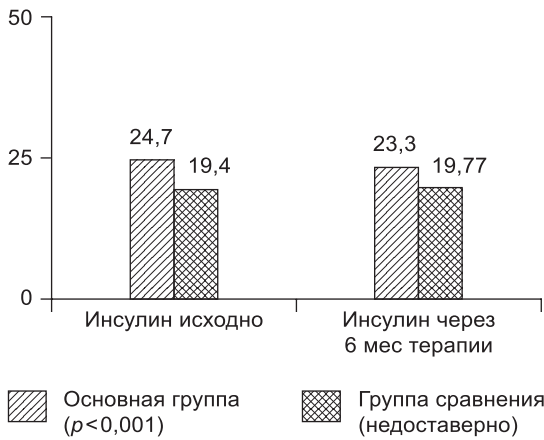


Рис. 2. Динамика иммунореактивного инсулина.

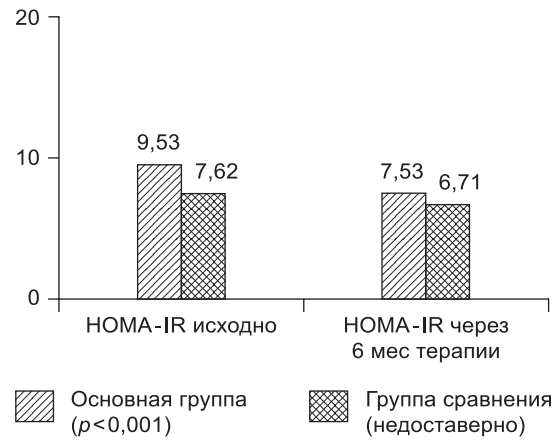


Рис. 3. Динамика HOMA-IR.

Средние величины площади висцерального и подкожного жира на уровне поясничных позвонков в основной группе до назначения вилдаглиптина и через 6 мес терапии представлены в табл. 2.

В исследовании спустя 6 мес от начала комбинированной терапии в основной группе мы получили статистически значимое уменьшение площади висцерального жира на уровне пяти поясничных позвонков.

Из этого следует, что снижение общей массы тела на фоне проводимой терапии метформинном и вилдаглиптином, вероятно, в большей степени происходит за счет объема висцерального, чем подкожного жира.

В группе сравнения на фоне проводимой терапии в рамках исследования не получили статистически значимых различий между массой тела и площадью подкожного жира в абдоминальной области.

Причина уменьшения инсулинорезистентности на фоне проводимой терапии может быть обусловлена достижением компенсации углеводного обмена и снижением глюкозотоксичности. Однако, учитывая отсутствие достоверного изменения индекса HOMA-IR в группе сравнения в отличие от основной группы, можно предположить, что большую роль в уменьшении периферической инсулинорезистентности играет уменьшение массы тела, а именно уменьшение площади висцеральной жировой ткани, подтвержденное магнитно-резонансной томографией.

В рамках исследования не было получено отклонений от нормы содержания общего количества СЖК и достоверной динамики. Возможно, чтобы отразить полную картину метаболических нарушений, необходимо проведение спектрального анализа, в частности с определением уровня пальмитиновой кислоты.

