



Возможности повышения эффективности лечения проявлений метаболического синдрома у пожилых (на примере таурина)

Голованова Е. В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, Российская Федерация, 127473

Для цитирования: Голованова Е. В. Возможности повышения эффективности лечения проявлений метаболического синдрома у пожилых (на примере таурина). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 171–178. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-171-178

✉ Для переписки:

Голованова

Елена

Владимировна

golovanovaev@

mail.ru

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

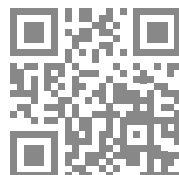
Резюме

В статье изложены современные данные о формировании и проявлениях множественных метаболических нарушений с акцентом на особенности патологии в пожилом возрасте. Возрастные изменения питания, физической активности, углеводного и липидного обменов являются дополнительными факторами риска развития метаболического синдрома и определяют высокую распространенность этой патологии в пожилом возрасте. Множественные метаболические расстройства утяжеляют течение каждого из них и ухудшают прогноз за счет высоких рисков сердечно-сосудистой и других видов смертности. Своевременная диагностика и эффективная коррекция проявлений метаболического синдрома позволит снизить эти риски и увеличить продолжительность жизни при одновременном повышении ее качества. С целью повышения эффективности базовой терапии метаболических нарушений показано применение лекарственных препаратов, способных положительно воздействовать на множественные метаболические расстройства. В частности, в данной работе приводится доказательная база эффективности таурина у больных с метаболическим синдромом. При применении таурина в дополнение к базовой стандартной терапии наблюдается существенное снижение артериального давления, уровней глюкозы, инсулина, показателей липидного спектра сыворотки крови, индекса массы тела.

Ключевые слова: Пожилой возраст, метаболический синдром, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, таурин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GZRZQX



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-171-178>

Possibilities of improving the effectiveness of treatment of manifestations of metabolic syndrome in the elderly (on the example of taurine)

E. V. Golovanova

"Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov", 20, p. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

For citation: Golovanova E. V. Possibilities of improving the effectiveness of treatment of manifestations of metabolic syndrome in the elderly (on the example of taurine). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 171–178. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-171-178

✉ *Corresponding author:*

Elena V. Golovanova
golovanovaev@mail.ru

Elena V. Golovanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy

Summary

The article presents modern data on the formation and manifestations of multiple metabolic disorders with an emphasis on the features of pathology in old age. Age-related changes in nutrition, physical activity, carbohydrate and lipid metabolism are additional risk factors for the development of metabolic syndrome and determine the high prevalence of this pathology in old age. Multiple metabolic disorders aggravate the course of each of them and worsen the prognosis due to high risks of cardiovascular and other types of mortality. Timely diagnosis and effective correction of metabolic syndrome manifestations will reduce these risks and increase life expectancy while improving its quality. In order to increase the effectiveness of basic therapy of metabolic disorders, the use of drugs capable of positively affecting multiple metabolic disorders has been shown. In particular, this paper provides an evidence base for the effectiveness of taurine in patients with metabolic syndrome. When using taurine in addition to basic standard therapy, there is a significant decrease in blood pressure, glucose levels, insulin, serum lipid spectrum, body mass index.

Keywords: Advanced age, metabolic syndrome, arterial hypertension, insulin resistance, taurine

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Актуальность метаболического синдрома (МС) определяется высокой распространенностью данной патологии, а также высокими рисками преждевременной смертности у пациентов с сочетанными метаболическими нарушениями. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) характеризуют МС, как «пандемию XXI века» с глобальной распространенностью 20–40%, причем 30–40% среди них – это люди среднего и старшего возрастов [1, 2]. Сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) и сердечно-сосудистая (СС) смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без метаболических нарушений, а риск развития сахарного диабета 2 типа

(СД 2) и артериальной гипертензии (АГ) повышен в 3–6 раз [1, 2]. В связи с этим чрезвычайно актуальна ранняя диагностика и коррекция метаболических нарушений, особенно у лиц старших возрастных групп. Кроме этого, МС относится к коморбидным состояниям и требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Тактика ведения такого пациента должна приводить к исчезновению или уменьшению выраженности основных проявлений данного синдрома, а также способствовать снижению распространенности ССЗ, смертности вследствие ССЗ, СД2 и других ассоциированных с МС рисков смертности [1].

