

*На правах рукописи*

**Малолеткина Екатерина Станиславовна**

**Инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением: базис-болюсная схема против режима прандиальных инъекций**

3.1.19 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

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

**Официальные оппоненты:** **Бирюкова Елена Валерьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Демидова Татьяна Юльевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.045.01 на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальность работы определяется высоким прогрессирующим ростом распространенности сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ожирения в мире. По данным международной федерации диабета в 2021 г. 537 млн. человек в мире страдают сахарным диабетом, а по прогнозам к 2045 г ожидается увеличение этого показателя на 46 % (783 млн. человек) [IDF Diabetes Atlas, 2021]. Более 70% пациентов с СД-2 имеют ожирение и/или избыточный вес, распространенность же морбидного ожирения (МО) в этой группе пациентов в 2-3 раза выше, чем в общей популяции и составляет около 16% [Weng W. et al., 2017]. В реальной клинической практике наличие у пациента СД-2 и МО представляет собой проблему, которая обусловлена более низкой эффективностью сахароснижающей терапии, невозможностью достижения желаемой массы тела, несмотря на назначение терапии, направленной на разные звенья патогенеза заболевания. Проблема в достижении компенсации углеводного обмена у этой категории пациентов определяется наличием выраженной инсулинорезистентности (ИР), имеющимися нарушениями пищевого поведения, сформировавшимися в течение длительного времени пищевыми привычками, включающие частые неконтролируемые приемы пищи, потребление высококалорийной пищи, отсутствие режима питания; а также невозможностью соблюдения рекомендаций по физической активности, ввиду других коморбидных состояний (заболевания сердечно-сосудистой системы, остеоартрозы и пр.). Таким образом, обсуждаемая категория пациентов имеет свои характерные особенности течения заболевания, отличные от «стандартных» пациентов с избыточной массой тела и менее выраженным ожирением. По данным литературы тактика ведения таких пациентов, как правило, рассматривается с позиций отдельных нозологий, несмотря на тот факт, что они являются взаимозависимыми заболеваниями.

С учетом имеющихся сведений о патогенезе СД-2, с увеличением продолжительности заболевания происходит неизбежное снижение секреторных резервов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что в свою очередь рано или поздно потребует инициации инсулинотерапии. Таким образом, инициация

инсулинотерапии в изучаемой группе пациентов также является неизбежным сценарием развития заболевания, позволяя достичь более приемлемой компенсации углеводного обмена. Однако, такой вариант терапии на фоне тяжелой ИР у пациентов с МО ассоциирован с потребностью в высоких дозах инсулина, и как следствие приводит к повышению стимуляции аппетита, увеличению риска гипогликемий и дальнейшему набору массы тела, усугубляя тем самым звенья «порочного» круга сахароснижающей терапии. Вместе с тем, в настоящее время работ, оценивающих отдельно особенности лечения пациентов с СД-2 и МО, получающих инсулинотерапию, не проводилось. Как российские, так и зарубежные, консенсусы и клинические рекомендации по старту и интенсификации инсулинотерапии, базируются на результатах рандомизированных клинических исследований, включающих пациентов со средним индексом массы тела (ИМТ) 28-30 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, разработанные ранние рекомендации и консенсусы по старту и интенсификации лечения невозможно экстраполировать на пациентов с МО и СД-2, так как они не учитывают характерные особенности течения заболевания в этой группе.

### **Цель исследования**

**Сравнить эффективность разных схем инсулинотерапии, включая варианты комбинированной терапии базальным и прандиальным инсулином в сочетании с препаратами класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением.**

### **Задачи исследования**

1. Оценить динамику показателей углеводного обмена ( $HbA_{1c}$ , уровня гликемии натощак и в течение дня, частоту гипогликемий), массы тела у пациентов с СД-2 и МО на фоне различных схем инсулинотерапии, включая варианты комбинированной терапии базальным или прандиальным инсулином в сочетании с препаратами класса иНГЛТ-2.

2. Оценить влияние типов нарушения пищевого поведения и когнитивного статуса на эффективность гликемического контроля на фоне различных схем инсулинотерапии у пациентов с МО и СД-2.

3. Сравнить удовлетворенность лечением и качество жизни у пациентов с МО при различных вариантах сахароснижающей терапии с использованием опросников DTSQ, ADDQoL.

4. Оценить эффективность применения алгоритмов самостоятельной титрации доз инсулина и влияние различных способов введения прандиального инсулина на гликемический контроль у пациентов с МО и СД-2.

