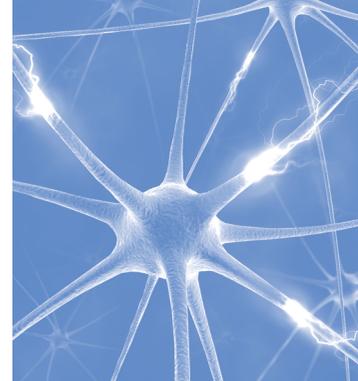


Возможность заблокировать «метаболическую память» у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам



Мановицкая А.В.¹,
Дуброва Т.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, Российская Федерация

Прогрессирование патологического процесса нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)/нарушенной гликемии натощак длится многие годы. Тем не менее при определенных условиях пациенты с диагнозом НТГ перейдут в разряд пациентов с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа». Есть ли у врачей механизмы, позволяющие заблокировать «метаболическую память» организма в условиях реальной клинической практики и отодвинуть прогрессирование инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений? Именно под таким углом оценивали влияние комбинации метформина в дозе 1700 мг и таурина в дозе 1000 мг на уровень инсулинорезистентности у 50 пациентов с впервые выявленным диагнозом НТГ при непрерывном приеме препаратов в течение 18 мес. Оценку проводили с помощью коэффициента отношения уровня инсулина на 120-й минуте к уровню инсулина на 0-й минуте (коэффициент K_1), полученные данные показали высокий уровень его информативности (как индикатора НТГ). Дальнейший анализ выявил, что при повышении уровня инсулина на 120-й минуте до 4 раз происходило восстановление углеводного обмена в 100% случаев для исследуемой совокупности пациентов, а диагноз НТГ был снят. При повышении K_1 в 4–7,5 раза восстановление углеводного обмена зарегистрировано в 61,1% случаев. При повышении уровня K_1 в ≥ 7 диагноз НТГ сохранялся в 71,4% случаев. Таким образом, комбинация метформина в дозе 1700 мг и таурина в дозе 1000 мг при изменении образа жизни и увеличении физической нагрузки дает возможность пациентам с НТГ заблокировать «метаболическую память» организма. Рассмотренный в работе коэффициент K_1 обладает высокой прогностической способностью, что позволяет облегчить врачу выработку терапевтических стратегий по снижению риска сахарного диабета 2-го типа на поликлиническом приеме.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Мановицкая А.В., Дуброва Т.А. Возможность заблокировать «метаболическую память» у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1. С. 17–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-17-23>

Статья поступила в редакцию 20.12.2021. Принята в печать 21.02.2022.

Ключевые слова:

нарушение толерантности к глюкозе; метформин; таурин; «метаболическая память»; инсулинорезистентность; коэффициент K_1

The ability to block “metabolic memory” in patients with impaired glucose tolerance

Manovitskaya A.V.¹,
Dubrova T.A.²

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, 115522, Moscow, Russian Federation

² Higher School of Economics, 101000, Moscow, Russian Federation

The progression of the pathological process of impaired glucose tolerance/or impaired fasting glycemia lasts for many years. However, patients with impaired glucose tolerance (IGT) will move to the category of patients with type 2 diabetes mellitus in certain circumstances. Do doctors have

mechanisms that helps to block the “metabolic memory” of the body in real clinical practice and delay the progression of insulin resistance, endothelial dysfunction and vascular complications? The effect of a combination of metformin at a dose of 1700 mg and taurine at a dose of 1000 mg on the level of insulin resistance was evaluated from this angle in 50 patients with new-onset IGT with continuous administration of treatment for 18 months. The assessment was carried out using the coefficient of the ratio of the insulin level at the 120th minute to the level of insulin at the 0th minute (coefficient K_1), the data obtained showed a high level of its information value (as an indicator of IGT). Further analysis revealed that with an increase in the insulin level at the 120th minute up to 4 times, glucose metabolism was restored in 100% of cases, and the diagnosis of IGT was withdrawn. With an increase in K_1 from 4 to 7.5 times, restoration of glucose metabolism was observed in 61.1% of cases. With an increase in the K_1 level by 7.5 times or more, the diagnosis of IGT remained in 71.4% of cases.

