Федеральное Государственное Автономное
Образовательное Учреждение Высшего Образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
МЗ РФ России (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Амосова Мария Вадимовна

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

Специальность: 14.01.02 Эндокринология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН Фадеев В.В.

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ	
Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	**7**
Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа и ожирения	7
Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением	7
Лечение морбидного ожирения при сахарном диабете 2 типа	10
Основные причины декомпенсации углеводного обмена среди пациентов с СД-2 и МО	17
Морбидное ожирение, СД-2 и смертность	21
Коморбидные состояния, ассоциированные с СД-2 и МО	25
Поражение почек при СД-2 и МО недиабетического характера	25
Расстройства дыхания во сне при морбидном ожирении	26
Когнитивные нарушения при СД2 и морбидном ожирении	27
Глава 2. Материалы и методы	32
Глава 3. Результаты	40
Характеристика пациентов групп пациентов	40
Оценка влияния различных прандиальных регуляторов на показатели углеводного обмена	41
Оценка влияния различных прандиальных регуляторов на массу тела пациентов с СД-2 и МО	50
Оценка вероятности частоты развития гипогликемии	53
Предикторы эффективности, проводимой сахароснижаюшей терапии у пациентов с СД 2 и морбидным ожирением	54
Результаты ковариационного анализа зависимости уровня HbA1c от различных факторов	58
Оценка качества жизни и удовлетворенности лечения пациентов с СД-2 и МО на фоне проводимой терапии	69
Анализ частоты и структуры нарушений пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО	71
Анализ частоты и структуры нарушений сна	73
Анализ распространенности и семиотики поражения почек при СД-2 и МО	75
Глава 4. Заключение	76
Выводы	81
Практические рекомендации	82
Приложение	83
Список сокращений	95
Список литературы	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

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 СД и ожирением соответственно), в том числе и его морбидной формы, а также высокой смертностью и ранней инвалидизацией пациентов. 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 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 морбидным ожирением, которые имеют свои характерные особенности и отличия от общей группы. В реальной клинической практике мы в большинстве случаев встречаем пациентов с СД-2 и морбидным ожирением, которые не могут достичь компенсации углеводного обмена и снизить массу тела, несмотря на массированное и агрессивное назначение сахароснижающих средств, а также препаратов для снижения массы тела. Одной из основных причин этого является невозможность соблюдения необходимых рекомендаций по питанию, а также изменения укрепившихся стереотипов пищевого поведения. Также нужно отметить, что, выбор методов лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа требует 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 морбидным ожирением требует индивидуального подхода (вероятно отличного от пациентов с умеренным

ожирением или его отсутствием): выбор как самого препарата, так и установку индивидуальных целевых значений гликемии с учетом коморбидных состояний, возраста, пожеланий пациента, типа нарушения пищевого поведения, доступных ресурсов и степени обеспечения медикаментами, при этом гликемия, зачастую, оказывается не самым важным фактором индивидуального прогноза.

Разработанность темы исследования

Несмотря на то, что численность пациентов с СД и ожирением неуклонно растет, выбор сахароснижающей терапии для пациентов именно с морбидным ожирением до сих пор остается не решённым вопросом. Отдельную и клинически наиболее сложную проблему представляет неизбежное и зачастую вынужденное назначение пациентам с морбидным ожирением и СД-2 инсулинотерапии, включая большие дозы препаратов инсулина короткого действия. С одной стороны, ее назначение на определенном этапе не удается избежать, поскольку другие препараты не обеспечивают более или менее приемлиемой компенсации, с другой - инсулинотерапия на фоне морбидного ожирения и тяжелой резистентности к инсулину редко достигает стойкого и достаточного эффекта и ещё более потенциирует инсулинорестистентность, стимулирует аппетит и способствует дальнейшему ожирению. Тем не менее, исследований, оценивающих особенности лечения сахарного диабета, и отдельно рассматривающих пациентов с морбидным ожирением, особенно получающих инсулинотерапию, к настоящему моменту не проводилось. В большинстве РКИ доля пациентов с морбидным ожирением либо 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 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 типа и морбидным ожирением
2. Выявить предикторы эффективности, проводимой сахароснижаюшей терапии у пациентов с СД 2 типа и морбидным ожирением
3. Оценить когнитивный статус, а также качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с СД 2 типа и морбидным ожирением 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 типа и морбидным ожирением

Научная новизна

1. В представленной работе впервые проведена сравнительная оценка качества компенсации углеводного обмена, динамики массы тела, в специально отобранной группе пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа получающих различные прандиальные регуляторы в сочетании с базальным инсулином.
2. Впервые среди пациентов этой группы были выявлены предикторы эффективности некоторых 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 типа и морбидным ожирением.
4. На основании комплексного динамического обследования пациентов с СД 2 типа, получающих базальный инсулин, продемонстрированы преимущества комбинированной терапии, включающей в себя базальный инсулин, метформин и АР ГПП-1. Что позволило выработать наиболее эффективные и без-

опасные алгоритмы лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением.

Практическая значимость

Полученные результаты оценки эффективности комбинированного назначения базального инсулина в сочетании с метформином и препаратом из группы агонистов рецептора ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа и морбидным ожирением позволяют рекомендовать эту схему лечения.

Для оптимизации выбора сахароснижающей терапии пациентам с СД-2 и морбидным ожирением целесообразно проводить определение типа пищевого поведения, (например, при помощи опросника DEBQ), выявлять наличие когнитивных нарушений (например, при помощи опросника MMSE) поскольку именно это во многом определяет прогноз эффективности, того или иного варианта сахароснижающей терапии.

Результаты проведенного исследования внедрены в практику работы эндокринологических отделений клиники эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Материалы настоящей работы включены в программу практических занятий и лекционный курс для обучения врачей на кафедре эндокринологии лечебного факультета N1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова, доложены на научно-практических конференциях, в том числе и на конгрессе Европейской Ассоциации по и изучению сахарного диабета (EASD).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 эндокринология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности пункту 5 паспорта научной специальности – лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.).

1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа и ожирения

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) является ключевой медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира. Актуальность проблемы определяется широкой распространенностью СД, высокой смертностью и ранней инвалидизацией. В настоящее время, несмотря на мероприятия предпринимаемые в мире, распространенность СД-2 продолжает быстро увеличиваться; по данным Международной диабетической федерации (IDF) в 2019 году, в мире было зарегистрировано более 463 млн больных сахарным диабетом (СД), что составляет около 10% взрослого населения земного шара, из них 90% – это больные СД-2. [1]

Проведенное в России эпидемиологическое исследование NATION показало, что распространенность СД-2 среди взрослого населения на 2015 год составляет 5,4%. Однако дальнейшие исследования показали, что фактическая распространенность СД составляет не менее 7% популяции и продолжает постоянно расти, при этом ожидается, что к 2045 г. она вырастет до 11%. [2] Одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития СД-2 является избыточная масса тела и ожирение. В настоящее время более 50% пациентов с СД-2 имеют ИМТ> 30 кг/м^2. Наряду с этим, по данным на 2016 год, более чем 1,9 миллиардов людей старше 18 лет имеют избыточную массу тела, из них более 650 миллионов страдают ожирением, в том числе и морбидным. В Российской Федерации по данным ВОЗ 10,3% мужчин и 21,6% женщин страдают ожирением. [3]

1.2. Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением

В лечении как СД-2, так и ожирения ключевыми вопросами являются изменение образа жизни, соблюдение принципов здорового и рационального питания, в комплексе с медикаментозной терапией. Тем не менее, в реальной клинической практике мы в большинстве случаев встречаем пациентов с СД-2 и морбидным ожирением, которые не могут достичь компенсации углеводного обмена и снизить

массу тела, несмотря на наличие широкого спектра сахароснижающих средств, а также препаратов для снижения массы тела, при этом степень декомпенсации СД-2 обычно прямо пропорциональна выраженности ожирения. Одной из основных причин этого является невозможность соблюдения необходимых рекомендаций по питанию, а также изменения укрепившихся стереотипов пищевого поведения пациентами. По имеющимся данным, эффективность консервативного лечения ожирения на морбидной стадии не превышает 5% [4], что делает адекватное лечение сопутствующего в этой ситуации СД-2 технически почти не разрешимым.

Как показали результаты многочисленных исследований уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД-2 и уже произошедшими крупными сердечно-сосудистыми событиями (MACE) не является ключевым параметром, определяющим индивидуальный прогноз для пациента. Значение компенсации СД-2 по углеводному компоненту (HbA1c), как фактор прогноза пациентов с морбидным ожирением, остается неизвестным.

Зачастую пациентам с СД-2 назначаются, в силу большей доступности сахароснижающие препараты (ССП), способствующие увеличению массы тела, что в свою очередь, может привести к прогрессированию инсулинорезистентности и необходимости все большей интенсификации лечения, назначению инсулинотерапии, что влечет за собой дальнейшее нарастание веса пациента [5,6]. Необходимо принимать во внимание особенности влияния ССП на риски прогрессирования ожирения для того, чтобы была возможность прервать этот порочный круг. Однако, в настоящее время в литературе отсутствуют отдельные данные об особенностях лечения пациентов с СД-2 и морбидным ожирением, кроме того, в рамках проведения крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценивающих эффективность различных ССП, группа пациентов с морбидным ожирением либо исключалась из работы, либо не рассматривалась отдельно. Таким образом, использование в клинической практике весьма общих и усредненных рекомендаций и алгоритмов для конкретных пациентов с выраженным избытком веса представляется крайне сложным.

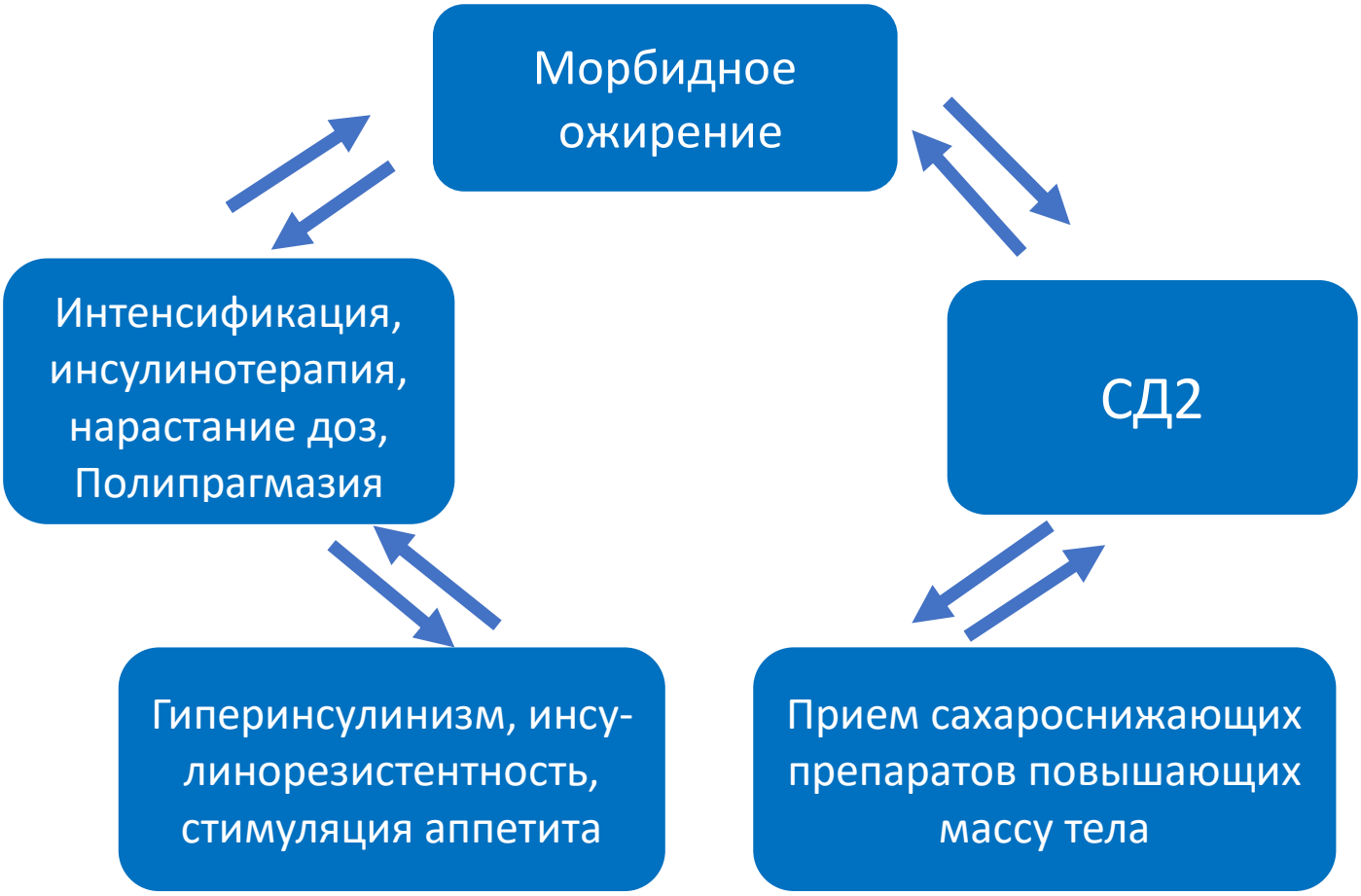


Рис. 1 «Порочный» круг сахароснижающей терапии при СД-2 и морбидном ожирении

Другими словами, имеющиеся результаты РКИ и клинические рекомендации применимы лишь для лечения «типичного» пациента, со средним ИМТ, стандартным режимом питания и физической нагрузкой, что делает невозможным экстраполировать их на когорту с СД-2 и морбидным ожирением. Пациент, указанной группы имеет свои характерные особенности течения заболевания, свой «портрет», накладывающий отпечаток, в том числе, и на эффективность проводимой сахароснижающей терапии. Зачастую у пациентов с морбидным ожирением практически отсутствует типичный для большинства людей ритм питания (завтрак, обед, ужин), они принимают пищу спонтнанно, порой непрерывно, что совершенно рассогласуется с традиционным представлением о сахароснижающей терапии, особенно при использовании препаратов инсулина.

1.2.1 Лечение морбидного ожирения при сахарном диабете 2 типа

Несмотря на то, что СД-2 и ожирение (особенно морбидное) являются по сути взаимозависимыми заболеваниями и они неразрывны при лечении одного конкретного пациента, как в литературе, так и, в общем и целом, лечение ожирения и СД-2 рассматриваются отдельно, что представляется искусственным и схематичным. Три основных варианта лечения морбидного ожирения – это поведенческая терапия, фармакотерапия и хирургические вмешательства.

А) Поведенческая терапия

Поскольку ожирение несомненно является результатом нарушения пищевого поведения, психотерапия и подобные ей вмешательства должны быть ключевыми элементами лечения. В случае морбидного ожирения речь уже идёт о тяжелой, потенциально необратимой форме нарушения пищевого поведения, которая часто сочетается с отсутствием пищевого режима как такового. Современные программы модификации образа жизни имеют 3 основных компонента: диетологические рекомендации, рекомендации по физическим нагрузкам и когнитивно-поведенческой терапии для устранения препятствий на пути снижения массы тела.

Снижение калорийности питания на 500–1000 ккал в сутки от расчетного приводит в лучшем случае к уменьшению массы тела приблизительно на 0,5–1,0 кг в 1-2 недели. Такие темпы снижения массы тела сохраняются в течение 3–6 месяцев. В дальнейшем умеренное снижение массы тела приостанавливается и обычно наблюдается «рикошет», то есть дальнейший необратимый набор веса [7]. Что же касается пациентов с морбидным ожирением, снижение массы тела на 2-5% для них вообще не заметно и не имеет какого-либо клинического значения.

Краткосрочная поведенческая терапия не приводит к должному результату, так как, для большинства пациентов, страдающих морбидным ожирением, особенно в сочетании с СД-2, изменение питания на длительный период времени представляет невыполнимую задачу ввиду наличия непреодолимых «расстройств приема пищи», таких как: изменение стиля питания (увеличение объема пищи, пищевая аддикция, абсолютное доминирование значимости пищи, приемы пищи без чувства голода,

невозможность прервать прием пищи), нарушение субъективного образа собственного тела, многократные неудачные попытки соблюдения различных диет [8]. К физиологическим причинам низкой эффективности поведенческой терапии можно отнести нарушения центральной регуляции контроля аппетита; кроме того, необходимо учитывать и психосоматические факторы (особенности личности пациента, отношения в семье).

Психопатологические особенности пациентов с морбидным ожирением и нарушениями пищевого поведения, характеризующиеся сниженной насыщаемостью и зависимостью от еды, не позволяют пациентам вести качественный контроль потребляемой пищи, и соблюдать принципы рационального питания. Для ряда пациентов с морбидным ожирением расширение режима физической активности невозможно в связи с наличием патологии опорно-двигательного аппарата и/или сердечной и дыхательной недостаточности, что также снижает эффективность данного вида лечения. Формируется еще один «порочный круг»: ожирение способствует развитию патологии опорно-двигательного аппарата, которая, в свою очередь приводя к снижению подвижности пациентов, способствует прогрессированию ожирения.

Многие лица с морбидным ожирением и СД-2 полагают, что их поведение (физическая активность, приемы пищи), не имеют значения в развитии ожирения, а нарастающая масса тела вызвана независящими от них причинами, такими как «наследственность», «нарушение обмена веществ», «наличие диабета», «инсулинотерапия», и постоянно находятся в поиске «волшебной пилюли», с целью снижения массы тела без особых усилий.

Таким образом, результативность поведенческой терапии больных с морбидным ожирением остается низкой [9]. В настоящее время специальных клинических исследований по лечению расстройств пищевого поведения у лиц с морбидным ожирением и СД-2, которые могли бы дать больше сведений об эффективности разных способов лечения конкретно в этой группе пациентов, а не в общем, не проводилось. Кроме того, проведение полноценной поведенческой терапии технически

сложно осуществить, поскольку она требует длительной индивидуальной работы целой команды специалистов, включая квалифицированного психотерапевта.

Б. Медикаментозные методы лечения

Ожирение и, тем более морбидное ожирение, является по определению хроническим и, как любые аддикции, неизлечимым заболеванием, что, само по себе ставит под сомнение эффективность медикаментозной терапии, поскольку, если следовать определению, она должна была бы продолжаться пожизненно. Даже если мы увидим хорошие результаты медикаментозной терапии в течение первых трех месяцев, менее чем у 10% пациентов сохраняется дальнейшая тенденция к стабильному снижению массы тела. Большая часть пациентов вновь возвращается к своим паттернам питания, что зачастую приводит к еще более выраженной прибавке массы тела. Кроме того, эти методы редко, когда приводят к значимому, для пациентов с морбидным ожирением снижению массы тела. В среднем наблюдается снижение массы тела около 10 кг за 12 месяцев, что расценивается как успешный исход для пациентов с избыточной массой тела или начальной стадией ожирения, но никак не для пациентов с морбидным ожирением [10].

В настоящее время на территории Российской федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид.

Следует отметить тот факт, что специальных рандомизированных исследований по медикаментозной терапии, которые бы включали именно пациентов с морбидным ожирением крайне мало, а те, что были проведены – непродолжительны и оценивают лишь суррогатные критерии эффективности, не говоря уже о пациентах с морбидным ожирением и сахарным диабетом.

Представляет интерес открытое, несравнительное, исследование XXL, в котором приняли участие 15549 пациентов, с длительностью ожирения в среднем 13,7 лет, 16% из них были с СД-2. Длительность терапии орлистатом составила 6–9 месяцев. Среднее снижение массы тела составило 10,7%, при этом 87% больных добились снижения массы тела более чем на 5%, половина больных – более чем на

10%. Снижение массы тела, как и ожидалось, сопровождалось снижением гликемии натощак. уменьшением уровня общего холестерина, триглицеридов, повышением уровня ХС ЛПВП [11].

Что касается сибутрамина, препарат не может быть назначен пациентам с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсированной сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), при тяжелых поражениях печени и почек, которые часто встречаются при морбидном ожирении и СД-2. В исследовании [12] масса тела более выражено снижалась у пациентов с высоким ИМТ, однако при СД2 этот процесс шел медленнее, хотя даже незначительное снижение массы тела приводило к улучшению показателей углеводного обмена.

В самом крупном исследовании посвященном консервативной терапии морбидного ожирения LOSS (Louisiana Obese Subjects Study) (390 пациентов с ИМТ 40-60 кг/м2), группе исследования (диета 900 ккаол/сутки, групповая когнитивно-поведенческая психотерапия, рациональное питание + сибутрамин, орлистат или диэтилпропион) удалось снизить массу тела на> 5% от исходной у 31%, более 20% лишь у 9%. Только половина пациентов завершила программу до конца и средний процент снижения массы тела составил 9,7% (около 12,7 кг). Это было статистически значимым по сравнению с отсутствием динамики в контрольной группе, но ничтожно мало для пациента с морбидным ожирением. Конечные точки, такие как смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт в данном исследовании не изучались. [13]

Одним из последних препаратов для лечения морбидного ожирения при СД-2, вошедший в практику эндокринолога, является аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лируглутид. В исследовании SCALE-диабет, длительностью 56 недель, проводилась оценка эффективности лираглутида в дозе 3 мг, по снижению массы тела у больных СД-2. К моменту завершения исследования было выявлено статистически (но не клинически для пациентов с морбидным ожирением) значимое снижение массы тела (6,1%) на фоне терапии лираглутидом в дозе 3 мг (n=412). Доля больных, достигших уровня HbA1c <7%, на фоне терапии лираглутидом 3 мг

составила 69,2% по сравнению с 27,2% – на плацебо [14]. Интересен тот факт, что эффективность препарата не была ассоциирована с выраженностью гастроинтестинальных побочных эффектов, и была вероятно обусловлена влиянием лируглутида на центральную нервную систему.

К сожалению, консервативные методы лечения морбидного ожирения в подавляющем большинстве случаев малоэффективны (процент снижения составляет около 10-15%), и даже в случае успеха – стабильное снижение массы тела кратковременно и редко превышает 2 года [15]. Кроме того, достаточно часто можно наблюдать значительный набор массы тела после окончания срока проведения консервативной терапии. Важно отметить, что не вполне понятно, каким образом такое эпизодическое, повторяющееся и чаще всего заканчивающееся «рикошетом», незначительное снижение веса у пациентов с морбидным ожирением и СД-2 влияет на отдаленный прогноз (смертность, инвалидизацию).

В. Хирургическое лечение

Неудовлетворительные результаты лечения морбидного ожирения консервативными методами привели к бурному развитию бариатрической хирургии. По современным представлениям, цель бариатрической хирургии – не просто уменьшить вес пациента, но также добиться благоприятных метаболических эффектов (нормализация гликемии, липидного обмена). За последние несколько лет число бариатрических вмешательств, проводимых во всем мире, значительно возросло. В Российской Федерации, из тех пациентов, которым была рекомендована консультация бариатрического хирурга с целью определения возможности проведения оперативного лечения морбидного ожирения, лишь 5 % дошли в итоге до хирурга [16].

Современные бариатрические вмешательства можно разделить на два основных вида. К первому относятся операции, направленные на значительное снижение объема поступающей в организм пищи (бандажирование, баллонирование желудка и вертикальная гастропластика). Ко второму виду относятся операции, целью которых является управляемая мальабсорбция (наиболее популярными среди них

можно считать билиопанкреатическое шунтирование/«выключение» двенадцатиперстной кишки). Следует заметить, что ни один из хирургических методов лечения ожирения не является этиотропным, то есть направленным на причину ожирения – речь идет лишь о создании механических препятствий к поступлению и/или всасыванию пищи, при том что поведенческие и аддиктивные расстройства остаются не затронуты.

Установки внутрижелудочного баллона и бандажирование желудка не продемонстрировали достаточную эффективность, что, как и в случае консервативного лечения обусловлено возвращением пациента к привычному питанию; [17] более того, некоторые пациенты могут рассматривать проведение таких вмешательств как возможность расширения режима питания и употребления высококалорийных продуктов, что в свою очередь соответственно приводит к постепенной прибавке массы тела. Однако, подобные бариатрические вмешательства являются самыми безопасными, послеоперационная смертность составляет менее 0,5% и могут использоваться как этап подготовки к большим шунтирующим операциям. Несмотря на описанные случаи длительного и стойкого снижения массы тела после шунтирующих операций, необходимо отметить тот факт, что, с большей эффективностью приходит и большая смертность. Шунтирующие операции, ассоциированы с более высоким операционным риском, а также риском необходимости проведения повторных реконструктивных операций, из-за развития осложнений (демпинг-синдром, диарея, мальабсорбция, формирование язв и т.д.) [18]. Таким образом, бариатрическая хирургия может быть безопасным и эффективным методом для весьма тщательно отобранных пациентов, рефрактерных к консервативному лечению. В идеале речь должна идти об исходно длительной подготовке к операции и в дополнительной и обязательной пожизненной реабилитации.

