

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201810437-42>

ВЛИЯНИЕ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ НА ДИСЛИПИДЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPAR-GAMMA RS1801282

Т.В. Еременко, С.М. Котова, Н.В. Ворохобина, Н.А. Мациевский, И.Ю. Матезиус

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Еременко Т.В., Котова С.М., Ворохобина Н.В., и др. Влияние тиазолидиндионов на дислипидемию у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от полиморфизма гена PPAR-gamma rs1801282 // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 37–42. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810437-42>

Поступила: 17.10.2018

Одобрена: 30.11.2018

Принята: 07.12.2018

♦ **Цель** — оценить влияние тиазолидиндионов на липидный спектр крови у больных с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от носительства полиморфизма rs1801282. **Материалы и методы.** В исследование было включено 109 пациентов с впервые выявленным МС. Всем участникам исследования проводили общеклиническое и лабораторное обследование, включающее в себя определение основных компонентов МС. Наличие полиморфизма гена PPAR-gamma rs1801282 устанавливали методом полимеразной цепной реакции. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты проводили из лейкоцитов крови обследуемых. Пациенты получали немедикаментозную терапию (назначение гипокалорийного рациона питания и расширение физической активности) и медикаментозную, заключающуюся в назначении пиоглитазона в дозе 30 мг в сутки в течение трех месяцев. **Результаты.** На фоне терапии пиоглитазоном было отмечено, что степень снижения триглицеридов более выражена у пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе и полиморфизмом: -1,2 (-1,7; -1,1) против -0,2 (-0,4; 0,0) у пациентов с диким генотипом ($p < 0,001$), а также у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — носителей полиморфного аллеля -1,3 (-1,6; -1,2) против -0,2 (-0,3; 0,0) у пациентов с диким генотипом ($p < 0,001$). **Заключение.** В результате назначения пиоглитазона отмечено улучшение показателей липидного спектра у обследованных пациентов. Максимальная степень снижения уровня триглицеридов наблюдалась у пациентов — носителей полиморфного аллеля rs1801282 в сравнении с диким генотипом.

♦ **Ключевые слова:** метаболический синдром; дислипидемия; сахарный диабет 2-го типа; тиазолидиндионы; полиморфизм rs1801282.

EFFECT OF THIAZOLIDINEDIONES ON DISLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE GENE PPAR-GAMMA RS1801282 POLYMORPHISM

T.V. Eremenko, S.M. Kotova, N.V. Vorokhobina, N.A. Matsievskiy, I.Yu. Matezius

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Eremenko TV, Kotova SM, Vorokhobina NV, et al. Effect of thiazolidinediones on dislipidemia in patients with metabolic syndrome depending on the gene PPAR-gamma rs1801282 polymorphism. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):37-42. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810437-42>

Received: October 17, 2018

Revised: November 30, 2018

Accepted: December 7, 2018

♦ **Background.** To evaluate the effect of thiazolidinediones on lipid spectrum of blood in patients with metabolic syndrome depending on gene polymorphism rs1801282. **Materials and methods.** The study included 109 patients with newly diagnosed metabolic syndrome. All subjects in the study underwent general clinical, laboratory methods, presence of polymorphism rs1801282 of the PPAR-gamma gene was also determined. All patients were recommended to keep a diet, increase physical activity and receiving pioglitazone 30 mg per day for the period of 3 months. **Results.** During therapy with pioglitazone it was noted that the degree of reduction of triglycerides was more pronounced in patients with IGT carrying rs1801282 -1.2 (-1.7; -1.1) versus -0.2 (-0.4; 0.0) in patients with wild genotype ($p < 0.001$) as well as in patients with type 2 diabetes, carries of polymorphic allele -1.3 (-1.6; -1.2) versus -0.2 (-0.3; 0.0) in patients with wild

genotype ($p < 0.001$). **Conclusion.** As a result of administering pioglitazone, an improvement in the lipid spectrum of the examined patients was noted. The maximum degree of reduction of triglycerides was observed in patients carrying *rs1801282* polymorphic allele compared with the wild genotype.

♦ **Keywords:** metabolic syndrome; dyslipidemia; type 2 diabetes; thiazolidinediones polymorphism *rs1801282*.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание ряда факторов, предрасполагающих к развитию сахарного диабета 2-го типа (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность МС остается высокой в большинстве стран мира, составляя около 20–30 % в популяции (1, 2).

