

На правах рукописи

Амосова Мария Вадимовна

**Эффективность различных прандиальных
регуляторов у пациентов с сахарным диабетом
2 типа и морбидным ожирением**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель: **Фадеев Валентин Викторович**
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты: **Бирюкова Елена Валерьевна**
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Салухов Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, главный эндокринолог ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: <https://www.endocrincentr.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Платонова Надежда Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертации определяется высоким прогрессирующим ростом распространенности сахарного диабета (СД) и ожирения (в мире по данным на 2016 год более 415 и 650 миллионов больных соответственно), в том числе и его морбидной формы, а также высокой смертностью и ранней инвалидизацией. Всё это привело к разработке ряда сахароснижающих препаратов, которые могут влиять не только на гликемический контроль, но также способствовать снижению массы тела (или не способствовать её прибавке), обладают низким риском развития гипогликемии, а также благоприятным влиянием на прогноз сердечно-сосудистой патологии.

При планировании лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и **морбидным ожирением (МО)** необходимо учитывать особенности влияния сахароснижающих препаратов (ССП) на риск дальнейшего набора массы тела и, таким образом, прогрессирования заболевания. Однако проведенные рандомизированные клинические исследования по оценке эффективности ССП **не рассматривают отдельно пациентов с МО**, которые имеют свои характерные особенности и отличия от общей группы. В реальной клинической практике мы в большинстве случаев встречаем пациентов с СД-2 и МО, у которых не удается достичь компенсации углеводного обмена и снизить массу тела, несмотря на массивное и агрессивное назначение сахароснижающих средств, нередко в сочетании с препаратами для снижения массы тела. Основной причиной этого является невозможность соблюдения пациентами с далеко-зашедшим МО принципов рационального питания вследствие практически необратимого закрепления стереотипов и **стойкого нарушения пищевого поведения**.

Всё это рано или поздно приводит к **вынужденному назначению инсулинотерапии**, которая, как правило, еще больше ускоряет набор массы тела. Выбор варианта сахароснижающей терапии требует при СД-2 учета многочисленных **сосуществующих факторов риска, модифицирующих друг друга**. Высокий уровень коморбидности меняет картину заболевания и затрудняет диагностику,

увеличивает тяжесть течения и ухудшает прогноз. Очевидно, что выбор варианта комбинированной терапии у пациентов с СД-2 и МО должен **отличаться от такового для пациентов с умеренным ожирением или его отсутствием**: выбор как самого препарата, так и установку индивидуальных целевых значений HbA1c с учетом коморбидных состояний, возраста, пожеланий пациента, типа нарушения пищевого поведения, доступных ресурсов и медикаментов, при этом гликемия, зачастую, оказывается не самым важным фактором индивидуального прогноза.

Разработанность темы исследования

Несмотря на то, что число пациентов как с СД-2, так и ожирением неуклонно растет, выбор сахароснижающей терапии для **пациентов именно с МО** до сих пор остается нерешённым вопросом. Отдельную и клинически наиболее сложную проблему представляет неизбежное и зачастую вынужденное назначение пациентам с МО и СД-2 **инсулинотерапии, включая большие дозы препаратов инсулина короткого действия**. С одной стороны, назначения инсулинотерапии на определенном этапе **не удастся избежать**, поскольку другие препараты не обеспечивают более или менее приемлемой компенсации, с другой – инсулинотерапия на фоне МО и тяжелой резистентности к инсулину редко достигает стойкого и достаточного эффекта и ещё более потенцирует инсулинорезистентность, стимулирует аппетит и способствует дальнейшему набору веса. Тем не менее, исследований, оценивающих особенности лечения СД-2 и **отдельно рассматривающих пациентов с МО, особенно, получающих инсулинотерапию**, к настоящему моменту не проводилось. В большинстве РКИ либо доля пациентов с МО не высока, либо они исключались из исследования для формирования гомогенной выборки.

Цель исследования

Оценить эффективность различных препаратов с преимущественно прандиальным сахароснижающим эффектом в комбинации с базальным инсулином в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных сахароснижающих препаратов, с преимущественным влиянием на постпрандиальную гликемию, на показатели углеводного обмена и массу тела у пациентов с СД-2 и МО.

2. Выявить предикторы эффективности проводимой сахароснижающей терапии у пациентов с СД-2 и МО.

3. Оценить когнитивный статус, а также качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с СД-2 и МО, и их влияние на качество компенсации заболевания.

4. Оценить распространенность и семиотику нарушений пищевого поведения, ночного сна и коморбидной патологии у пациентов с СД-2 и МО.

Научная новизна

1. Впервые проведена сравнительная оценка качества компенсации углеводного обмена, динамики массы тела в специально отобранной группе пациентов с МО и СД-2, получающих различные прандиальные регуляторы в сочетании с базальным инсулином.

2. Впервые среди пациентов этой группы были выявлены предикторы эффективности разных вариантов сахароснижающей терапии.

3. Проведена оценка когнитивного статуса, а также качества жизни, исследована распространенность и семиотика нарушений пищевого поведения, ночного сна у пациентов с СД-2 и МО.

4. На основании комплексного динамического обследования пациентов с СД-2, получающих базальный инсулин, продемонстрированы преимущества комбинированной терапии, включающей в себя базальный инсулин, метформин и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (АР-ГПП-1), что позволило предложить наиболее эффективные и безопасные подходы к лечению пациентов с СД-2 и МО.

Практическая значимость работы

1. Результаты оценки эффективности назначения базального инсулина в сочетании с метформином и препаратом из группы АР-ГПП-1 у пациентов с СД-

2 и МО позволяют рекомендовать эту комбинацию в качестве наиболее перспективной в этой специфической группе.

2. Для оптимизации выбора сахароснижающей терапии пациентам с СД-2 и МО необходима клиническая оценка типа нарушения пищевого поведения, (включая опросники типа DEBQ), а также объективная диагностика когнитивных нарушений (например, опросник MMSE), поскольку именно это во многом определяет прогноз эффективности того или иного варианта сахароснижающей терапии.

3. Результаты исследования используются в практике работы эндокринологических отделений клиники эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Материалы настоящей работы включены в программу практических занятий и лекционный курс на кафедре эндокринологии лечебного факультета № 1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Достоверность и апробация результатов

Достоверность научных положений, работы подтверждается достаточным объемом наблюдений (в исследование включен 141 пациент с СД-2 и МО), соответствием дизайна исследования цели и задачам работы. Обобщение и интерпретация данных проводилось с помощью математических и статистических методов, оптимально соответствующих особенностям полученного распределения в группах пациентов. Результаты диссертационной работы изложены и обсуждены на научно-практических конференциях: VIII Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века», 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of diabetes (EASD).

По теме работы опубликовано 8 печатных работ, в том числе 7 работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, в том числе 2 работы в научных изданиях, индексируемых в SCOPUS.