Метаболический синдром: определение, проявления, ассоциированная патология, факторы риска

Метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, а также механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия. В основе патологии – увеличение объема висцерального жира и инсулино-

резистентность (ИР - снижение чувствительности периферических тканей к инсулину), которые выступают в роли основных звеньев патогенеза метаболических нарушений, лежащих в основе развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, заболеваний печени,

почек, репродуктивной системы, онкопатологии [1, 2]. В каскаде развития и прогрессирования проявлений МС – инсулинорезистентность, системная гиперинсулинемия, липотоксичность, хроническое субклиническое системное воспаление, нарушения эндокринного статуса с гормональным дисбалансом, влияющим на структуру органов и тканей [1, 2]. Метаболический синдром ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов, таких, как: снижение фильтрационной функции почек, микроальбуминурия, повышение жесткости артерий, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция, увеличение размеров полости ЛЖ, утолщение стенки сонной артерии, в том числе у лиц без АГ [1, 2]. Одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Множественные метаболические расстройства у больных с МС утяжеляют течение и прогноз каждого из них, существенно повышая риск преждевременной сердечной-сосудистой и общей смертности. [2].

Изученными факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются ожирение, генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопауза у женщин, малоподвижный образ жизни, употребление в пищу преимущественно жирной пищи, низкий социально-экономический статус [1].

Известно, что именно висцеральное ожирение, определяемое по объему талии (ОТ), ассоциировано с развитием МС. Висцеральный жир, в отличие от подкожного, представляет собой гормонально-активную жировую ткань, продуцирующую большое количество биологически активных веществ (адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных белков), которые участвуют в развитии метаболических нарушений, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза. Доказана взаимосвязь нейрогумораль-

ной активности висцерального жира с дислипидемией, ИР, СД2, АГ. Адипокины висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных факторов, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию [2]. Так, повышенный уровень адипокинов и ангиотензина-II при эпикардиальном ожирении вызывает пролиферацию фибробластов и стимуляцию продукции коллагена в кардиомиоцитах, что приводит к развитию выраженного фиброза, увеличению жесткости миокарда и диастолической дисфункции [2]. Именно поэтому висцеральное ожирение признано международными и российскими экспертами главным фактором развития метаболических нарушений [1–4].

Одним из проявлений МС является НАЖБП, развивающаяся на фоне инсулинорезистентности в печени лиц, не употребляющих алкоголь в токсических дозах. В 2020 году группа международных экспертов предложила изменить название этой патологии на «метаболически ассоциированную жировую болезнь печени» (МАЗБП) с целью подчеркнуть ее тесную взаимосвязь с метаболическим синдромом [3,4]. Предложено также отказаться от термина «неалкогольный стеатогепатит» в силу того, что он не отражает сути заболевания [3,4]. Тесная взаимосвязь жировой болезни печени с множественными метаболическими нарушениями диктует необходимость учитывать высокие риски ассоциированной патологии и преждевременной смертности, как общей, так и сердечно-сосудистой. В исследованиях показано, что риск смертности у пациентов с НАЖБП по сравнению с общей популяцией выше за счет увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний на 60% (HR 1,55, 95% CI 1,11–2,15, $p = 0,01$), цирроза печени на 76% (HR 3.2, 95% CI 1.05–9.81, $p = 0.041$), гепатоцеллюлярной карциномы на 87% (HR 6.55, 95% CI 2.14–20.03, $p = 0.001$) [5]. Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти у пациентов с НАЖБП [5].

Диагностика метаболического синдрома

Согласно российскому «Консенсусу экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом» критерии диагностики метаболического синдрома включают основной и дополнительные признаки [2]. Основным признаком – ожирение, наличие которого рекомендуется определять путем измерения ОТ. При увели-

чении ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин можно говорить о наличии ожирения. В реальной клинической практике также часто применяют вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м²). При значении ИМТ более 25 кг/ м² говорят об избытке массы тела, ожирение диагностируют при значении ИМТ 30 и более кг/ м².