Несмотря на огромное количество исследований в области МС, наличие общих патогенетических механизмов между различными компонентами данного состояния, специальные методы лечения МС в настоящее время используются редко. В основном терапия сводится к лечению каждого из компонентов отдельно (3).

Нарушение липидного обмена при МС играет роль самостоятельного, негативного патогенетического фактора, способствующего развитию ранних кардиоваскулярных событий. Также имеются особенности течения дислипидемии у пациентов с МС (4). Отложение висцерального жира способствует появлению инсулинорезистентности в значительно большей степени, чем отложение подкожного жира. Вероятно, это связано с тем, что при активации липолиза висцеральный жир высвобождает значительные количества свободных жирных кислот, которые поступают непосредственно в печень. Повышение уровня свободных жирных кислот приводит к увеличению синтеза триглицеридов и продукции аполипопротеина В, образующего липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) с высоким содержанием триглицеридов (5). В результате изменения липидного метаболизма в печени происходит повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уменьшение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови.

Снижение аполипопротеин В-содержащих липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) является главной целью терапии дислипидемии (6, 7).

Поскольку большинство людей с МС имеют также и гипертриглицеридемию, вопрос о необходимости использования препаратов для снижения уровня триглицеридов широко обсуждается в литературе. Приводит ли комбинация препаратов, снижающих уровень триглицеридов и статинов, к благоприятному эффекту, не

ясно, исследования показывают противоречивые данные (8, 9). Таким образом, можно заключить, что таргетного препарата для коррекции дислипидемии у пациентов с МС в клинической практике в настоящее время нет.

Предметом изучения многих исследователей служит поиск новых молекулярно-генетических детерминант МС. Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом-гамма (PPAR- γ), оказывает влияние на внутриклеточный метаболизм липидов, регулируя экспрессию ключевых генов, вовлеченных в конверсию жирных кислот в ацил-КоА, транспорт жирных кислот в митохондрии, пероксисомальное и митохондриальное окисление жирных кислот (10, 11).

В этой связи представляется актуальным изучение возможного влияния препаратов из группы агонистов рецептора PPAR- γ на такой важнейший компонент метаболического синдрома, как дислипидемия.

Материал и методы исследования

В настоящее исследование включены 109 пациентов с впервые установленным МС согласно объединенным критериям Международной федерации диабета, Национального института сердца, легких и крови, Американской кардиологической ассоциации, Всемирной кардиологической федерации, Международного общества атеросклероза и Международной ассоциации по изучению ожирения от 2009 г. (12). Наличие МС устанавливалось при наличии трех или более критериев из приведенных ниже:

- окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (все обследованные пациенты были европеоидами);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или прием препаратов для коррекции дислипидемии;
- уровень ЛПВП менее 1,3 ммоль/л у женщин и 1,0 ммоль/л у мужчин;
- уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов;
- уровень систолического артериального давления ≥ 130 и/или диастолического артери-

ального давления ≥ 85 мм рт. ст. или прием препаратов для снижения артериального давления.

Набор пациентов проводили в клинике эндокринологии Северо-Западного государственного университета имени И.И. Мечникова. Всем больным выполнено обследование, направленное на сбор жалоб, анамнеза, семейного анамнеза. Общеклиническое обследование включало: определение индекса массы тела, окружности талии, измерение артериального давления, лабораторные методы (определение глюкозы в плазме крови, липидограммы сыворотки крови). Генотипирование проводили для установления полиморфизма гена рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-гамма, *rs1801282*, методом полимеразной цепной реакции с использованием электрофореза с полиакриламидным гелем, выделением геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты в лейкоцитах крови обследованных.

Критериями не включения пациентов в исследование были: непереносимость пиоглитазона, противопоказания для применения пиоглитазона, неспособность выполнять требования протокола и тяжелая сопутствующая патология.

До включения в исследование пациенты не получали медикаментозную гиполлипидемическую терапию.

Всем пациентам была рекомендована немедикаментозная коррекция имеющихся компонентов МС, которая заключалась в увеличении

физической активности и соблюдении гипокалорийного рациона питания. Из медикаментозного лечения все пациенты получали 30 мг пиоглитазона в сутки. Через 12 недель пациентам проводили повторное исследование липидограммы для оценки эффективности лечения.