Так, у пациентов с ИМТ>40 кг/м^2 эффективность бариатрических операций закономерно выше, чем консервативных методов. При ИМТ 35-39,9 кг/м^2 преимущества бариатрической хирургии в отношении массы тела не столь убедительны, в

особенности при сравнении процента снижения массы тела и увеличения риска желудочно-кишечных побочных эффектов, инфицирований и даже летальных исходов [19].

При сочетании морбидного ожирения и СД-2, по последним данным бариатрическая хирургия рассматривается как способ улучшения компенсации показателей углеводного обмена, но никак не излечения СД-2 [20]. Показательным в этом отношении является ретроспективное когортное исследование, направленное на сравнение длительности ремиссии сахарного диабета, а также рецидивов и смертности среди пациентов с ожирением и СД-2, после бариатрических вмешательств, по сравнению с группой пациентов нехирургического лечения. В исследовании приняли участие 1395 пациентов с сахарным диабетом, которым было проведено бариатрическое вмешательство и 62322, которым операция не выполнялась. В большинстве случаев выполнялось шунтирование желудка с гастроеюноанастомозом по Ру, в 4,4% было проведено бандажирование желудка и в 13,2% – другие процедуры. За два года у пациентов, подвергшихся бариатрическому вмешательству, частота компенсации СД-2 была значительно выше (73,7%), чем у пациентов, лечившихся нехирургическим путем (6,9%). [21]

Несмотря на то, что эффективность бариатрических вмешательств была доказана в многочисленных исследованиях, в том числе рандомизированных многоцентровых и долговременных, нередко пациенты оказываются совершенно неудовлетворенными как темпами снижения веса тела, так и его достигнутым абсолютным значением, не говоря уже о неизбежности побочных эффектов. Безусловно, в таких случаях, учитывая риск возникновения послеоперационных осложнений, целесообразность выполнения операций оказывается сомнительной.

В Шведском когортном проспективном исследовании SOS с самым продолжительным периодом наблюдения (до 20 лет), в котором приняло участие 4047 пациентов с ожирением, сравнивались хирургические и консервативные подходы к лечению. В данное исследование были включены пациенты с ИМТ более 35 кг/м^2 и

факторами риска или наличием ассоциированных коморбидных состояний, включая СД-2. 2010 пациентам были выполнены бариатрические операции (94% - рестриктивного типа), 2037 контрольных больных вели консервативно. По его результатам было продемонстрировано преимущество оперативного лечения перед консервативными методами, при оценке через 10 лет, у пациентов группы хирургического вмешательства отмечалось стойкое снижение массы тела. Из 156 больных СД-2 в SOS многие находились в состоянии компенсации углеводного обмена, а количество пациентов, нуждающихся в ССТ через 2 года, снизилась вдвое. К минусам данного исследования можно отнести отсутствие рандомизации, неоднородность групп исследования (по возрасту, группа контроля не получала систематизированной консервативной терапии). Также нельзя не отметить тот факт, что в первые 90 дней после операции смертность была 2,5 раза выше по сравнению с показателями консервативной группы [22].

В целом, современные исследования по-прежнему противоречивы, но результаты показывают, что предоперационные когнитивные функции, личностные особенности, психическое здоровье, комплекс психологических переменных и переедание могут предсказать послеоперационную потерю веса, поскольку эти факторы влияют на послеоперационное пищевое поведение [23].

Неэффективности как консервативных, так и хирургических методов лечения в основном обусловлена отсутствием изменения характера питания пациента и лечения расстройств пищевого поведения.

1.2.2 Основные причины декомпенсации углеводного обмена среди пациентов с СД-2 и МО

Сочетание СД-2 и морбидного ожирения подразумевает наличие сформировавшихся в течение длительного периода времени непреодолимых пищевых привычек, отсутствие суточной системы питания, неконтролируемое неограниченное число приемов пищи, растройств пищевого поведения затрудняющее выделение

пре- и пост-прандиальных компонентов питания. Среди нарушений пищевого поведения (ПП) при ожирении выделяют следующие типы: эмоциогенное, экстернальное и ограничительное. Эмоциогенное ПП характеризуется увеличением приема пищи во время эмоционального дискомфорта, стресса. При экстернальном ПП прием пищи провоцируется преимущественно внешними раздражителями - внешний вид, запах пищи, реклама продуктов, вид принимающих пищу людей. Для ограничительного ПП характерны прежде всего хаотичные, непоследовательные эпизоды ограничения приема пищи, которые постоянно нарушаются пациентом, что приводит к бесконечным «срывам» и еще большему набору массы тела. [24,25,26] Наличие подобных растройств пищевого поведения, а также прием сахароснижающих препаратов, способствующих нарастанию массы тела, все это приводит к неэффективности стандартно структурированной сахароснижающей терапии.

Рис.2 «Порочный» круг гиперинсулинемии при СД-2 и морбидном ожирении

Прибавка массы тела на фоне сахароснижающей терапии может быть обусловлена частыми гипогликемическими состояниями, сопровождающиеся чрезмерным употреблением углеводов для купирования этого состояния, а также прямым влиянием гиперинсулинемии на липогенез.

Основными ССП, способствующими нарастанию массы тела, являются производные сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулин. Эти препараты абсолютно доминируют в клинической практике большинства стран мира.

Одной из наиболее распространенной комбинацией ССТ для пациентов со стажем СД-2 более 5 лет (у которых уже имеется выраженная дисфункция бета-клеток), является сочетание метформин + ПСМ + базальный инсулин, что обусловлено их высокой сахароснижающей эффективностью, а также низкой стоимостью. Идея такой комбинации, предполагает контроль гликемии натощак (базальный инсулин, метформин), а также влияние на постпрандиальную гликемию (ППГ). Однако для пациентов с морбидным ожирением эта схема может индуцировать порочный круг декомпенсации СД-2 и прогрессирования ожирения (рис.2) вследствие хронического пребывания пациента в постпрандиальном состоянии. Нарастание массы тела на фоне ПСМ и инсулина, кроме того, может быть обусловлено увеличением числа гипогликемий, причем гипогликемические состояния при приеме препаратов сульфонилмочевины могут иметь затяжной характер, а страх перед возможным снижением уровня сахара – способствует учащению приемов пищи.

Что касается инсулинотерапии, по данным проведенных исследований, повышение массы тела было менее выражено на фоне терапии только базальным инсулином, по сравнению с применением смесей инсулина и введением одного только прандиального инсулина [27]. Применение базис-болюсной инсулинотерапии у пациентов с морбидным ожирением может быть ассоциировано с большей прибавкой массы тела, за счет более частых приемов пищи, что в свою очередь приводит применению еще больших доз инсулина, что опять же неизбежно приводит к прибавке массы тела.

В последние годы стали доступны новые классы ССП, способствующие либо снижению, либо не вызывающие повышение массы тела, тем не менее, доля больных с СД-2 получающих инсулинотерапию неизбежно продолжает расти [28].

Одним из вариантов интенсификации сахароснижающей терапии является применение комбинации инсулина длительного действия с препаратом из класса агонистов рецептора глюкогоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1). Такое сочета-

ние может позволить эффективно контролировать как тощаковую, так и постпрандиальную гликемию, без дополнительного повышения риска развития гипогликемий и прибавки массы тела, что подтверждается результатами нескольких мета-анализов [29-37]. Дополнительным бонусом применения ряда АР ГПП-1 является их влияние на снижение скорости опорожнения желудка, а также влияние на центральные механизмы регуляции аппетита, что у части пациентов приводит к благоприятному изменению привычек питания. Таким образом, помимо, собственно, сахароснижающей активности АР ГПП-1 обладают рядом плейотропных эффектов, которые могут быть использованы в лечении пациентов с СД-2 и морбидным ожирением, в том числе уже получающих инсулинотерапию.

1.3 Морбидное ожирение, СД-2 и смертность

Результаты значительного числа эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что сочетание морбидного ожирения и СД-2 приводят к снижению качества жизни, средней продолжительности жизни, увеличению риска смертности, в основном за счет сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), и некоторых видов онкологических заболеваний [38].

Вследствие этого всем пациентам с СД-2 и ожирением рекомендуется снижение массы тела [39], хотя эта рекомендация основывается на результатах непродолжительных исследований, которые указывали на некоторые преимущества снижения веса, проявляющиеся в снижении уровня глюкозы в крови, уменьшении выраженности факторов риска развития осложнений ССЗ, улучшении качества жизни, а также уменьшении проявлений ряда других заболеваний, ассоциированных с ожирением. Однако до сих пор остается до конца не выясненным, приведет ли снижение массы тела к одновременному снижению риска развития осложнений ССЗ и смертности больных СД 2-го типа и ожирением. Другими словами, ассоциация ожирения с повышенной смертностью, в первую очередь от ССЗ, еще не означает, что снижение веса автоматически снизит и смертность.

Проводимые проспективные исследования, оценивающие влияние ожирения на показатели смертности, выявили неоднозначные результаты. Было показано, что на заболеваемость и смертность в большей степени влияют возраст, пол, этническое происхождение и социальный статус, нежели чем масса тела пациента [40,41].

В ходе недавно проведенного многоцентрового открытого рандомизированного исследования Action for Health in Diabetes (Look AHEAD), проводилась оценка влияния интенсивного вмешательства по изменению образа жизни на риск развития осложнений ССЗ у больных СД-2. В исследование было включено 5145 больных: в группу вмешательства и группу контроля 2570 и 2575 соответственно, а средний ИМТ составил 36,0 кг/м^2. Исследование показало, что интенсивное изменение образа жизни с целью снижения МТ не приводило к снижению частоты развития осложнений ССЗ у взрослых больных с СД 2-го типа и ожирением. Несмотря на достижение различий по МТ между группами через 1 год наблюдения, которое достигало 7,9%, а также уменьшение в группе вмешательства по сравнению с группой контроля показателей окружности талии (ОТ), систолического АД и уровня гликированного гемоглобина, вмешательство не влияло на риск развития осложнений ССЗ; причем такой нейтральный эффект отмечался во всех анализируемых подгруппах больных с определенными характеристиками [42]. Исследование было прекращено досрочно, когда медиана продолжительности наблюдения составляла 9,6 года после получения результатов промежуточного анализа, которые свидетельствовали об очень небольшой вероятности получения статистически значимых различий между группами в случае продолжения исследования. Хотя некоторые авторы утверждают, что для клинической реализации этого снижения необходим период, превышающей 10 лет [43].

Большой интерес представляет упомянутое выше Шведское исследование SOS (Swedish Obese Subjects), начатое в 1987 г [44]. В выгодную сторону его характеризует большое число участников (4047 человек), длительный период

наблюдения, наличие группы контроля, и высокий процент удержания участников (99% в течение первых 10 лет). Среднее снижение массы тела в основной группе было относительно скромным (около 20%), тем не менее, в ней было показано снижение относительного риска смерти на 29%, нефатального инфаркта и инсульта на 44% и сердечно-сосудистой смертности на 17% (по состоянию на 2012 г.). Следует, однако, отметить, что это исследование не было рандомизированным, кроме того, существенная часть пациентов похудела в результате бариатрического вмешательства, что не может быть распространено на другиеметоды, направленные на снижение МТ.

Популяционное исследование с использованием существующего в Швеции тотального регистра сравнивало исходы более 13 тысяч бариатрических операций, выполненных с 1980 по 2006 г., с таковыми в общей популяции [45]. Результаты были неоднозначными – общая летальность после бариатрических вмешательств осталась высокой, добиться снижения риска развития инфаркта миокарда и СД удалось лишь в подгруппе пациентов, подвергшихся шунтирующим операциям. Следует, однако, иметь в виду, что речь идет о сравнении прооперированных не с отказавшимися от оперативного лечения больными морбидным ожирением, а с общей популяцией, т.е. мы имеем дело с доказательством возможности эффективной первичной профилактики ИБС и СД-2, в довольно специфической группе пациентов.

Что же касается сочетания СД-2 и морбидного ожирения, интерес представляют результаты исследования STENO– 2, в котором был использован агрессивный многофакторный подход к лечению СД 2 типа (поведенческая терапия+интенсифицированная медикаментозная терапия). Первичными «конечными точками» после 8 лет исследования считались ССЗ и смертность, вторичными - микрососудистые осложнения. Главный итог STENO–2 – интенсивное многофакторное управление СД 2 типа приводит к сокращению темпов смертельных и сердечно–сосудистых нарушений: у пациентов получающих традиционную терапию было зафиксировано 85 сердечно-сосудистых событий у 35 пациентов

(44% от группы), у пациентов на интенсифицированной схеме – 33 события у 19 пациентов (24%) [46]. Однако до сих пор остается дискутабельным вопрос о том, насколько быстро и агрессивно мы должны действовать, сталкиваясь с декомпенсированным пациентом в клинической практике, особенно при наличии у него морбидного ожирения.

Также следует отметить результаты крупного рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования SCOUT, в котором приняли участие 10744 пациента с избыточной массой тела и ожирением, и наличием серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе [47]. Целью исследования являлась оценка влияния изменения массы тела на фоне длительного лечения сибутрамином на риски развития ССЗ и смертность. По данным предварительных результатов исследования SCOUT, опубликованных в 2010 году, было показано, что в сравнении с плацебо, применение сибутрамина ассоциировано с незначительным повышением риска развития серьезных нефатальных сердечно-сосудистых событий таких как инфаркт миокарда и инсульт. FDA потребовало не назначать сибутрамин пациентам, которые исходно имеют какие-либо ССЗ. Окончательные результаты SCOUT продемонстрировали, что длительный прием сибутрамина несколько повышал вероятность развития нефатального инфаркта и инсульта [48]. Интересно, что была отдельно выделена группа пациентов с СД-2 без сопутствующих ССЗ в которой таких рисков по сравнению с плацебо не отмечалось. Вопрос заключается в том, что именно оказывает влияние на повышение смертности, скорость снижения массы тела или же все флюктуации динамики веса (быстрое снижение и быстрый набор).

Таким образом, до последнего времени остается нерешенным принципиальный вопрос о том, приведет ли похудение, вследствие интенсивного изменения образа жизни, или применения медикаментов или операций, разработанных для снижения веса, к снижению частоты развития осложнений ССЗ и смертности больных СД 2-го типа с ожирением в долгосрочной перспективе, и насколько агрессивны мы должны быть в этой «гонке» за снижением массы тела.

1.4 Коморбидные состояния, ассоциированные с СД-2 и морбидным ожирением

1.4.1 Поражение почек при СД-2 и морбидном ожирении

Наряду со стремительным ростом СД 2 типа отмечается прогрессирующее увеличение числа больных с хронической болезнью почек (ХБП). Помимо высокого риска СС-смертности, развитие ХБП у пациента с сахарным диабетом, создает ряд проблем, связанных с компенсацией углеводного обмена в процессе лечения. Речь идет об увеличении риска гипогликемий вследствие снижения почечного глюконеогенеза и кумуляции инсулина или препаратов сульфонилмочевины; нарушении функции автономной нервной системы в распознавании гипогликемий; а также трудности в интерпретации показателей гликированного гемоглобина на фоне развития почечной анемии. [49]

Вместе с тем, в последние годы появляется все больше данных, подтверждающих роль ожирения как самостоятельного фактора в патогенезе поражения почек при сахарном диабете. Так с ростом ИМТ на 10% вероятность снижения СКФ до уровня, позволяющего диагностировать хроническую болезнь почек, увеличивается почти в 1,3 раза. [50]

Однако, спектр почечной патологии при СД чрезвычайно разнообразен и не ограничивается только диабетической нефропатией. Он включает в себя гломерулонефрит, интерстициальный нефрит (лекарственный и подагрический), тубулоинтерстициальный фиброз, инфекции верхних мочевых путей, мочекаменную болезнь и ишемическую нефропатию и др.

В данном обзоре нам хотелось бы подробнее остановиться на ключевых особенностях развития мочекаменной болезни при СД-2 и морбидном ожирении.

Анализ данных участников Национального исследования состояния здоровья и питания населения за 2007- 2010 годы показал, что наличие СД-2 и ожирения ассоциировано с повышением риска развития и рецидивирования нефролитиаза в 2, 4 раза, а применение инсулинотерапии ассоциировано с повышением риска камнеобразования в 3,3 раза. [51]

По мнению исследователей, в основе нефролитиаза при СД лежит глюкозурия, способствующая гиперкальциурии, гиперфосфатурии и гиперурикурии.

Также в многочисленных работах Бова Ф.С. и Сперо Д. было продемонстрировано, что при декомпенсации углеводного обмена риск нефролитиаза увеличивается, причем важен не только сам факт декомпенсации, но и ее степень. [52] И, наоборот, вероятность нефролитиаза может быть снижена посредством достижения стойкой компенсации нарушений углеводного обмена. Что и было подтверждено в исследовании проведенного Weinberg A.E. et al. [53]

Таким образом, необходимо учитывать достижение компенсации углеводного обмена и снижением массы тела с целью провилактики нефролитиаза у пациентов этой особой группы.

1.4.2. Расстройства дыхания во сне при морбидном ожирении

В середине XX в. H.Gastaut и соавт. описали остановки дыхания во время сна и внезапной смерти у больных с пиквикским синдромом. [54] Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) - состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющихся эпизодов частичного или полного прекращения дыхания во время сна, достаточно продолжительных, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости. [55]

Вероятность развития обструктивных нарушений дыхания во сне среди пациентов с ожирением значительно выше, чем в популяции, и составляет 30-55%. Среди больных морбидным ожирением распространенность СОАС в 12-30 раз выше, и достигает 40-90%. [56] По данным M.Valencia-Flores и соавт., до 98% больных морбидным ожирением страдают СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ >5 эпизодов/ч сна). [57] Распространенность синдрома СОАС у лиц с СД 2-го типа составляет от 18 до 36 % [58]. Доказано, что апноэ сна оказывает отрицательное влияние на функцию бета-клеток поджелудочной железы и чувствительность тканей к инсулину. Имеется достоверная связь между снижением сатурации кислорода во время сна и увеличением концентрации глюкозы через 2 часа при проведении перорального теста толерантности к глюкозе [59].

Немаловажным является прогрессирующее постепенное увеличение массы тела у больных с ожирением при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне. Предполагают, что нарушение структуры сна с дефицитом его глубоких стадий приводит к снижению синтеза соматотропного гормона и тестостерона, нарушению регуляции секреции лептина, грелина и орексина - гормонов, отвечающих за регуляцию веса и/или расходование энергии. Это может способствовать увеличению и дальнейшему усугублению абдоминального ожирения, и утяжелению дыхательных нарушений, что создает «порочный» круг и может существенно затруднять лечение ожирения у пациентов с СОАС.

Чрезмасочная неинвазивная вентиляция легких с созданием постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях во время сна (СиПАП-терапия, CPAP, англ. continious positive airway pressure) признана «методом выбора» для коррекции дыхательных нарушений при СОАС, особенно у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами синдрома. Применение СиПАП-терапии позволяет улучшить качество ночного сна, уменьшить выраженность ночной сонливости. Долговременное лечение этим методом приводит к регрессу других клинических проявлений СОАС, а также снижению метаболических и сердечно-сосудистых рисков. Своевременное выявление и лечение нарушений дыхания во сне у таких больных, в особенности при морбидном ожирении, имеет важное клиническое значение, способствуя уменьшению выраженности метаболических нарушений и сердечно-сосудистых рисков, а также снижение массы тела и смертности.

1.4.3. Когнитивные нарушения при СД2 и морбидном ожирении

Когнитивными нарушениями называют выявляемые ухудшения когнитивных функций (снижение памяти, умственной работоспособности) по сравнению с исходными индивидуальными и /или средними возрастными и уровнями влияющие на эффективность обучения, профессиональную, социальную и бытовую деятельность. [60]

Современная диагностика когнитивных нарушений у пациентов базируется на жалобах самих пациентов или их родственников на снижение когнитивных функций.

Для синдромальной диагностики применяются скрининговые нейропсихологические шкалы. Основными шкалами, рекомендуемыми для применения в клинической практике, являются: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). [61]

На сегодняшний день существует множество исследований и мета-анализов, доказывающих роль СД2 и ожирения в инициировании и прогрессировании когнитивной дисфункции и развитии деменции [62–68]. Однако исследований о влиянии морбидного ожирения на когнитивные функции – единицы. В ходе проведенных исследований было отмечено, что более высокие уровни ИМТ были ассоциированы с более высокой распространенностью когнитивных нарушений. [69-70] У 20-40% пациентов с ожирением, в том числе и морбидным, и СД2 типа отмечаются более низкие показатели когнитивных функций, выявляемые при помощи различных тестов и опросников, чем у лиц с отсутствием вышеупомянутых патологий того же возраста. [71-72] Более того, скорость снижения когнитивных функций со временем нарастает. [73] При этом наблюдается снижение как общей оценки когнитивных функций, так и нарушение в отдельных когнитивных сферах.
Хотя в большинстве подобных случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным, он негативно влияет на качество жизни пациентов и на их приверженность к лечению [74]. Врачебные рекомендации хуже соблюдаются пациентами (забывают вовремя принять лекарства, трудности в расчете адекватной дозы инсулина, контроле рациона питания). Все это может приводить к нарушению соблюдения врачебных рекомендаций, что приведет к более быстрому развитию осложнений СД2 и дальнейшей инвалидизации.

Патогенез развития когнитивных нарушений при СД2 и морбидном ожирении до сих пор до конца не выяснен. Однако предполагается, что снижение когнитивных функций является результатом совокупности нескольких факторов: гипергликемии, сосудистых изменений и гиперинсулинемии.

Считается, что снижение когнитивных функций при СД2 осуществляется за счет прямого нейротоксического эффекта гипергликемии и гипогликемии. Кроме того, имеет значение и скорость достижения гипергликемии, быстрый подъем уровня глюкозы (в том числе после приема пищи) напрямую сопряжен у больных с СД2 со снижением внимания и других нейродинамических функций [75].

Влияние хронической гипергликемии является наиболее значимым фактором в отношении развития когнитивных нарушений, что осуществляется за счет образования конечных продуктов гликирования, увеличения провоспалительных цитокинов в головном мозге (интерлейкины-6, фактор некроза опухоли - альфа) [76], что в свою очередь приводит к развитию окислительного стресса, дальнейшему повреждению эндотелия сосудов, и в конечном итоге ишемии головного мозга. Кроме того, существуют данные о том, что уровень гликированного гемоглобина коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений [77] , а при достижении компенсации углеводного обмена выраженность когнитивных нарушений может даже снизиться [78].

С другой стороны, излишне агрессивная терапия приводила к развитию гипогликемии, и прогрессированию снижения когнитивных функций. [79]

Гипогликемию, в том числе возникающую на фоне приема сахароснижающих препаратов, рассматривают как один из важнейших факторов, способствующих снижению когнитивных функций– внимания и скорости психомоторных процессов. Неблагоприятное воздействие гипогликемии может быть связано с гибелью нейронов, особенно в нескольких наиболее уязвимых зонах мозга, таких как гиппокамп, а также с активацией свертывающих систем крови (за счет повышения агрегации тромбоцитов и формирования фибриногена) и ишемии [80].
Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии повышает риск развития деменции при однократном эпизоде в 1,4 раза, при многократных в 2,4 раза. [81] Оказывают ли влияние на риск развития деменции легкие гипогликемии, остается неясным.

Не только гипогликемия связана с ухудшением когнитивных функций, но и когнитивные нарушения связаны с более высоким риском гипогликемии [82–85]. Нарушение когнитивных функций, в том числе возникающие сложности с подсчетом единиц инсулина необходимых для введения, также ассоциируется с более высоким риском тяжелой гипогликемии среди пациентов с сахарным диабетом.

Наличие сосудистых изменений характерны как для пациентов с СД2, так и морбидным ожирением. Ассоциация атерогенного действия при сочетании СД2 и морбидном ожирении повышает риск прогрессирования атеросклеротического процесса, дисфункции церебральных сосудов. Дефицит эндотелиальных клеток, возникающий в результате структурных и функциональных изменений в церебральных сосудах ввиду гипергликемии, нарушает работу так называемых нейроваскулярных единиц. Эти явления могут вызывать дегенерацию нейронов вследствие увеличения их восприимчивости к гипоксии и ишемии. Соответственно, нейродегенеративные процессы способны приводить к когнитивным расстройствам [86].

Кроме того, известно, что инсулинорезистентность оказывает важное влияние на степень снижения когнитивных функций. Инсулинорезистентность приводит к периферической, центральной митохондриальной дисфункции, что в свою очередь приводит к развитию оксидативного стресса, и развитию когнитивных нарушений [87,88].