Апробация диссертации

Официальная апробация работы состоялась 17 марта 2020 года на заседании кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ

ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 3 от 17.03.2020).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 листах и состоит из введения, обзора литературы, главы описания используемых материалов и методов, главы, отражающей результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 89 источников, приложения. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники член-корреспондент РАН, профессор В. В. Фадеев). Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование. Включались взрослые пациенты с СД-2 и МО, получающие терапию инсулином длительного действия в комбинации с таблетированными сахароснижающими препаратами (ТССП) (**Рисунок 1**). Включенные в исследование пациенты были открыто (без ослепления) рандомизированы на три группы:

1-я группа – пациенты получали АР-ГПП-1 (ликсисенатид) в сочетании с метформином и базальным инсулином;

2-я группа – пациенты получали препарат сульфонилмочевины (глимепирид) в сочетании с метформином и базальным инсулином;

3-я группа – пациенты получали традиционную базис-болюсную инсулинотерапию в сочетании с метформином.

При обращении в клинику проводилась беседа с пациентом, сбор анамнеза и физикальный осмотр. **Исходно и через 24 недели** исследования все пациенты проходили стационарное обследование, включавшее: оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, ОТ), артериального давления, показателей углеводного (глюкоза плазмы натощак, иммунореактивный инсулин, расчет индекса НОМА) и липидного (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин

ЛПВП, триглицериды) обмена, базального и стимулированного С-пептида.

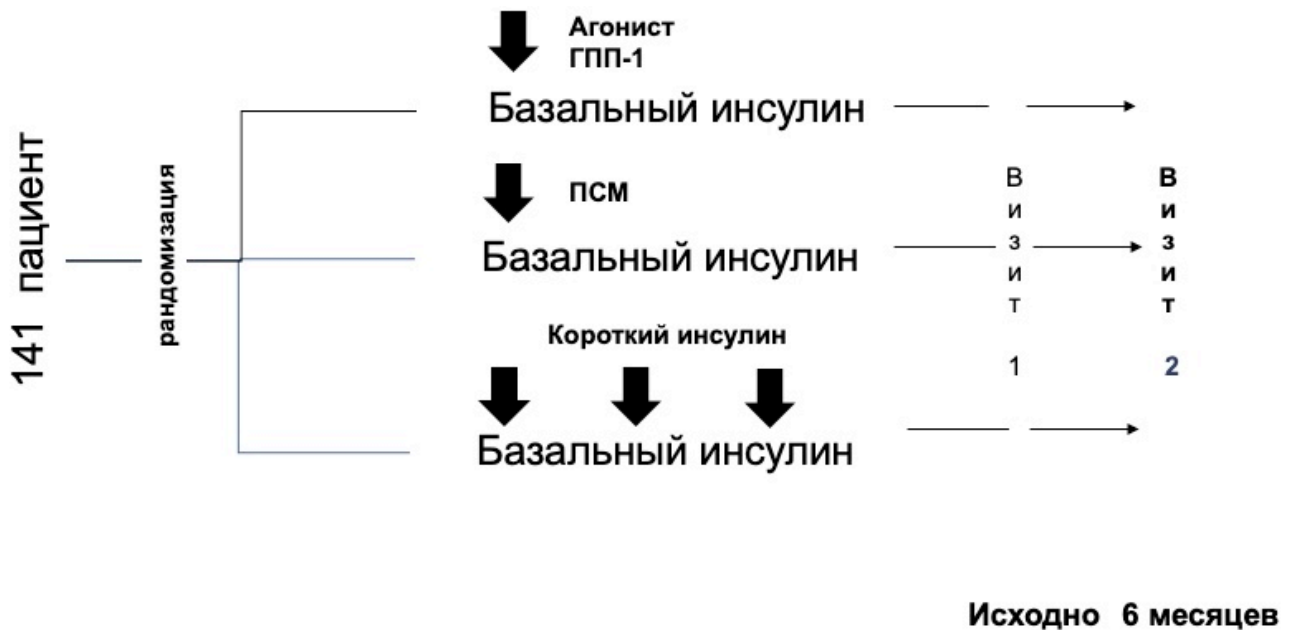


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Также проводился анализ расстройств пищевого поведения с помощью опросника **DEBQ** (Dutch Eating Behavior Questionnaire), который включает 33 вопроса с 6 вариантами ответов (никогда, редко, иногда, часто, очень часто, всегда или оцениваемых от 0 до 5 баллов) для каждого из них. В опроснике DEBQ оценивались **три фактора пищевого поведения**: экстернальный, ограничительный и эмоциогенный. Особенности пищевого поведения дополнительно оценивались по данным дневника питания, где пациенты указывали состав, количество и время приема пищи, а также причину приема пищи.

В ходе исследования проводился **анализ частоты гипогликемий** по данным разработанного опросника: пациент самостоятельно указывал кратность возникновения гипогликемии (снижение гликемии < 3,9 ммоль/л или тяжелая гипогликемия – требующая помощи других лиц): 0 – нет, 1 – до 4 раз в месяц (1 раз в неделю), 2 – 2 раза в неделю, 3 – более 3 раз в неделю, 4 – тяжелые гипогликемии. Ведение дневника самоконтроля было рекомендовано в течение 10–14 дней перед включением в исследование и, как минимум, в течение двух недель перед каждым визитом к эндокринологу.

Оценка **качества жизни** проводилась с помощью **опросника ADDQoL**, (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life), разработанного С. Bradley и прошедшего процедуру лингвистической и психометрической валидизации для российской популяции. Этот опросник содержит 2 общих вопроса; 1 вопрос, подразумевающий открытый ответ; и 18 блоков вопросов о влиянии СД-2 на ключевые показатели качества жизни. Показатели в каждом блоке распределены от -3 баллов (максимально негативное влияние) до +3 баллов (максимально позитивное влияние); 0 баллов свидетельствует об отсутствии влияния. Показатели качества жизни, оцениваемые по результатам опросника ADDQoL: внешность, семья, общество, друзья, реакции окружающих, обеспокоенность будущим, социально-экономическое положение, свобода в выборе продуктов питания и напитков, получение удовольствия от приема пищи.

С целью **оценки удовлетворенности лечением** использовалась русскоязычная версия **опросника DTSQ 9.6.06** (The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), который включает 8 вопросов и позволяет оценить показатели удовлетворенности лечением по шкале от 0 до 6 баллов (чем выше балл, тем выше удовлетворенность лечением). Для оценки **состояния когнитивных функций** применялся русскоязычная версия **опросника MMSE** (Mini-Mental State Examination), с помощью которого оценивались: ориентированность во времени и пространстве, восприятие, концентрация внимания, память, речь. Результаты суммировались по каждому из пунктов (максимальное количество баллов – 30, соответствует высоким когнитивным способностям). Дополнительно проводились: УЗИ почек и полисомнографическое исследование.