Статистическую обработку осуществляли с использованием непараметрических методов: для сравнения независимых показателей применяли критерий Манна – Уитни, для сравнения зависимых — критерий Вилкоксона, категориальные данные анализировали при помощи точного двустороннего критерия Фишера ввиду небольшого количества наблюдений. Данные представлены в виде *Me (LQ; HQ)*, где *Me* — это медиана, *LQ* — нижний квартиль, *HQ* — верхний квартиль. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты и их обсуждение

Среди 109 пациентов полиморфизм *rs1801282* был установлен у 14 человек (12,8 %). Все обследованные имели нарушение углеводного обмена по типу сахарного диабета 2-го типа или нарушенной толерантности к глюкозе (табл. 1, 2).

Исходные показатели липидного профиля обследованных пациентов в зависимости от носительства полиморфизма *rs1801282* и типа нарушений углеводного обмена представлены в табл. 3.

Таблица 1 / Table 1

Состояние углеводного обмена у обследованных пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *rs1801282*
The state of carbohydrate metabolism in patients with polymorphism *rs1801282* and wild genotype PPAR γ

Показатели	Пациенты с полиморфизмом <i>rs1801282</i> (<i>n</i> = 14)	Пациенты без полиморфизма <i>rs1801282</i> (<i>n</i> = 95)
Нарушение толерантности к глюкозе, <i>n</i> (%)	9 (64,3 %)	58 (61,1 %)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	5 (35,7 %)	37 (38,9 %)

Таблица 2 / Table 2

Демографическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *rs1801282*
Demographic characteristics of the examined patients depending on the presence of *rs1801282* and wild genotype PPAR γ

Характеристика пациентов	Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе			Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа		
	Носительство <i>rs1801282</i> (<i>n</i> = 9)	Дикий тип PPAR γ (<i>n</i> = 58)	<i>p</i>	Носительство <i>rs1801282</i> (<i>n</i> = 5)	Дикий тип PPAR γ (<i>n</i> = 37)	<i>p</i>
Пол, мужской/женский	5/4	41/17	0,446*	2/3	23/14	0,380*
Возраст, годы	58 (51; 60)	52 (50; 57)	0,279**	59 (55; 63)	53 (51; 57)	0,037**

Примечание. * критерий статистической значимости при использовании точного критерия Фишера; ** критерий статистической значимости при использовании критерия Манна – Уитни.

Таблица 3 / Table 3

Базовые показатели липидного спектра крови у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от носительства полиморфизма *rs1801282*

Baseline lipid profile in patients with IGT and type 2 diabetes depending on the carrier of the polymorphism *rs1801282*

Показатели	Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе			Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа		
	Носительство <i>rs1801282</i> (n = 9)	Дикий тип <i>PPARγ</i> (n = 58)	<i>p</i> *	Носительство <i>rs1801282</i> (n = 5)	Дикий тип <i>PPARγ</i> (n = 37)	<i>p</i> *
Общий холестерин, ммоль/л	7,9 (7,6; 8,3)	6,5 (6,1; 7,1)	<0,001	7,2 (6,8; 8,9)	6,7 (6,3; 6,9)	0,033
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,6)	3,9 (3,5; 4,2)	0,004	4,3 (3,9; 5,3)	4,0 (3,7; 4,3)	0,304
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,6; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)	0,157	0,9 (0,9; 0,9)	0,9 (0,7; 1,1)	0,970
Триглицериды, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,7)	2,1 (1,7; 2,4)	<0,001	4,8 (3,2; 5,2)	2,1 (1,9; 2,3)	<0,001
Отношение холестерина ЛПНП/ЛПВП	6,3 (4,9; 7,2)	4,5 (3,1; 5,2)	0,001	4,8 (4,4; 5,7)	4,7 (3,7; 5,2)	0,404

Примечание. * при сравнении двух групп с использованием критерия Манна – Уитни.

Из представленных данных видно, что исходно уровни холестерина, ЛПНП и триглицеридов были выше среди пациентов с полиморфизмом *rs1801282* в сравнении с носителями дикого генотипа.

Динамика показателей липидного профиля на фоне указанной терапии в зависимости от носительства полиморфного аллеля представлена в табл. 4, 5.