Thus, the combination of metformin at a dose of 1700 mg and taurine at a dose of 1000 mg with a change in lifestyle and an increase in exercise allows patients with impaired glucose tolerance to block “metabolic memory”. The K_1 coefficient discussed in this study has a high predictive ability, which makes it possible to facilitate the doctor to develop therapeutic strategies to reduce the risk of type 2 diabetes mellitus at a outpatient care.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Manovitskaya A.V., Dubrova T.A. The ability to block «metabolic memory» in patients with impaired glucose tolerance. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (1): 17–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-17-23> (in Russian)

Received 20.12.2021. **Accepted** 21.02.2022.

Keywords: impaired glucose tolerance; metformin; taurine; “metabolic memory”; insulin resistance; coefficient of K_1

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), на 2019 г. в мире насчитывалось 374 млн человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). По прогнозам, это число возрастет до 454 млн к 2030 г. и до 548 млн к 2045 г. [1]. По результатам исследования NATION, в Российской Федерации распространенность предиабета достигает 19,3%, что составляет ~20 млн человек [2]. Прогрессирование патологического процесса НТГ/нарушенной гликемии натощак длится многие годы. Тем не менее по мере нарастания инсулинорезистентности на фоне формирования инсулинопении и ухудшения эндогенной продукции инсулина пациенты с диагнозом НТГ перейдут в разряд пациентов с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (СД2). Есть ли «точка возврата» у этих пациентов? Можно ли заблокировать «метаболическую память» организма в условиях реальной клинической практики и отодвинуть прогрессирование инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений?

Большинство профессиональных ассоциаций, включая Российскую ассоциацию эндокринологов, рекомендуют метформин в качестве медикаментозного лечения предиабета и профилактики СД2 [3]. Согласно результатам исследования «Программа профилактики диабета» (Diabetes Prevention Program, DPP), прием метформина в течение 3 лет снижал риск развития СД2 на 31% [4]. Авторы отмечают, что метформин оказывает воздействие на клеточный энергетический метаболизм, подобное эффекту от физических упражнений, опосредованное через аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу. Активация метформином аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (регулятора митохондриальной энергетике) приводит к подавлению синтеза глюкозы, липидов,

белков и клеточному росту, при этом стимулируется окисление глюкозы и жирных кислот [5]. Метформин также воздействует на инсулинорезистентность, нормализуя активность тирозинкиназы инсулинового рецептора [6].

Влияние таурина на уровень гликемии предположительно связано с несколькими механизмами: 1) защитой митохондрий и эндоплазматического ретикулума β -клеток поджелудочной железы от структурного повреждения, ассоциированного с окислительным стрессом; 2) улучшением секреции инсулина (путем повышения экспрессии генов, участвующих в стимуляции секреции инсулина, и/или путем ингибирования чувствительного к аденозинтрифосфату калиевого канала); 3) улучшением чувствительности к глюкозе при непосредственном взаимодействии с рецептором инсулина и/или моделированием процессов фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1, IRS-2, протеинкиназ Akt и JNK-1 в периферических тканях [7] и вызванного гипергликемией [8]. Результаты исследований [9–12] демонстрируют, что таурин ослабляет индуцированный гипергликемией апоптоз клеток эндотелия, что предполагает возможность положительного эффекта таурина в предотвращении микроангиопатии, связанной с сахарным диабетом.

Вышеперечисленные свойства метформина и таурина послужили обоснованием для данного исследования и назначения комбинации метформина и таурина (Дибикор) пациентам с НТГ.

Цель исследования – оценить влияние комбинации метформина в дозе 1700 мг и таурина в дозе 1000 мг на уровень инсулинорезистентности у пациентов с впервые выявленным диагнозом НТГ при непрерывном приеме препаратов в течение 18 мес, выработать терапевтические стратегии с помощью коэффициента отношения уровня инсулина на 120-й минуте к уровню инсулина на 0-й минуте (коэффициент K_1).