Для диагностики СД-2 использовались критерии ВОЗ 2011 года, представленные в 8-м выпуске «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова (2017 год). Пациенты, исходно находившиеся в состоянии компенсации углеводного обмена, на фоне подобранной ранее сахароснижающей терапии, с гликированным гемоглобином $< 6,5\%$, в исследование не включались, так же, как и пациенты с промежуточными состояниями (нарушенная гликемия

натошак, нарушение толерантности к глюкозе).

Для **диагностики МО** использовалось определение Национального института здравоохранения США (NIH):

морбидным считается ожирение при ИМТ ≥ 35 кг/м² и наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением (в том числе СД-2), и ожирение при ИМТ > 40 кг/м² вне зависимости от наличия осложнений

Участники исследования подписывали добровольное информированное согласие, одобренное на заседании Локального Комитета по Этике от 11.03.2020 протокол № 04-20. Общая характеристика обследованных представлена в **Таблице 1**.

Таблица 1 – Характеристика участников исследования (Me [25;75])

Показатель	Все пациенты	Группа 1. АР ГПП-1	Группа 2. ПСМ	Группа 3. Боллусный инсулин
Количество	141	61	40	40
Женский пол, %	98 (69,5%)	34 (55,7%)	30 (75,0%)	34 (85,0%)
Возраст, лет	60 [56; 67]	58 [53; 66]	63 [57,8; 70,2]	61 [57; 66]
Масса тела, кг	105 [96; 118]	108 [99; 120]	98 [92,2; 110,2]	107,5 [96,5; 118]
ИМТ кг/м ²	36,8 [35; 41,3]	37,5 [35; 42,5]	35,8 [35; 38]	38,2 [36; 43,1]
Стаж СД, лет	12 [9; 17]	11,5 [10; 16,2]	11 [6,5; 15]	14 [10; 20]
С-пептид, пмоль/л	542,5 [415; 678,5]	560 [405,5; 669,5]	512,5 [417,2; 613,5]	604,5 [474,2; 801,2]
НbA1c, %	9,3 [8,1; 10,3]	9,5 [8,6; 10,8]	8,2 [7,5; 9,6]	9,4 [8,5; 10,4]
ГПН, ммоль/л	9,9 [8,6; 11,5]	10,1 [9; 12]	8,4 [7,5; 9,9]	10,9 [9,1; 12]
ППГ, ммоль/л	13,1 [12,1; 14,4]	13,5 [12,4; 14,8]	12,3 [10,1; 13,3]	13,8 [12,5; 14,5]
Суточная доза инсулина, Ед.	32 [18; 70]	30 [25; 42]	16 [12; 18,5]	85 [73,5; 100,5]

Статистический анализ

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль), для категориальных переменных –

в процентах. В качестве интервальных оценок для медиан использовались 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Определение границ 95%-х ДИ для биномиальных пропорций проводилось с использованием метода Клоппера – Пирсона. Для определения различий между связанными выборками (динамики изучаемых показателей) использовался тест Вилкоксона. Для определения статистической значимости различий между группами использовался тест Краскела – Уоллиса с последующим применением *post-hoc* теста Данна (с использованием пошаговой коррекции р-значений по методу Холма). Для оценки динамики категориальных переменных в связанных выборках использовался тест χ^2 МакНемара. Для определения силы связи между количественными переменными использовался коэффициент корреляции Спирмена, сила связи интерпретировалась с использованием шкалы Чеддока. Анализ вида зависимости одного признака от одного или нескольких признаков выполнялся с помощью логистического регрессионного анализа. Для анализа частоты развития гипогликемий использовалась негативно-биномиальная регрессия. Ввиду выраженной несбалансированности выборок для выявления различий между группами использовался ковариационный анализ (ANCOVA). В качестве зависимых переменных использовались количественные исходы через 6 месяцев терапии, в качестве ковариант в модель вводились значения соответствующих переменных при включении в исследование, возраст, пол и стаж диабета. В качестве апостериорного анализа для попарных сравнений использовалась процедура Тьюки. Для оценки средних и 95%-х ДИ значений зависимых переменных с учетом поправок на ковариаты (*Estimated marginal means*) применялся подход, предложенный *Searle S.R.* и соавт. Различия между группами и ассоциации расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Анализ проводился с использованием программы «IBM SPSS Statistics v. 23.0» и среды для статистических вычислений R-v.3.5.3 (*R. Foundation for Statistical Computing*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для понимания особенностей и сферы дальнейшего практического применения работы прежде всего хотелось бы остановиться на описании «портрета» пациентов, вошедших в неё. Средний возраст вошедших в исследование составил 60 лет, медиана ИМТ – 36,8 кг/м², а медиана HbA1c – 9,3%. При оценке пищевого поведения у 84% пациентов наблюдались **нарушения пищевого поведения** по данным опросника DEBQ. В большинстве случаев наблюдаются комбинированные формы нарушений: сочетание эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов (**Рисунок 2**). Полученные данные могут также косвенно определять большую эффективность препаратов из группы АР-ГПП-1, за счет их влияния, подавляющего аппетит.