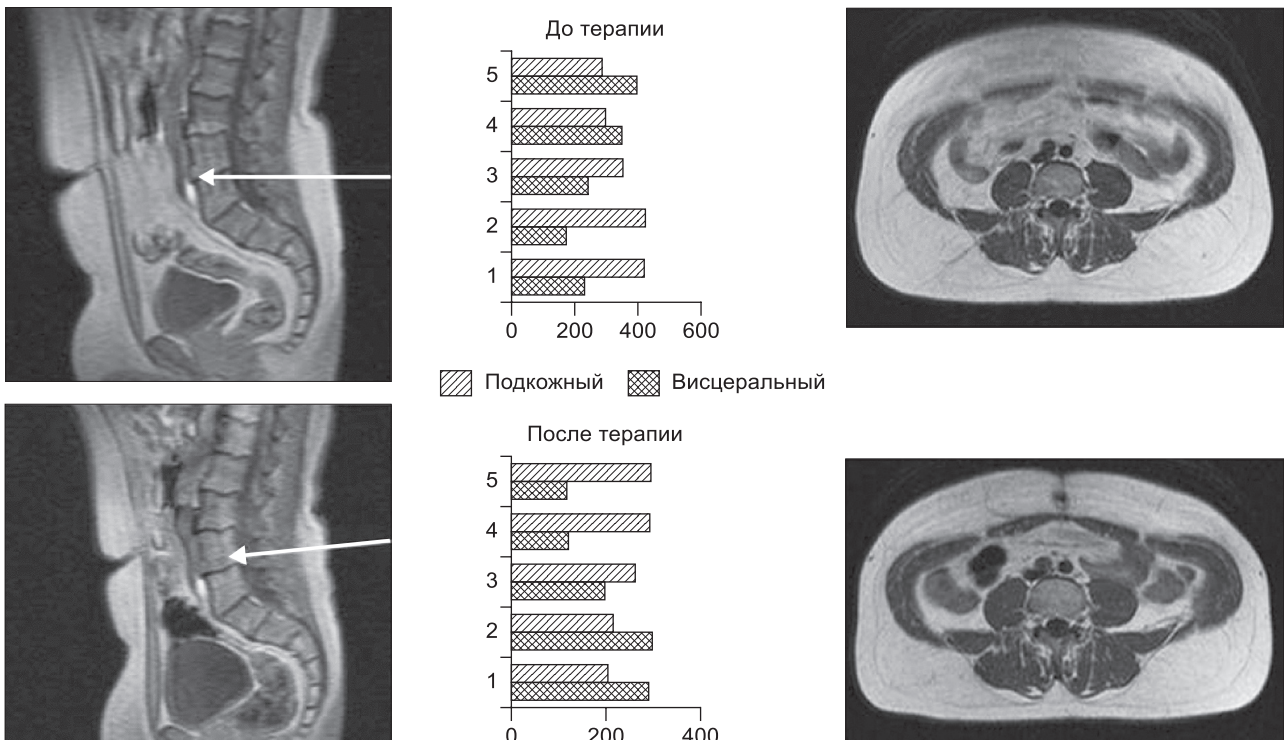


Рис. 4. Площадь висцерального и подкожного жира у пациентов основной группы исходно и через 6 мес терапии метформинном и вилдаглиптином.

Таблица 2

## Динамика распределения жировой массы в абдоминальной области на фоне терапии метформином и вилдаглиптином

Показатель	Исходно	Через 6 мес	p
Масса тела, кг	91,5±13,03	89,08±11,52	0,009
Висцеральный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>I</sub>	374,6±94,01	376,16±78,29	0,0157
Висцеральный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>II</sub>	357,42±79,19	353,48±74,07	0,0009
Висцеральный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>III</sub>	334,69±81,7	313,61±82,94	0,0098
Висцеральный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>IV</sub>	308,61±81,25	261,54±91,4	0,0003
Висцеральный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>V</sub>	251,84±67,8	227,63±70,34	0,0157
Подкожный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>I</sub>	309,36±104,9	288,19±100,31	Недостов- верно
Подкожный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>2</sub>	298,66±104,0	282,85±100,61	0,0329
Подкожный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>III</sub>	324,14±94,18	313,03±93,39	0,0167
Подкожный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>IV</sub>	389,02±122,3	377,85±120,19	0,0131
Подкожный жир, см <sup>2</sup> , срез L <sub>V</sub>	423,32±130,7	415,35±119,79	Недостов- верно

## Заключение

От выбора сахаропонижающей терапии у больных СД2 зависят прогноз заболевания и скорость развития осложнений, приводящих к ранней инвалидизации. Комбинированная терапия метформином и вилдаглиптином является оптимальной в отношении компенсации сахарного диабета, так как помимо хорошего гипогликемического эффекта оказывает положительное влияние на массу тела. Еще более значимым фактом является влияние терапии на снижение массы висцерального жира и уменьшение периферической инсулинорезистентности. Таким образом, назначение препаратов, обладающих инкретиновым эффектом, пациентам с СД2 и избыточной массой тела способствует замедлению процесса прогрессирования заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Ройтман А.П., Селиванова А.В. Современные возможности лечения ожирения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13(6): 361–7.
2. Diabetologie in Klinik und Praxis Hrsg. Von H. Mehnert. Stuttgart; New York, 1999.
3. Ratner R.E., Maggs D., Nielsen L.L., Stonehouse A.H., Poon T., Zhang B. et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Obes. Metab.* 2006; 8(4): 419–28.
4. Lonnqvist F., Thome A., Nilsell K., Arner P. et al. A pathogenic role of visceral fat beta 3-adrenoceptors in obesity. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (3): 1109–16.
5. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55: 38–43.
6. Терещенко И. В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения. *Клиническая медицина*. 2002; 7: 9–14.
7. Титов В.Н., Осипов С.Г. *Атеросклероз. Роль эндокринного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот*. М.; 2003.
8. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty two-week efficacy and safety of vildagliptinvs.glimepiride in patients with type 2 diabetes mel-