#### **Научная новизна**

1. Впервые в специально отобранной группе пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности применения различных режимов инсулинотерапии (интенсифицированный вариант инсулинотерапии; комбинация базального/прандиального инсулина в сочетании с метформином и препаратом из группы иНГЛТ-2; режим множественных инъекций прандиального инсулина в комбинации с метформином), динамики массы тела и основных метаболических параметров.

2. Впервые у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа изучены качество жизни, степень удовлетворенности проводимым лечением, особенности нарушений пищевого поведения, когнитивный статус и динамика этих показателей на фоне применения различных вариантов инсулинотерапии.

3. В группе пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа проведена оценка влияния способов введения больших доз короткого инсулина на гликемический контроль.

#### **Научные положения, выносимые на защиту:**

1. Все исследуемые режимы инсулинотерапии у пациентов с СД-2 и МО равно эффективны в плане достижения целевых показателей гликемического контроля в условиях регулярного врачебного контроля. Сложность достижения целевых значений гликемического контроля у этой категории пациентов, определяется выраженными нарушениями пищевого поведения, когнитивными расстройствами и низкой приверженностью к лечению.

2. У пациентов с СД-2 и морбидным ожирением наблюдается высокая распространенность когнитивных нарушений (60%) и нарушений пищевого поведения (90%).

3. Режим множественных прандиальных инъекций инсулина у пациентов с СД-2 и МО в наибольшей степени учитывает характерные особенности режима питания, при этом не уступает по эффективности базисно-болюсному режиму инсулинотерапии.

4. Введение дозы прандиального инсулина (16-20 ЕД) в две инъекции у пациентов с СД-2 и МО улучшает постпрандиальный гликемический контроль.

5. Назначение препаратов класса иНГЛТ-2 в сочетании с базальным или прандиальным инсулином у пациентов с СД-2 и МО при сопоставимой эффективности с базисно-болюсной схемой инсулинотерапии, обладает рядом преимуществ: снижение суточной дозы инсулина, массы тела, частоты гипогликемий, дополнительным нефропротективным действием, способствует повышению удовлетворенности проводимым лечением.

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

1. На основании результатов работы для группы пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа предложен алгоритм выбора режима инсулинотерапии в зависимости от доминирующей клинической ситуации

2. Даны рекомендации по оценке когнитивного статуса (по шкалам MMSE, MoCa) у пациентов с СД-2 и МО до принятия решения о выборе варианта инсулинотерапии, так как имеющиеся у пациентов когнитивные нарушения будут влиять на эффективность выбранной схемы лечения

3. Даны рекомендации по введению больших доз прандиального инсулина в две инъекции у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Использование режима множественных прандиальных инъекций инсулина с применением алгоритмов самостоятельной титрации инсулина у пациентов с морбидным ожирением и СД-2 рекомендован как альтернативный вариант базисно-болюсной схеме инсулинотерапии, так как учитывает особенности структуры и режима питания пациентов этой группы

**4.** Результаты клинического исследования внедрены в практику работы клиники эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

#### **Достоверность и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточной выборкой пациентов, соответствием дизайна исследования цели и задачам работы. Определение лабораторных параметров выполнялись на современных высокоточных анализаторах. Обобщение и интерпретация данных проводилось с помощью статистических методов, соответствующих особенностям полученного распределения в группах пациентов.

Апробация диссертационной работы состоялась 24 декабря 2021 года на заседании кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 9 от 23.12.2021г).

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на национальных и специализированных медицинских конференциях и конгрессах: IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с международным участием «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», 2018г; на VII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», г. Москва, 2019г; на Всероссийском терапевтическом конгрессе «Боткинские чтения», г. Санкт-Петербург, 2019 г.; на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 2021г. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для изложения основных научных результатов диссертационной работы.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 177 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания используемых материалов и методов, результатов собственных исследований, главы, отражающей обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений, списка литературы. Список литературы включает 179 источника: 15 отечественных и 164 зарубежных. Работа иллюстрирована 60 рисунками, 35 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

В проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование было включено 174 пациентов, находящихся на стационарном лечении в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, В. В. Фадеев). 140 пациентов окончили протокол лечения полностью. Критерии включения и невключения в исследование представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения	Критерии невключения/исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ранее установленный диагноз СД-2 с продолжительностью заболевания более 5 лет;</li> <li>• Возраст &gt;18 лет;</li> <li>• Индекс массы тела (ИМТ) <math>\geq 35</math> кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>• Базисно-болюсная инсулинотерапия или комбинированная сахароснижающая терапия;</li> <li>• Уровень HbA<sub>1c</sub> &gt; 7,5%;</li> <li>• Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) &gt;45 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность;</li> <li>• СКФ &lt;45 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>;</li> <li>• Тяжелая соматическая патология (ХСН III-IV ф.к., тяжелая печеночная недостаточность);</li> <li>• Перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем за 6 месяцев до скрининга/за период наблюдения;</li> <li>• Предшествующая терапия препаратами класса иНГЛТ-2</li> </ul>