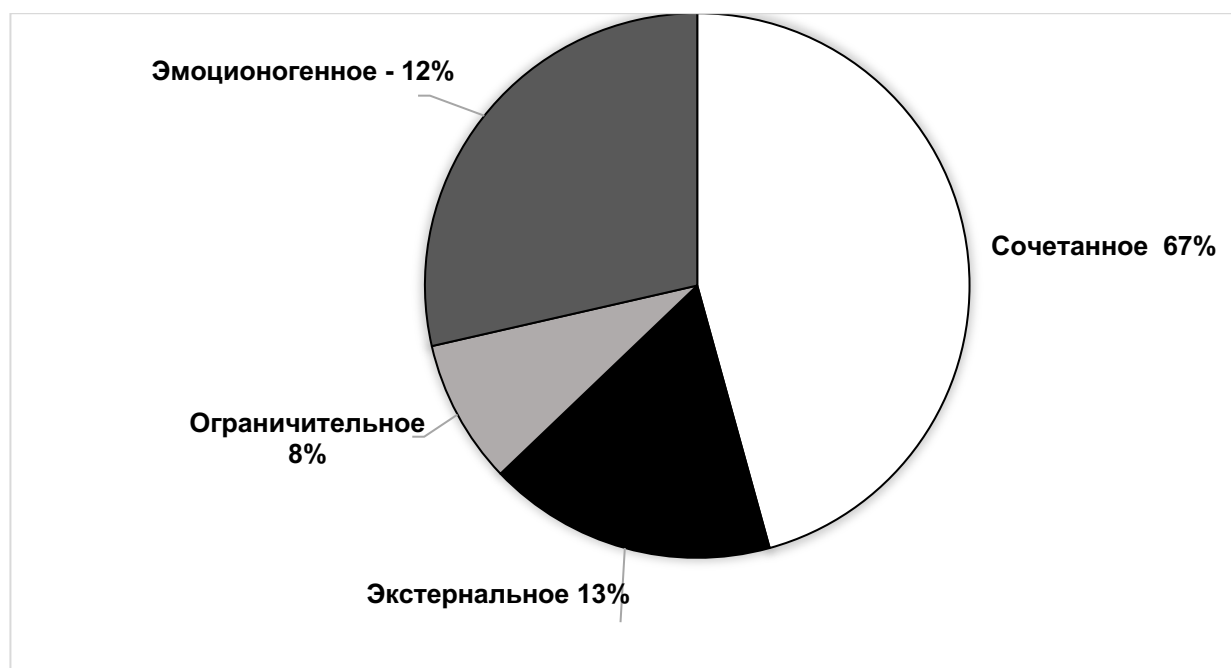


Рисунок 2 – Расстройства пищевого поведения согласно опроснику DEBQ

В ходе работы также проводилась оценка **когнитивного статуса пациентов**. Таким образом, было выявлено, что **56% пациентов имели различной степени выраженности когнитивные нарушения**. Также следует отметить, что среди пациентов с наличием нарушений когнитивных функций наблюдалась более низкая приверженность лечению и соответственно меньшая эффективность проводимой терапии, независимо от ее вида ($p < 0,05$) (**Рисунок 3**).

Другим нарушением, определяющим тяжесть состояния, является **синдром ночного апноэ**. В ходе работы было выявлено, что подавляющее число пациентов с СД-2 и МО имеют **СОАС тяжелой степени**, с высоким риском внезапной сердечной смерти, а также дополнительным фактором, способствующим набору массы тела.

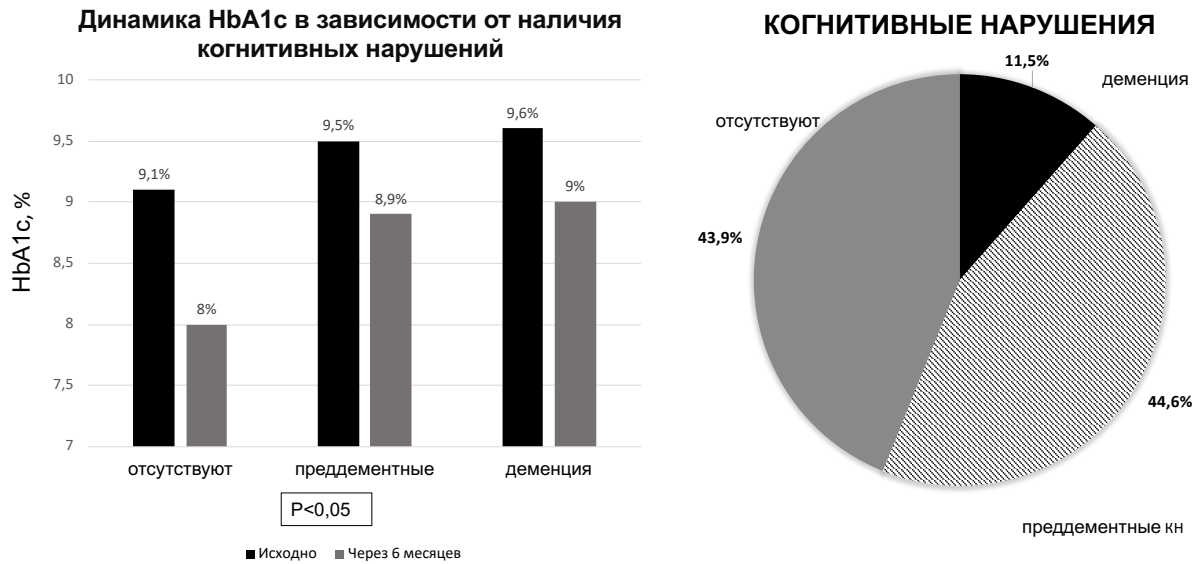


Рисунок 3 – Когнитивные нарушения и их влияние на динамику HbA1c

Лишь **7,7%** пациентов не имели никаких нарушений сна, что является важным моментом для рекомендации активного выявления данной патологии среди пациентов с СД-2 и МО (**Рисунок 4**).

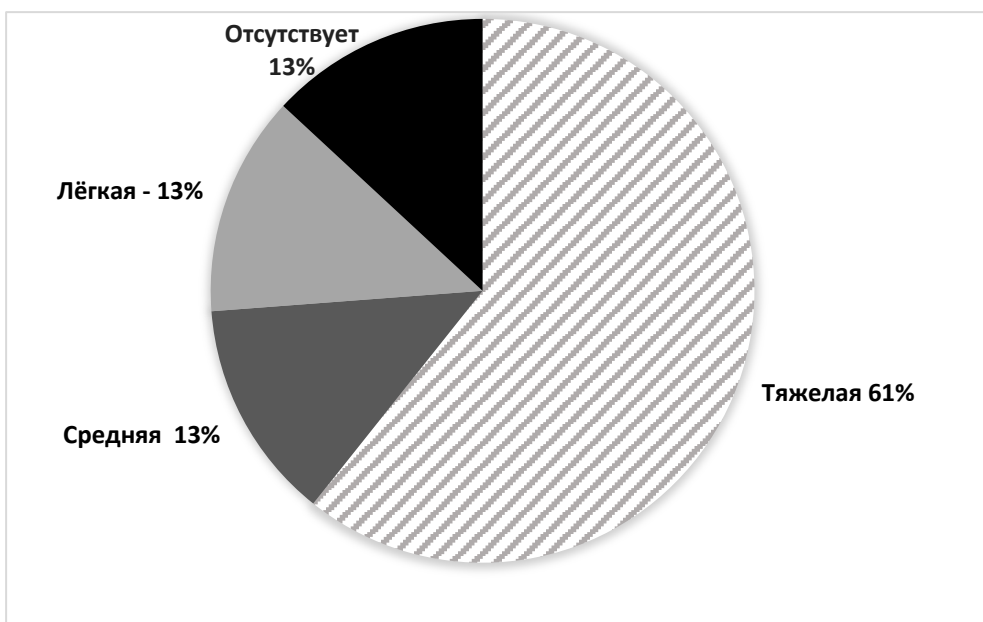


Рисунок 4 – Тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна

В отношении **показателей углеводного обмена** в ходе исследования было установлено, что препаратом выбора в качестве прандиального компонента терапии пациентов с СД-2 и МО является препарат из группы АР-ГПП-1, возможно, за счет его **плейотропных эффектов**. Полученные сведения о сахароснижающей активности всех трех групп (АР ГПП-1, ПСМ, ББИТ) свидетельствуют о том, что **все они потенциально эффективны**. Так, во всех группах было продемонстрировано снижение уровня HbA1c, тощакового уровня гликемии, ППГ, однако следует все же отметить значимо **большую динамику уровня HbA1c (-1,6%)** **и** **ППГ (-2,85 ммоль/л)** в группе лечения АР-ГПП-1 (Таблица 2, Рисунок 5).