Дополнительными критериями МС являются:

- Артериальная гипертензия с уровнем артериального давления (АД) $\geq 130/80$ мм рт.ст.;
- Повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- Снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин;

- Гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- Нарушение толерантности к углеводам (НТГ), которое диагностируется при уровне глюкозы в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста (ГТТ) в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л

Наличие ожирения в сочетании с двумя и более дополнительными критериями позволяет говорить о метаболическом синдроме [1, 2].

Метаболический синдром у лиц пожилого возраста

Доля лиц пожилого возраста среди больных с МС составляет 30–40% [1,2]. Данные эпидемиологических исследований показали, что частота МС увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц старше 50 лет. В среднем в популяции частота МС составляет 20–40%, увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, достигая максимального значения в возрастной группе 60–69 лет [6]. В пожилом и старческом возрасте наблюдается тенденция к непрерывному возрастанию числа лиц с МС, однако, в возрасте около 74 лет количество больных с МС стабилизируется и более не нарастает. В настоящее время МС включен в список заболеваний, ассоциированных с возрастом [1, 2, 6].

Возрастные изменения являются дополнительными факторами риска развития метаболических нарушений, увеличивая заболеваемость в старшей возрастной группе. В исследованиях было показано, что после 50 лет каждые последующие 10 лет гликемия натощак увеличивается на 0,055 ммоль/л, а постпрандиальный уровень гликемии увеличивается на 0,5 ммоль/л [7]. У лиц пожилого и старческого возраста с помощью гипергликемического клэмпя выявлено снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и, соответственно, снижение захвата глюкозы периферическими тканями. Причем, отмечено, что этот дефект в основном выявляется у лиц старше 60 лет с избыточной массой тела [7].

Дополнительными факторами риска инсулинорезистентности у лиц пожилого и старческого возраста также являются: абдоминальное ожирение, частота которого возрастает вплоть до возраста 70 лет; низкая физическая активность как результат наличия ряда хронических соматических состояний; уменьшение мышечной массы – основной периферической ткани, утилизирующей глюкозу. У лиц пожилого возраста даже без избыточной массы тела выявляют существенное снижение первой

(быстрой) фазы секреции инсулина, что также способствует нарастанию ИР [7].

Дополнительным фактором риска увеличения СС смертности у пожилых больных с МС является дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции сердечной деятельности. При старении рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему ослабевают, при этом в более быстром темпе происходит ослабление парасимпатических влияний. В результате у лиц старшего возраста на фоне общего снижения вегетативного тонуса формируется относительное преобладание симпатической регуляции, причем максимальная стимуляция симпатической нервной системы наблюдается у лиц с ИР, гиперинсулинемией и ожирением [8]. В работе Park S. K. с соавт. (Normative Aging Study, 2006) были обследованы 423 пожилых мужчины, у трети из них (32%) был выявлен МС. У больных с МС в этом исследовании было выявлено снижение высокочастотного компонента HF, характеризующего тонус парасимпатической нервной системы и повышение низкочастотного компонента LF, характеризующего тонус симпатической нервной системы. Соответствующим образом было изменено соотношение LF/HF, что свидетельствовало о дисбалансе в сторону большей активности симпатической нервной системы [9]. Известно, что повышение тонуса симпатической нервной системы увеличивает вероятность возникновения злокачественных желудочковых аритмий и риск внезапной сердечно-сосудистой смерти. Даже у лиц молодого возраста с МС наблюдается вегетативная дисфункция в виде гиперсимпатикотонии и кардиальная автономная нейропатия, которые сопровождаются электрической нестабильностью миокарда, безболевой ишемией и развитием аритмии. Соответственно, наличие метаболического синдрома в пожилом и старческом возрасте многократно увеличивает риск преждевременной СС смертности, которая и так высока в этой возрастной группе.