Методом открытой блоковой рандомизации пациенты были разделены на четыре группы лечения:

**1 группа (n=49)** – базисно-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином (ББИТ+М);

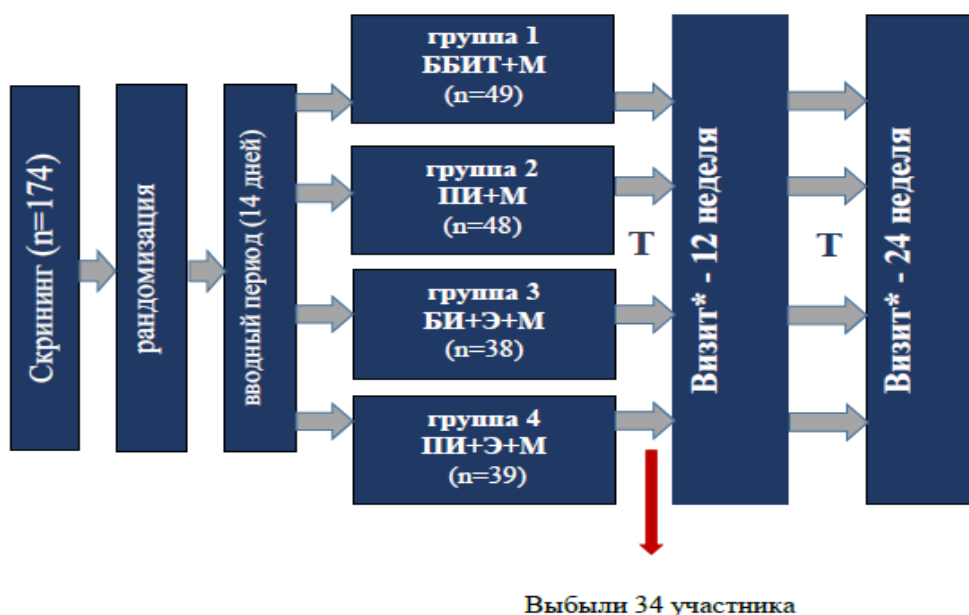
**2 группа (n=48)** – только прандиальный инсулин в сочетании с метформином (ПИ+М);



**3 группа (n=38)** – базальный инсулин в сочетании с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (БИ+Э+М);

**4 группа (n=39)** – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (ПИ+Э+М);

34 пациента (из 174 включенных в исследование) досрочно прекратили участие в исследовании: 10 человек отказались от участия в связи с трудностями по выполнению самоконтроля и невозможностью приехать на динамический контроль; 10 пациентам (7 в группе ПИ+М и 3 в группе ПИ+Э+М) в связи с сохраняющейся гипергликемией натошак возобновлена терапия базальным инсулином, у 10 пациентов отмечался выраженный генитальный зуд на фоне терапии эмпаглифлозином, в связи с чем пациенты самостоятельно прекратили прием препарата; у 2 пациентов развилась инфекция мочевыводящих путей с развитием пиелонефрита; 1 пациент (группа БИ+Э+М) перенес ОНМК на 3 неделе исследования; у 1 пациента (группа ПИ+Э+М) развился эугликемический кетоацидоз. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1** – Дизайн исследования

Пациенты всех четырех групп принимали метформин в суточной дозе 2000 мг; пациенты третьей и четвертой групп получали эмпаглифлозин в суточной дозе 25 мг. Пациенты группы 2 и 4 проводили самостоятельную титрацию доз прандиального инсулина на основании показателей гликемии перед основными приемами пищи за

прошедшие сутки с использованием алгоритмов самостоятельной титрации инсулина, представленных в таблице 2.