Таблица 2 – Динамика уровня HbA1c в ходе исследования

Группы	Уровень HbA1c в крови, %			<i>p</i>
	Исходный, Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Через 6 месяцев Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Динамика HbA1c (95% ДИ)	
АР ГПП-1	9,5 [8,6; 10,8]	7,65 [7,08; 8,53]	-1,6 (-2,1; -1,1)	< 0,001
ПСМ	8,25 [7,48; 9,65]	7,65 [7,35; 8,1]	-0,45 (-0,9; -0,25)	< 0,001
Короткий инсулин	9,45 [8,50; 10,43]	7,9 [7,5; 8,9]	-1,2 (-1,6; -0,85)	< 0,001

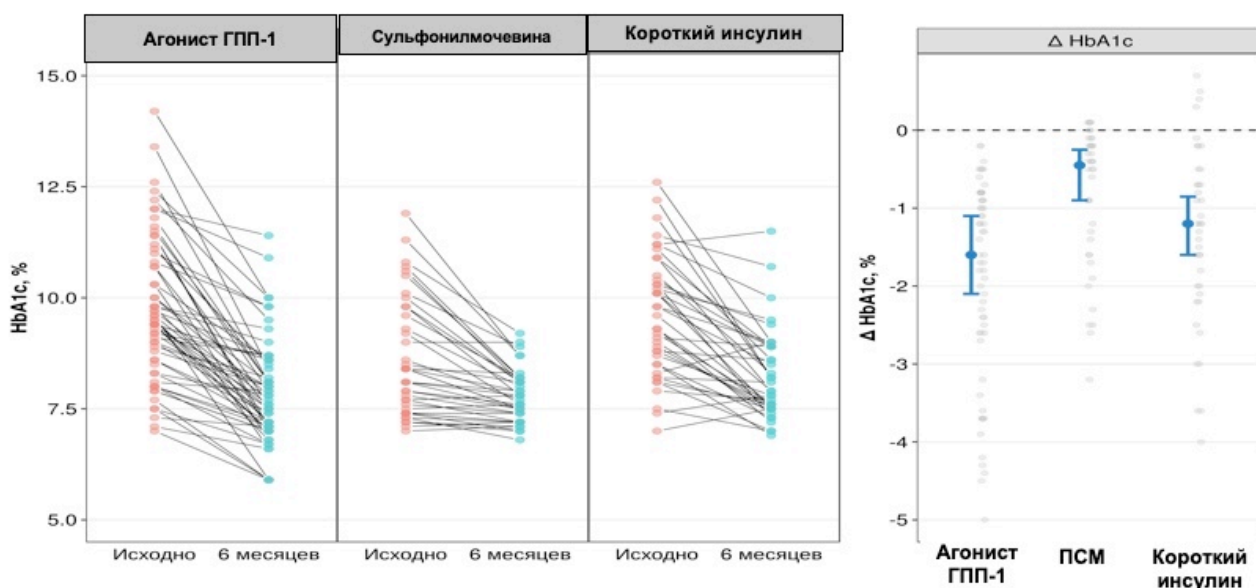


Рисунок 5 – Динамика уровня HbA1c в ходе исследования

Также необходимо отметить, что доля пациентов, **достигших снижения уровня HbA1c менее 7,5%** увеличилась в группе АР-ГПП-1 на 36,7%, в то время как в группе ББИТ – на 12,5%, а в группе ПСМ – лишь на 7,5%.

В отношении частоты развития **легких гипогликемий** статистически значимых различий между группами ПСМ и ББИТ не выявлено (11,5% в группе ПСМ против 12,7% в группе ББИТ, $p > 0,05$), однако зарегистрирован случай **тяжелой гипогликемии в группе ББИТ**, в группе лечения агонистами ГПП-1+БИ не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии. Более того, был проведен анализ **вероятности гипогликемии**, где группа АР-ГПП-1 также продемонстрировала свои преимущества.

Ключевым моментом, определяющим преимущество в выборе терапии АР-ГПП-1 для пациентов с МО, является влияние этой группы препаратов на **массу тела**. Принимая во внимание прогрессирующую прибавку массы тела на фоне ББИТ, трудности, возникающие при попытках снижения веса, особенности пищевого поведения пациентов с СД-2 и МО, задачей клинициста является подбор такой схемы сахароснижающей терапии, которая бы позволила достигнуть целевых значений гликемии, без риска развития жизнеугрожающих состояний и с возможностью снижения массы тела, что, в свою очередь, позволит снизить суточную дозу инсулина, а также улучшит качество жизни пациента. В ходе анализа в группе лечения АР ГПП-1 было выявлено **снижение суточной дозы инсулина**, когда как в группах с применением ПСМ и ББИТ мы наблюдали их значимое увеличение (**Таблица 3, Рисунок 6**).

Таблица 3 – Динамика суточной дозы инсулина (СДИ)

Группы	Доза инсулина, ЕД			p
	Исходный, Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Через 6 месяцев Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Динамика СДИ (95% ДИ)	
АР ГПП-1	30 [25; 42]	32 [24; 40]	-2 (-2; 0)	0,026*
ПСМ	16 [12; 18,5]	18 [16; 24]	4 (2; 4)	< 0,001*
ББИТ	85 [73,5; 100,5]	100 [84; 118]	8 (7; 14)	< 0,001*