Патофизиология, связывающая ожирение с когнитивными нарушениями еще плохо изучена. Ожирение представляет собой провоспалительное состояние, что само по себе может способствовать когнитивной дисфункции, кроме того, высокие уровни триглицеридов, часто выявляемые у пациентов с ожирением, также оказывают негативное влияние на функции мозга. [89] Однако, возможна и обратная причинно-следственная связь, развитие алиментарного ожирения может быть результатом когнитивных нарушений [90].

Взаимосвязь ожирения, СД2 и когнитивных нарушений имеет важное клиническое значение учитывая их совместное влияние на эффективность проводимой сахароснижающей терапии. Таким образом, наличие когнитивного дефицита должно учитываться при назначении ССТ, у пациентов с выявленными когнитивными нарушениями следует отдавать предпочтению упрощенным схемам лечения без риска развития гипогликемии.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Критерии включения и исключения представлены в таблице 2.1.

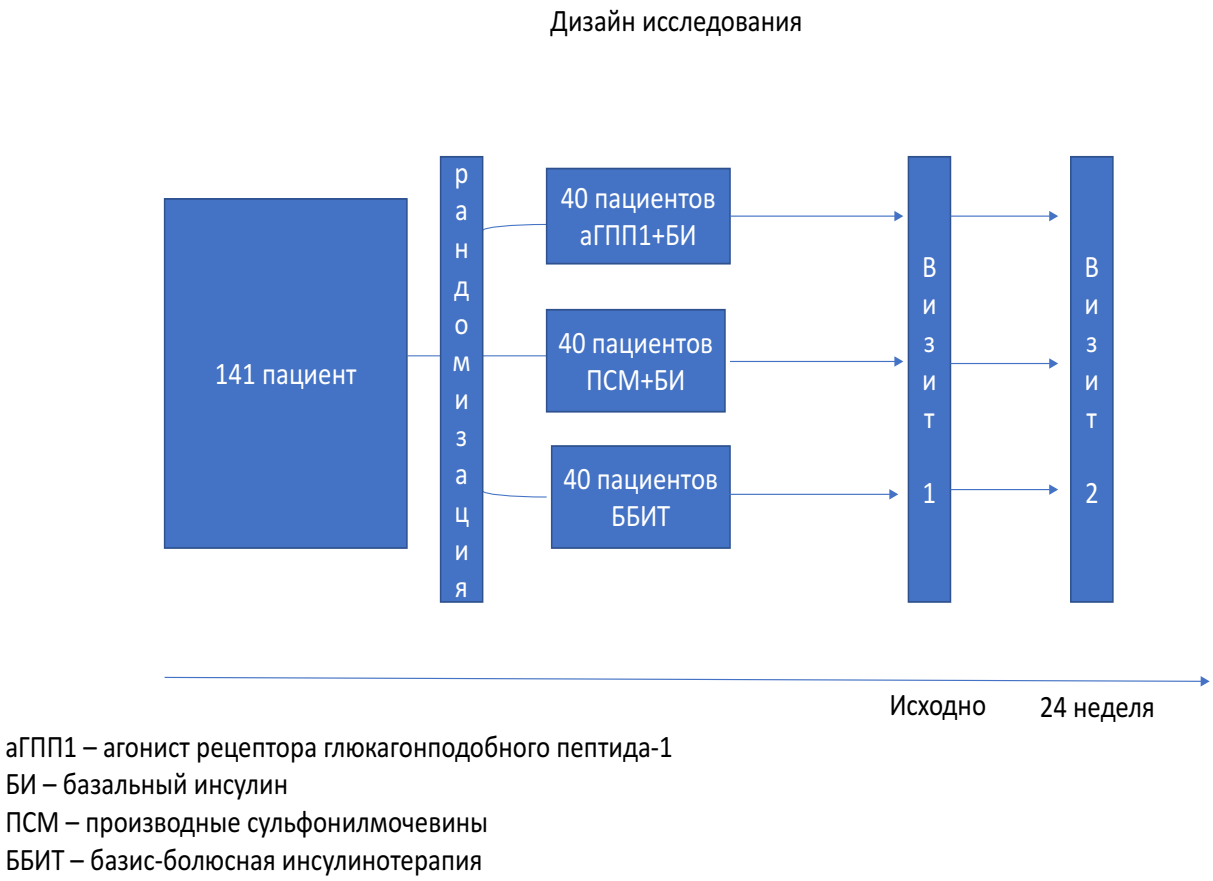


Рисунок 2.1 Дизайн исследования

По результатам анализа исходных характеристик 201 пациента, которые находились на стационарном лечении в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с ноября 2015 года по май 2018 года, 141 пациент соответствовал критериям включения. Критерии включения и исключения представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Критерии включения и исключения

Критерии включения в исследование	**Критерии исключения**
1. Установленный диагноз «сахарный диабет 2 типа», с гликированным гемоглобином на момент включения ≥ 6,5% 2. Возраст 18-80 лет 3. ИМТ≥35 кг/м^2 4. Предшествовавшая терапия инсулином длительного действия в комбинации с таблетированными сахароснижающими препаратами (ТССП) 5. Письменное информированное согласие на участие в исследовании 6. СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2	1. Беременность, кормление грудью 2. Сахарный диабет 1-го типа; 3. Возраст менее 18 и более 80 лет 4. СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2; 5. Острый панкреатит в анамнезе в течение последних 5 лет 6. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании

Включенные в исследование пациенты при помощи открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на три клинические группы:

1 группа – пациенты получали агонист рецептора глюкагонподобного пептида-1 в сочетании с метформином и базальным инсулином;

2 группа – пациенты получали препарат из группы производных сульфонилмочевины в сочетании с метформином и базальным инсулином;

3 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 HOMA) и липидного (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды) обмена, базального и стимулированного С-пептида, анализ пищевого поведения, частоты гипогликемий, качества жизни с помощью опросников. Дополнительно проводилось УЗИ почек и полисомнографическое исследование.

Для контроля за соблюдением участниками протокола исследования, а также оценки эффективности и безопасности терапии ежемесячно осуществлялось динамическое наблюдение посредством телефонных контактов, при необходимости пациенты приглашались в клинику эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова для непосредственного наблюдения, в ходе визита в ходе повторно проводилось антропометрическое обследование, проводилась оценка параметров углеводного обмена и при необходимости проводилась коррекция сопутствующей терапии.

Для диагностики сахарного диабета 2 типа (СД-2), использовались критерии ВОЗ 2011 года, указанные в 8-ом выпуске «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И.Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (2017 год): дважды определенный в анамнезе показатель гликированного гемоглобина ≥6,5% [1]. 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 натощак, нарушение толерантости к глюкозе).

Для диагностики морбидного ожирения использовалось определение Национального института здравоохранения США (NIH): «морбидным считается ожирение при ИМТ ≥35 кг/м^2 и наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением (в том числе СД-2), и ожирение при ИМТ >40 кг/м^2 вне зависимости от наличия осложнений».

2.2. Методы обследования пациентов

2.2.1. Клиническое обследование

Проводился сбор жалоб, анамнеза жизни, наследственности, изучение анамнеза заболевания. Оценка антропометрических показателей: измерение роста в сантиметрах проводилось с использованием стандартного ростомера; измерение массы тела (в килограммах) – с использованием электронных весов Seca 813. Индекс массы тела рассчитывался по следующей формуле (2.1):

ИМТ = масса тела (кг) / рост^2 (м^2) (2.1)

По классификации здравоохранения США (NIH) к морбидному ожирению были отнесены пациенты с ИМТ ≥35 кг/м^2 при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением (включая СД-2) или при ИМТ >40 кг/м^2 вне зависимости от наличия осложнений. Измерение АД проводилось по методу Короткова, в положении сидя, после пяти минут отдыха на обеих руках.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Для оценки лабораторных показателей проводился забор крови из локтевой вены натощак. Оценивались следующие лабораторные показатели:

1. Концентрация глюкозы плазмы натощак (норма: 4,1-5,9 ммоль/л) определялась глюкозофосфатным методом с помощью анализатора «Synchron Clinical System CX9» (Beckman, США).
2. Уровень гликированного гемоглобина определялся с использованием жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе «D-10» (Bio-Rad, США).
3. Иммунореактивный инсулин (2,6-37,6 мЕ/л), а также базальный и стимулированные уровни С-пептида (298-2 350 пмоль/л) определялись с использованием иммунохемилюминесцентной автоматической системы «Immulite 2000» (Siemens, США)
4. Показатели липидограммы (концентрация общего холестерина сыворотки (<4,5 ммоль/л), холестерина ЛПВП (>1,3 ммоль/ л), триглицеридов <1,7 ммоль/л) определялись с использованием анализатора «Synchron Clinical System CX9» (Beckman, США). Концентрация холестерина ЛПНП (<2,5 ммоль/л) вычислялась по формуле Фривальда: ХС-ЛПНП = ОХС - ХС-ЛПВП - ТГ/2,2.

2.2.3. Исследование нарушений сна

Оценка особенностей сна пациентов с ожирением проводилась на основании результатов заполнения опросников: анкеты сна; анкеты скрининга синдрома апноэ во сне; Эпвортской шкалы сонливости; опросника по госпитальной шкале тревоги и депрессии. Также пациентам проводилась полисомнография. В ходе полисомнографии оценивались такие показатели как: 6 каналов ЭЭГ в монополярных отведениях Fp1A2, Fp2A1, C3A2, C4A1, O1A2, O2A1, 2 канала ЭОГ, 1 канал подбородочной ЭМГ, 1 канал ЭКГ, регистрация показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурации) и положения тела в постели с параллельным видеомониторированием (без адаптационной ночи). Также оценивалась структура сна: время в постели, общее время сна (ОВС), эффективность сна, эффективность непрерывного сна, время засыпания, латентность стадий сна, бодрствование, фаза быстрого сна (ФБС), латентность ФБС, время периода сна, изменение стадии сна, число пробуждений; показатели расстройства дыхания во сне: типа расстройства, максимальная длительность апноэ, максимальная длительность гипопноэ, средняя длительность апноэ, средняя длительность гипопноэ, показатели сатурации и индекс храпа.

2.2.4 Оценка качества жизни и удовлетворенностью лечением пациентов

Оценка качества жизни пациентов проводилась при помощи опросника ADDQoL, (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life), разработанный C. Bradley и прошедший 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 будущем, 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, которые позволяют оценить показатели удовлетворенности лечением по шкале от 0 до 6 баллов (чем выше балл, тем выше удовлетворенность лечением, либо более высокая частота возникновения эпизодов гипо- и гипергликемии).

2.2.5 Оценка особенностей пищевого поведения

Оценка пищевого поведения пациентов проводилась с использованием 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. Полученные баллы по каждому типу расстройства пищевого поведения суммировались и делились на количество вопросов (10 для ограничительного и эмоциогенного, 13 для экстернального).

Особенности пищевого поведения также оценивались по данным дневника питания, где пациенты указывали состав, количество и время приема пищи, а также причину приема пищи.

2.2.6. Оценка когнитивного статуса пациентов

Для оценки состояния когнитивных функций применялся русскоязычная версия опросника MMSE (Mini-Mental State Examination), с помощью которого оценивалась ориентированность во времени и пространстве, восприятие, концентрация

внимания, память, речь. Результаты суммировались по каждому из пунктов (максимальное количество баллов – 30 соответствуют высоким когнитивным способностям).

2.2.7 Оценка частоты гипогликемий

Оценка частоты гипогликемий проводилась 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 – 2раза 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.

2.2.8. Оценка частоты и структуры поражения почек недиабетического характера

Оценка частоты и структуры поражения почек недиабетического характера, в частности мочекаменной болезни проводилась с использованием данных ультразвукового исследования почек. Исследование проводилось на аппарате экспертного уровня «Logiq E9» (GE, США).

2.2.9. Статистический анализ полученных данных

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы (1-ый квартиль; 3-ий квартиль), для категориальных переменных – в процентах. В качестве интервальных оценок для медиан использовались 95% доверительные интервалы. Определение границ 95% доверительных интервалов для биномиальных пропорций проводилось с использованием метода Клоппера-Пир-

сона. Для определения различий между связанными выборками (динамики изучаемых показателей) использовался тест Вилкоксона. Для определения статистической значимости различий между группами использовался тест Краскела-Уоллиса (нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при $p < 0,05$) с последующим применением post-hoc теста Данна (с использованием пошаговой коррекции p-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 исходных значений некоторых переменных для выявления различий между группами использовался ковариационный анализ (ANCOVA). В качестве зависимых переменных использовались количественные исходы через 6 месяцев терапии, в качестве ковариат 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% доверительных интервалов 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 $p<0,05$.

Все этапы предобработки и анализа полученных данных, а также визуализация, выполнялись с использованием программы «IBM SPSS Statistics v. 23.0» и среды для статистических вычислений R v.3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing).

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Характеристика участников на момент включения в исследование

По результатам анализа исходных характеристик 201 пациента, которые исходно находились на стационарном лечении в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с ноября 2015 года по май 2018 года, 141 пациент соответствовал критериям включения. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие, одобренное на заседании Локального Комитета по Этике от 11.03.2020 протокол № 04 – 20.

В **группе 1** завершили исследование 56 пациентов, в группе 2 – 40 пациентов, в группе 3 – 40 пациентов. Из 5 пациентов, выбывших из исследования, 3 пациента прекратили прием агонистов рецепторов ГПП-1 в связи с развитием нежелательных явлений (тошнота, рвота, диарея), 1 пациент прекратил их прием в связи с развитием выраженной декомпенсации углеводного обмена (гликемия 20-24 ммоль/л), 1 пациент в качестве причины назвал отсутствие финансовых возможностей постоянно приобретать препараты из группы агонистов ГПП-1.

В таблице 3.1 приведена обобщенная характеристика пациентов на момент включения в исследование.

Медиана возраста среди всех пациентов составила 60 лет (56; 67 лет). Медиана ИМТ – 36,8 кг/м^2 (35; 41,3 кг/м^2), что свидетельствует о наличии морбидного ожирения у всех пациентов согласно классификации здравоохранения США (NIH). Исходный уровень гликированного гемоглобина составил 9,3% (8,1; 10,3%), все пациенты исследования находились в декоменсации углеводного обмена. Стаж СД-2 составил 12 лет (9; 17), следует отметить, что наибольший стаж наблюдался в группе ББИТ, как и суточная доза инсулина.

Таблица 3.1 – Характеристика участников исследования (Me [25;75]).

Показатель	**Все участники**	**Группа 1 АР ГПП-1**	**Группа 2 ПСМ**	**Группа 3 Болюсный инсулин**	**p**
Количество	141	61	40	40	–
Женский пол, %	98 (69,5%)	34 (55,7%)	30 (75,0%)	34 (85,0%)	0,005*
Возраст, лет	60 (56; 67)	58 (53; 66)	63 (57,8; 70,2)	61 (57; 66)	0,009*
Масса тела, кг	105 (96; 118)	108 (99; 120)	98 (92,2; 110,2)	107,5 (96,5; 118)	0,005*
ИМТ кг/м^2	36,8 (35; 41,3)	37,5 (35; 42,5)	35,8 (35; 38)	38,2 (36; 43,1)	0,01*
Стаж СД, лет	12 (9; 17)	11,5 (10; 16,2)	11 (6,5; 15)	14 (10; 20)	0,008*
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)	0,064
HbA1c, %	9,3 (8,1; 10,3)	9,5 (8,6; 10,8)	8,2 (7,5; 9,6)	9,4 (8,5; 10,4)	0,001*
ГПН, ммоль/л	9,9 (8,6; 11,5)	10,1 (9; 12)	8,4 (7,5; 9,9)	10,9 (9,1; 12)	<0,001
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)	<0,001*
Суточная доза инсулина, Ед.	32 (18; 70)	30 (25; 42)	16 (12; 18,5)	85 (73,5; 100,5)	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

3.2. Оценка влияния различных прандиальных регуляторов на показатели углеводного обмена

Результаты исследования динамики уровня HbA1c в трех группах пациентов представлены в таблице 3.2 и на рисунке 3.1. Исходный уровень HbA1c в группе 1 составлял 9,50% (8,60; 10,80), 8,25% (7,48; 9,65) – в группе 2 и 9,45% (8,50; 10,43) – в группе 3. Через 24 недели исследования уровень HbA1c снизился и достиг уровня 7,65 (7,08; 8,53), 7,65 (7,35; 8,10) и 7,90 (7,50; 8,90) соответственно. Таким образом, во всех группах наблюдалось снижение уровня HbA1c. Различия, расчитанные при помощи критерия Уилкоксона, между исходным уровнем и уровнем через 6 месяцев терапии были статистически значимыми во всех группах (p<0,001).

Таблица 3.2 – Динамика уровня HbA1c в ходе исследования

Группы	Уровень HbA1c в крови, %			p
	Исходный, Me (Q_1-Q_3)	Через 6 месяцев Me (Q_1-Q_3)	Динамика HbA1c (95% ДИ)	
Агонист 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*

* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

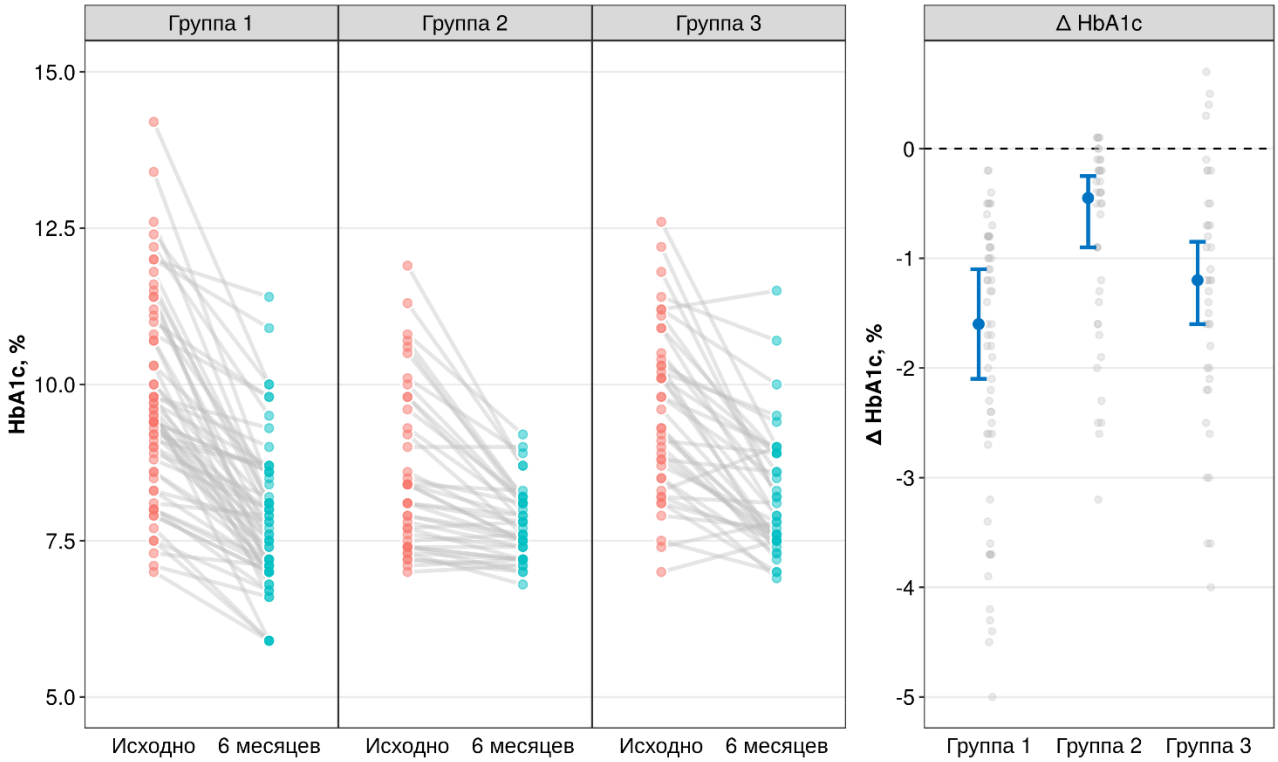


Рисунок 3.1 – Динамика уровня HbA1c в исследуемых группах

Однако динамика снижения существенно отличалась: в группе 1 снижение уровня HbA1c достигло -1,60% (95% ДИ -2,1; -1,1), тогда как в группе 2 – только -0,45% (95% ДИ: -0,9; -0,25). С помощью теста Краскела-Уоллиса (p<0,001) и post-hoc теста Данна были выявлены статистически значимые различия в динамике исследуемого показателя между группами 1 и 3 в сравнении с группой 2 (p<0,001 и p=0,041, соответственно), различия между группой 1 и группой 3 были на уровне статисти-

ческой тенденции (p = 0,052). Таким образом, наименьшее снижение HbA1c отмечено в группе 2, у пациентов, получавших терапию ПСМ в сочетании с базальным инсулином. Стоит также отметить, что в первой группе доля пациентов с уровнем HbA1c<7,5% за 6 месяцев увеличилась на 36,7% (χ^2=20,05, p<0,001), в то время как в группе 3 – на 12,5% (χ^2=1,778, p=0,182), в группе 2 лишь на 7,5% (χ^2=1,333, p=0,248) (рисунок 3.2). Таким образом, доля пациентов, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина, была наибольшей при применении агонистов ГПП-1.

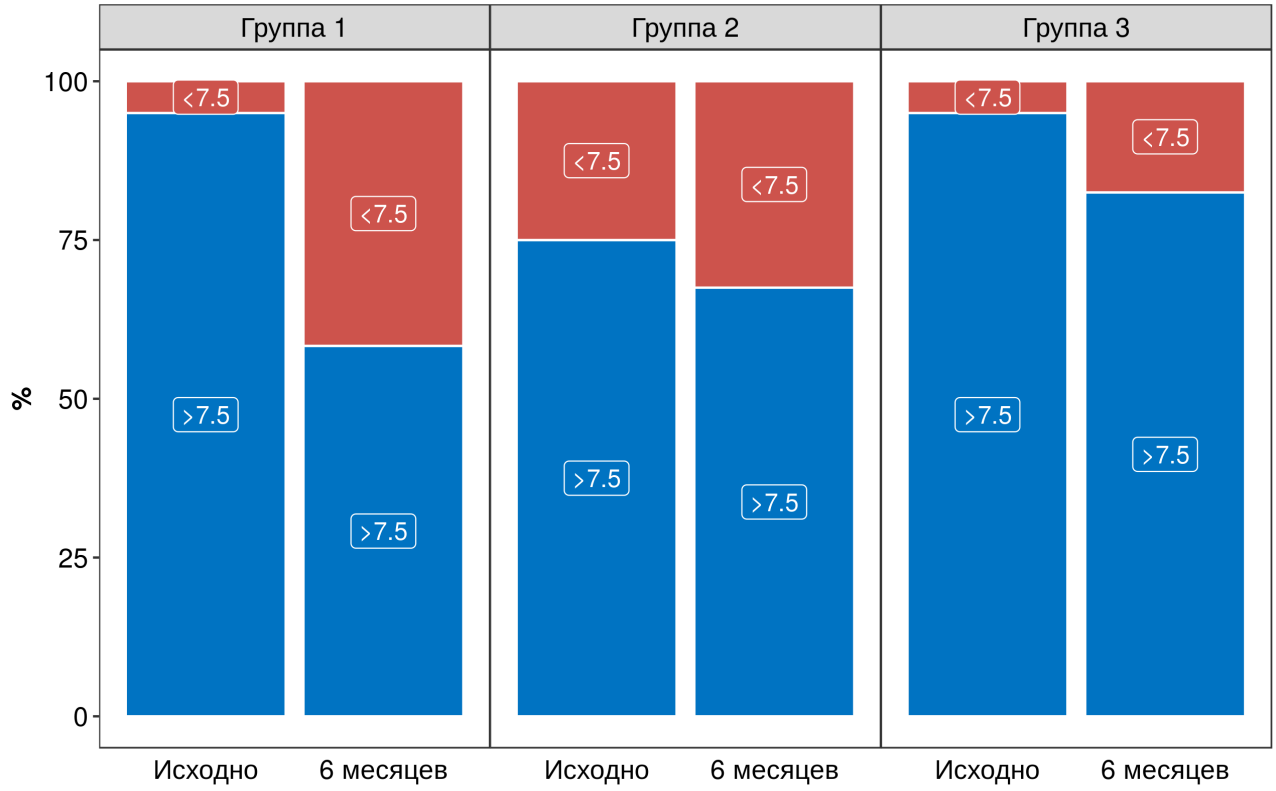


Рисунок 3.2 – Динамика распределения пациентов по уровню HbA1c

Динамика гликированного гемоглобина в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений представлены в таблице 3.3 и на рисунке 3.3.