Как видно из табличных данных, терапия имела значительное влияние на липидный спектр крови у всех пациентов — участников

исследования. На фоне лечения пиоглитазоном достигнуто снижение уровней холестерина, триглицеридов и повышение уровней ЛПВП.

Изменения показателей липидного профиля на фоне терапии пиоглитазоном в зависимости от носительства полиморфизма представлены в табл. 6, 7.

Из данных таблицы следует, что максимальная степень снижения уровня триглицеридов отмечена у пациентов, имеющих полиморфный аллель.

Таблица 4 / Table 4

Липидный профиль у больных с полиморфизмом *rs1801282* при нарушенной толерантности к глюкозе и сахарном диабете 2-го типа до лечения и через 12 недель

Lipid profile in patients with IGT and type 2 diabetes before treatment and after 12 weeks in patients with polymorphism *rs1801282*

Показатели	Пациенты с полиморфизмом <i>rs1801282</i> с нарушением толерантности к глюкозе (n = 9)		<i>p</i> *	Пациенты с полиморфизмом <i>rs1801282</i> с сахарным диабетом 2-го типа (n = 5)		<i>p</i> *
	До лечения	Через 12 недель		До лечения	Через 12 недель	
Холестерин общий, ммоль/л	7,9 (7,6; 8,3)	7,2 (6,0; 7,6)	0,008	7,2 (6,8; 8,9)	6,3 (6,3; 7,0)	0,043
ЛПНП, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,6)	4,3 (3,6; 4,8)	0,008	4,3 (3,9; 5,3)	4,0 (3,8; 4,5)	0,080
ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,6; 0,9)	1,1 (0,8; 1,2)	0,008	0,9 (0,9; 0,9)	1,2 (1,2; 1,3)	0,043
Триглицериды, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,7)	2,9 (2,5; 3,7)	0,008	4,8 (3,2; 5,2)	3,2 (2,1; 3,2)	0,043
Отношение ЛПНП/ЛПВП	6,3 (4,9; 7,2)	4,4 (4,0; 6,0)	0,008	4,8 (4,4; 5,7)	3,6 (3,6; 3,9)	0,043

Примечание. * при сравнении показателей с использованием критерия Вилкоксона для связанных показателей.

Таблица 5 / Table 5

Липидный профиль у больных с диким типом *PPAR γ* при нарушении толерантности к глюкозе и сахарном диабете 2-го типа до лечения и через 12 недель

Lipid profile in patients with IGT and type 2 diabetes before treatment and after 12 weeks in patients without polymorphism *rs1801282*

Показатели	Пациенты с диким типом <i>PPARγ</i> с нарушением толерантности к глюкозе (n = 58)		<i>p</i> *	Пациенты с диким типом <i>PPARγ</i> с сахарным диабетом 2-го типа (n = 37)		<i>p</i> *
	До лечения	Через 12 недель		До лечения	Через 12 недель	
Холестерин общий, ммоль/л	6,5 (6,1; 7,1)	5,9 (5,4; 6,5)	<0,001	6,7 (6,3; 6,9)	6,1 (5,5; 6,7)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,2)	3,5 (3,0; 4,1)	<0,001	4,0 (3,7; 4,3)	3,7 (3,1; 4,5)	0,027
ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,8; 1,0)	1,1 (1,0; 1,2)	<0,001	0,9 (0,7; 1,1)	1,1 (0,9; 1,4)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,1 (1,7; 2,4)	1,9 (1,4; 2,3)	<0,001	2,1 (1,9; 2,3)	1,8 (1,6; 2,2)	<0,001
Отношение ЛПНП/ЛПВП	4,6 (3,1; 5,2)	3,3 (2,5; 3,9)	<0,001	4,7 (3,7; 5,2)	3,6 (2,6; 4,2)	<0,001

Примечание. * при сравнении показателей с использованием критерия Вилкоксона для связанных показателей.