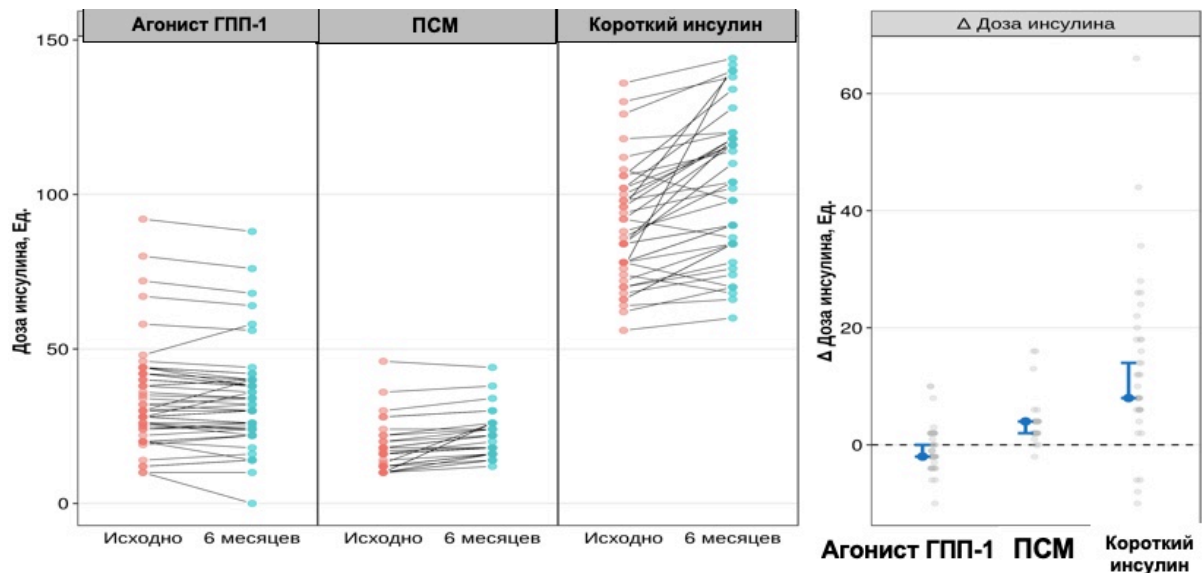


Рисунок 6 – Динамика суточной дозы инсулина (СДИ)

Во всех трех группах отмечалось значимое изменение ИМТ, в группах PCSM и ББИТ отмечалось увеличение ИМТ на $0,1 \text{ кг/м}^2$, в группе АР ГПП-1 – снижение на $2,7 \text{ кг/м}^2$ (Таблица 4, Рисунок 7).

Таблица 4 – Динамика ИМТ

Группы	ИМТ, кг/м^2			P
	Исходный, Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Через 6 месяцев Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Динамика ИМТ (95% ДИ)	
Агонист ГПП-1	37,5 [35,0; 42,5]	35,3 [33,2; 38,7]	-2,7 (-3,3; -1,9)	< 0,001*
PCSM	35,75 [35,0; 38,0]	36,1 [35,7; 37,85]	0,1 (0,0; 0,4)	0,016*
Короткий инсулин	38,25 [35,95; 43,1]	39,0 [36,0; 43,25]	0,2 (0,0; 0,5)	0,004*

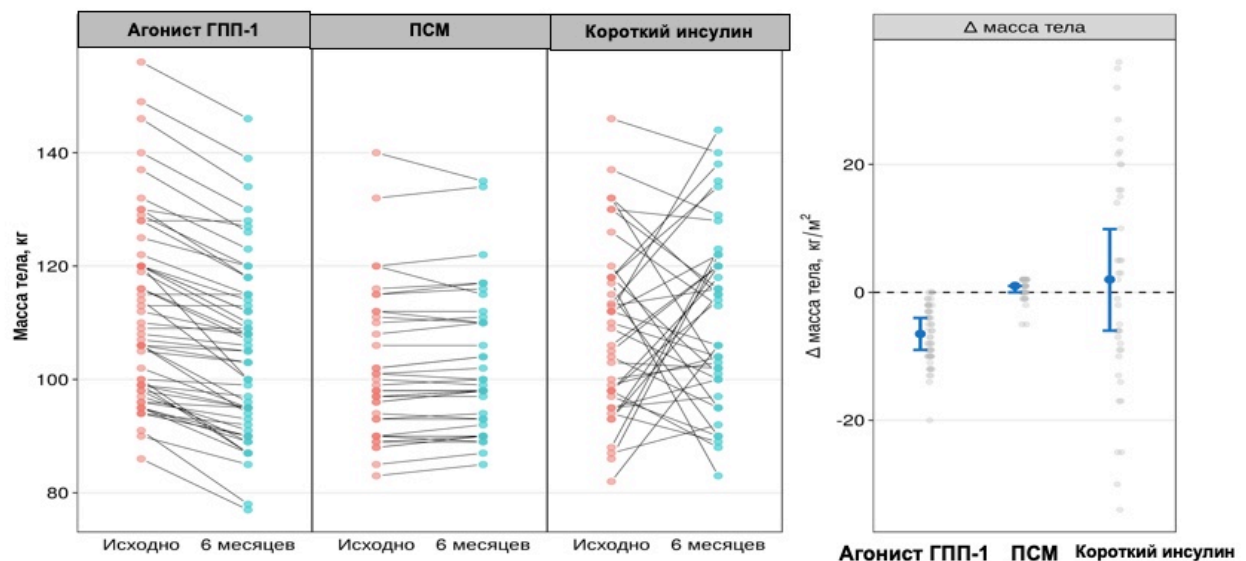


Рисунок 7 – Динамика ИМТ

Предикторами наиболее эффективного ответа на терапию АР-ГПП-1 являлись исходно более высокие уровни HbA1c [9,4; 10,5] ($p < 0,001$) и ППГ [13,1–14,9] ($p < 0,001$) (Рисунок 8).

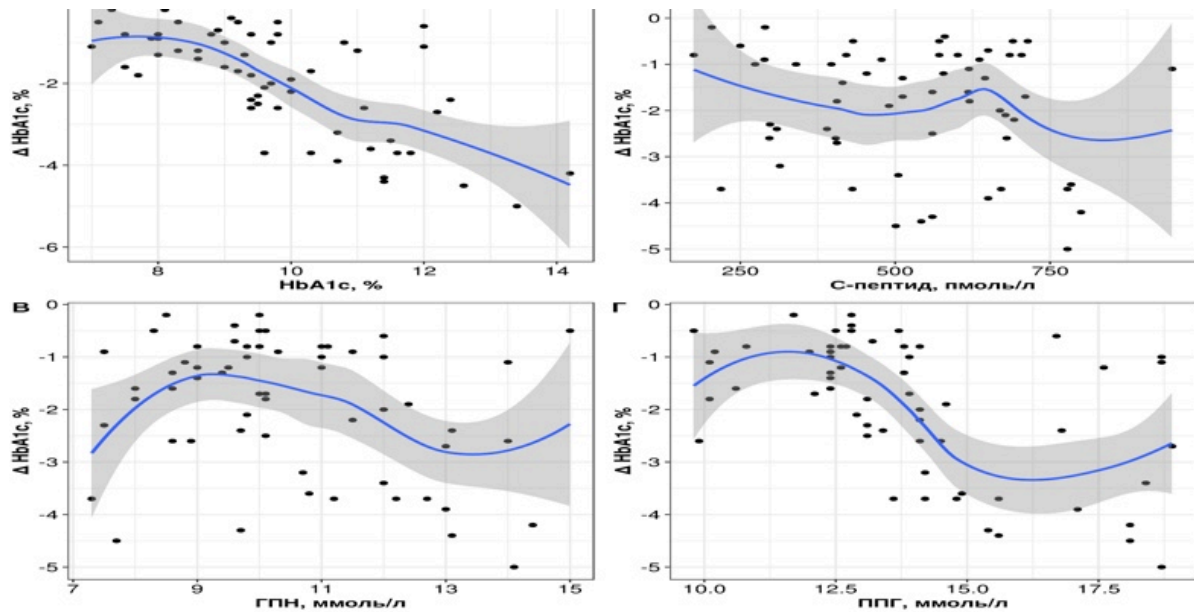


Рисунок 8 – Предикторы эффективности АР ГПП-1

Также в ходе анализа данных было выявлено, что в группе пациентов с преимущественно **ограничительным типом пищевого поведения** наблюдался наилучший ответ на терапию АР-ГПП-1 ($p < 0,001$). Таким образом, целесообразным является определение типа пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО для осуществления индивидуального подбора сахароснижающей терапии. Следует отметить, что терапия АР-ГПП-1 имела хорошую переносимость, серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Тем не менее, 3 пациента прекратили прием препаратов из группы АР-ГПП-1 в связи с развитием нежелательных побочных явлений (тошнота, рвота, диарея).