Следует отметить, с помощью теста Краскела-Уоллиса было определено, что исходные уровни гликированного гемоглобина статистически не отличались в группах с различными степенями когнитивных нарушений (p=0,268). Исходный уровень HbA1c в группе с отсутствием когнитивных нарушений составлял 9,1%

(8,1; 10,9), 9,5% (8,1; 10,9) – в группе с преддементными нарушениями и 9,6% (7,95; 10,0) – в группе пациентов с деменцией.

Табл. 3.3. Динамика уровня HbA1c в зависимости от наличия когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения	Уровень HbA1c в крови, %			p
	Исходный, Me (Q_1-Q_3)	Через 6 месяцев Me (Q_1-Q_3)	Динамика ИМТ (95% ДИ)	
Отсутстствуют	9,1 (8,1; 10,9)	8,0 (7,2; 8,7)	-1,1 (-0,9; -2,2)	<0,001*
Преддементные	9,5 (8,6; 11,3)	8,9(8,1; 10,0)	0,6 (0,5; 1,3)	0,020*
Деменция	9,6 (7,95; 10,0)	9,0 (7,7; 10,4)	0,6 (0,25; 0,4)	0,004*

* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

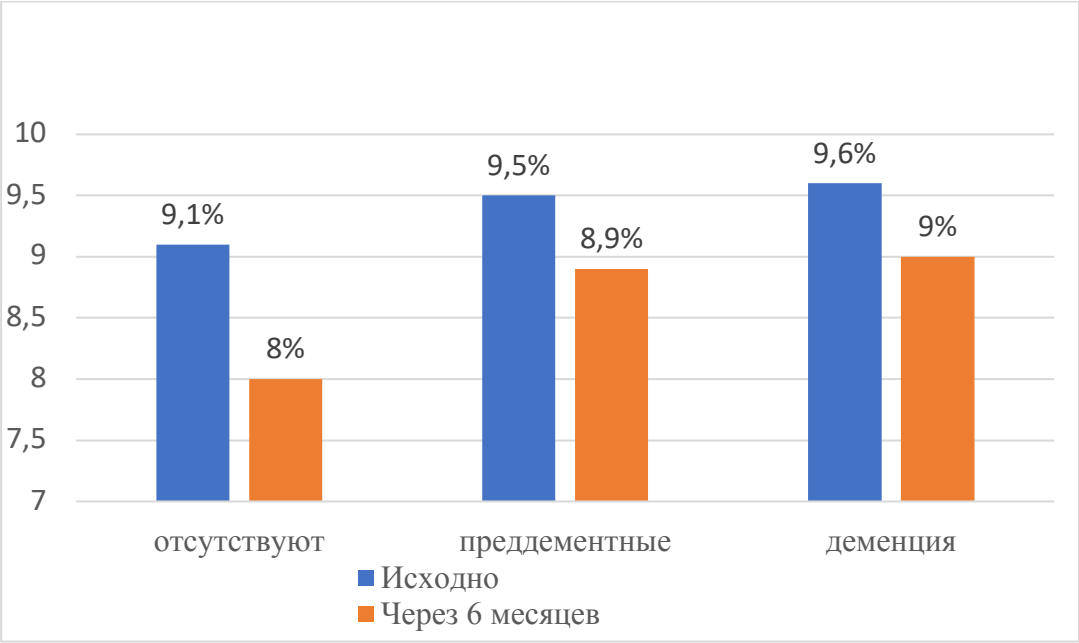


Рисунок 3.3 Динамика гликированного гемоглобина в зависимости от наличия когнитивных нарушений

Однако динамика уровня гликированного гемоглобина различалась в зависимости от наличия и степени выраженности когнитивных нарушений. Так пациенты без конитивных нарушений имели наибольшую динамику HbA1c -1,1 (-0,9; -2,2). Закономерно, пациенты с наличием когнитивных нарушений имели более высокие

показатели HbA1c через 6 месяцев терапии. Различия, расчитанные при помощи критерия Уилкоксона, между исходным уровнем и уровнем через 6 месяцев терапии были статистически значимыми во всех группах (p<0,05). Таким образом наличие когнитивных нарушений затрудняют достижение компенсации углеводного обмена во всех группах.

Также в ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение уровней тощаковой гликемии и ППГ в трех группах (Критерий Уилкоксона, p<0,001) (таблица3.3).

Исходно гликеми натощак в группе 1 составила 10,05 ммоль/л (95% ДИ: 9,0;12,0), через 6 месяцев лечения отмечено снижение ГПН до 7,60 ммоль/л (95% ДИ: 6,98; 8,83). Постпрандиальные показатели гликемии исходно достигали 13,50 ммоль/л и через 24 недели лечения снизились на 10,40 ммоль/л. Снижение ГПН в группе 1 составило -2,40 ммоль/л (95% ДИ: -2,70; -1,9), ППГ – -2,85 ммоль/л (95% ДИ: -3,70; -2,5). В группе 2 и группе 3 размер эффекта был значительно ниже, снижение ГПН составило -0,55 ммоль/л (95% ДИ: -0,85; -0,3) и -2,30 ммоль/л (95% ДИ: -3,00; -1,7) соответственно, снижение ППГ – -0,70 ммоль/л (95% ДИ: -0,90; -0,6) и -1,70 ммоль/л (95% ДИ: -2,05; -0,7) соответственно. Выраженное снижение уровня постпрандиальной гликемии может быть ассоциировано с дополнительным влиянием АР ГПП-1 на замедление моторики желудка, а также на центры регуляции насыщения в ЦНС.

Различия в динамике ГПН при сравнении группы 1 и группы 3 с группой 2, рассчитанные с помощью теста Краскела-Уоллиса, были статистически значимыми (p<0,001), между группами 1 и 3 в этом плане не было выявлено статистически значимых различий (p=0,51). Различия в динамике ППГ между группами были статистически значимыми (группа 1 / группа 2 – p<0,001, группа 1 / группа 3 – p=0,008, группа 2 / группа 3 – p=0,018) (рисунок 3.4). Таким образом, наименьшее снижение уровня ГПН наблюдалось в группе лечения ПСМ, в группах лечения агонистами ГПП-1 и ББИТ показатели были сопоставимы. Однако в отношении снижения постпрандиального уровня гликемии терапия агонистами ГПП-1 продемострировала свои преимущества.

Таблица 3.4 – Динамика гликемии в исследуемых группах

Группы пациентов	Концентрация глюкозы, ммоль/л			p
	Исходный, Me (Q_1-Q_3)	Через 6 месяцев Me (Q_1-Q_3)	Динамика гликемии (95% ДИ)	
ГПН				
Агонист ГПП-1	10,05 (9,0; 12,0)	7,60 (6,98; 8,83)	-2,4 (-2,70; -1,9)	<0,001*
ПСМ	8,45 (7,50; 9,93)	7,80 (7,2; 8,63)	-0,55 (-0,85; -0,3)	<0,001*
Короткий инсулин	10,9 (9,1; 11,95)	8,10 (7,7; 9,0)	-2,3 (-3,0; -1,7)	<0,001*
ППГ				
Агонист ГПП-1	13,5 (12,4; 14,83)	10,4 (9,38; 12,43)	-2,85 (-3,7; -2,5)	<0,001*
ПСМ	12,35 (10,08; 13,3)	10,7 (9,58; 12,53)	-0,7 (-0,9; -0,6)	<0,001*
Короткий инсулин	13,75 (12,48; 14,53)	12,1 (10,1; 12,9)	-1,7 (-2,05; -0,7)	<0,001*

* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

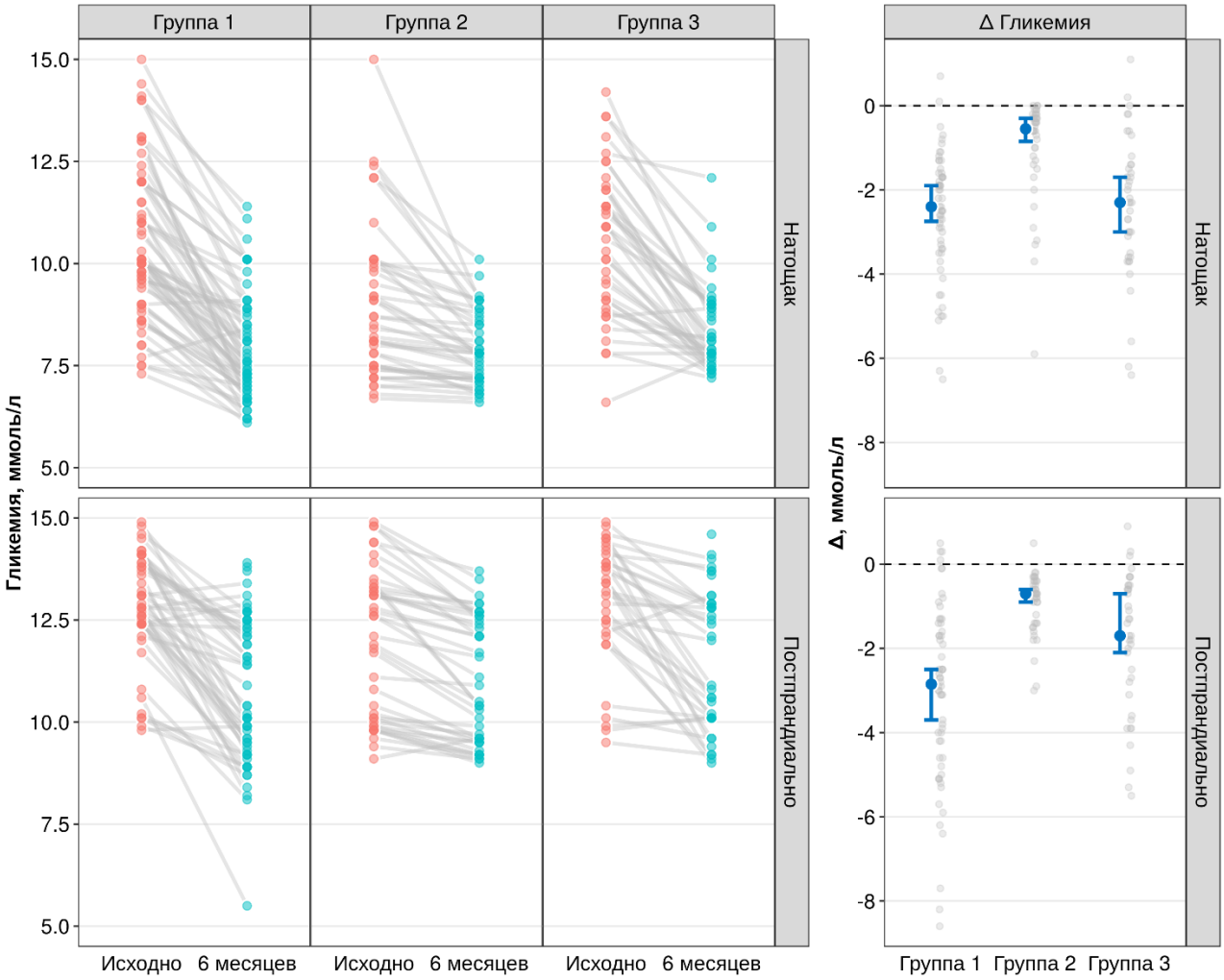


Рисунок 3.4 – Динамика гликемии в исследуемых группах.

Результаты оценки динамики содержания С-пептида в исследуемых группах представлены в **таблице 3.5**. Согласно проведенному анализу, статистически значимых изменений уровня С-пептида при сравнении первой и второй групп в ходе работы выявлено не было (тест Краскела-Уоллиса). Статистически значимое снижение уровня С-пептида на 2,5 пмоль/л (95% ДИ: -5,00; -1,00) было установлено в группе 3. Различия в динамике между группой 1 и группой 3 были статистически значимыми (p=0,014). Показатель С-пептида может рассматриваться как свидетель инсулинорезистентности, а также сохранности функции β-клеток. Таким образом в группе получающей ББИТ было отмечено большее снижение уровня С-пептида, что вероятно может быть обусловлено меньшей динамиков гликемии в данной

группе, и соответственно меньшей компенсацией углеводного обмена и прогрессированием деструкции β-клеток.

Таблица 3.5 – Динамика уровня С-пептида в ходе исследования

Группы пациентов	С-пептид, пмоль/л			p
	Исходный, Me (Q_1-Q_3)	Через 6 месяцев Me (Q_1-Q_3)	Динамика С-пептида (95% ДИ)	
Агонист ГПП-1	560,0 (405,5; 669,5)	562,5 (409,5; 659,5)	1,0 (0,0; 4,0)	0,076
ПСМ	512,5 (417,3; 613,5)	512,0 (420,0; 614,0)	1,0 (-1,0; 3,0)	0,534
Короткий инсулин	604,5 (474,3; 801,3)	587,5 (473,8; 809,3)	-2,5 (-5,0; -1,0)	0,038*

* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

На рисунке 3.5 сопоставлены значения этого показателя в исследуемых группах в динамике.

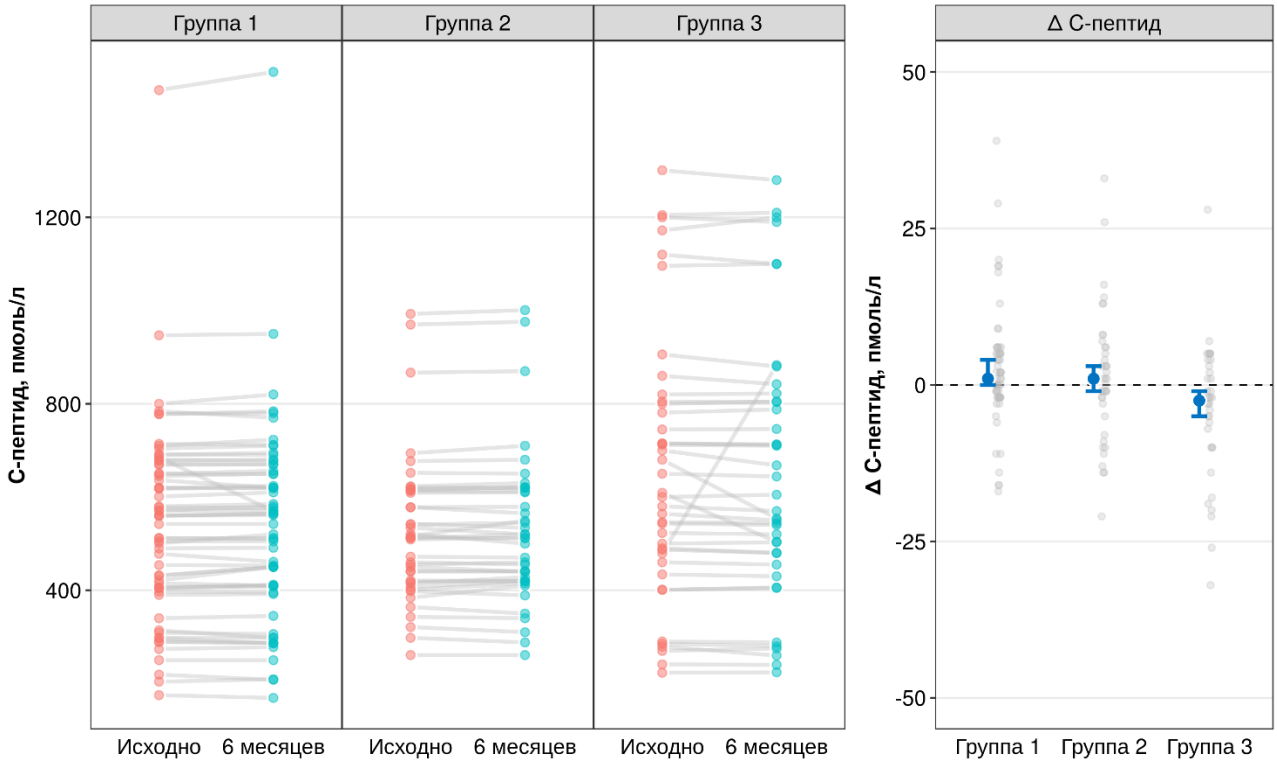


Рисунок 3.5 – Динамика С-пептида в исследуемых группах.

В таблице 3.6 и на рисунке 3.6 представлена динамика суточной дозы инсулина в трех группах. Статистически значимое снижение дозы было отмечено только в группе 1, доза инсулина снизилась на 2 Ед. (95% ДИ: -2; 0). В группе 2 и группе 3

выявлено значимое увеличение суточной дозы инсулина. Рассчитанные при помощи теста Краскела-Уоллиса различия в динамике между группами были статистически значимыми (группа 1 / группа 2 – p <0,001, группа 1 / группа 3 – p <0,001, группа 2 / группа 3 – p = 0,006). Как мы видим из представленного статистического анализа пациенты получающие лечение препаратами агонистами ГПП-1 достигли снижение суточной дозы инсулина, тогда как в группе лечения ПСМ и ББИТ была выявлена ее увеличение, что может быть связана как с эпизодами гипогликемии, так и свозникающими большими сложностями в достижении компенсации углеводного обмена.

Таблица 3.6 – Динамика суточной дозы инсулина (СДИ) в исследуемых группах

Группы пациентов	Доза инсулина, ЕД			p
	Исходный, Me (Q_1-Q_3)	Через 6 месяцев Me (Q_1-Q_3)	Динамика СДИ (95% ДИ)	
Агонист 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*
Короткий инсулин	85 (73,5; 100,5)	100 (84; 118)	8 (7; 14)	<0,001*

* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

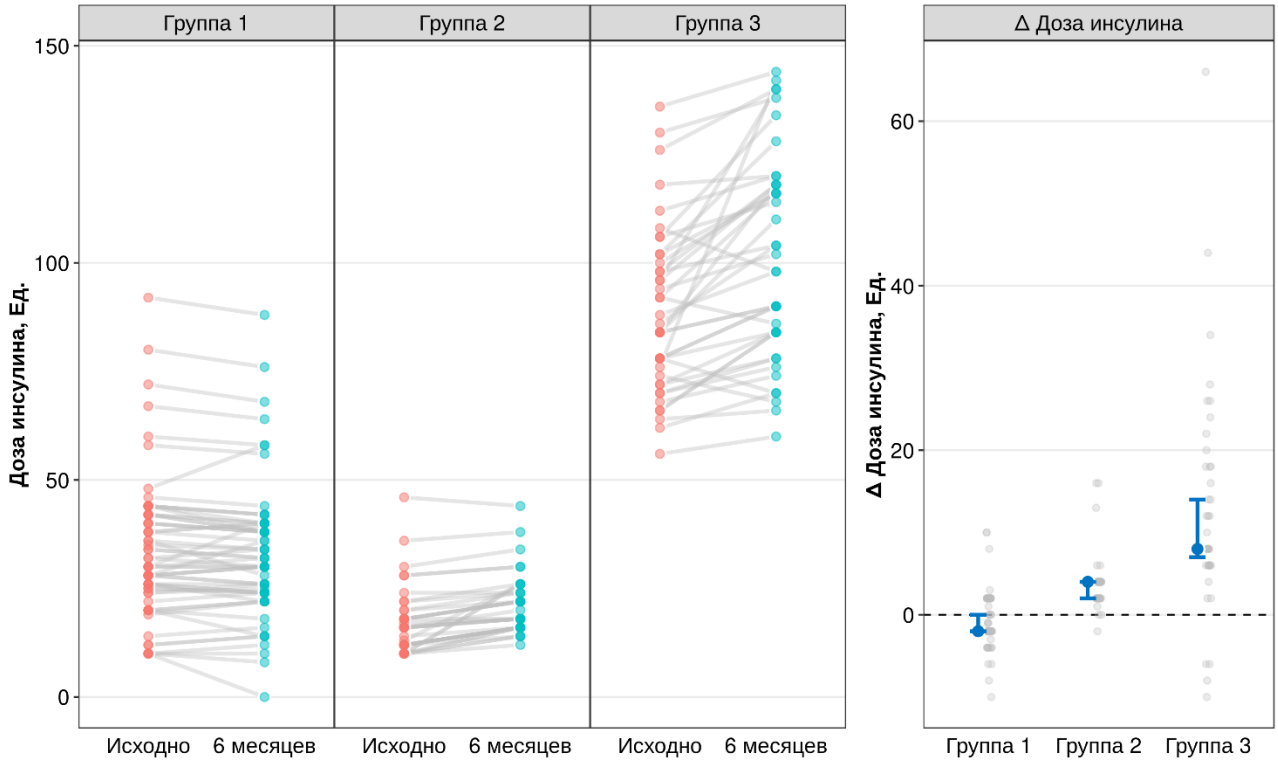


Рисунок 3.6 – Динамика суточной дозы инсулина в исследуемых группах.

3.3. Оценка влияния различных прандиальных регуляторов на массу тела

Поскольку при подборе сахароснижающей терапии для пациентов с СД-2 и морбидным ожирением ключевым компонентом, помимо эффективного снижения гликемии, является благоприятное влияние на массу тела, было изучено влияние разных вариантов сахароснижающей терапии на индекс массы тела пациентов в динамике.

Через 6 месяцев терапии в 1 группе было обнаружено статистически значимое снижение массы тела на 6.5 кг (критерий Уилкоксона, 95% ДИ: -9; -4), во 2 группе наблюдалось значимое небольшое увеличение массы тела на 1 кг (95% ДИ: 0; 1), в 3 группе статистически значимых изменений не обнаружено. Различия в динамике массы были статистически значимыми при сравнении группы 1 с группой 2 и 3 (тест Крускала-Уоллиса, $p < 0{,}0001$). Таким образом, пациенты, получавшие лечение агонистами ГПП-1, продемонстрировали динамику снижения массы тела, в то время как среди пациентов, находящихся на терапии ПСМ и ББИТ была отмечена тенденция к прибавке массы тела, что является особенно важным для пациентов с морбидным ожирением.

Таблица 3.7. Динамика массы тела пациентов в исследуемых группах

	масса, кг исходно	масса, кг через 6 месяцев	Δ массы тела, кг (95% ДИ)	p
Агонист ГПП-1	108.5 (98.3; 120.0)	105 (93.3; 114.8)	-6.5 (-9; -4)	<0.0001
ПСМ	98.0 (93.0; 110.5)	98 (93.0; 110.0)	1(0; 1)	0.0162
Короткий инсулин	109.0 (97.5; 118.0)	113 (100.0; 121.0)	2 (-6; 10)	0.5530

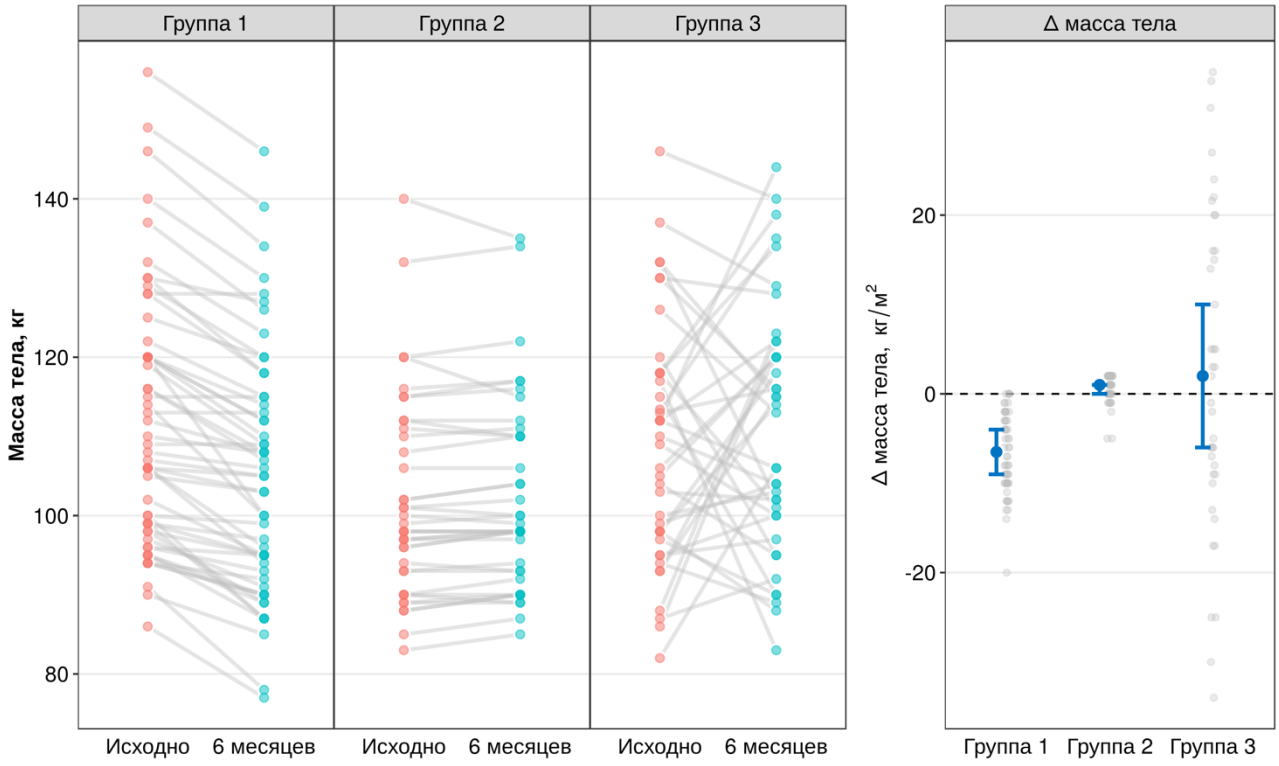


Рисунок 3.7. Динамика массы тела в исследуемых группах.