Материал и методы

В ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России проведено одноцентровое преэкспериментальное динамическое описательное исследование [13]. Всем пациентам с жалобами на избыточную массу тела, прибавку массы тела выполнили расширенный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с 75 г безводной глюкозы с определением уровня глюкозы и инсулина на 0-й и 120-минутной точке. Диагноз НТГ был установлен 50 пациентам (из них 37 женщин и 13 мужчин), которые обратились с такими жалобами впервые. Всем больным назначили терапию метформин в дозе 1700 мг/сут, таурином в дозе 1000 мг с подробным объяснением необходимости соблюдения принципов гипогликемической диеты (в том числе и исключение алкогольных напитков) и расширения физической нагрузки (от 5000 до 10000 шагов ежедневно). Через 18 мес наблюдения провели контрольный расширенный ГТТ с 75 г глюкозы. По результатам ГТТ с 75 г глюкозы рассчитали коэффициент K_0 (отношение уровня инсулина на 120-й минуте к уровню инсулина на 0-й минуте), а также определили коэффициент K_1 по данным контрольного ГТТ с 75 г глюкозы через 18 мес.

Всем пациентам измеряли окружность талии при включении в исследование и через 18 мес. Провели расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Адольфа Кетле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m – это масса тела (кг), h – рост (м), и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле:

HOMA-IR = инсулин натощак (мкЕД/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5.

Отсутствие инсулинорезистентности констатировали при получении значения <2,7. Уровни глюкозы и инсулина определяли посредством ферментативного гексокиназного и иммунохемилюминесцентного методов на автоматизированной модульной платформе «Roche Cobas 8000» с биохимическим модулем с702 (Roche Diagnostics, Швейцария). Обработку данных осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics. В ходе статистического анализа рассчитаны дескриптивные статистики, применен аппарат таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, коэффициент V Крамера). Оценку значимости различий клинических показателей пациентов при первичном и контрольном обследовании выполняли с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Все 50 пациентов хорошо переносили назначенную терапию, случаев досрочного прекращения приема метформина в дозе 1700 мг и таурина в дозе 1000 мг не было. Возраст пациентов варьировал от 29 до 70 лет (медиана составила 54,5 года, 95% доверительный интервал для среднего 49,8–55,15 года).

Данные многих клинических исследований показали, что окружность талии служит мощным предиктором метаболических нарушений и их неблагоприятных исходов: для мужчин – от 94 см, для женщин – от 80 см [14]. В ходе анализа данных с помощью критерия Вилкоксона через 18 мес выявлены статисти-

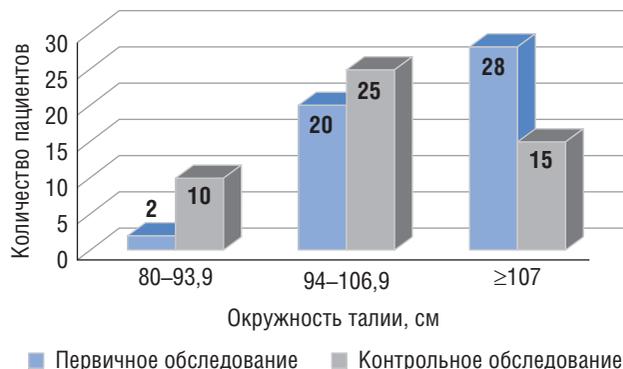


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от окружности талии при первичном и контрольном обследовании (через 18 мес)

чески значимые изменения таких показателей, как окружность талии и ИМТ ($p < 0,05$). При первичном обследовании у более половины пациентов (56%) значения окружности талии были отнесены к диапазону 107 см и выше. Для 13 мужчин, вошедших в исследуемую совокупность пациентов, минимальный размер окружности талии составил 100 см, максимальный – 133 см, для женщин минимальный размер – 86 см, максимальный – 135 см. При контрольном обследовании окружность талии у 50% пациентов соответствовала области более низких значений: от 94 до 107 см, а удельный вес пациентов, отнесенных к первому интервалу с самыми низкими значениями показателя, увеличился до 20% (с 4% для первичного обследования) (рис. 1).

У 36% пациентов зафиксировано уменьшение окружности талии до 10% (при этом свыше 5%), а у 26 и 6% пациентов соответственно до 15% и >15% (см. таблицу). Лишь для 6% пациентов не было выявлено уменьшения окружности талии в исследуемый период.

У 76% обследуемых выявлено ожирение разной степени выраженности, в 18% случаев – избыточная масса тела и только у 6% – нормальная масса тела, ИМТ у этих 3 пациентов был в пределах 24,5 кг/м².

Через 18 мес лечения метформин в дозе 1700 мг и таурином в дозе 1000 мг, а также соблюдения правил рационального питания и дозированной физической нагрузки количество пациентов с ожирением уменьшилось с 76 до 48%, с избыточной массой тела – выросло с 18 до 40%, нормальной массы тела достигли 12% пациентов (рис. 2).