Таблица 6 / Table 6

Динамика показателей липидограммы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе на фоне приема пиоглитазона в зависимости генотипа

Dynamics of lipid profile in patients with IGT receiving pioglitazone depending on the genotype

Показатели	Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе		<i>p</i> *
	Носительство <i>rs1801282</i> (n = 9)	Дикий тип <i>PPARγ</i> (n = 58)	
Изменение уровня общего холестерина, ммоль/л	-0,7 (-1,4; -0,4)	-0,6 (-1,0; -0,1)	0,082
Изменение уровня холестерина ЛПНП, ммоль/л	-0,3 (-1,0; -0,3)	-0,4 (-0,7; 0,1)	0,212
Изменение уровня холестерина ЛПВП, ммоль/л	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,2)	0,064
Изменение уровня триглицеридов, ммоль/л	-1,2 (-1,7; -1,1)	-0,2 (-0,4; 0,0)	<0,001

Примечание. * при сравнении двух групп с использованием критерия Манна – Уитни.

Таблица 7 / Table 7

Динамика показателей липидограммы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема пиоглитазона в зависимости генотипа

Dynamics of lipid profile in patients with type 2 diabetes receiving pioglitazone depending on the genotype

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа		<i>p</i> *
	Носительство <i>rs1801282</i> (n = 5)	Дикий тип <i>PPARγ</i> (n = 37)	
Изменение уровня общего холестерина, ммоль/л	-0,9 (-0,9; -0,8)	-0,4 (-1,0; 0,0)	0,207
Изменение уровня холестерина ЛПНП, ммоль/л	-0,5 (-0,7; -0,5)	-0,3 (-0,7; 0,2)	0,193
Изменение уровня холестерина ЛПВП, ммоль/л	0,3 (0,3; 0,3)	0,2 (0,2; 0,2)	0,045
Изменение уровня триглицеридов, ммоль/л	-1,3 (-1,6; -1,2)	-0,2 (-0,3; 0,0)	<0,001

Примечание. * при сравнении двух групп с использованием критерия Манна – Уитни.

Заключение

В результате исследования отмечено положительное влияние пиоглитазона на атерогенные фракции липидов крови у обследованных пациентов. На фоне терапии пиоглитазоном наблюдалось снижение показателей холестерина, ЛПНП и триглицеридов у всех пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Проведенное исследование демонстрирует влияние полиморфизма гена PPAR-gamma rs1801282 на результаты применения пиоглитазона у пациентов с метаболическим синдромом. Максимальная степень снижения уровня триглицеридов зафиксирована у пациентов — носителей полиморфного аллеля rs1801282 в сравнении с диким генотипом.

Список литературы

1. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31. – № 5. – С. 100–106. (Simonova GI, Mustafina SV, Pechenkina EA. The metabolic syndrome prevalence in Siberia: population-based study in Novosibirsk. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;31(5):100-106. (In Russ.))
2. Azizi F, Hadaegh F, Khalili D, et al. Appropriate definition of metabolic syndrome among Iranian adults: report of the Iranian National Committee of Obesity. *Arch Iran Med*. 2010;13(5):426-428.
3. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 5–56. (Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.)) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
4. Ганелина И.Е., Липовещкий Б.М., Чурина С.К., и др. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая бо-

лезнь сердца: руководство / Под ред. И.Е. Ганелина. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 320 с.: ил. (Ganelina IE, Lipoveckij BM, Churina SK, et al. *Ateroskleroz venechnyh arterij i ishemicheskaja bolezn' serdca: rukovodstvo*. Ed. by I.E. Ganelina. 2nd ed. Saint Petersburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2012. 320 p. (In Russ.))

5. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*. 1996;19(4):390-393. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.4.390>.
6. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JJ, et al. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin + fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (a subanalysis of the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2009;104(4):548-553. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.018>.
7. Kastelein JJP, Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation*. 2008;117(23):3002-3009.
8. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-2267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>.
9. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9-20. <https://doi.org/10.2217/clp.10.84>.
10. Lee WJ, Kim M, Park HS, et al. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPARalpha and PGC-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;340(1):291-295. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.011>.
11. Risérus U, Sprecher D, Johnson T, et al. Activation of PPAR delta promotes reversal of multiple metabolic abnormalities, reduces oxidative stress, and increases fatty acid oxidation in moderately obese men. *Diabetes*. 2008;57(2):332-339. <https://doi.org/10.2337/db07-1318>.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI; AHA; WHF; IAS; and IASO. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5281>.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Татьяна Викторовна Еременко / Tat'yana Eremenko

Тел. / Tel.: +7(911)9242774

E-mail: eremenkotanja2007@rambler.ru

ORCID iD: 0000-0002-2279-6324

SPIN-код: 4499-4789