Таблица 3.8 – Динамика ИМТ пациентов в исследуемых группах

Группы пациентов	ИМТ, кг/м^2			p
	Исходный, Me (Q_1-Q_3)	Через 6 месяцев Me (Q_1-Q_3)	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*
ПСМ	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*

* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

Также сравнение ИМТ у пациентов исследуемых групп было выполнено графически и представлено на рисунке 3.8.

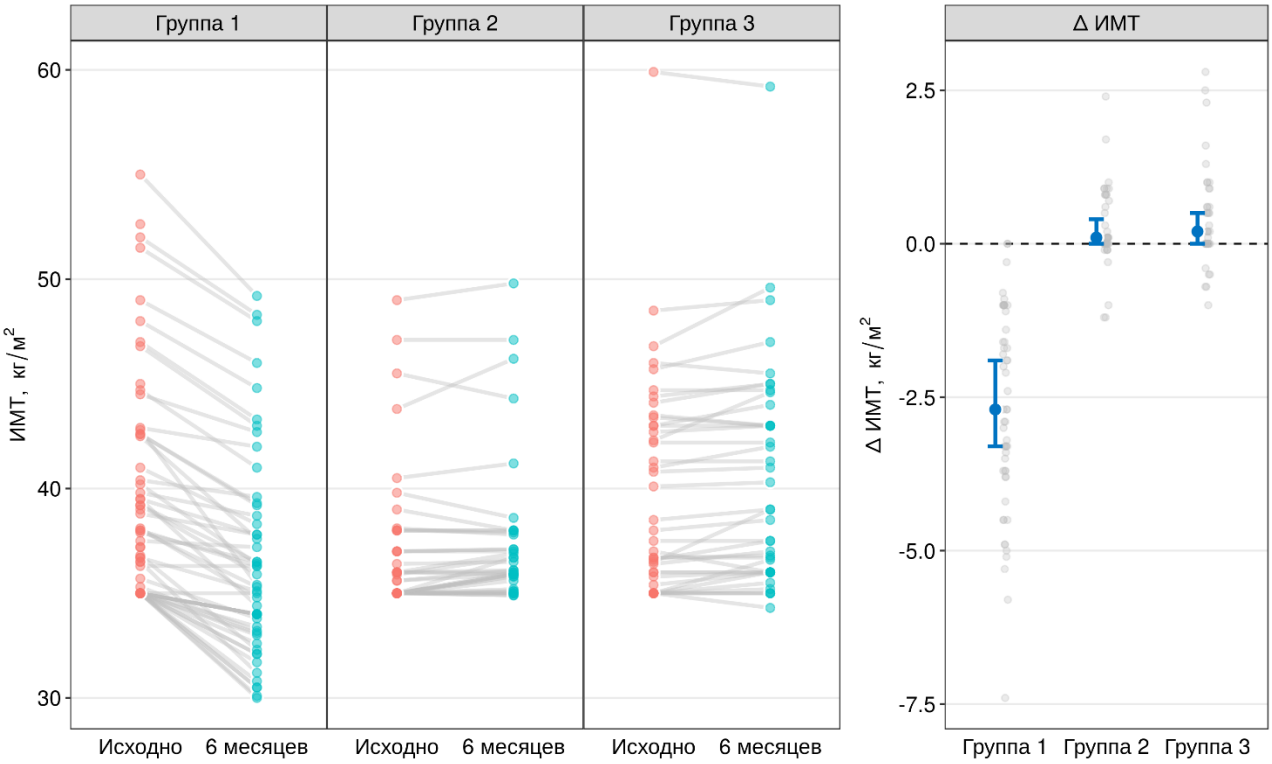


Рисунок 3.8 – Динамика ИМТ в исследуемых группах.

Во всех трех группах были обнаружены статистически значимые изменения ИМТ через 6 месяцев терапии (Критерий Уилкоксона, $p<0,05$). Так, в группах 2 и 3 произошло увеличение ИМТ на фоне приема препаратов на 0,1 кг/м^2 (95% ДИ: 0,0; 0,4) и 0,2 кг/м^2 (95% ДИ: 0,0; 0,5) соответственно. В группе 1 наблюдалось значительное снижение ИМТ на 2,7 (95% ДИ: -3,3; -1,90), что может свидетельствовать о благоприятном влиянии АР ГПП-1 на пищевое поведение пациентов вследствие центрального эффекта в отношении центров регуляции насыщения. Различия в динамике ИМТ, рассчитанные при помощи теста Крускалла-Уоллиса были статистически значимыми при сравнении групп пациентов получающих терапию АР ГПП-1 с группами получающими ПСМ и ББИТ ($p<0,001$).

3.4. Оценка вероятности частоты развития гипогликемии в различных группах терапии

В качестве зависимой переменной выступала частота развития гипогликемий через 6 месяцев терапии, в качестве поправочных ковариат: частота гипогликемий до начала терапии, возраст, пол и стаж диабета.

В таблице 3.9 представлены средние и медианные значения частот гипогликемий без учета ковариат и оценки, полученные в hurdle-модели. В ходе исследования было выявлено, что в группе АР ГПП-1 не было выявлено ни одной гипогликемии, в то время как в группах ПСМ и ББИТ частота развития гипогликемии составляла 1-2 раза в неделю, кроме того, в группе ББИТ был зарегистрирован случай тяжелой гипогликемии.

В таблице 3.10 представлены оценки вероятности отсутствия гипогликемий через 6 месяцев терапии без учета и с учетом ковариат.

Таблица 3.9 Частота развития гипогликемий в неделю.

	Оценки без учета ковариат		Оценки с учетом ковариат	
Группа	Средняя частота гипогликемий ± стандартная ошибка	Медианная частота гипогликемий (1-ый и 3-ий квартили)	Средняя частота гипогликемий ± стандартная ошибка	95% ДИ
Агонист ГПП-1	0.082±0.035	0 (0; 0)	0.000±0.003	0.000 – 0.006
ПСМ	2.000±1.129	1 (0; 2)	2.805±1.263	2.284 – 1.326
Короткий инсулин	1.775±1.141	1 (0; 1)	1.645±1.269	1.112 – 1.177

Таблица 3.10 Вероятность отсутствия гипогликемий

Группа	**Частота без учета ковариат**	**Частота без учета ковариат**	
		Оценка	**95% ДИ**
Агонист ГПП-1	0.92	0.92	0.85 – 0.99
ПСМ	0.33	0.33	0.16 – 0.50
Короткий инсулин	0.43	0.43	0.24 – 0.62

В таблице 3.11 представлены результаты hurdle-модели для частоты гипогликемий через 6 месяцев терапии в качестве зависимой переменной. Было выявлено, что тип назначенной терапии является значимым предиктором вероятности и частоты развития гипогликемий с учетом ковариат.

Таким образом терапия АР ГПП-1 была ассоциирована с наименьшей вероятностью развития гипогликемии и является наиболее безопасной.

Таблица 3.11. Результаты post hoc анализа попарных различий вероятности **отсутствия** гипогликемий и частоты развития гипогликемий через 6 месяцев терапии.

Сравнение	**Разница**	**95% ДИ**	**Р-значение**
Вероятность отсутствия гипогликемий			
Группа 1 vs Группа 2	-0.59	0.36 – 0.82	<0.0001
Группа 1 vs Группа 3	-0.49	0.24 – 0.73	<0.0001
Группа 2 vs Группа 3	-0.10	-0.40 – 0.19	0.6797
Частота гипогликемий			
Группа 1 vs Группа 2	-0.805	-1.429 – -0.181	0.0076
Группа 1 vs Группа 3	-0.645	-1.283 – -0.007	0.0470
Группа 2 vs Группа 3	-0.160	-0.654 – 0.975	0.8866

Таким образом, при сравнениях со всеми группами исследования, терапия АР ГПП-1 была ассоциирована с наибольшей вероятностью отстутствия гипогликемий.

3.5. Выявление предикторов эффективности сахароснижаюшей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением

Ввиду наименьшей изученности этого вопроса, в данной работе рассмотрены предикторы эффективности терапии АР ГПП-1. Известно, что сахароснижающая эффективность препаратов из группы АР ГПП-1 различается у отдельных групп пациентов с СД-2. Причины этого до сих пор не определены. Возможными предикторами эффективности, которые были изучены в ходе нашей работы были стаж СД-2, возраст пациента, уровень С-пептида (косвенный маркер секреторной активности ß-клеток поджелудочной железы), ИМТ, исходный уровень HbA1c, уровни ГПН и ППГ. В таблице 3.12. представлены результаты корреляционного анализа,

проведенного для выявления ассоциации между снижением уровня HbA1c и исходными значениями потенциальных модифицирующих факторов.

На рисунке 3.8 представлена ассоциация исходных показателей углеводного обмена с динамикой HbA1c, которая наблюдалась в ходе исследования. Следует отметить, что наиболее существенное снижение HbA1c наблюдалось у пациентов с его исходно высоким уровнем (ρ= -0,648, p<0,001). Кроме того, слабая статистически значимая отрицательная корреляция с динамикой HbA1c была установлена для исходных значение гликемии, как натощак, так и постпрандиальной (ρ= -0,223, p=0,086; ρ= -0,537, p<0,001 соответственно), но следует отметить, что при построении loess-кривой данная связь носит четко нелинейный характер, что может свидетельствовать о потенциально различной динамике HbA1c при исходно высокими уровнями и исходно низкими уровнями гликемии. Таким образом, этот показатель не может рассматриваться как истинный предиктор эффективности терапии АР ГПП-1.

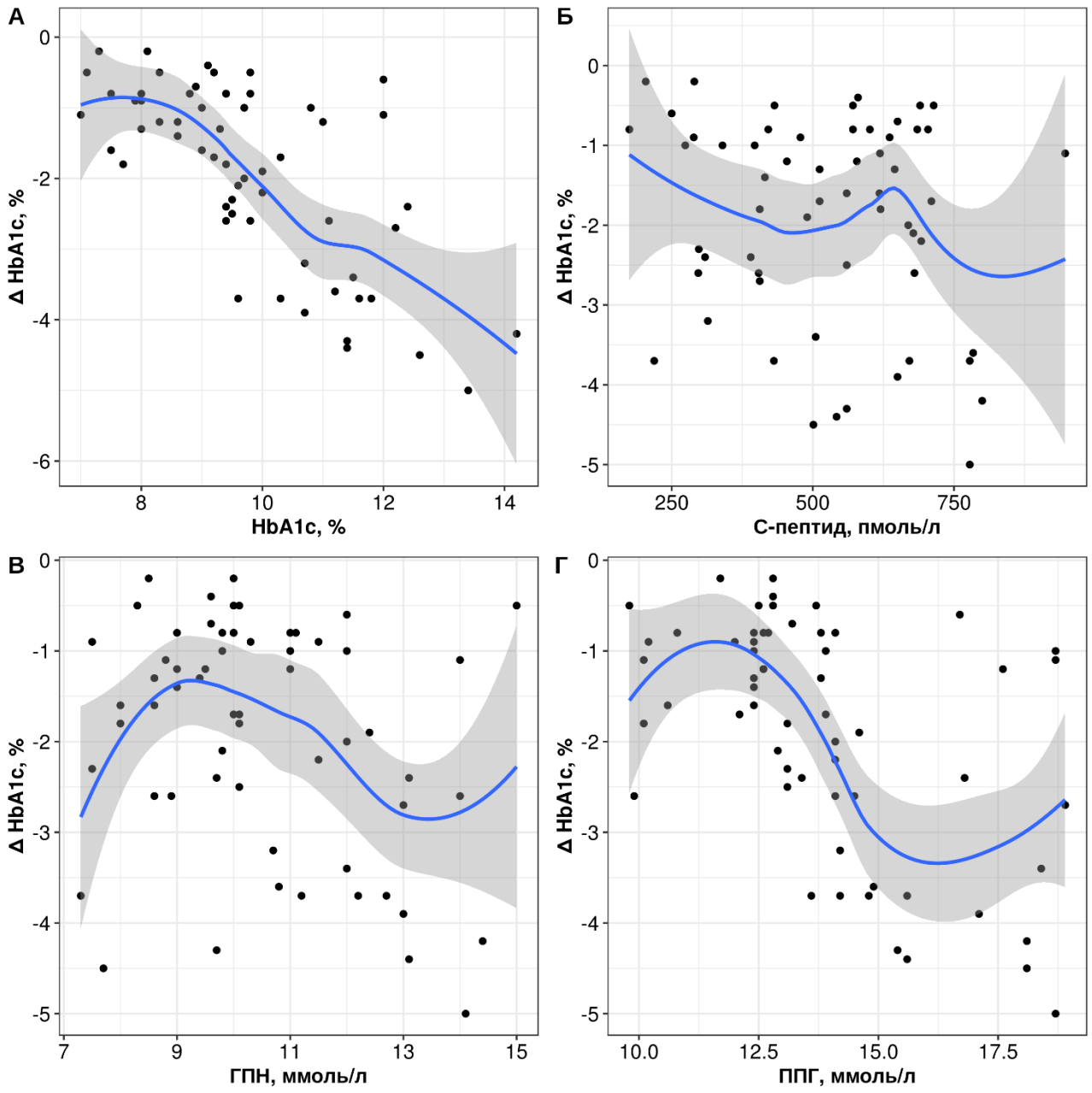


Рисунок 3.8 – Связь исходных уровней показателей углеводного обмена с динамикой HbA1c, наблюдавшейся в исследовании

На основании данных таблицы 3.12 можно сделать заключение, что значимым клинико-анамнестическим фактором, ассоциированным с эффективностью терапии АР ГПП-1, является возраст пациента (ρ=0,333, p=0,009), статистически значимой связи с исходным ИМТ и стажем заболевания не обнаружено. Однако следует отметить, что в нашем исследовании речь идет только о пациентах с морбидным ожирением, что может являться возможным ограничением.

Таблица 3.12 – Корреляция между снижением уровня HbA1c и потенциальными предикторами эффективности терапии АР ГПП-1

Возможные предикторы эффективности терапии	**ρ Спирмена**	**p**
Исходный уровень HbA1c	-0,648	<0,001*
Исходный уровень С-пептида	-0,116	0,376
Исходный уровень ГПН	-0,223	0,086
Исходный уровень ППГ	-0,537	<0,001*
Возраст	0,333	0,009*
Стаж СД	0,212	0,105
ИМТ	-0,148	0,261

* - корреляционная связь статистически значима (p<0,05)

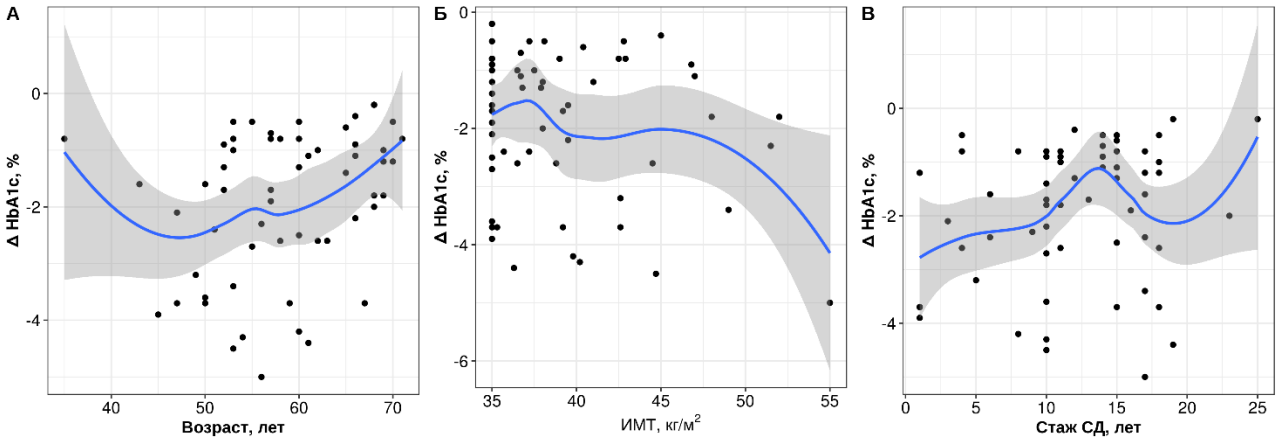


Рисунок 3.9 – Связь клинико-анамнестических показателей и ИМТ с динамикой HbA1c, наблюдавшейся в исследовании

Таким образом, косвенными предикторами эффективности являются исходные уровни гликированного гемоглобина, постпрандиальной гликемии и возраст пациента, что позволяет выделить группу пациентов, имеющих наибольший ответ на терапию АР ГПП-1.

3.6. Результаты ковариационного анализа зависимости уровня HbA1c через 6 месяцев лечения от различных факторов

В таблице 3.13. представлены результаты ANCOVA, в качестве зависимой переменной выступало значение HbA1c через 6 месяцев терапии, в качестве поправочных ковариат в модели выступали: уровень HbA1c до начала терапии, пол, возраст и стаж СД. Было выявлено, что тип назначенной терапии является значимым предиктором снижения HbA1c независимо от исходного уровня HbA1c и дисбаланса других ковариат.

Таблица 3.13 – Результаты ANCOVA для уровня HbA1c через 6 мес. терапии

Фактор	F	p
Группа	4,069	0,019*
Исходный уровень HbA1c	88,69	<0,001*
Стаж СД	1,271	0,262
Пол	0,506	0,478
Возраст	2,244	0,137

* - взаимосвязь статистически значима (p<0,05)

При апостериорном анализе были получены оценки средних значений HbA1c через 6 месяцев терапии: пациенты группы 1 имели в среднем более низкий уровень HbA1c – 7,72% (95% ДИ: 7,52; 7,93%) по сравнению с группой 2 (8,05% (95% ДИ: 7,78; 8,33%)) и группой 3 (8,1% (95% ДИ: 7,83; 8,37%)). На рисунке 3.10 и в таблице 3.14 представлены результаты post-hoc анализа. Таким образом, было выявлено, что терапия АР ГПП-1 является статистически значимым предиктором эффективности терапии, независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина.

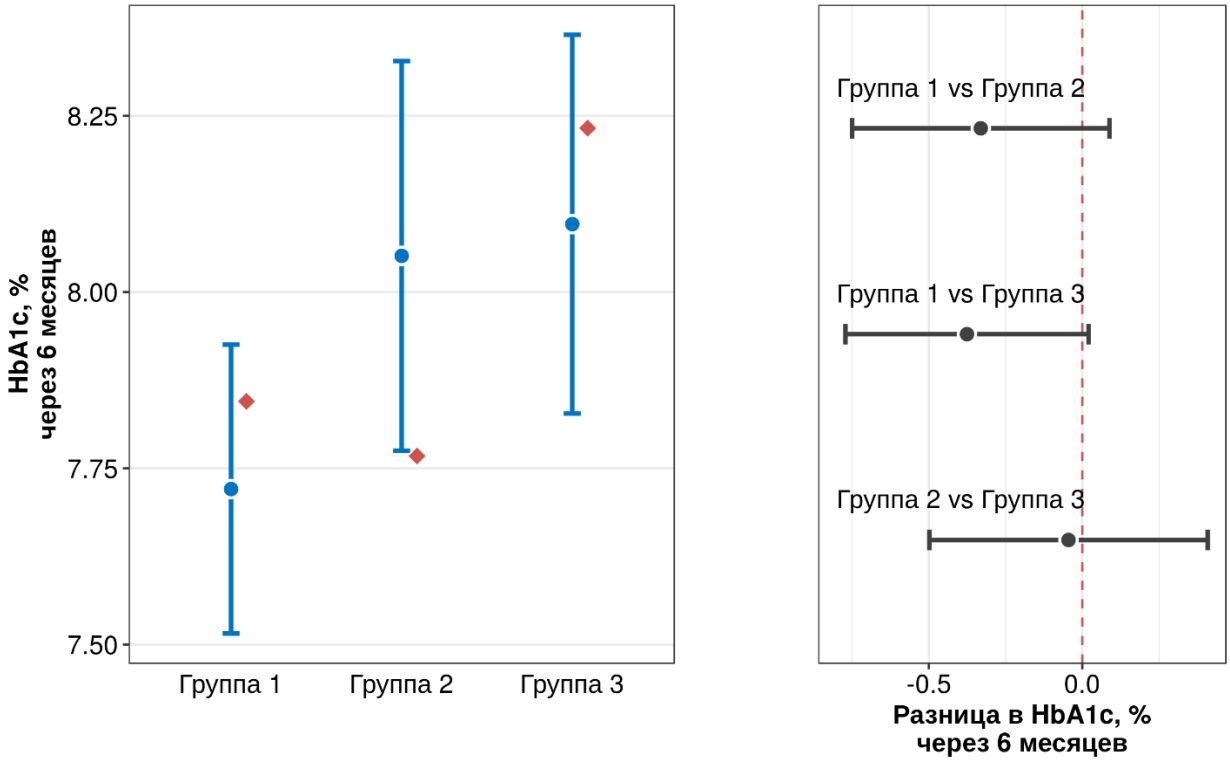


Рисунок 3.10 – Результаты post-hoc анализа попарных различий в уровне HbA1c через 6 месяцев терапии
(Слева представлены средние значения HbA1c через 6 месяцев терапии и соответствующие 95% ДИ с учетом поправок на ковариаты (средние значения в группах без учета дисбаланса ковариат представлены в виде ромба). Справа представлены попарные разницы средних значений HbA1c через 6 месяцев и 95% ДИ для них)

Таблица 3.14 – Результаты post-hoc анализа попарных различий в уровне HbA1c через 6 месяцев терапии

Сравнение	Разница между средними	95% ДИ	p
Группа 1 vs Группа 2	-0,331	-0,75 – 0,089	0,151
Группа 1 vs Группа 3	-0,376	-0,772 – 0,02	0,067
Группа 2 vs Группа 3	-0,045	-0,498 – 0,408	0,97

Таким образом, учитывая поправки на дисбаланс ковариат, сохраняется преимущества терапии АР ГПП-1 в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина.

3.7. Оценка влияния вмешивающихся факторов (ковариат) на достигнутые уровни гликемии плазмы натощак через 6 месяцев терапии

В таблице 3.15 представлены результаты ANCOVA для оценки влияния различных вмешивающихся факторов (ковариат) на достигнутые уровни гликемии плазмы натощак (ГПН) через 6 месяцев терапии. В качестве ковариат в модели выступали: базовый уровень глюкозы плазмы натощак, пол, возраст и стаж СД. Было выявлено, что вариант назначенной терапии является значимым предиктором ГПН независимо от исходного уровня ГПН и дисбаланса других ковариат.

Таблица 3.15 – Результаты ANCOVA для уровня ГПН через 6 мес. терапии

Фактор	F	p
Группа	4,046	0,02*
Исходный уровень ГПН	96,78	<0,001*
Стаж СД	0,003	0,96
Пол	0,243	0,623
Возраст	0,21	0,648

* - взаимосвязь статистически значима (p<0,05)

Результаты post-hoc анализа представлены на рисунке 3.11 и в таблице 3.16. В отношении оценок средних значений ГПН через 6 месяцев терапии наблюдалась сходная с уровнем HbA1c картина: в группе 1 пациенты имели в среднем самый низкий уровень ГПН – 7,81 ммоль/л (95% ДИ: 7,58; 8,04), в группе 2 – 8,35 ммоль/л (95% ДИ: 8,04; 8,67), в группе 3 – 8,15 ммоль/л (95% ДИ: 7,84; 8,45).