Важным моментом является крайне низкое **исходное качество жизни и удовлетворённость лечением пациентов с СД-2 и МО**. На фоне проведения исследования была отмечена тенденция к их повышению на фоне лечения АР ГПП-1 по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), особенно это было выражено у пациентов, достигших большего снижения массы тела на фоне проводимой терапии. Было отмечено улучшение по таким показателям, как **жизненная активность и социальная адаптация**. Качество жизни и удовлетворенность лечением

в двух других группах статистически значимо не различались ($p = 0,465$ и $0,752$ соответственно) (Рисунки 9, 10).

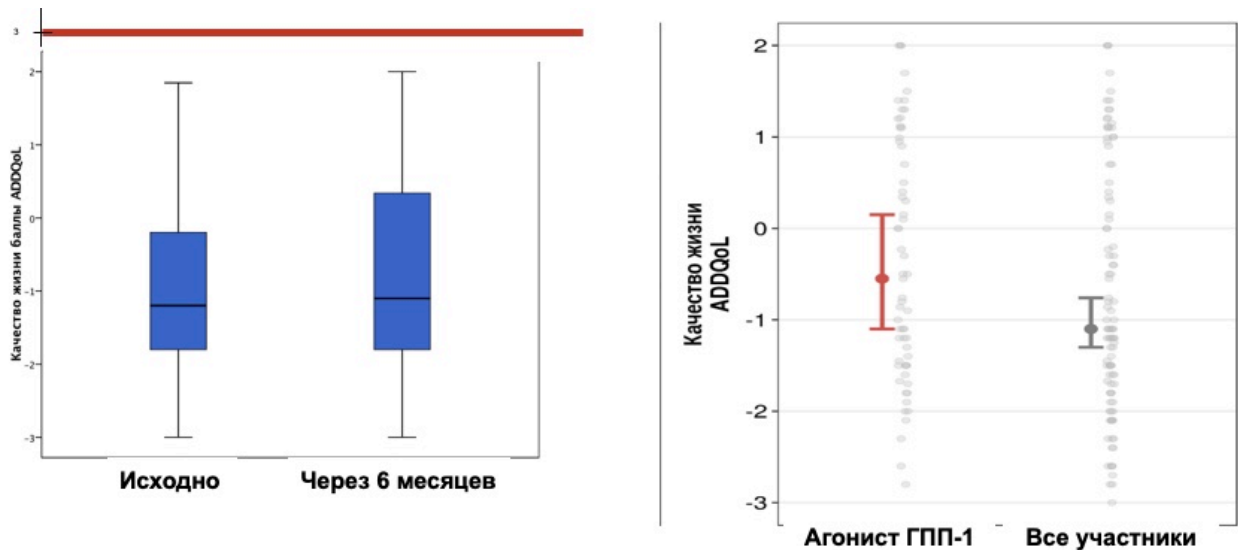


Рисунок 9 – Динамика качества жизни (опросник ADDQoL)

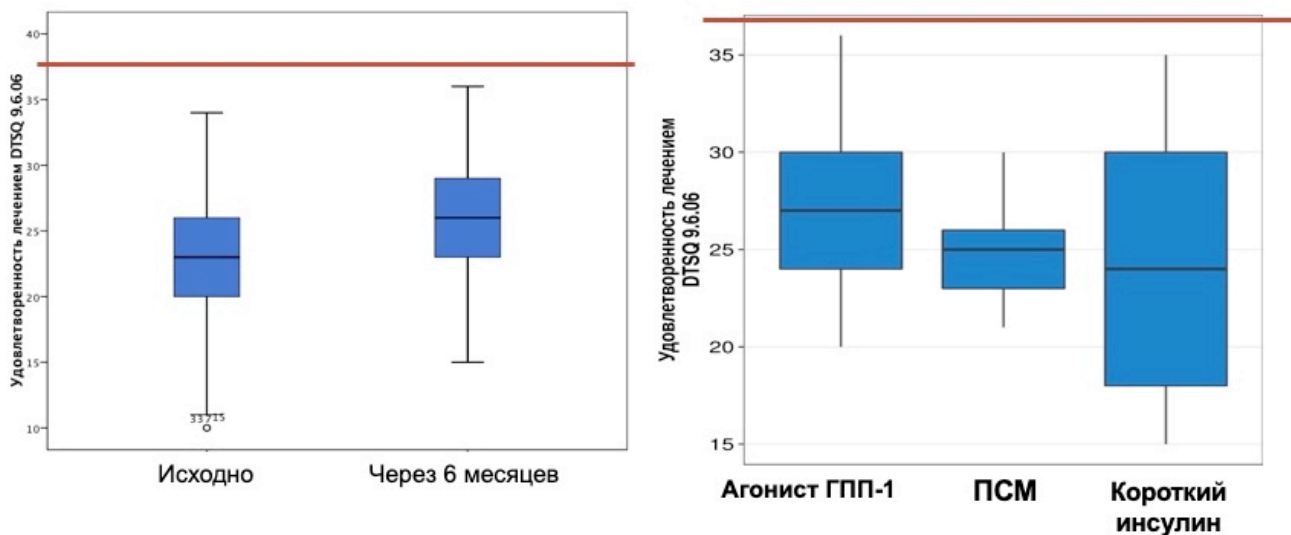


Рисунок 10 – Динамика удовлетворенности лечением (опросник DTSQ)

В ходе работы проводилась оценка распространенности **поражений почек при СД-2 и МО, в частности мочекаменной болезни**, а также впервые проводилась оценка влияния проводимой терапии на риски развития нефролитиаза. В 75% случаев в структуре чашечно-лоханочной системы были выявлены характерные изменения в почках, в частности наличие бляшек Рэндалла – образования, представляющего собой депозиты кальциевых камней, причина образования их до конца не изучена. Эти данные свидетельствуют о возможном влиянии метаболического синдрома на развитие нефролитиаза, что подтверждается

данными мировой литературы, и возможность предотвращения развития МКБ на фоне сахароснижающих препаратов требует проведения отдельного рандомизированного исследования. Таким образом, пациент с СД 2-го типа и МО сочетает в себе комплекс коморбидных состояний, задачей врача является по возможности персонализировать проводимую сахароснижающую терапию, учитывая вышеописанные факторы.