Основные принципы лечения МС

Чем раньше начата коррекция метаболических нарушений, тем больше у пациента шансов на максимальную эффективность лечения. Наиболее эффективным методом лечения МС является снижение массы тела с помощью коррекции режима питания и применения физических нагрузок [1–2, 10–12]. Эффективность этого метода ограничена низкой приверженностью пациентов к соблюдению диетических ограничений и физической активности. Снизить вес на 10% от исходного уровня удается не более, чем 10–15% больных, а сохраняют достигнутый результат единицы [13–15].

На фоне общих мероприятий (коррекция образа жизни) при необходимости проводится фармакологическая коррекция имеющихся метаболических нарушений [1–2, 10–12]. С целью снижения ИР и профилактики развития СД2 применяют метформин и тиазолидиндионы. Коррекция

нарушений липидного обмена проводится с применением статинов, омега-3- полиненасыщенных жирных кислот, фибратов. Проводится гипотензивная терапия с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II. Недостаточный эффект стандартной базовой терапии может приводить к необходимости назначения дополнительных препаратов или увеличению дозировок уже принимаемых лекарственных средств, что, в свою очередь, сопровождается полипрагмазией и риском развития побочных эффектов.

В этой ситуации логичным представляется использование одного препарата, положительным образом действующего на множественные метаболические расстройства. Подобными эффектами обладает таурин – сульфаминокислота, конечный продукт обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеаминина).

Японские ученые обобщили результаты исследований свойств таурина и обосновали его влияние на жировой обмен и предотвращение ожирения. Показано, что таурин подавляет преобразование преадипоцитов в адипоциты, повышает уровень адипонектина в плазме, усиливает липолиз в белой жировой ткани, увеличивает генную экспрессию мРНК липопротеинлипазы и др. ферментов, участвующих в расщеплении жиров [16,17]. Кроме этого, являясь антиоксидантом, таурин улучшает функционирование митохондрий, стимулирует расход энергии (в т.ч. митохондриальное β -окисление жирных кислот в жировой ткани) и улучшает деградацию жиров [16,17]. Путем переключения макрофагов типа M1 на тип M2 таурин подавляет воспаление в жировой ткани, снижает синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α), ингибирует активацию ядерного фактора воспаления NF- κ B [16, 17]. В одной из работ показано, что таурин снижает ИР вследствие непосредственного взаимодействия с рецептором инсулина, а также путем модулирования фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1, IRS-2, протеинкиназ Akt и JNK-1 в периферических тканях [18]. Таким образом, таурин непосредственно участвует в регуляции липидного и углеводного обменов, и способен скорректировать или значительно уменьшить выраженность множественных метаболических нарушений, развивающихся при МС.

В ряде исследований показано, что дефицит таурина (нормальное физиологическое количество таурина у здорового человека составляет примерно 1 г на кг массы тела, в среднем 70 г) наблюдается в пожилом возрасте и при хронических заболеваниях различных органов, в том числе, при проявлениях МС [19–25]. В частности, выявлено, что у пожилых людей уровень таурина снижен на 43% в сравнении с молодыми (46 мкмоль/л против 81 мкмоль/л) [24]. При ожирении концентрация таурина снижена на 41%, при сахарном диабете – на 38%, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронических заболеваниях печени (ХЗП) – на 26% в сравнении с нормальными показателями [21–25]. Уровень таурина у больных с СД2 по мере формирования осложнений прогрессивно снижается с 38 до 22 мкмоль/л, а наибольшие риски сосудистых осложнений (диабетическая стопа, гангрена) развиваются у больных с уровнем таурина ниже 30 мкмоль/л [25]. Снижение уровня таурина является прогностически неблагоприятным маркером и при ХЗП. Так, у больных с НАЖБП уровень таурина в среднем ниже 50 мкмоль/л и его прогрессивное снижение напрямую коррелирует со степенью тяжести заболевания и достигает минимальных значений (ниже 30 мкмоль/л) при циррозе печени [22]. В многоцентровом перекрестном исследовании с включением более 4000 пациентов получена обратная взаимосвязь между содержанием таурина в суточной моче и факторами риска развития ССЗ, включая ИМТ, АГ, уровень холестерина, ожирение (независимо от этнических различий, условий жизни и пола) [26].