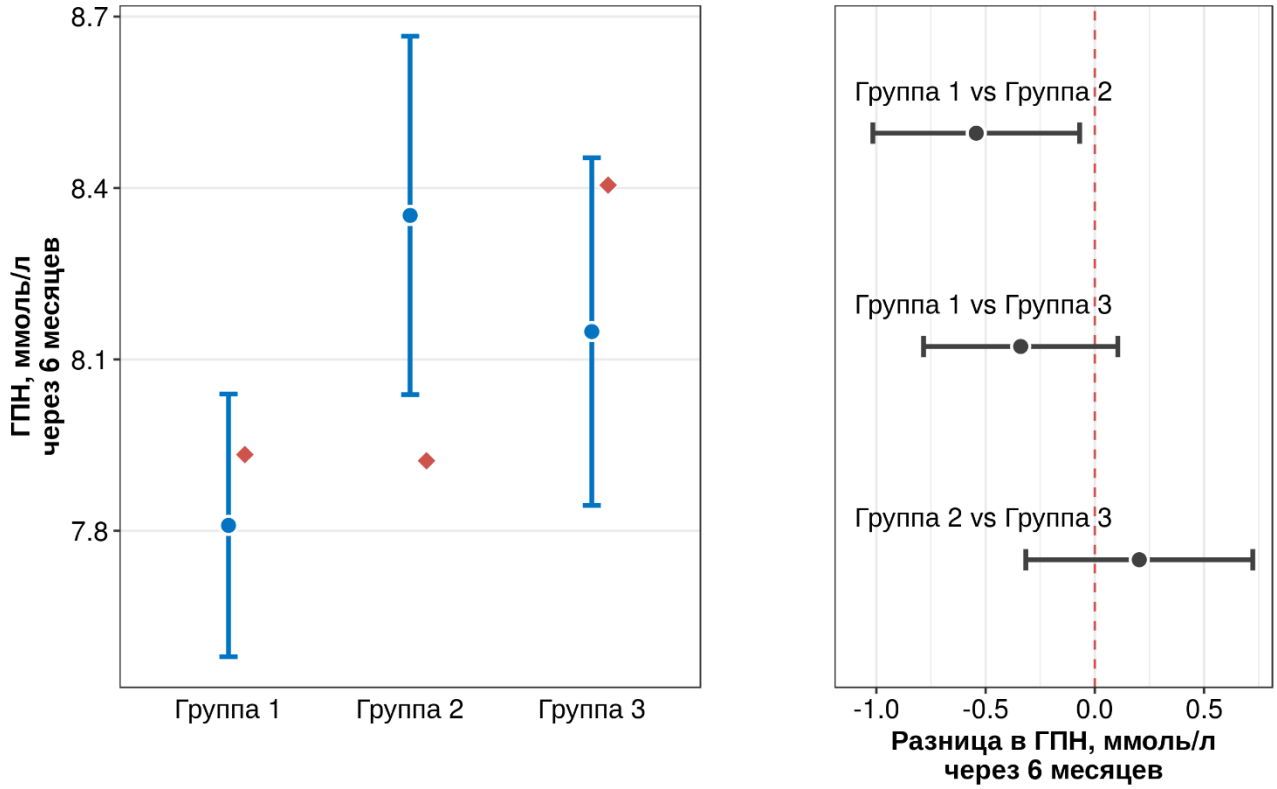


Рисунок 3.11 – Результаты post-hoc анализа попарных различий концентрации ГПН через 6 месяцев терапии.
(Слева представлены средние значения концентрации ГПН через 6 месяцев терапии и соответствующие 95% ДИ с учетом поправок на ковариаты. Справа представлены попарные разницы средних значений ГПН через 6 месяцев и 95% ДИ для них.)

Таким образом, даже с учетом влияния различных ковариат, пациенты группы получающие АР ГПП-1 имели наиболее статистическое снижением уровня ГПН.

Таблица 3.16 – Результаты post-hoc анализа попарных различий концентрации ГПН через 6 месяцев терапии

Сравнение	Разница средних	95% ДИ	p
Группа 1 vs Группа 2	-0,543	-1,016 – -0,069	0,02
Группа 1 vs Группа 3	-0,339	-0,784 – 0,105	0,171
Группа 2 vs Группа 3	0,203	-0,316 – 0,723	0,624

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

3.8. Оценка влияния вмешивающихся факторов (ковариат) на достигнутые уровни постпрандиальной гликемии через 6 месяцев терапии

В таблице 3.17 представлены результаты ковариационного анализа с концентрацией постпрандиальной глюкозы через 6 месяцев терапии в качестве зависимой переменной и исходным уровнем ППГ, полом, возрастом и стажем СД в качестве поправочных ковариат. Установлено, что тип назначенной терапии является значимым предиктором ППГ независимо от исходного уровня ППГ и дисбаланса других ковариат.

Таблица 3.17. Результаты ANCOVA для уровня ППГ через 6 месяцев терапии

Фактор	F	p
Группа	4,926	0,009*
Исходный уровень ППГ	87,11	<0,001*
Стаж СД	0,110	0,74
Пол	0,101	0,751
Возраст	0,776	0,38

* - взаимосвязь статистически значима (p<0,05)

При post-hoc анализе оценки средних значений ППГ через 6 месяцев терапии свидетельствуют о более выраженных различиях между группами по сравнению с ГПН. Пациенты группы 1 имели в среднем значительно более низкий уровень постпрандиальной глюкозы – 10,51 ммоль/л (95% ДИ: 10,16; 10,86) по сравнению с группой 2 (11,63 ммоль/л (95% ДИ: 11,15; 12,11)) и группой 3 (11,49 ммоль/л (95% ДИ: 11,02; 11,96)). На рисунке 3.12 и в таблице 3.18 представлены результаты проведенного post-hoc анализа.

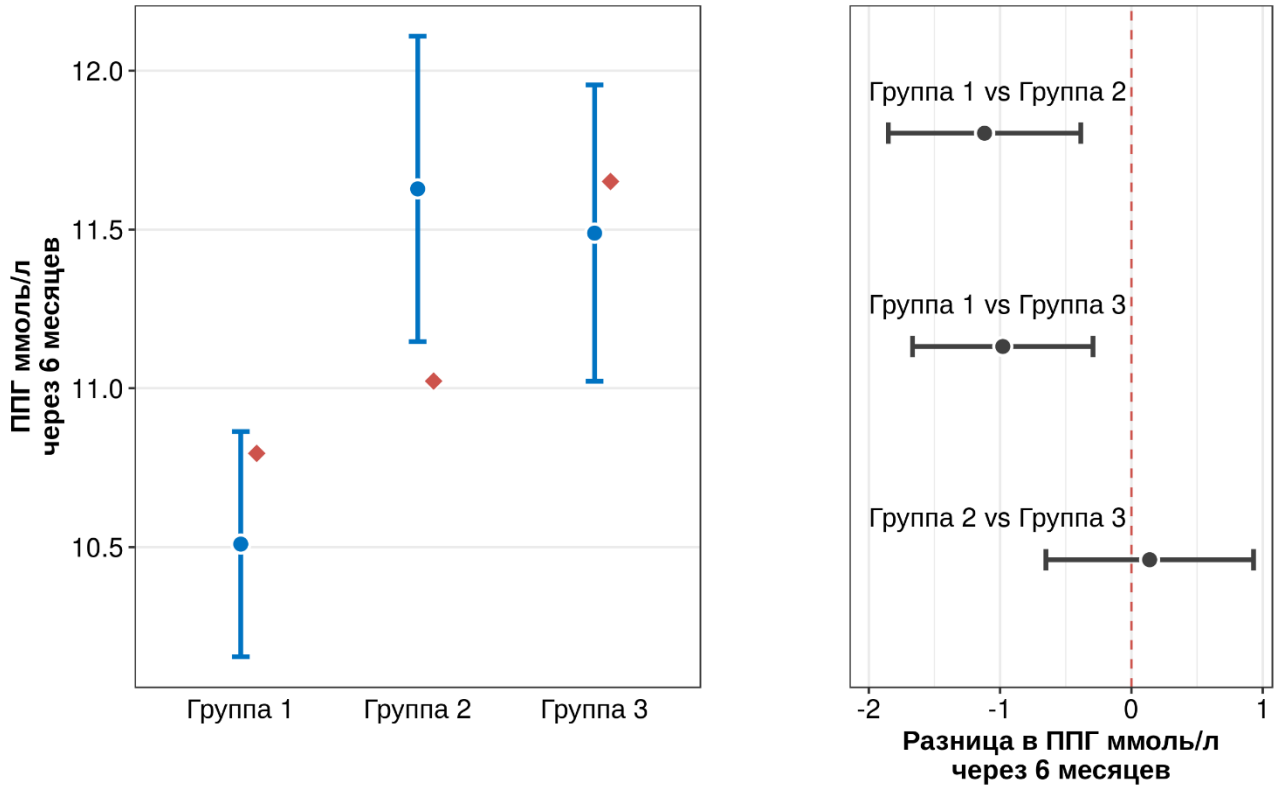


Рисунок 3.12 – Результаты post-hoc анализа попарных различий концентрации ППГ через 6 месяцев терапии.
(Слева представлены средние значения концентрации ППГ через 6 месяцев терапии и соответствующие 95% ДИ с учетом поправок на ковариаты. Справа представлены попарные разницы средних значений ППГ через 6 месяцев и 95% ДИ для них.)

Таблица 3.18 – Результаты post-hoc анализа попарных различий концентрации ППГ через 6 месяцев терапии

Сравнение	Разница между средними	95% ДИ	p
Группа 1 vs Группа 2	-1,119	-1,852 – -0,385	0,001*
Группа 1 vs Группа 3	-0,979	-1,667 – -0,292	0,003*
Группа 2 vs Группа 3	0,139	-0,652 – 0,931	0,908

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таким образом, также как в отношении достигнутых уровней HbA1c и ГПН, в группе лечения АР ГПП-1 были достигнуты наименьшие значения ППГ, даже при учете поправок на возможные оказывающие влияние факторы.

3.9 Оценка влияния вмешивающихся факторов (ковариат) на достигнутые уровни С-пептида через 6 месяцев терапии

Результаты ANCOVA с концентрацией С-пептида через 6 месяцев терапии в качестве переменной-отклика и исходной концентрацией, полом, возрастом и стажем СД в качестве поправочных ковариат. В таблице 3.19 представлены результаты ковариационного анализа с концентрацией С-пептида через 6 месяцев терапии и исходной концентрацией С-пептида, полом, возрастом и стажем СД в качестве поправочных ковариат. Тип терапии не является значимым предиктором в данном случае.

Таблица 3.19 – Результаты ANCOVA для уровня С-пептида через 6 мес. терапии

Фактор	F	p
Группа	0,136	0,873
Исходный уровень С-пептида	4357,6	<0,001*
Стаж СД	0,038	0,846
Пол	0,013	0,911
Возраст	1,483	0,225

* - взаимосвязь статистически значима (p<0,05)

В таблице 3.20 и на рисунке 3.13 представлены результаты post-hoc анализа, который не позволил выявить статистически значимых различий при сравнении исследуемых групп (p>0,05). Таким образом, с учетом возможных факторов, которые могли бы оказать влияние на результат (такие как исходный уровень С-пептида, стаж СД, пол, возраст) вид применяемого прандиального регулятора не оказывал влияния на полученные уровни С-пептида через 6 месяцев лечения.

Таблица 3.20 – Результаты post-hoc анализа попарных различий концентрации С-пептида через 6 месяцев терапии

Сравнение	Разница между средними	95% ДИ	p
Группа 1 vs Группа 2	-4,47	-25,629 – 16,69	0,871
Группа 1 vs Группа 3	-0,384	-21,515 – 20,75	0,999
Группа 2 vs Группа 3	4,088	-19,857 – 28,03	0,914

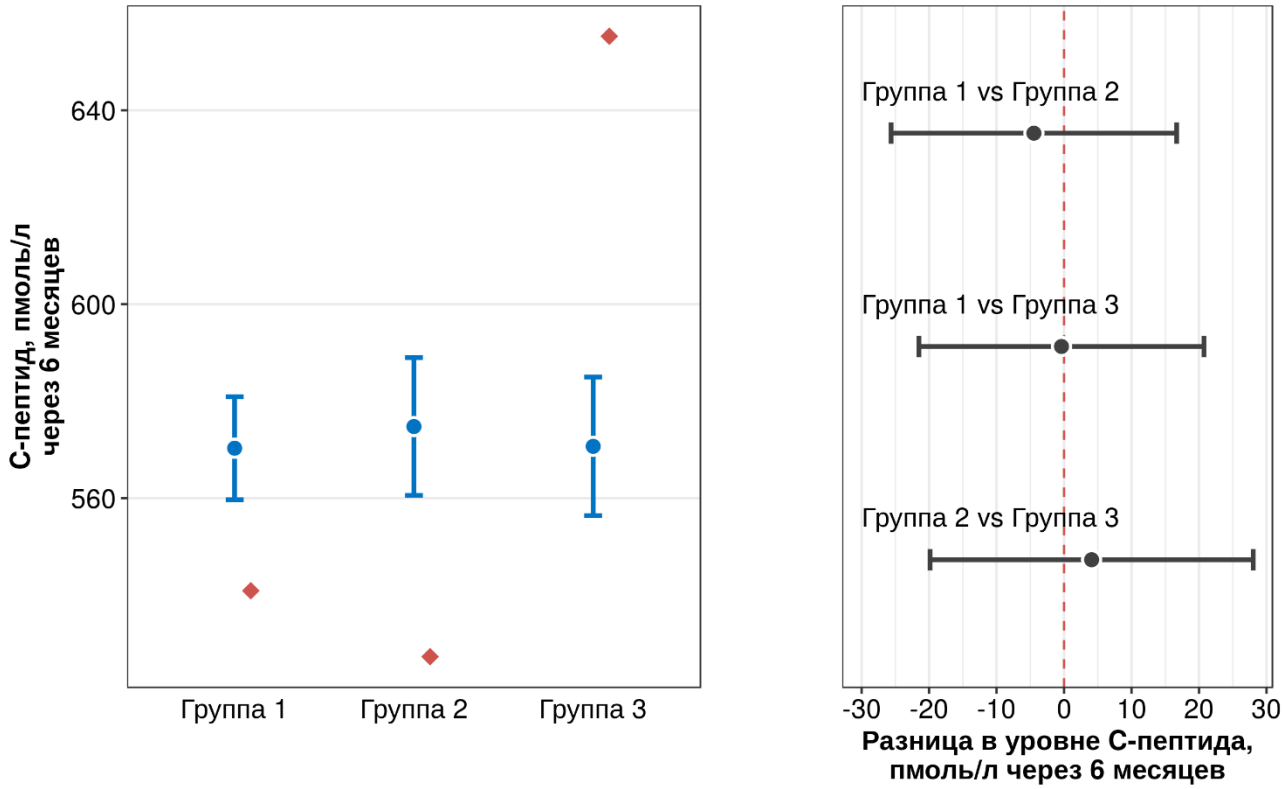


Рисунок 3.13 – Результаты post-hoc анализа попарных различий концентрации С-пептида через 6 месяцев терапии.
(Слева представлены средние значения концентрации С-пептида через 6 месяцев терапии и соответствующие 95% ДИ с учетом поправок на ковариаты. Справа представлены попарные разницы средних значений концентрации С-пептида через 6 месяцев и 95% ДИ для них.)

3.10 Оценка влияния вмешивающихся факторов (ковариат) на достигнутые уровни суточной дозы инсулина через 6 месяцев терапии

В таблице 3.21 представлены результаты ANCOVA, в качестве зависимой переменной в модели выступала суточная доза инсулина через 6 месяцев терапии, в качестве ковариат были включены: исходная доза инсулина, пол, возраст и стаж СД. В соответствии с полученными данными было установлено, что тип назначенной терапии является статистически значимым предиктором дозы суточной инсулина независимо от исходного его уровня и дисбаланса других ковариат.

При post-hoc анализе было установлено, что оценки средней суточной дозы инсулина через 6 месяцев терапии свидетельствуют о наличии существенных различий между группами. Пациенты группы 3 имели в среднем более высокие суточные дозы инсулина – 60,5 Ед. (95% ДИ: 55,9; 65.1) по сравнению с группой 1 (44,2

Ед. (95% ДИ: 41,9; 46,5)) и группой 2 (47,3 Ед. (95% ДИ: 43,5; 51,1)). В таблице 3.22 и на рисунке 3.14 представлены результаты проведенного post-hoc анализа.

Таблица 3.21 – Результаты ANCOVA для суточной дозы инсулина через 6 мес. терапии

Фактор	F	p
Группа	1235,3	<0,001*
Исходный уровень суточной дозы инсулина	483,75	<0,001*
Стаж СД	2,567	0,112
Пол	1,625	0,205
Возраст	3,753	0,055

* - взаимосвязь статистически значима (p<0,05)

Таблица 3.22 – Результаты post-hoc анализа попарных различий суточной дозы инсулина через 6 месяцев терапии

Сравнение	Разница между средними	95% ДИ	p
Группа 1 vs Группа 2	-3,1	-7,6 – 1,4	0,234
Группа 1 vs Группа 3	-16,3	-23,1 – -9,5	<0,001*
Группа 2 vs Группа 3	-13,2	-21,9 – -4,5	0,001*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

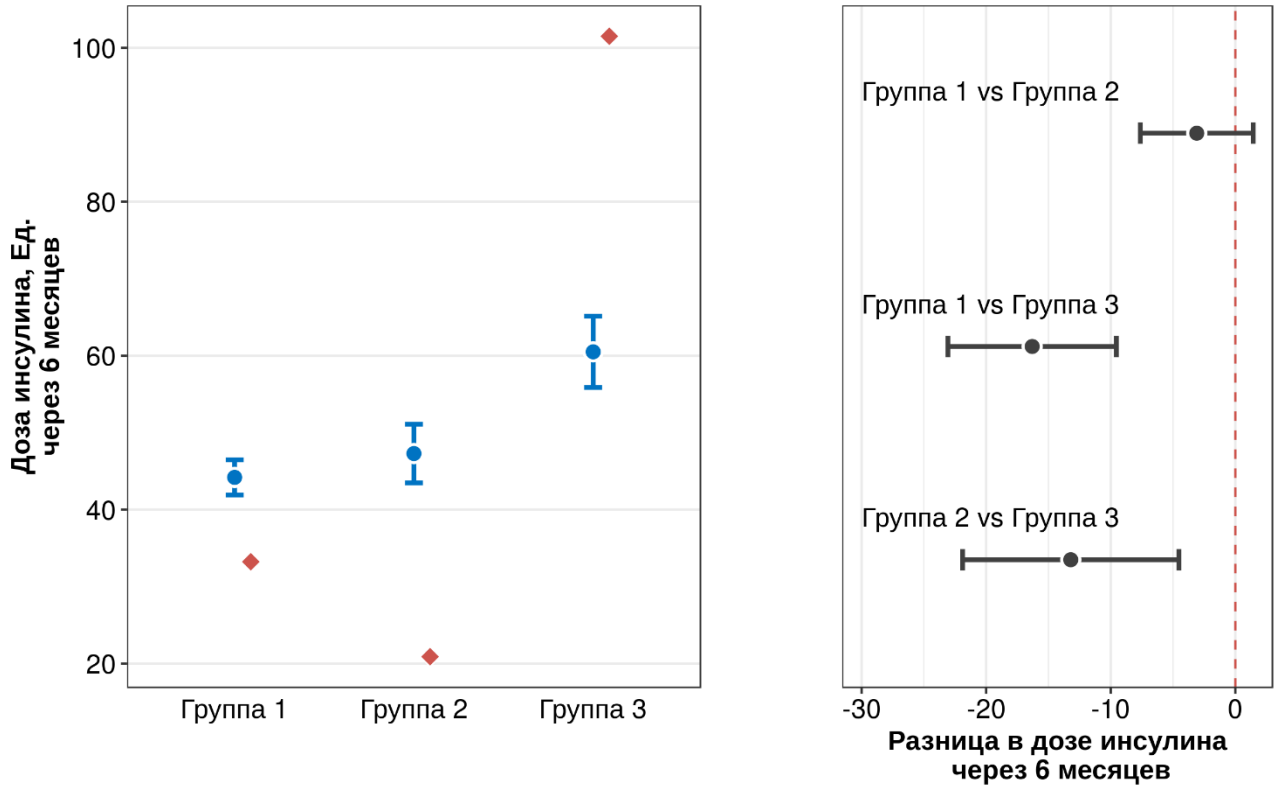


Рисунок 3.14 – Результаты post-hoc анализа попарных различий суточной дозы инсулина через 6 месяцев терапии.
(Слева представлены средние суточные дозы инсулина через 6 месяцев терапии в группах и соответствующие 95% ДИ с учетом поправок на ковариаты. Справа представлены попарные разницы средних значений через 6 месяцев и 95% ДИ для них.)

Таким образом при учете влияния различных ковариат на достигнутые через 6 месяцеа лечения уровни С-пептида, было выявлено, что в группе ББИТ были отмечены закономерно более высокие суточные дозы инсулина.

3.11. Оценка влияния вмешивающихся факторов (ковариат) на достигнутые уровни массы тела и ИМТ через 6 месяцев терапии

В таблице 3.23 представлены результаты ANCOVA для ИМТ через 6 месяцев терапии в качестве зависимой переменной, в качестве ковариат в данной модели также выступали: исходный ИМТ, пол, возраст и стаж СД. Было выявлено, что тип назначенной терапии является значимым предиктором ИМТ после 6 месяцев терапии независимо от исходного ИМТ и дисбаланса других ковариат.

Таблица 3.23 – Результаты ANCOVA для ИМТ через 6 месяцев терапии

Фактор	F	p
Группа	130,43	<0,001*
Исходный уровень ИМТ	1873,7	<0,001*
Стаж СД	1,321	0,253
Пол	0,184	0,668
Возраст	0,02	0,888

* - взаимосвязь статистически значима (p<0,05)

Результаты post-hoc анализа представлены на рисунке 3.15 и в таблице 3.24. В отношении оценок средних значений ИМТ пациентов через 6 месяцев терапии наблюдается сходная с уровнем HbA1c и гликемии картина: в группе 1 пациенты имели в среднем наиболее низкий ИМТ – 36,2 кг/м^2 (95% ДИ: 35,8; 36,5), в группе 2 – 39,1 кг/м^2 (95% ДИ: 38,7; 39,5), в группе 3 – 38,15 кг/м^2 (95% ДИ: 38,9; 39,7).

Таблица 3.24 – Результаты post-hoc анализа попарных различий в ИМТ через 6 месяцев терапии

Сравнение	Разница между средними	95% ДИ	p
Группа 1 vs Группа 2	-2,9	-3,5 – -2,7	<0,001*
Группа 1 vs Группа 3	-3,1	-3,7 – -2,5	<0,001*
Группа 2 vs Группа 3	-0,2	-0,9 – 0,5	0,804

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

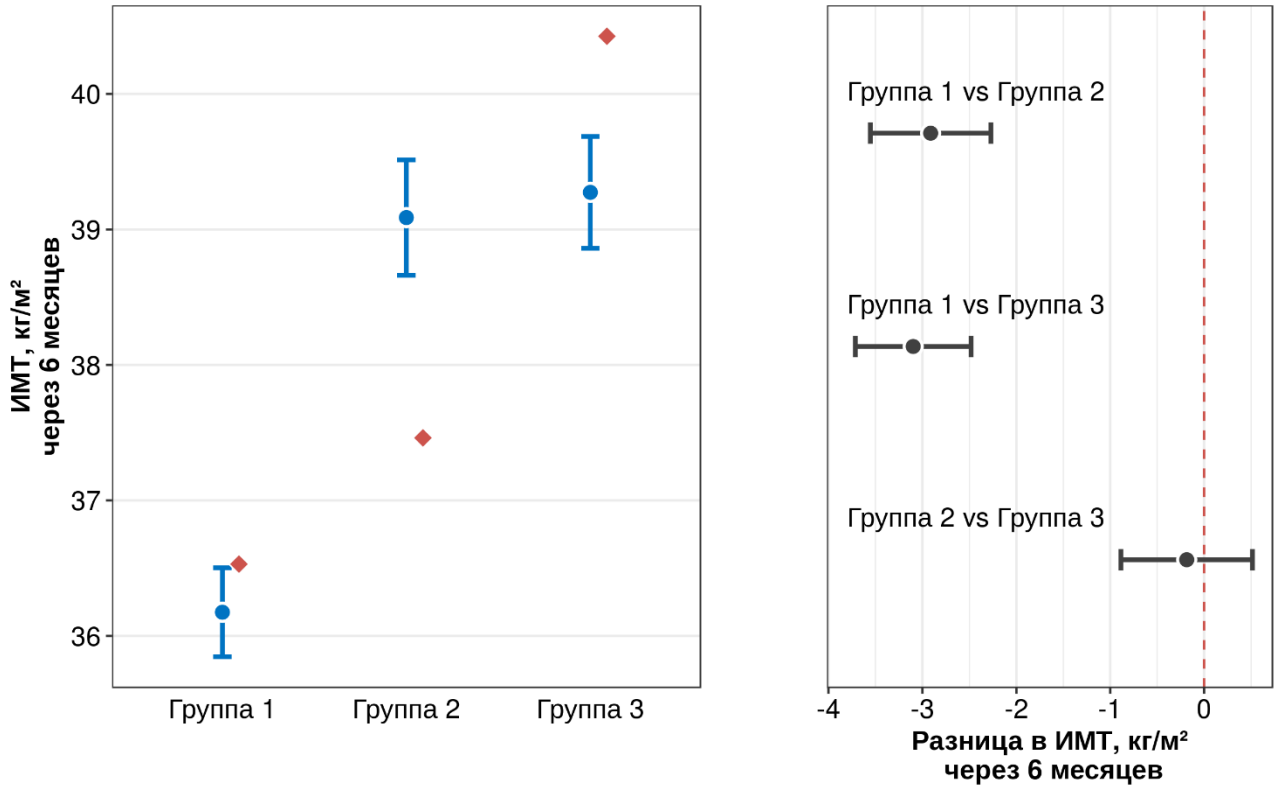


Рисунок 3.15 – Результаты post-hoc анализа попарных различий ИМТ через 6 месяцев терапии.
(Слева представлены средние значения ИМТ через 6 месяцев терапии в группах и соответствующие 95% ДИ с учетом поправок на ковариаты. Справа представлены попарные разницы в ИМТ через 6 месяцев и 95% ДИ для них.)