- litus inadequately controlled on metformin. *Diabet. Obes. Metab.* 2009; 11: 157–66.
9. Анциферов М.Б., Зилев А.В. Перспективы применения ингибиторов DPP-4 при сахарном диабете 2: инициация и продолжение терапии. *Фарматека*. 2010; 16: 10–4.
10. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U., Drzewoski J., Kempler P. et al. GUIDEstudy: double-blind comparison of once-dailyglimepirideMR and glimepiride in type2diabeticpatients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34(8): 535–42.
11. Kappe C., Patrone C., Holst J.J., Zhang Q., Sjöholm A. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells. *J. Gastroenterol.* 2013.
12. Nauck M.A. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am. J. Med.* 2011; 124: 3–18.
13. Ross R., Fortier L., Hudson R. Specific association between inner and subcutaneous fat distribution, insulin and blood sugar levels in obese women. *Treat. Diabet.* 1996, 19: 1404–11.
14. Ahrén B., Gomis R., Standl E., Mills D., Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabet. Care*. 2004; 27(12): 2874–80.
15. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabet. Care*. 2007; 30(4): 890–5.

Поступила 24.12.13

## REFERENCES

1. Aметов А.С., Демидова Т.Ю., Ройтман А.П., Селиванова А.В. New opportunities for the treatment of obesity in patients with diabetes type 2. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 13(6): 361–7. (in Russian)
2. Diabetologie in Klinik und Praxis Hrsg. Von H. Mehnert. Stuttgart; New York, 1999.
3. Ratner R.E., Maggs D., Nielsen L.L., Stonehouse A.H., Poon T., Zhang B. et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Obes. Metab.* 2006; 8(4): 419–28.
4. Lonnqvist F., Thome A., Nilsell K., Arner P. et al. A pathogenic role of visceral fat beta 3-adrenoceptors in obesity. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (3): 1109–16.
5. Shvarts B. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problemy endokrinologii*. 2009, 55: 38–43. (in Russian)
6. Tereshchenko I. Endocrine function of adipose tissue. Problems of obesity treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2002; 7: 9–14. (in Russian)
7. Titov V.N., Osipov S.G. *Atherosclerosis. The role of endocrine inflammation, acute phase proteins and fatty acids.* [Ateroskleroz. Rol' endokrinnogo vospaleniya, belkov острой фазы i zhirnykh kislot]. Moscow: 2003. (in Russian)
8. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty two-week efficacy and safety of vildagliptinvs.glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabet. Obes. Metab.* 2009; 11: 157–66.
9. Antsiferov M.B., Zilov A.V. Prospects for inhibitors of DPP-4 2 diabetes: the initiation and continuation of therapy. *Farmateka*. 2010; 16: 10–4. (in Russian)
10. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U., Drzewoski J., Kempler P. et al. GUIDEstudy: double-blind comparison of once-dailyglimepirideMR and glimepiride in type2diabeticpatients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34(8): 535–42.
11. Kappe C., Patrone C., Holst J.J., Zhang Q., Sjöholm A. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells. *J. Gastroenterol.* 2013.
12. Nauck M.A. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am. J. Med.* 2011; 124: 3–18.
13. Ross R., Fortier L., Hudson R. Specific association between inner and subcutaneous fat distribution, insulin and blood sugar levels in obese women. *Treat. Diabet.* 1996, 19: 1404–11.
14. Ahrén B., Gomis R., Standl E., Mills D., Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabet. Care*. 2004; 27(12): 2874–80.
15. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabet. Care*. 2007; 30(4): 890–5.

Received 24.12.13