В многолетнем многоцентровом исследовании, проведенном при участии ВОЗ, было показано, что содержание таурина в суточной моче достоверно

напрямую коррелирует с распространенностью ССЗ и СС смертности. Люди, потребляющие больше таурина с пищей, достоверно реже умирали из-за ИБС и имели более низкие уровни ИМТ, АД, сывороточного холестерина [27,28]. В частности, в Японии, где традиционно употребляют много морепродуктов, содержащих большое количество таурина, в сравнении с другими странами достоверно ниже уровень сердечно-сосудистой смертности. Наименьший уровень таурина в суточной моче в этом исследовании был обнаружен у российских пациентов.

В ряде клинических исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых, и мета-анализах показана эффективность таурина при заболеваниях, ассоциированных с метаболическим синдромом, таких как СД2, АГ, атерогенная гиперлипидемия [29].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) прием таурина (3 г в сутки 8 недель) сопровождался достоверным снижением уровней глюкозы и инсулина натощак, и, соответственно, ИР, определяемой по индексу НОМА-IR у 50 больных с СД2 [30]. В другом исследовании таурин в дозе 3 г в сутки в течение 8 недель способствовал достоверному снижению уровня общего холестерина и ЛПНП у пациентов с СД2 ($n=46$) [31]. В мета-анализе 7 РКИ было показано, что при применении таурина в дозах 1–6 г/сутки течение 10–12 недель уровень систолического АД снижается в среднем на 0–15 мм рт. ст., диастолического на 0–7 мм рт. ст. [32]. Метаанализ 12 РКИ выявил положительное влияние таурина на уровень АД, холестерина, триглицеридов (в дозах 500–3000 мг в сутки, курсами 15 дней – 6 месяцев) у больных с метаболическими нарушениями (СД2, жировая болезнь печени, ожирение) ($n=446$) [33]. При приеме таурина средневзвешенная разница уровня систолического АД до и после лечения составила – 4,68 мм рт. ст., диастолического АД – 2,9 мм рт.ст., существенно снизились уровни общего холестерина и триглицеридов (средневзвешенная разница показателей до и после лечения составила – 10, 87 мг/дл и – 13,05 мг/дл соответственно) [33].

В России эффективность таурина (Дибикор) изучалась в ряде клинических исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых [34–39], с включением больных с сахарным диабетом 2 типа, хронической сердечно-сосудистой недостаточностью, а также НАЖБП.

Показано, что при добавлении таурина в дозе 1 г в сутки на срок 3 месяца к стандартному лечению коморбидных больных с СД2 и хронической сердечной недостаточностью ($n=80$) наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина (на 35% против 11%) [34], триглицеридов (на 16% против 3%), глюкозы натощак (на 20% против 3%, $n=140$, курс лечения 4 месяца) [35], а также достоверное повышение уровня ЛПВП (на 13% против снижения на 14% на фоне базовой терапии) по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию (аторвастатин, метформин/гликлазид, эналаприл, бисопролол, спиронолактон, торасемид, ацетилсалициловая

кислота, клопидогрель) [35]. При добавлении к диете и базовой терапии (метформин, статины) больных с ожирением, предиабетом и СД2 (n=60) таурина в дозе 1 г в сутки в течение 3-х месяцев получено выраженное достоверное (p<0,05) в сравнении с исходными показателями снижение гликированного гемоглобина [36].

При лечении больных НАЖБП (n=90) в течение 6 месяцев препаратом Дибикор (1 г/сутки) отмечено достоверное в сравнении с исходными данными снижение уровня трансаминаз (АЛТ на 52% против 13%, АСТ на 52% против 16%) и индекса стеатоза печени (на 23% против 3%) [37]. Кроме этого, применение таурина в дозе 1 г в сутки в течение полугода у больных НАЖБП (n=90) сопровождалось достоверным в сравнении с исходными показателями и пациентами, не получавшими данный препарат,

снижением индекса висцерального ожирения (на 12% против повышения на 2% соответственно) [38]. У больных с ожирением, предиабетом и СД2 (n=60) прием таурина 1 г в сутки в течение 3 месяцев сопровождался достоверным в сравнении с базовой терапией (диета, метформин, статины) снижением ИМТ [36, 39]. Во всех исследованиях с использованием таурина была отмечена хорошая переносимость лечения (не зафиксировано серьезных нежелательных и побочных эффектов) и высокая приверженность к терапии [34–39]. С учетом представленной доказательной базы таурин включен в клинические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению больных с НАЖБП Российского Научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [11].