Таким образом, при учете возможного влияния дисбаланса учитываемых ковариат (таких как возраст, пол, стаж СД, исходный уровень ИМТ), терапия АР ГПП-1 имела свои преимущества в отношении достижения статистически значимого снижения массы тела и ИМТ.

3.12. Оценка влияния различных прандиальных регуляторов на качество жизни и удовлетворенность лечением

В нашем исследовании были изучены субъективные показатели удовлетворенности лечением в трех группах (рисунок 3.16).

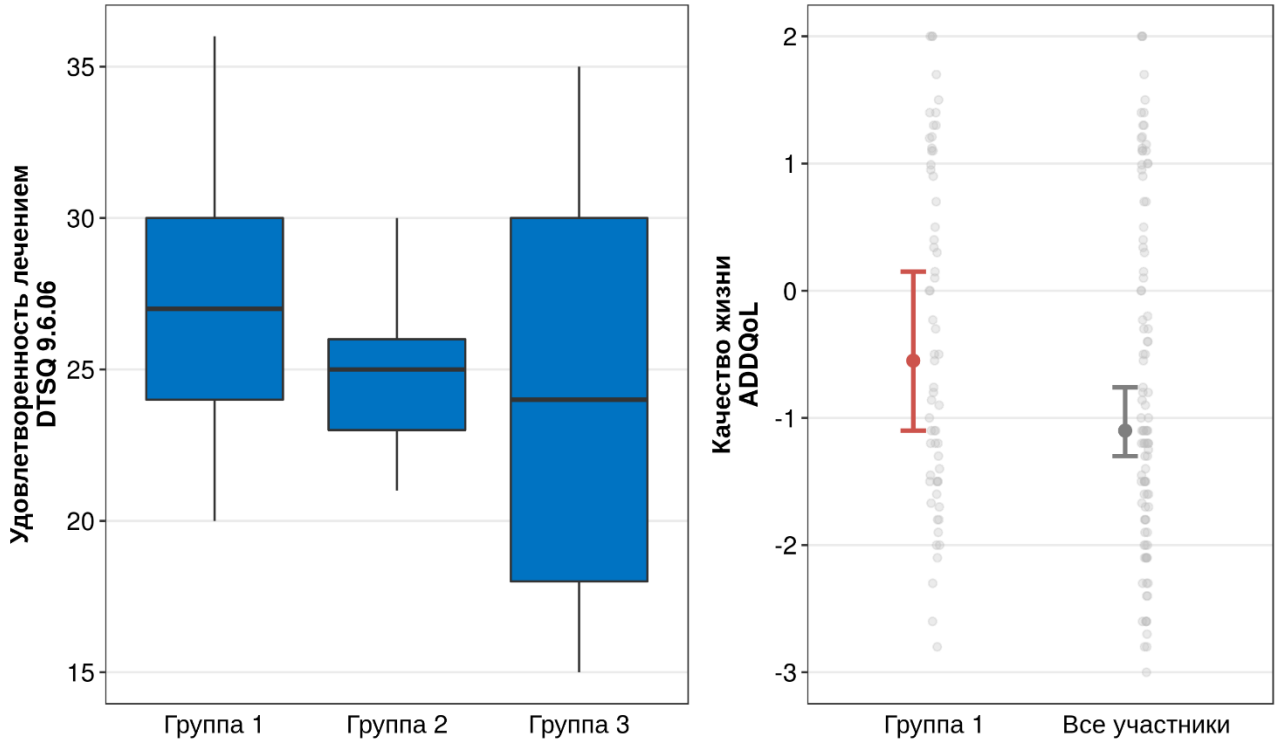


Рисунок 3.16. Оценка удовлетворенности лечением согласно результатам опроса DTSQ 9.6.06 в исследуемых группах (слева) и оценка качества жизни согласно результатам опроса ADDQoL (справа).

В соответствии с полученными результатами было установлено, что применение АР ГПП-1 было ассоциировано с более высокой удовлетворенностью пациентов, составлявшей 27 баллов (24; 30) (p<0,001 при сравнении с другими группами). При этом статистически значимых отличий между группой 2 и 3 не обнаружено, оценка удовлетворенности составляла 25 баллов (23; 26) и 24 балла (18; 30) соответственно (p=0,752).

При оценке качества жизни ADDQoL медианное значение среди всех участников исследования составило -1,1 (-1,3; -0,76), в то время как в группе 1 в среднем оценка была несколько выше -0,55 (-1,1; 0,15).

Таким образом все пациенты с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением исходно имели низкие показатели качества жизни, тем не менее на фоне лечения АР ГПП-1 была выялена тенденция к ее улучшению.

3.13. Анализ частоты и структуры нарушений пищевого поведения, когнитивных нарушений среди пациентов с СД-2 и морбидным ожирением

У 84,4% (95% ДИ: 77,3; 89,9) пациентов выявлены нарушения пищевого поведения по данным опросника DEBQ (рисунок 3.17). Таким образом, подавляющее число пациентов с морбидным ожирением и СД-2 имеют различные виды нарушений пищевого поведения.

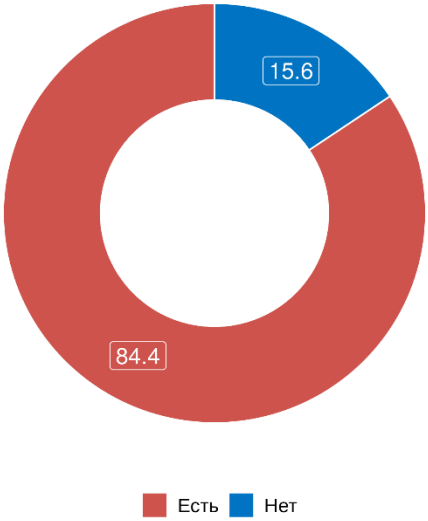


Рисунок 3.17 – Распространенность нарушений пищевого поведения, выявленных в исследовании

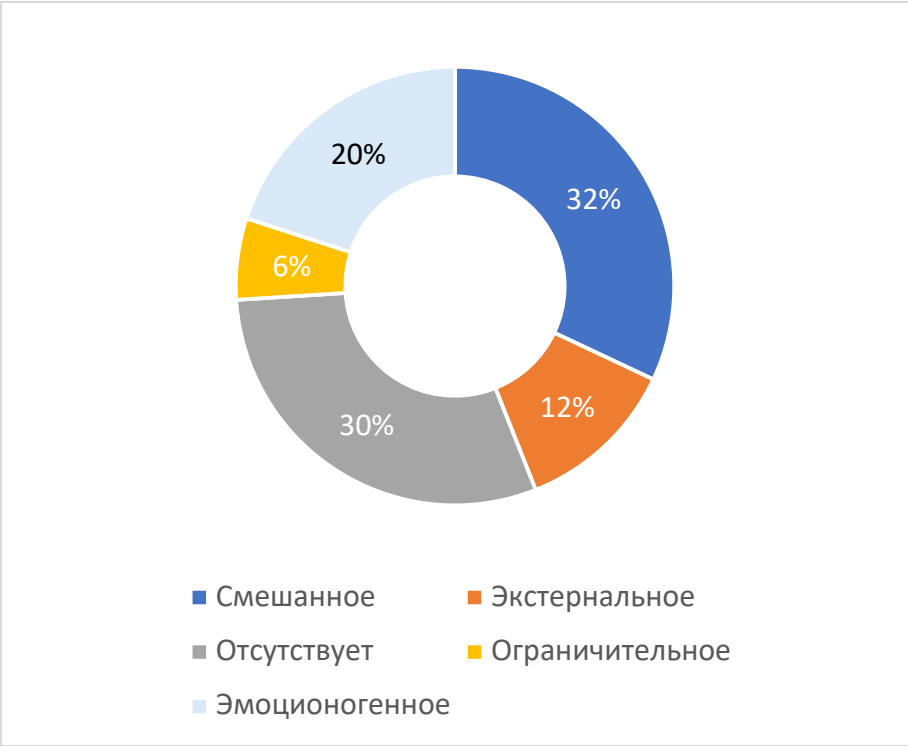


Рисунок 3.18 – Структура расстройств пищевого поведения

При оценке структуры расстойств поведения образает на себя внимание преобладание так называемой комбинированной формы расстройства (67,2% случаев), которая сочетает в себе признаки экстернального, ограничителього и эмоционогенного нарушения, что в свою очередь может приводить к неудачам поведенческой терапии ожирения, направленной на борьбу с определенными формами. В 13,4% случаев установлено экстернальное нарушение пищевого поведения, в 11,8% – эмоциогенное, в 7,5% – ограничительное. Таким образом пациенты с СД-2 и морбидным ожирением склонны как к спонтанным приемам пищи, без ощущения физического чувства голода, так и к «срывам» из-за постоянной необходимости оценки питания. Следует отметить, что среди пациентов с ограничительными типом нарушения пищевого поведения была выявлено большее снижение уровня гликированного гемоглобина при применении АР ГПП-1.

При оценке частоты когнитивных нарушений было выявлено, что 56,1% (95% ДИ: 47,5; 64,5) пациентов с СД-2 и морбидным ожирением имеют их признаки различной степени (от предметных когнитивных нарушений до тяжелой деменции). Чаще всего встречались предметные когнитивные нарушения (44,6%), деменция была отмечена у 11,5% пациентов. Частоты и структура выявленных когнитивных нарушений представлены на рисунке 3.19.

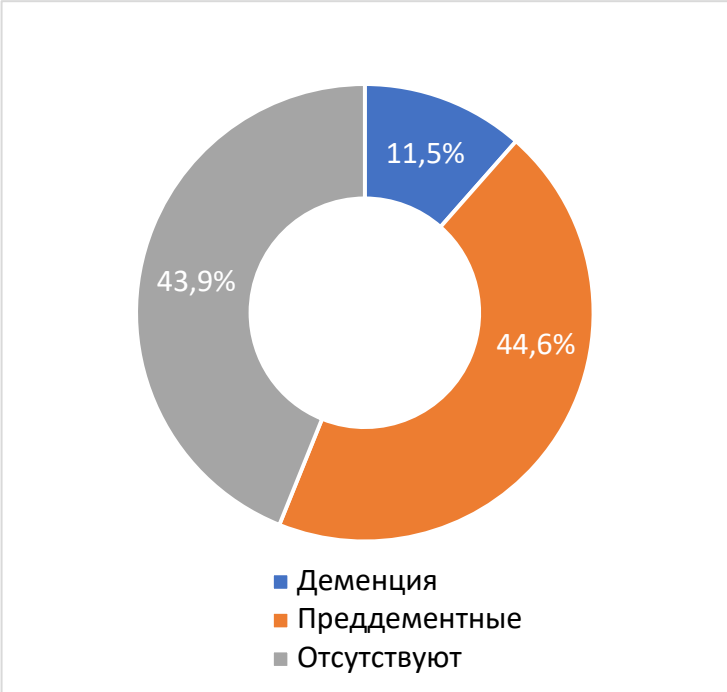


Рисунок 3.19 – Частота когнитивных нарушений, выявленных в исследовании

3.14. Анализ структуры различных нарушений сна среди пациентов с СД-2 и морбидным ожирением

По данным полисомнографии 86,9% (95% ДИ: 75,8; 94,2) участников исследования имели синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). У большинства пациентов было тяжелое течение СОАС (60,7%) (т.е. более 40 эпизодно апноэ/гипопноэ за один час ночного сна). На рисунке 3.20 приведена структура, выявленных нарушений сна у пациентов с СД-2 и морбидным ожирением. На рисунке 3.21 представлена гипнограмма пациента с тяжелым течением СОАС, которая отражает типичную картину нарушений сна при морбидном ожирении. Время засыпания составило 40,0 мин. Общее время сна составило 5 ч. 24 мин. Снижена представленность фазы быстрого сна (5,5%).Увеличено число пробуждений (63) и время бодрствования (2 ч. 50 мин.) в период сна. На фоне громкого храпа регистрируются множественные эпизоды расстройств дыхания во сне в форме апноэ и гипопноэ обструктивного характера (ИАГ – 57,5 эпиз./час при норме до 5 эпиз./час), сопровождающиеся эпизодами десатураций (ИД – 63,0 при норме до 5 эпиз./час).

Тяжелая: более 40 эпизодов апноэ/гипопноэ

Средняя: 20-40 эпизодов апноэ/гипопноэ

Легкая: менее 20 эпизодов апноэ/гипопноэ

Отсутствует: нет признаков обструктивного апноэ

Рисунок 3.20 – Частота и структура синдрома обструктивного апноэ сна, выявленного по данным полисомнографии

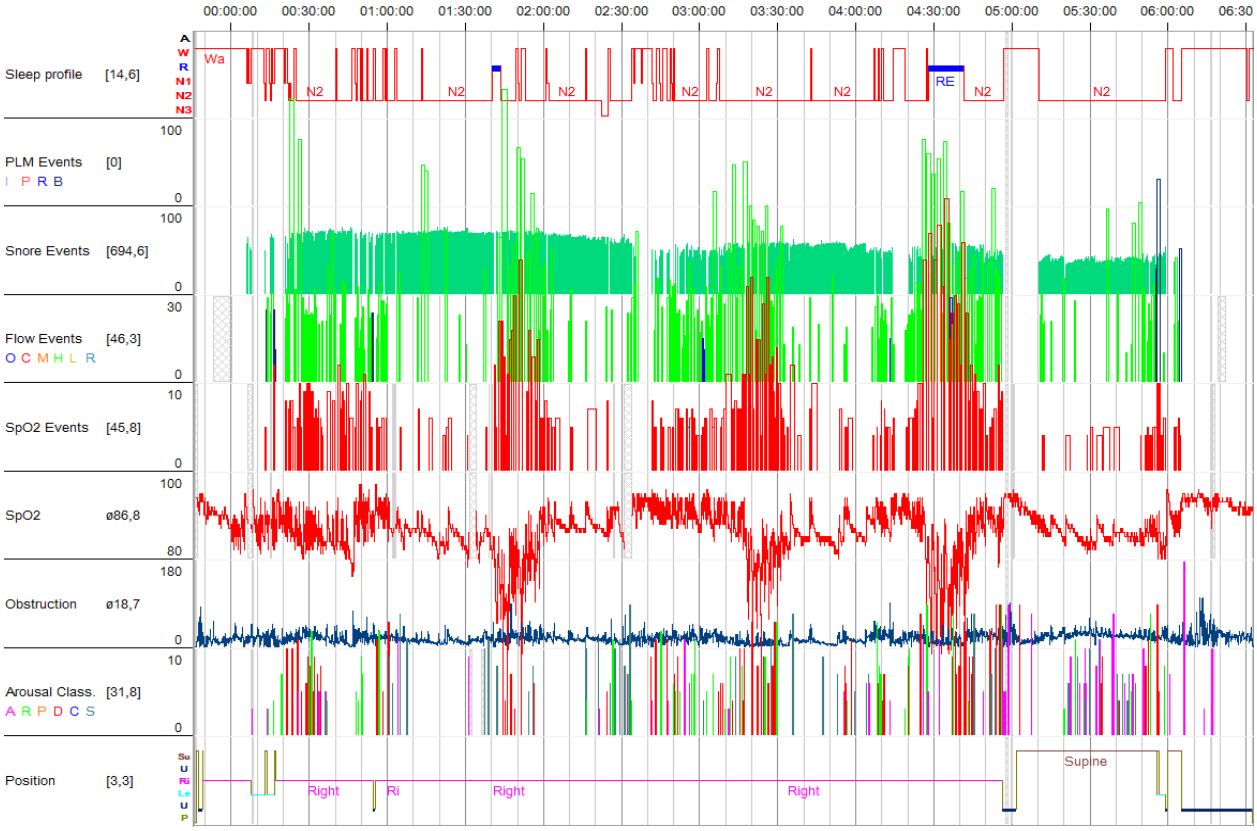


Рисунок 3.21 – Гипнограмма пациента с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна.

Таким образом, всем больным с СД-2 и морбидным ожирением необходимо проведение более детального обследования, с целью выявления СОАС на более ранних стадиях, своевременного назнаяения лечения и предупреждения жизнеугрожающих состояний.

3.15. Анализ распространенности поражения почек недиабетического характера среди пациентов с СД-2 и морбидным ожирением

У большинства пациентов (88,1% (95% ДИ: 80,2; 93,7), рисунок 3.22) было выявлено наличие той или иной степени выраженности признаков мочекаменной болезни, на основании ультразвукового исследования (рисунок 3.23).

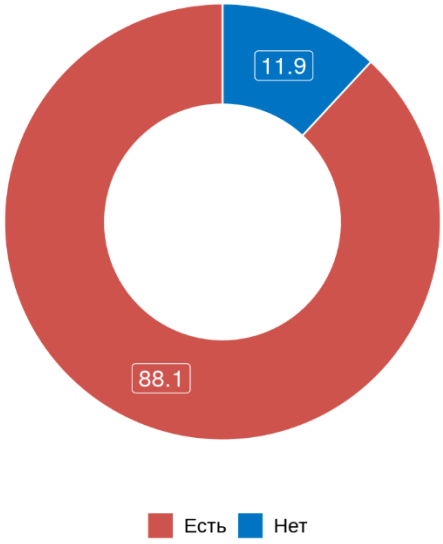


Рисунок 3.22– Распространенность нефролитиаза у пациентов с СД-2 и морбидным ожирением, выявленного в ходе исследования

Рисунок 3.23 – начальные УЗ-признаки нефролитиаза у пациента с СД-2 и морбидным ожирением

Глава 4

Заключение

В представленной работе проведен анализ эффективности различных сахароснижающих препаратов в комбинации с БИ у пациентов с СД-2 и морбидным ожирением и их влияние на показатели углеводного обмена, массу тела, качество жизни и удовлетворенность лечения. Были определены предикторы эффективности проводимой терапии, когнитивный статус, распространенность и семиотика нарушений пищевого поведения, сна, а также поражения почек пациентов данной группы. Главной особенностью работы являлось то, что в нее были включены пациенты с СД-2 и морбидным ожирением. Пациенты были рандомизированы на три группы. 1 группа получала комбинированную терапию АР ГПП-1 в качестве прандиального компонента+БИ+метформин, 2 группа получала ПСМ+БИ+метформин и 3 группа находилась на базис-болюсной инсулинотерапии. Длительность лечения составила 6 месяцев. Во время лечения визиты осуществляли первые два месяца каждые 2 недели, далее ежемесячно. Проводилась оценка клинико-метаболических параметров, сравнительный анализ групп исходно и по окончании исследования.

В ходе исследования было установлено, что препаратом выбора в качестве прандиального компонента терапии пациентов с СД-2 и морбидным ожирением является препарат из группы АР ГПП-1, возможно за счет осуществления плейотропных эффектов. Полученные сведения о сахароснижающей активности всех трех препаратов свидетельствуют о том, что все они потенциально эффективны. Так, во всех группах было продемонстрировано снижение уровня HbA1c, ГПН, 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. Также необходимо отметить, что доля пациентов, достигших снижения уровня гликированного гемоглобина 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%. Вероятнее всего это связано с действием АР ГПП-1 на замедление опорожнения желудка, а также подавление аппетита. Важным моментом является достижение компенсации углеводного обмена без увеличения

риска развития гипогликемии. В отношении частоты развития легких гипогликемий статистически значимых различий между группами 2 и 3 не выявлено (11,5% в группе 2 против 12,7% в группе 3, 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 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 морбидным ожирением, является влияние этой группы препаратов на массу тела. Принимая во внимание наличие прогрессирующей прибавки массы тела на фоне ББИТ, трудности возникающие при попытках снижения веса, особенности пищевого поведения пациентов с СД-2 и морбидным ожирением, 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 значимое снижение суточной дозы инсулина, когда как в группах с применением ПСМ и ББИТ мы наблюдали их увеличение.

Во всех трех группах отмечалось значимое изменение ИМТ, в группах 2 и 3 отмечалось увеличение ИМТ на 0,1 кг/м2, в группе 1 – снижение на 2,7 кг/м2.

Статистически значимое снижение уровня С-пептида на 2,5 пмоль/л было установлено лишь в группе ББИТ. Показатель С-пептида может рассматриваться как свидетель инсулинорезистентности, а также сохранности функции β-клеток. Таким образом в группе получающей ББИТ было отмечено большее снижение уровня С-пептида, что вероятно может быть обусловлено меньшей динамиков гликемии в данной группе, и соответственно меньшей компенсацией углеводного обмена и прогрессированием деструкции β-клеток.

Предикторами наиболее эффективного ответа на терапию АР ГПП-1 являлись исходно более высокие уровни HbA1c [9,4;10;5] (p<0.0001) и ППГ [13,1-14,9]

($p<0.0001$). 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. Таким образом, целесообразным является проведение определение типа пищевого поведения у пациентов с СД-2 и морбидным ожирением для осуществления персонализированного 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 препратов из группы ГПП-1 в связи с развитием нежелательных побочных явлений (тошнота, рвота, диарея).

Важным моментом является крайне низкое исходное качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с СД-2 и морбидным ожирением. При оценке качества жизни и удовлетворенностью лечения была отмечена тенденция к их повышению на фоне лечения АР ГПП-1, по сравнению с исходным уровнем, особенно это было выражено у пациентов достигших большего снижения массы тела на фоне проводимой терапии. Было отмечено улучшение по таким показателяи как жизненная активность и социальная адаптация. Качество жизни и удовлетворенность лечением в двух других группах статистически значимо не различались.

В ходе работы проводилась оценка когнитивного статуса пациентов. У пациентов с наличием нарушений когнитивных функций наблюдалась более низкая приверженность лечению и соответственно меньшая эффективность проводимой терапии.

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

При оценке пищевого поведения у 71,7% пациентов наблюдалось нарушения пищевого поведения по данным опросника DEBQ. В большинстве случаев наблюдаются комбинированные формы нарушений: сочетание эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов. Полученные данные могут также косвенно определять большую эффективность препаратов из группы ГПП-1, за счет их подавляющего аппетит влияния.

В ходе работы проводилась оценка распространенности поражений почек при СД-2 и морбидном ожирении, в частности мочекаменной болезни, а также впервые проводилась оценка влияния проводимой терапии на риски развития нефролитиаза. В 75% случаев в струтуре чашечно-лоханочной системы были выявлены характерные изменения в почках, в частности наличие бляшек Рэндалла – образования, представляющие собой депоозиты кальциевых камней, причина образования их до конца не изучена. Именно с образования бляшек Рэндалла начинается процесс камнеобразования. 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 провежения отдельного рандомизированного исследования.

Таким образом пациент с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением сочетает в себе комплекс коморбидных состояний, задачей врача является по возможности персонализировать проводимую сахароснижающую терапию учитывая вышеописанные факторы.

Рабочий алгоритм выбора сахароснижающей терапии для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением

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 (95% ДИ: -2,7;-1,9), постпрандиальной гликемии -2,85 ммоль/л (95% ДИ: -3,7;-2,5), гликированного гемоглобина на -1,6% (95% ДИ: -2,1;-1,1), без риска развития гипогликемий, а также снижение массы тела на 6.5 кг (95% ДИ: -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 ППГ [13,1;14,9] ($p<0.0001$).
3. У 72% 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% ДИ: 47,5; 64,5) имеют различной степени выраженности когнитивные нару-

шения, 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 инслуинотерапии (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 сахароснижающией 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 целесообразно проводить психологические тестирования (например, при помощи опросника DEBQ) с целью определения типа нарушения пищевого поведения, а также оценку наличия 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 и дополнительно оказывающей положительное влияние на когнитивный статус пациента.

Приложение

Голландский опросник пищевого поведения/ Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ).

Перед вами ряд вопросов, касающихся вашего поведения, связанного с приёмом пищи. Ответьте на них одним из пяти возможных ответов:

Никогда (1), Редко (2), Иногда (3), Часто (4) и Очень Часто (5), поставив галочку в соответствующем столбце на бланке теста.