Изменение окружности талии у пациентов при контрольном обследовании по сравнению с первичным обследованием

Изменение окружности талии у пациентов через 18 мес	Количество пациентов, n (%)
Снижение:	
– до 5%	13 (26)
– свыше 5 до 10%	18 (36)
– свыше 10 до 15%	13 (26)
– свыше 15%	3 (6)
Не произошло снижения	3 (6)
Всего	50 (100)

По результатам ГТТ с 75 г глюкозы у всех 50 пациентов определено нарушение толерантности к глюкозе. Инсулино-резистентность, рассчитанная по индексу НОМА, выявлена только у 28 человек, в то время как у 22 человек индекс НОМА составил $<2,7$ (медиана 3,27). Таким образом, несмотря на отсутствие критериев инсулинорезистентности по индексу НОМА, нарушение со стороны углеводного обмена у этих пациентов было подтверждено ГТТ.

По данным контрольного теста, проведенного у 22 человек, имевших при первичном обследовании нормальный индекс НОМА, у 5 пациентов сохранился диагноз НТГ, а у одной пациентки выявлен СД2. Из 28 пациентов с индексом НОМА $>2,7$ у 10 сохранился диагноз НТГ, а у одной пациентки выявлен СД2. В целом через 18 мес лечения у 28 пациентов индекс НОМА был меньше 2,7, тем не менее из них у 8 пациентов сохранился диагноз НТГ, у 22 пациентов индекс НОМА составил $>2,7$, но у 13 пациентов диагноз НТГ был снят и только у 9 человек сохранен (рис. 3).

Таким образом, через 18 мес восстановление углеводного обмена произошло у 66% пациентов, у 30% пациентов сохранился диагноз НТГ, а в 4% случаев установлен диагноз СД2. При обследовании всем пациентам был рассчитан коэффициент K_0 . Согласно полученным данным, повышение уровня инсулина на 120-й минуте до 4 раз зарегистрировано у 9 пациентов, в 4–7,5 раза – у 20 человек, а в 7,5 раза и более – в 21 случае. В ходе анализа данных подтвердилось, что коэффициент K_0 при первичном расчете неинформативен, так как это были нативные пациенты с впервые выявленным нарушением углеводного обмена и еще не получавшие лечение.

Анализ коэффициента K_1 показал высокий уровень его информативности как индикатора НТГ. Значения этого коэффициента были определены по данным контрольного ГТТ с 75 г глюкозы через 18 мес лечения, при этом медианные значения уровня инсулина на 120-й и на 0-й минуте для анализируемой совокупности пациентов составили соответственно 58,2 и 10,8 мкЕД/мл. В зависимости от величины K_1 были определены 3 группы пациентов: в 1-ю попали 18 пациентов, для которых значения коэффициента $K_1 <4$, во 2-ю группу – 18 пациентов с K_1 от 4 до 7,5, к 3-й отнесены 14 пациентов со значением $K_1 \geq 7,5$. Дальнейший анализ показал, что при повышении уровня инсулина на 120-й минуте до 4 раз происходило восстановление углеводного обмена, диагноз НТГ снимали, это было обнаружено у всех 18 пациентов 1-й группы. При повышении K_1 в 4–7,5 раза восстановление углеводного обмена зарегистрировано в 61,1% случаев, только в 38,9% случаев у пациентов 2-й группы сохранялось НТГ. При повышении уровня K_1 в 7,5 раза и более диагноз НТГ сохранялся в 71,4% случаев, нормализация углеводного обмена по данным ГТТ произошла только у 4 (28,6%) человек (рис. 4 и 5).

Наличие статистически значимой взаимосвязи категориальных переменных, отражающих значения коэффициента K_1 и принадлежность пациентов к группе с диагнозом НТГ и без него, при контрольном обследовании было подтверждено с помощью применения таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона. Наблюдаемое значение $\chi^2=18,2$ при $p=0,0001$ позволило отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии статистической взаимосвязи исследуемых переменных. Далее



Рис. 2. Распределение пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе по индексу массы тела при первичном и контрольном обследовании (через 18 мес)

оценили силу выявленной взаимосвязи с помощью критерия V Крамера: $V=0,603$, что, согласно рекомендациям, представленным в [15], соответствует сильной взаимосвязи. Это подтверждает прогностическую способность полученного коэффициента K_1 .