Заключение

Таким образом, таурин (Дибикор), показавший свою эффективность в коррекции нарушений углеводного и липидного обменов, может рассматриваться как препарат оптимального выбора для повышения эффективности базовой терапии

у коморбидных пациентов с метаболическим синдромом, имеющих абдоминальное ожирение, предиабет и СД2, атерогенную дислипидемию, а также метаболически ассоциированную жировую болезнь печени.

Литература | References

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, Available: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav18042014_Klinicheskie_rekomendaciiMetabolicheskij_sindrom.pdf, (2013), Access: 07/02/2021.
Клинические рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома, https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav18042014_Klinicheskie_rekomendaciiMetabolicheskij_sindrom.pdf, (2013), обновление от 02.07.2021.
2. Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I., et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(6):41–82. (In Russ.)
Мычка В. Б., Верткин А. Л., Вардаев Л. И. и соавт. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):41–82.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014. e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
5. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389–97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
6. Tereshina E. V. Metabolic disorders – the basis of age-dependent diseases or aging of the body? State of the problem. *Advances in gerontology*, 2009;22(1):129–138. (in Russ.)
Терешина Е. В. Метаболические нарушения – основа зависимых от возраста заболеваний или старение организма? Состояние проблемы // Успехи геронтологии, 2009. – Т. 22. – № 1. – С. 129–138.
7. Shestakova M. V. Diabetes mellitus in the elderly: features of the clinic, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*, 2002;4(10):544–551. (in Russ.)
Шестакова М. В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения. *Consilium Medicum*, 2002;4(10):544–551.
8. Korkushko O. V. Cardiovascular system and age: clinical and physiological aspects. Moscow. Medicine, 1983. 176 p.
Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст: клинико-физиологические аспекты. – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
9. Sadulaeva I. A. Rhythm disturbances in metabolic syndrome. *Medical Bulletin*, 2009; 36:505 (in Russ.)
Садулаева И. А. Нарушения ритма при метаболическом синдроме. – Медицинский вестник, 2009. – № 36 (505)
10. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
11. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная*