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Если ваш вес начинает нарастать, вы едите меньше обычного?	1	2	3	4	5
2. Стараетесь ли вы есть меньше, чем вам хотелось бы во время обычного приёма пищи?	1	2	3	4	5
3. Часто ли вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о своём весе?	1	2	3	4	5
4. Аккуратно ли вы контролируете количество съеденного?	1	2	3	4	5
5. Выбираете ли вы пищу преднамеренно , чтобы похудеть?	1	2	3	4	5
6. Если вы переели, будете ли вы на следующий день есть меньше?	1	2	3	4	5
7. Стараетесь ли вы есть меньше, чтобы не поправиться?	1	2	3	4	5
8. Часто ли вы стараетесь не есть между обычными приёмами пищи из-за того, что следите за своим весом?	1	2	3	4	5

9. Часто ли вы стараетесь не есть вечером из-за того, что следите за своим весом?	1	2	3	4	5
10. Имеет ли значение ваш вес, когда вы едите?	1	2	3	4	5
11. Возникает ли у вас желание есть, когда вы раздражены?	1	2	3	4	5
12. Возникает ли у вас желание есть, когда вам нечего делать?	1	2	3	4	5
13. Возникает ли у вас желание есть, когда вы подавлены или обескуражены?	1	2	3	4	5
14. Возникает ли у вас желание есть, когда вам одиноко?	1	2	3	4	5
15. Возникает ли у вас желание есть, когда вас кто-либо подвёл?	1	2	3	4	5
16. Возникает ли у вас желание есть, когда вам что либо препятствует, встаёт на вашем пути, или нарушаются ваши планы, либо что то не удаётся?	1	2	3	4	5
17. Возникает ли у вас желание есть, когда вы предчувствуете какую-либо неприятность?	1	2	3	4	5
18. Возникает ли у вас желание есть, когда вы встревожены, озабочены или напряжены?	1	2	3	4	5
19. Возникает ли у вас желание есть, когда «всё не так», «всё валится из рук»?	1	2	3	4	5

20. Возникает ли у вас желание есть, когда вы испуганы?	1	2	3	4	5
21. Возникает ли у вас желание есть, когда вы разочарованы, когда разрушены ваши надежды?	1	2	3	4	5
22. Возникает ли у вас желание есть, когда вы взволнованы, расстроены?	1	2	3	4	5
23. Возникает ли у вас желание есть, когда вы скучаете, утомлены, неспокойны?	1	2	3	4	5
24. Едите ли вы больше чем обычно, когда еда вкусная?	1	2	3	4	5
25. Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли вы больше обычного?	1	2	3	4	5
26. Если вы видите вкусную пищу и чувствуете е запах, едите ли вы больше обычного?	1	2	3	4	5
27. Если у вас есть что-либо вкусное, съедите ли вы это немедленно?	1	2	3	4	5
28. Если бы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли вам купить что-либо вкусное?	1	2	3	4	5
29. Если вы проходите мимо закусочной или кафе, хочется ли вам купить что либо вкусное?	1	2	3	4	5
30. Если вы видите, как едят другие, появляется ли у вас желание есть?	1	2	3	4	5

31. Можете ли вы остановиться, если едите что либо вкусное?	5	4	3	2	1
32. Едите ли вы больше чем обычно в компании (когда едят другие)?	1	2	3	4	5
33. Когда вы готовите пищу, часто ли вы её пробуете?	1	2	3	4	5

Опросник оценки качества жизни при сахарном диабете (ADDQol).

В этой анкете содержатся вопросы о так называемом «качестве Вашей жизни» и о том, как на него влияет диабет. Качество жизни - это, насколько, по Вашим ощущениям, хороша или плоха Ваша жизнь.

Пожалуйста, закрасьте тот кружок, который наилучшим образом совпадает с Вашим ответом.

Правильных и неправильных ответов нет. Нас интересуют просто Ваши ощущения, ваше мнение о своей жизни в плане влияния на нее диабета.

1) В целом, в настоящее время качество моей жизни:

○	○	○	○	○	○	○
отличное	очень хорошее	хорошее	не хорошее и не плохое	плохое	очень плохое	крайне плохое

При ответе на следующий вопрос, учитывайте, пожалуйста, влияние Вашего диабета и его лечения и влияние любых осложнений, которые у Вас могут быть.

2) Если бы у меня не было диабета, то мое качество жизни было бы:

○	○	○	○	○	○	○
очень намного лучше	много лучше	чуть лучше	такое же	чуть хуже	много хуже	намного хуже

Теперь ответьте, пожалуйста, на 18 более конкретных вопросов на следующих страницах.

При ответе на каждый вопрос, учитывайте, пожалуйста, влияние Вашего диабета, его лечения и любых осложнений, которые у Вас могут быть, на тот аспект жизни, который описан в вопросе.

В каждой из рамок на следующих страницах:

а) закрасьте соответствующий кружок, чтобы показать, как диабет влияет на данную сторону Вашей жизни;

б) закрасьте соответствующий кружок, чтобы показать, насколько важна эта сторона жизни для Вашего качества жизни.

В некоторых вопросах можно выбрать ответ «неприменимо». Если данный аспект (вопрос) к Вашей жизни применить нельзя, пожалуйста, закрасьте кружок «неприменимо».

ADDQoL © Prof Clare Bradley: 24.2.94. Russian 13.9.02 (from standard UK English rev. 3.11.98)
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

1а) Если бы у меня не было диабета, то моя трудовая жизнь и возможности в отношении работы были бы:

○ очень лучше намного	○ много лучше	○ чуть лучше	○ такое же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень хуже	○ неприменимо

.....

1б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

2а) Если бы у меня не было диабета, моя семейная жизнь была бы:

○ очень лучше намного	○ много лучше	○ чуть лучше	○ такое же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень хуже	○ неприменимо

.....

2б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

3а) Если бы у меня не было диабета, мои отношения с друзьями и общественная жизнь были бы:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ такое же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень намного хуже

.....

3б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

4а) Если бы у меня не было диабета, моя половая жизнь была бы:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ такое же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень хуже	○ неприменимо

.....

4б) Эта сторона моей жизни:

○	○	○	○

очень важна	важна	несколько важна	совсем не важна	

ADDQoL © Prof Clare Bradley: 24.2.94. Russian 13.9.02 (from standard UK English rev. 3.11.98)
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

5а) Если бы у меня не было диабета, моя внешность была бы:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ такое же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень намного хуже

5б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

6а) Если бы у меня не было диабета, то физически я мог(ла) бы делать:

○ очень намного больше	○ много больше	○ чуть больше	○ столько же	○ чуть меньше	○ много меньше	○ очень намного меньше

6б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

7а) Если бы у меня не было диабета, то я проводила(а) бы досуг, отпуск, свободное время:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ так же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень намного хуже

7б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

8а) Если бы у меня не было диабета, то передвигаться, ездить (как на большие, так и на близкие расстояния) мне было бы:

○ очень намного труднее	○ много проще	○ чуть проще	○ так же	○ чуть труднее	○ много труднее	○ очень намного труднее

8б) Эта сторона моей жизни:

○	○	○	○

очень важна	важна	несколько важна	совсем не важна

ADDQoL © Prof Clare Bradley: 24.2.94. Russian 13.9.02 (from standard UK English rev. 3.11.98)
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

9а) Если бы у меня не было диабета, я был(а) бы уверен(а) в моей способности делать что-то:

○ очень намного больше	○ много больше	○ чуть больше	○ столько же	○ чуть меньше	○ много меньше	○ очень намного меньше

9б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

10а) Если бы у меня не было диабета, мое стремление добиться чего-то было бы:

○ очень намного больше	○ много больше	○ чуть больше	○ столько же	○ чуть меньше	○ много меньше	○ очень намного меньше

10б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

11а) Если бы у меня не было диабета, то общество, другие люди чаще всего реагировали бы на меня:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ так же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень намного хуже

11б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

12а) Если бы у меня не было диабета, я бы беспокоился(-лась) о будущем:

○ очень намного меньше	○ много меньше	○ чуть меньше	○ так же	○ чуть больше	○ много больше	○ очень намного больше

12б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

ADDQoL © Prof Clare Bradley: 24.2.94. Russian 13.9.02 (from standard UK English rev. 3.11.98)
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

13а) Если бы у меня не было диабета, мое материально-финансовое положение было бы:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ так же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень намного хуже

13б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

14а) Если бы у меня не было диабета, моя зависимость от других в тех вещах, которые я хотел(а) бы делать сам(а), была бы:

○ очень намного меньше	○ много меньше	○ чуть меньше	○ так же	○ чуть больше	○ много больше	○ очень намного больше

14б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

15а) Если бы у меня не было диабета, то условия, в которых я живу, были бы:

○ очень намного лучше	○ много лучше	○ чуть лучше	○ так же	○ чуть хуже	○ много хуже	○ очень намного хуже

15б) Эта сторона моей жизни:

○ очень важна	○ важна	○ несколько важна	○ совсем не важна

16а) Если бы у меня не было диабета, возможность свободно есть (кушать) то, что я хочу, была бы:

○ очень намного больше	○ много больше	○ чуть больше	○ столько же	○ чуть меньше	○ много меньше	○ очень намного меньше

16б) Эта сторона моей жизни:

○	○	○	○
очень важна	важна	несколько важна	совсем не важна

ADDQoL © Prof Clare Bradley: 24.2.94. Russian 13.9.02 (from standard UK English rev. 3.11.98)
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

17а) Если бы у меня не было диабета, то удовольствие от еды было бы:

○	○	○	○	○	○	○
очень намного больше	много больше	чуть больше	столько же	чуть меньше	много меньше	очень намного меньше

17б) Эта сторона моей жизни:

○	○	○	○
очень важна	важна	несколько важна	совсем не важна

18а) Если бы у меня не было диабета, возможность свободно пить, что я хочу (сладкие горячие и холодные напитки, соки алкоголь) была бы:

○	○	○	○	○	○	○
очень намного больше	много больше	чуть больше	столько же	чуть меньше	много меньше	очень намного меньше

18б) Эта сторона моей жизни:

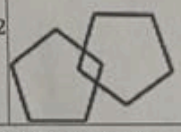
○	○	○	○
очень важна	важна	несколько важна	совсем не важна

Если есть и другие аспекты, через которые диабет, его лечение и возможные осложнения могут повлиять на качество Вашей жизни, пожалуйста, укажите их ниже.

ADDQoL © Prof Clare Bradley: 24.2.94. Russian 13.9.02 (from standard UK English rev. 3.11.98)
Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)[5]

	Пункт	Балл	Оценка
	A. Ориентация		
1	Какой сейчас год?	1	
2	Какое сейчас время года?	1	
3	Какая сегодня дата?	1	
4	Какой сегодня день недели?	1	
5	Какой сейчас месяц?	1	
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь? (Например, как называется эта клиника/больница?)	1	
7	В какой стране Вы находитесь?	1	
8	В каком городе Вы находитесь?	1	
9	Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся	1	
10	На каком этаже Вы находитесь?	1	
	B. Немедленная память (запоминание)		
11	Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. **АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА** Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток.) Запишите число попыток: _____	3	
	C. Внимание и счет		
12	Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). (Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5))	5	
	D. Воспроизведение слов		
	Назовите те три слова, которые я просил Вас запомнить		
13	Автобус _____	1	
14	Дверь _____	1	
15	Роза _____	1	

	E. Речь	Балл	Оценка
16	(Покажите наручные часы) Как это называется?	1	
17	(Покажите карандаш) Как это называется?	1	
18	Повторите за мной фразу: **«Никаких если, и или но»**. Только одна попытка	1	
19	Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано **«Закройте глаза»**. Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза	1	
20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник. 	1	
	Итоговая оценка	**30**	

Оценка результатов:29–30 баллов 28 баллов 25–27 баллов 20–24 балла 10–19 баллов < 10 баллов Нет нарушений
Легкие когнитивные нарушения Умеренные когнитивные нарушения Легкая деменция
Умеренная деменция
Тяжелая деменция

Опросник по удовлетворенности лечением диабета: DTSQs.

Приведенные ниже вопросы касаются лечения Вашего диабета (включая инсулин, таблетки и /или диету) и Ваших ощущений за последние несколько недель. Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос, обведя кружком одну цифру на каждой шкале.

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое Вы получаете в настоящее время?

очень удовлетворен(-а)	6	5	4	3	2	1	0	очень неудовлетворен(-а)

2. Как часто за последнее время Вам казалось, что содержание сахара у Вас в крови недопустимо высоко?

подавляющую часть времени	6	5	4	3	2	1	0	ни разу

3. Как часто за последнее время Вам казалось, что содержание сахара у Вас в крови недопустимо низко?

подавляющую часть времени	6	5	4	3	2	1	0	ни разу

4. Насколько удобным Вы считали свое лечение в последнее время?

очень удобным	6	5	4	3	2	1	0	очень не удобным

5. Насколько гибким Вы считали режим лечения в последнее время?

очень гибким	6	5	4	3	2	1	0	очень жестким

6. Насколько Вы удовлетворены тем, что Вы знаете и понимаете относительно Вашего диабета?

очень удовлетворен(-а)	6	5	4	3	2	1	0	очень неудовлетворен(-а)

7. Посоветовали бы Вы лечение, которое Вы получаете в настоящий момент, кому-то другому с таким же диабетом, как у Вас?

да, я определенно посоветовал (-а) бы это лечение	6	5	4	3	2	1	0	нет, я определенно не посоветовал(-а) бы это лечение

8. Насколько Вы были бы удовлетворены, если бы Вы продолжали то лечение, которое Вы получаете в настоящее время?

был(-а) бы очень удовлетворен(-а)	6	5	4	3	2	1	0	был(-а) бы очень неудовлетворен(-а)

Пожалуйста, проверьте, что Вы обвели кружком одну цифру на каждой шкале.

DTSQ Prof Care Bradley 9/93. Russian for Russia 9.6.06 (from standard UK English rev.7/94)

Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

Список сокращений

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АД – артериальная гипертензия

АР ГПП-1 - Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1

ББИТ – базис-болюсная инсулинотерапия

БИ – базальный инсулин

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГПН – гликемия плазмы натощак

ГПП-1- глюкагоноподобный пептид-1

ИМТ – индекс массы тела

Me – медиана

МКБ – мочекаменная болезнь

МО – морбидное ожирение

ОВС – общее время сна

ОТ – окружность талии

ППГ - постпрандиальная гликемия

ППГ – постпрандиальная гликемия

ПСМ – производные сульфонилмочевины

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СиПАП – от англ. CPAP continuous positive airway pressure

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СПП – сахароснижающие препараты

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССП – сахароснижающие препараты

ТГ – триглицериды

ТССТ – таблетированная сахароснижающая терапия

ФБС – фаза быстрого сна

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС-ЛПВП – холестерин – липопротеины высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеины низкой плотности

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭОГ – электроокулография

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

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

Список литературы:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
2. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes
3. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
4. Powers P.S. Conservative treatment for morbid obesity. In: Deitel M. Surgery for the morbidly obese patient. Philadelphia – London 1989: 27–37.
5. Lau DC, Teoh H. Impact of Current and Emerging Glucose-Lowering Drugs on Body Weight in Type 2 Diabetes. Can J Diabetes. 2015;39(5): S148–S154.doi: 10.1016/j.jcjd.2015.09.090
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998;352(9131):837–853.doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
7. Barte J.C.M., Ter Bogt N.C.W., Bogers R.P. Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review // Obesity Reviews. — 2010. — № 11(12). — P. 899—906
8. Вознесенская Т.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при ожирении и их коррекция // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты; под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство»-2006. –С.234-271
9. Miller W., Koceja D., Hamilton E. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention // Int. J. Obes. 1997; 21:941-947
10. Powers P.S. Conservative treatment for morbid obesity // In: Surrgery for the morbidly obese patient / M. Deitel. – Philadelphia – London, 1989. P-27-37
11. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial Diabetes // Obesity and Metabolism. 2005; 7:21-27
12. Curfman G., Morrissey S., Drazen J. Sibutramine – another flawed diet pill // N. Engl. J. Med. 2010; 363:972-974
13. Ryan D.H., Johnson W.D., Myers V.H. et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: results of the Louisiana Obese Subjects Study // Arch. Intern. Med. 2010, Jan.25; 170 (2): 146-154
14. Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D., et al., A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management N Engl J Med 2015, Jul 2; 373:11-22
15. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых: 3 пересмотр. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70
16. Стандарты в бариатрической и метаболической хирургии Ю.И. Яшков Ожирение и метаболизм 03.2008 г.
17. В.М.Седов, М.Б.Фишман. Использование внутрижелудочного баллона при лечении больных с ожирением. Вестник Хирургии 2008;33-36.
18. Brethauer S. et al. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence// Cleveland Clin. J. Med. 2006; 73(11): 993-1007
19. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009; 122: 249–61
20. Pories W, Dohm G. Full and Durable Remission of Type 2 Diabetes? Through Surgery? Surg Obes Relat Dis 2009; 5 (2): 285–8

21. Arterburn D, Bogart A, Coleman KJ, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery vs. nonsurgical treatment of type 2 diabetes among severely obese adults. Obes Res Clin Pract. 2013;7(4):e258–e268. doi:10.1016/j.orcp.2012.08.196
22. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery// J Intern Med 2013 Mar;273(3):219-34. doi: 10.1111/joim.12012. Epub 2013 Feb 8
23. Шихирман Э.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения ожирения. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2017 г.
24. Вознесенская Т.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. В .Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты.. М.: .Медицинское информационное агентство. 2004. 456 с.
25. Stunkard A.J. Eating patterns and obesity. Psychiat Quarterly. 1959; 33:284-95.
26. Van Strein T. et al. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior // Int J Eating Disord. 1986; 2: 188-204.
27. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E et al, Comparison of Insulin Regimens in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1992; 327 (20): 1426-1433
28. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Виуцлова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г.
29. Michelle E Orme, Hiep Nguyen, Jackie Y Lu, Susan A Thomas. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017; 10: 111–122. doi: 10.2147/DMSO.S116810
30. Li Z, Zhang Y, Quan X, Yang Z, et al. Efficacy and Acceptability of Glycemic Control of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2016 May 9;11(5):e0154206. doi: 10.1371/journal.pone.0154206
31. Du Q, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Han P. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Advances in therapy. 2014 Nov;31(11):1182-95. doi: 10.1007/s12325-014-0164-2.
32. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ et al. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2014 Nov-Dec;28(6):880-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.007.
33. Shmidt LJ, Habacher W, Augustin T, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014 Sep;16(9):769-79. doi: 10.1111/dom.12269.
34. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Aug;154:101-115. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.009.

35. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. European Journal of Endocrinology 2009 Jun;160(6):909-17. doi: 10.1530/EJE-09-0101
36. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2017 Apr;40(4):614-624. doi: 10.2337/dc16-1957.
37. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, et al. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3082. doi: 10.1002/dmrr.3082.
38. Duflou J. Et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity // Am. Heart J. 1995; 130:306-313
39. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - №1S. - С. 1-121.
40. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox and impact of weight loss // J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53(21):1925-1932
41. Uretsky S., Messerli F.H., Bangalore S. et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease // Am J. Med. 2007; 120 (10): 863-870
42. Look AHEAD Research Group et al. “The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it.” Obesity (Silver Spring, Md.) vol. 14,5 (2006): 737-52. doi:10.1038/oby.2006.84
43. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
44. Sjöström L., Peltonen M., Jacobson P. et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events // JAMA. 2012; 307 (1):56-65
45. Plecka Ostlund M, Marsk R, Rasmussen F, et al. Morbidity and mortality before and after bariatric surgery for morbid obesity compared with the general population. Br J Surg. 2011;98(6):811-816.
46. Gaede P, Lund–Andersen H, Parving H–H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:580 –591.
47. James W., Caterson I., Coutinho W. et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects // N Engl. J. Med. Sep 2, 2010; 363:905-917
48. Scheen AJ. Sibutramine on cardiovascular outcome. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2(Suppl 2):S114–S119. doi:10.2337/dc11-s205
49. М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом, 2015 г.
50. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер. Архив- 2006- No 5 – С.60-64.
51. Spero D. Diabetes and Kidney Stones., Published July 22, 2015 (https://www.diabetesselfmanagement.com/blog/diabetes-and-kidney-stones).
52. Zell A. Kidney Stones in Relation to Obesity and Diabetes.October 12th. Diabetes In Control, 2012 (http://www.diabetesincontrol.com/kidney-stones-in-relation-to-obesity-and-diabetes).

53. Weinberg A.E. et al Patel C.J., Chertow G.M., Leppert J.T. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):242-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.026. Epub 2013 Mar 17.

54. Gastaut H., Tassinari C., Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. Brain Res. 1966; 167—86.

55. The International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Kansas: Allen Press Inc. 1990.

56. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивных апноэ во сне: современные представления и роль

57. Valencia-Flores M[1], Orea A, Castaño VA. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. Obes Res. 2000 May;8(3):262-9

58. Amin A, Ali A, Altaf QA, et al. Prevalence and Associations of Obstructive Sleep Apnea in South Asians and White Europeans with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. J Clin Sleep Med. 2017;13(4):583-589. doi: 10.5664/jcsm.6548.

59. Ioja S, Chasens ER, Ng J, Strollo PJ, Korytkowski MT. Obstructive sleep apnea in adults with type 1 and type 2 diabetes: perspectives from a quality improvement initiative in a university-based diabetes center. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000433. doi: 10.1136/bmjdrc-2017-000433.

60. Парфенов В.А., Захаров В.В. Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум,2014.

61. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н., и др. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2017;20(6):434-440 doi: 10.14341/DM7926

62. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? Pharmacotherapy. 2014;34(12):1317-1323. doi: 10.1002/phar.1494

63. Moreira PI. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? Ann Transl Med. 2014;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10

64. Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(3):256-262. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70125-6

65. McEwen BS. Stress and the aging hippocampus. Front Neuroendocrinol. 1999;20(1):49-70. doi: 10.1006/frne.1998.0173

66. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. Clin Interv Aging. 2014;9:1011-1019. doi: 10.2147/CIA.S48926

67. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005;48(12):2460-2469. doi: 10.1007/s00125-005-0023-4

68. Sanderlin AH, Todem D, Bozoki AC Obesity and Co-morbid Conditions Are Associated with Specific Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. Frontiers in Aging Neuroscience. 2017 May 29;9:164. doi: 10.3389/fnagi.2017.00164. eCollection 2017.

69. Beydoun M., Beydoun H., Wang Y. (2008). Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 9204–218. 10.1111/j.1467-789X.2008.00473.x

70. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // Lancet Neurol., 2006. – V. 5. –P. 64–74.

71. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia // Arch. Neurol., 2009. – V. 66. – P. 300–305.

72. Nelson P.T. et al. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus // Biochim. Biophys.Acta, 2008. – V. 1792. – P. 454–469.
73. Mansur RB, Lee Y, Zhou AJ, et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Ann Clin Psychiatry. 2018;30(1):38-50.
74. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics // Neurology, 2006. – V. 67. – P. 235–240.
75. Cukerman T., Gerstein H.C., Willamson J.D.. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observation studies. Diabetologia. 2005. Vol.48. P.2460-2469.
76. Areosa Sastre A, Vernooij RW, Gonzalez-Colaco Harmand M, Martinez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2
77. Diabetes Control, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions, Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med. 2007;356(18):1842-1852. doi: 10.1056/NEJMoa066397
78. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009;301(15):1565-1572. doi: 10.1001/jama.2009.460
79. Васенина Е.Е., ОС Левин. Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №29. – С. 40-47. [Vasenina YY, Levin OS. Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Effektivnaya farmakoterapiya. Endocrinology. 2016;(29):40-47. (In Russ.)]
80. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – №4. – С. 18-25. [Levin OS. Cognitive impairment in diabetes mellitus and metabolic syndrome. Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii. 2015;(4):18-25. (In Russ.)]
81. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. JAMA Intern Med 2013;173:1300–1306
82. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2016;18:135–141
83. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care 2012;35:787–793
84. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabetes Care 2014;37:507–515
85. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике // Трудный пациент – 2005. №5. С.4-9
86. Pratchayasakul W, Sa-nguanmoo P, Sivasinprasasn S, et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. Horm Behav. 2015;72:68-77. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.023.
87. Cetinkalp S, Simsir I, Ertek S. Insulin Resistance in Brain and Possible Therapeutic Approaches. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(4):553-564. doi: 10.2174/15701611 12999140206130426.
88. Bolzenius JD, Laidlaw DH, Cabeen RP, et al. Brain structure and cognitive correlates of body mass index in healthy older adults. Behav Brain Res. 2015;278:342-47. doi: 10.1016/j.bbr.2014.10.010.

89. E. Smith, P. Hay, L. Campbell, J. N. Trollor. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. Obesity reviews doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x