В соответствии с полученными данными через 18 мес лечения у 66% пациентов углеводный обмен восстановился, у 30% пациентов сохранился диагноз НТГ, а в 4% случаев выявлен СД2. Такой высокий процент нормализации углеводного обмена у пациентов с НТГ, возможно, обусловлен взаимодействием и взаимодополнением метформина и таурина. Полученные результаты свидетельствуют, что у более половины пациентов улучшился прогноз по состоянию углеводного обмена. Хотя метод определения инсулинорезистентности по индексу НОМА широко применяют в клинической практике, по данным литературы, он не рекомендован для рутинного скрининга [16]. Врачу гораздо удобнее спланировать дальнейшую терапевтическую стратегию при подсчете коэффициента K_1 . Этот расчетный показатель доступен каждому эндокринологу. При уровне K_1 от 4 до 7,5, а тем более при уровне коэффициента $>7,5$ необходимо наблюдение за пациентами. Даже несмотря

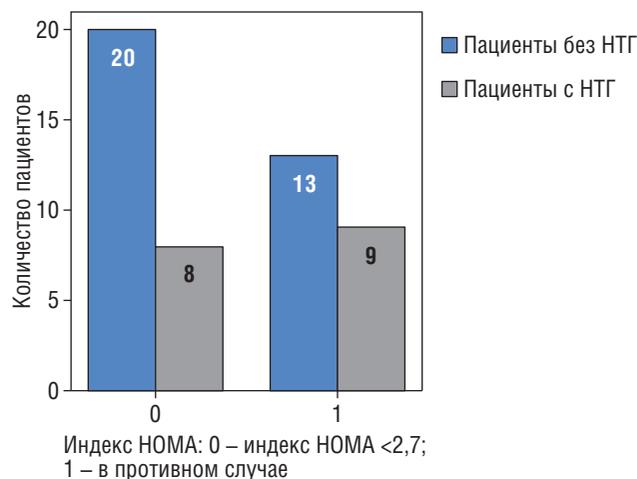
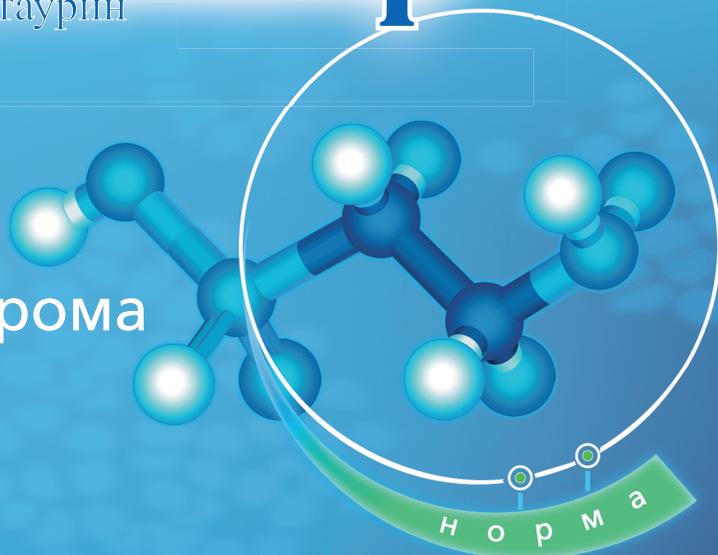


Рис. 3. Распределение пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и без этого диагноза по значениям индекса НОМА через 18 мес
Здесь и на рис. 4, 5: НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

Дибикор®

таурин

Комплексный
подход к лечению
метаболического синдрома



Способствует нормализации показателей
углеводного и липидного обмена^{1, 2, 5}

Снижает выраженность ожирения
и жирового повреждения печени³⁻⁶



Включен в рекомендации РНМОТ и НОГР

- «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», 2021 г.⁷
- «Алкогольная болезнь печени», 2020 г.⁸
- «Лекарственные поражения печени у взрослых», 2020 г.⁹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дибикор®. 2. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15. 3. Стаценко М.Е., Туркина С.В. и соавт. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2019; 21 (12). 4. Стаценко М.Е., Туркина С.В. и соавт. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз, ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2 (1). 5. S. Schaffer et al. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. Biomol ther/ 2018, 26 (3): 225-241. 6. Qi Song, Junxia Guo et al. The beneficial effects of taurine in alleviating fatty liver disease. Journal of Functional Foods. 2021; 77. 7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. 8. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. и соавт. Алкогольная болезнь печени у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 4–28. 9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. и соавт. Лекарственные поражения печени у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 29–54.