ВЫВОДЫ

1. Все изученные препараты с преимущественно постпрандиальным сахароснижающим эффектом (инсулин короткого действия, производные сульфонилмочевины, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1) продемонстрировали при СД-2 в сочетании с морбидным ожирением улучшение показателей углеводного обмена, однако наилучших результатов удалось достичь в группе пациентов, получавших АР-ГПП-1. У пациентов с СД-2 и морбидным ожирением на фоне терапии АР-ГПП-1 в комбинации с метформином и базальным инсулином отмечено снижение уровня гликемии натощак $-2,4$ ммоль/л $[-2,7; -1,9]$, постпрандиальной гликемии $-2,85$ ммоль/л $[-3,7; -2,5]$, HbA1c на $-1,6\%$ $[-2,1; -1,1]$, без риска развития гипогликемий, а также снижение массы тела на $6,5$ кг $[-9; -4]$.

2. Сахароснижающий эффект АР-ГПП-1 (динамика HbA1c), в отличие от других препаратов, не зависел от таких исходных показателей, как пол, возраст, стаж СД-2, уровень С-пептида. Предикторами наиболее эффективного ответа на терапию АР-ГПП-1 являлись исходно более высокие уровни HbA1c $[9,4; 10,5]$ ($p < 0,0001$) и постпрандиальной гликемии $[13,1; 14,9]$ ($p < 0,0001$).

3. У $84,4\%$ пациентов наблюдалось выраженное нарушение пищевого поведения, в большинстве случаев (67%) в комбинированных формах: сочетание эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов. При преимущественно ограничительном типом пищевого поведения наблюдался наилучший ответ на терапию АР ГПП-1. У всех пациентов с СД-2 и морбидным ожирением независимо от компенсации углеводного обмена отмечалось снижение всех показателей качества жизни. На фоне назначения АР ГПП-1, в отличие от других

вариантов сахароснижающей терапии, отмечена тенденция к улучшению качества жизни.

4. Более половины пациентов с СД-2 и морбидным ожирением (56,1%; 95%-й ДИ: 47,5; 64,5) имеют различной степени выраженности когнитивные нарушения, при этом именно низкий когнитивный статус явился основным фактором, определяющим низкую приверженность к лечению и меньшую эффективность проводимой терапии, что наиболее ярко проявилось на фоне традиционной базисно-болюсной инсулинотерапии (ББИТ).

5. По данным полисомнографии 61,5% исследуемых имели синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой, а в 23% – средней степени, при этом взаимосвязи между эффективностью сахароснижающей терапии и выраженностью СОАС выявлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди всех вариантов комбинированной сахароснижающей терапии, включающей в себя базальный инсулин, для пациентов с СД-2 и морбидным ожирением наиболее оптимальной и безопасной является комбинация базального инсулина и АР-ГПП-1, что обеспечивает воздействие на разные звенья патогенеза обоих заболеваний и позволяет достичь улучшения показателей углеводного обмена, с дополнительным благоприятным воздействием на массу тела, без риска развития гипогликемий, что в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни и повышению удовлетворенности лечением.

2. Для оптимизации выбора сахароснижающей терапии пациентам с СД-2 и морбидным ожирением необходима клиническая оценка типа нарушения пищевого поведения (наиболее оптимально при помощи стандартных опросников, типа DEBQ), а также объективная диагностика наличия и выраженности когнитивных нарушений (например, при помощи опросника MMSE).

3. Ввиду высокой распространенности различных когнитивных нарушений среди пациентов с морбидным ожирением, в рамках комбинированной терапии, предпочтение следует отдавать назначению АР-ГПП-1, как более простой в использовании по сравнению с базисно-болюсной инсулинотерапией.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Амосова М. В., Гурова О. Ю., Фадеев В. В. Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Фарматека. 2020. Т. 27, № 4. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК]

2. Амосова М.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Малолеткина Е.С., Фадеев В.В. Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации показателей углеводного обмена // РМЖ. 2020. №12. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК]

3. Фадеев В.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., Малолеткина Е.С. Эффективность различных прандиальных регуляторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2020. №4. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК]

4. Гурова О. Ю., Амосова М. В. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа: только ли диабетическая нефропатия? // Клиническая нефрология. 2017. № 4. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК]

5. Демидко Л. С., Руденко В. И., Демидко Ю. Л., Еникеев М. Э., Амосова М. В., Инояттов Ж. Ш. Факторы риска остеопороза и повышение массы тела у больных с мочекаменной болезнью // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 5 (71). С. 119–123. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК]

6. Демидко Л. С., Руденко В. И., Григорян В. А., Демидко Ю. Л., Еникеев М. Э., Инояттов Ж. Ш., Амосова М. В. Особенности экскреции кальция и факторы риска остеопороза у больных с мочекаменной болезнью // Урология. 2018. № 2. С. 5–8. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, а также в базу данных SCOPUS]

7. Demidko L. S., Rudenko V. I., Grigoryan V. A., Demidko Y. L., Enikeev M. E., Inoyatov Z. S., Amosova M. V. Characteristic features of urinary calcium

excretion and osteoporosis risk factors in patients with urolithiasis // *Urologiia*. 2018 May. N 2. P. 5–8. [Входит в базу данных SCOPUS]

8. Амосова М. В., Фадеев В. В. Эмпаглифлозин – новое показание к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский совет*. 2017. № 3. С. 38–43. [Входит в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР-ГПП-1	агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1-го типа
ББИТ	базис-болюсная инсулинотерапия
БИ	базальный инсулин
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГПН	гликемия плазмы натощак
ГПП-1	глюкагоноподобный пептид 1-го типа
ИМТ	индекс массы тела
Ме	медиана
МО	морбидное ожирение
ОТ	окружность талии
ППГ	постпрандиальная гликемия
ПСМ	производные сульфонилмочевины
РКИ	рандомизированные клинические исследования
СД-2	сахарный диабет 2-го типа
СиПАП	от <i>англ.</i> "CPAP" – continuous positive airway pressure
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОАС	синдром обструктивного апноэ сна
ССП	сахароснижающие препараты
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТССТ	таблетированная сахароснижающая терапия
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦНС	центральная нервная система
ADDQoL	Audit of Diabetes Dependent Quality Of Life
ANCOVA	ковариационный анализ
DEBQ	Dutch Eating Behavior Questionnaire
DTSQ	The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EASD	European Association for The Study of Diabetes
FDA	Food and Drug Administration
HbA1c	гликированный гемоглобин
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MMSE	Mini Mental State Examination
NIH	National Institute of Health