- и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
12. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
13. Romero-Gómez M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017 Oct;67(4):829–846. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
14. Cho. The Impact of Weight Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Men with Normal Weight. *Korean J Fam Med*. 2014 Sep;35(5):243–50. doi: 10.4082/kjfm.2014.35.5.243.
15. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001 Nov;74(5):579–84. doi: 10.1093/ajcn/74.5.579.
16. Murakami S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci*. 2017 Oct 1;186:80–86. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.008.
17. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jul;59(7):1353–63. doi: 10.1002/mnfr.201500067.
18. Imae M., Asano T., Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids*. 2014 Jan;46(1):81–8. doi: 10.1007/s00726–012–1434–4.
19. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A., et al., Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res*. 2001 Jul;24(4):453–7. doi: 10.1291/hypres.24.453.
20. Yamori Y., Taguchi T., Mori H., Mori M., Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci*. 2010 Aug 24;17 Suppl 1(Suppl 1): S21. doi: 10.1186/1423–0127–17-S1-S21.
21. Jeevanandam M., Young D. H., Ramias L., Schiller W. R. Effect of major trauma on plasma free amino acid concentrations in geriatric patients. *Am J Clin Nutr*. 1990 Jun;51(6):1040–5. doi: 10.1093/ajcn/51.6.1040.
22. Ibrahim E.I. Agouza, et al. Comparison between serum taurine and specific tumor markers For early detection and diagnosis of HCC in egyptian patients. *World Journal of Advance Healthcare Research*. Volume 3, Issue 1. 2019, p. 99–106.
23. Rosa, F. T., Freitas, E. C., Deminice, R., Jordão, A. A., et al., Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 2014 Apr;53(3):823–30. doi: 10.1007/s00394–013–0586–7.
24. Agouza E.I., et al. Serum Taurine Level in Relation to Ophthalmoscopic Examination as Early Marker for Diabetic Retinopathy. *Clin Med Biochemistry*. 2017;3(1):124. doi: 10.4172/2471–2663.1000124.
25. Agouza E.I., et al. The Possibility of using Serum Taurine Level as an Early Marker to Control Complications of Diabetic Foot. *J Diabetic Complications Med*. 2017;2: 116. doi: 10.4172/2475–3211.1000116.
26. Sagara M., Murakami S., Mizushima S., et al. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the world. *Adv Exp Med Biol*. 2015;803:623–36. doi: 10.1007/978–3–319–15126–7_50.
27. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A., et al., Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res*. 2001 Jul;24(4):453–7. doi: 10.1291/hypres.24.453.
28. Yamori Y., Taguchi T., Mori H., Mori M. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed. Sci*. 2010, 1(17 Suppl), S21. *J Biomed Sci*. 2010 Aug 24;17 Suppl 1(Suppl 1): S21. doi: 10.1186/1423–0127–17-S1-S21.
29. Luciano A Silva, Paulo C L Silveira, et al. Taurine supplementation decreases oxidative stress in skeletal muscle after eccentric exercise. *Cell Biochem Funct*. Jan-Feb 2011;29(1):43–9. doi: 10.1002/cbf.1716.
30. Vahid Maleki, et al. The effects of taurine supplementation on glycemic control and serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Amino Acids* 2020;52: 905–914. doi: 10.1007/s00726–020–02859–8.
31. Fatemeh Esmaeili, et al. The effects of taurine supplementation on metabolic profiles, pentosidine, soluble receptor of advanced glycation end products and methylglyoxal in patients with type 2 diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Can J Diabetes*. 2021 Feb;45(1):39–46. doi: 10.1016/j.cjcd.2020.05.004.
32. Waldron M., Patterson S. D., Tallent J., Jeffries O. The Effects of Oral Taurine on Resting Blood Pressure in Humans: a Meta-Analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Jul 13;20(9):81. doi: 10.1007/s11906–018–0881-z.
33. Guan L., Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173533. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173533.
34. Nechaeva G.I., Druk I. V., Ryapolova E. A. «Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes mellitus and left ventricular diastolic dysfunction». *Polyclinic*. 2015; 1:58–62. (in Russ.)
- Нечаева Г. И., Друк И. В., Ряполова Е. А. «Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка». *Поликлиника*. 2015; 1: 58–62.
35. Statsenko M. E. et al. «Possibilities of taurine in the complex therapy of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus». *Medical alphabet*. 2015; 4(1):5–10. (in Russ.)
- Стаценко М. Е. и соавт. «Возможности таурина в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета второго типа». *Медицинский алфавит*. 2015; 4 (1): 5–10.
36. Yuzhakova A.E., Nechaeva A. A., Khasanova Yu.V. «The role of taurine in the correction of carbohydrate metabolism disorders». *Effective Pharmacotherapy*. 2019;

- 15(22):16–18. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–22–16–18.
- Южакова А. Е., Нечаева А. А., Хасанова Ю. В. «Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена». Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(22).
37. Statsenko M.E., Turkina S. V., et al. «Pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease: a focus on fibrosis». breast cancer. *RMJ (Medical review)*. 2018; 2(1). (in Russ.)
- Стаценко М. Е., Туркина С. В. и соавт. «Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз». РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2(1).
38. Statsenko M.E., Turkina S. V., et al. «Effect of taurine on the level of visceral adiposity and the severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease». *Consilium Medicum*. 2019; 21(12). (in Russ.)
- 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).
39. Statsenko M.E. et al. Taurine in the treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: effects on microcirculation and elastic properties of the great vessels. *Journal of Heart Failure*. 2013; fourteen; 6 (80): 347–343. (in Russ.)
- Стаценко М. Е. и соавт. «Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; 14; 6 (80): 347–343.