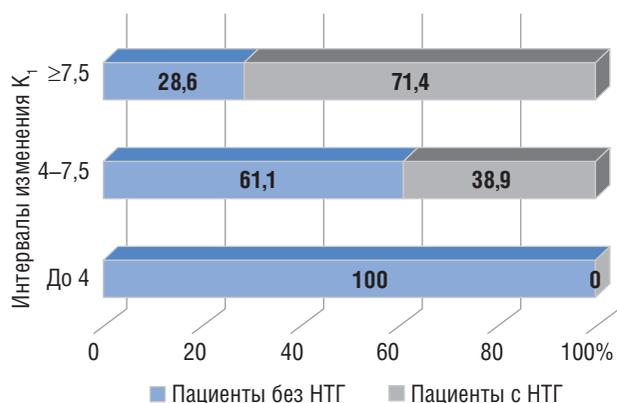


Рис. 4. Распределение пациентов с различными значениями коэффициента K_1 по группам с диагнозом «нарушенная толерантность к глюкозе» и без него через 18 мес, %

на снятый диагноз НТГ, таким пациентам требуется дальнейшее соблюдение гипоуглеводной диеты и продолжение физической нагрузки. Уровень $K_1 < 4$ – это «точка возврата», при которой блокируется «метаболическая память». Таким образом, для определения терапевтической стратегии по снижению риска развития СД2 на поликлиническом приеме можно использовать коэффициент K_1 . Предложенные пороговые значения дают возможность спрогнозировать улучшение углеводного обмена и дают обоснование применению соответствующей стратегии лечения, в частности связанной с использованием комбинации метформина и таурина для снижения риска развития СД2.

Заключение

Выявление больных с ранними нарушениями углеводного обмена и проведение профилактических мероприятий имеют большое медицинское и социальное значение. Комбинация метформина в дозе 1700 мг и таурина в дозе 1000 мг при изменении образа жизни и увеличении физической нагрузки дает возможность пациентам с НТГ не только заблокировать «метаболическую память» своего организма, но и улучшить общее самочувствие.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мановицкая Анжелика Владимировна (Anzhelika V. Manovitskaya) – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог Научно-консультативного отделения ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

E-mail: Manov-angel@mail.ru

Дуброва Татьяна Абрамовна (Tatiana A. Dubrova) – доктор экономических наук, профессор, НИУ ВШЭ, Москва, Российская Федерация

E-mail: doklady@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7778-9922>

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по борьбе с диабетом на основе Диабетического атласа Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го издания, 2019 г. Брюссель : Международная федерация диабета, 2019.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т 19, № 2. С. 104–112. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>

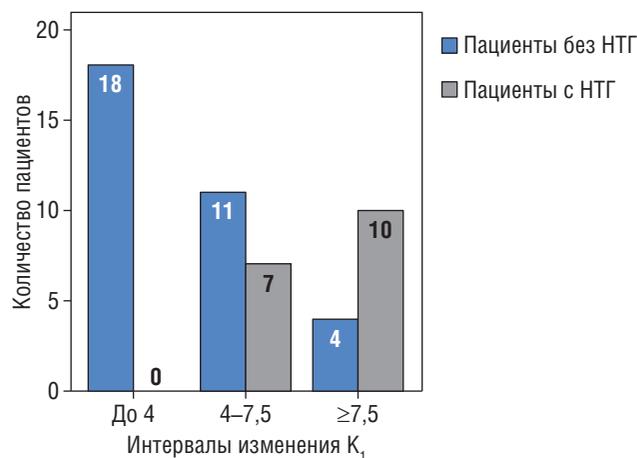


Рис. 5. Столбчатая диаграмма распределения пациентов с диагнозом «нарушенная толерантность к глюкозе» и без него для различных интервалов коэффициента K_1 через 18 мес

Дальнейшее направление исследования предполагает расширение временного интервала наблюдения, продолжение мониторинга состояния пациентов, что позволит осуществить контроль их клинических показателей и оценить устойчивость значений коэффициента K_1 . Представленные результаты (на основе анализируемой совокупности пациентов) указывают на предпочтительность применения предложенного подхода по сравнению с традиционным индексом НОМА для принятия решений в терапевтической практике. Полученные выводы об информативности коэффициента K_1 подтверждаются использованием критерия χ^2 Пирсона и коэффициента V Крамера. Критерий Пирсона позволил с высокой вероятностью отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии статистической взаимосвязи категориальных переменных, отражающих градации коэффициента K_1 и принадлежность пациентов к группе с диагнозом НТГ и без него. Кроме того, на основе дополнительного привлечения коэффициента V Крамера сделан вывод о наличии сильной взаимосвязи этих переменных, согласно использованию граничных значений, принятых в зарубежных и отечественных научных работах [15]. Это подтверждает перспективность данного направления исследования для диагностики и выработки обоснованной врачебной стратегии для пациентов с НТГ.

5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
6. Демидова И.Ю., Горохова Т.В. Механизм действия и клиническое применение метформина (Сиофор): обзор литературы // Фарматека. 2009. № 17. С. 10–14. DOI: <https://pharmateca.ru/archive/article/7645>
7. Imae M., Asano T., Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome // *Amino Acids*. 2014. Vol. 46, N 1. P. 81–88.
8. Walczewska M., Marcinkiewicz J. Taurine chloramine and its potential therapeutic application // *Przegl. Lek.* 2011. Vol. 68, N 6. P. 334–338.
9. Wu Q.D., Wang J.H., Fennessy F., Redmond H.P. et al. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis // *Am.J. Physiol.* 1999. Vol. 277, N 6. P. 1229–1238.
10. Wang J.H., Redmond H.P., Watson R.W., Condron C. et al. The beneficial effect of taurine on the prevention of human endothelial cell death // *Shock*. 1996. Vol. 6, N 5. P. 331–338.
11. Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 87, N 2. P. 91–99.
12. Brons C.C., Spohr H., Storgaard J., Vaag D. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 86. P. 1239–1247.
13. Холматова К.К., Харьков О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении // *Экология человека*. 2016. № 1. С. 57–64.
14. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н., Сизова Е.Е. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция) // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 9, № 1. С. 60–69. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69>
15. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // *Экология человека*. 2008. № 6. С. 58–68.
16. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // *Ожирение и метаболизм*. 2009. № 2. С. 19–23. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313>

REFERENCES

1. Diabetes Guidelines Based on Diabetes Atlas of the International Diabetes Federation (IDF). 9th edition. Brussels; 2019.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (Nation study). *Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]*. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17> (in Russian)
3. Type 2 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines; Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2021. (in Russian)
4. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6): 393–403. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
5. Аметов А.С. Type 2 diabetes. Problems and solutions. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
6. Demidova I. Yu., Gorokhova T.V. Mechanism of action and clinical application of metformin (Siophore): literature review. *Farmateka [Pharmateca]*. 2009; (17): 10–14. (in Russian)
7. Imae M., Asano T., Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids*. 2014; 46 (1): 81–8.
8. Walczewska M., Marcinkiewicz J. Taurine chloramine and its potential therapeutic application. *Przegl Lek.* 2011; 68 (6): 334–8.
9. Wu Q.D., Wang J.H., Fennessy F., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis. *Am J Physiol*. 1999; 277 (6): 1229–38.
10. Wang JH, Redmond HP, Watson RW, Condron C, Bouchier-Hayes D. The beneficial effect of taurine on the prevention of human endothelial cell death. *Shock*. 1996; 6 (5): 331–8.
11. Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009; 87 (2): 91–9.
12. Brons C.C., Spohr H., Storgaard J., Vaag D. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 86: 1239–47.
13. Kholmatoва K.K., Kharkov O.A., Grzhibovsky A.M. Classification of scientific research in healthcare. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2016; (1): 57–64. (in Russian)
14. Аметов А.С., Демидова Т. Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н., Сизова Е.Е. Challenge of modern endocrinology: the search for combination therapy in insulin resistance (lecture). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2020; 9 (1): 60–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69> (in Russian)
15. Grzhibovsky A.M. Analysis of nominal data (independent observations). *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2008; (6): 58–68. (in Russian)
16. Mayorov A. Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*. 2009; 2: 19–23. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313> (in Russian)