**Таблица 2** - Алгоритм самостоятельной титрации инсулина для пациентов с индивидуальной целью HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,0% (слева) и целью HbA<sub>1c</sub> 7,5 и 8,0% (справа)

Гликемия перед едой, натощак	Коррекция доз прандиального инсулина	Гликемия перед едой, натощак	Коррекция доз прандиального инсулина
менее 3,9 ммоль/л	- 2 ЕД	менее 3,9 ммоль/л	- 2ЕД
3,9-4,9 ммоль/л	- 1 ЕД	3,9-5,4 ммоль/л	- 1 ЕД
5,0 -7,0 ммоль/л	Прежняя доза	5,5-7,7(8) ммоль/л	Прежняя доза
7,1 - 7,4 ммоль/л	+1 ЕД	7,8(9) -11,9 ммоль/л	+ 2 ЕД
7,5- 10,0 ммоль/л	+ 2 ЕД	Более 12 ммоль/л	+ 4 ЕД
10,1 – 11 ммоль/л	+ 3ЕД		
Более 11 ммоль/л	+ 4 ЕД		

**Исходно через 12 и 24 недели** исследования все пациенты проходили обследование, включавшее: оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ), артериального давления, показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), глюкоза плазмы в течение дня (ГПД), HbA<sub>1c</sub>), метаболических параметров (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, печеночные трансаминазы), исследование С-пептида в крови; дополнительно проводилась оценка функционального состояния почек - исследование СКФ (клиренсовый метод) и суточной альбуминурии. Также оценивалась частота развития гипогликемических состояний на основании дневников самоконтроля (эпизоды снижения глюкозы крови <3,9 ммоль/л); тип пищевого поведения, когнитивный статус пациентов, качество жизни и удовлетворенность проводимым лечением.

В нашей работе для диагностики МО использовалась классификация Национального института здравоохранения США, согласно которой к МО относятся пациенты с ИМТ ≥ 35 кг/м<sup>2</sup> при наличии коморбидных состояний (СД-2, ИБС, АГ, СОАС, остеоартрозы, неалкогольный стеатогепатит, злокачественные новообразования и пр.) или лица с ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup> вне зависимости от наличия коморбидных состояний.

Все четыре группы пациентов исходно были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания, антропометрическим показателям,

суточным дозам инсулина, секреторным резервам поджелудочной железы и показателям, отражающим состояние углеводного обмена (таблица 3).

**Таблица 3** – Общая характеристика пациентов, принимающих участие в исследовании; Ме [25; 75]; качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот; при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; \*-критерий Хи-квадрат

Показатель	Все участники (n=140)	Группа 1 ББИТ+М (n=40)	Группа 2 ПИ+М (n=40)	Группа 3 БИ+Э+М (n=30)	Группа 4 ПИ+Э+М (n=30)	p
Пол (муж/жен)	31/109 (22/78%)	6/34 (15/85%)	6/34 (15/85%)	11/19 (37/63%)	8/22 (27/73%)	*0,094
Возраст, лет	60 [56; 64]	61 [57; 66]	60 [56; 63]	60 [54; 64]	57 [54; 62]	0,125
Стаж СД-2, лет	13 [10; 16]	14 [10; 20]	12 [10; 15]	13 [9; 16]	12 [9; 16]	0,313
Масса тела, кг	110 [98; 120]	108 [96; 118]	111 [101;121]	108 [97; 115]	115 [102;124]	0,320
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	39 [36; 42]	38 [36; 43]	40 [37; 42]	39 [36; 41]	38 [36; 40]	0,409
HbA1c, %	9,3 [8,3; 10,7]	9,4 [8,5; 10,5]	8,9 [8,2; 9,5]	10 [8,8; 10,8]	9,4 [8,2; 11,3]	0,137
ГПН, ммоль/л	10 [8,9; 12]	0,5 [8,9; 12]	9,4 [8,5; 11]	0,9 [9,4; 12]	10,5 [9,6; 12]	0,127
ГПД, ммоль/л	12 [10; 14]	12,5 [11; 14]	11 [10; 13]	13,5 [11,8;14]	11 [9,9; 14]	0,110
Суточная доза инсулина, ЕД	66 [44; 86]	66 [43; 80]	57 [41; 69]	67 [38; 95]	74 [48; 97]	0,235
С-пептид, пмоль/л	677 [481; 803]	605 [465; 804]	599 [456; 751]	780 [537; 870]	735 [542; 785]	0,227

Оценка типа нарушений пищевого поведения (ПП) проводилась при помощи Голландского опросника нарушений пищевого поведения (DEBQ, *The Dutch Eating Behavior Questionnaire*). Нормативным значением для определения экстернального ПП являлась сумма баллов более 2,68 (повышенная реакция человека на внешние стимулы к приему пищи (накрытый стол, реклама пищевых продуктов, еда за компанию), а не на внутренние стимулы к приему пищи); для ограничительного ПП (хаотичное, резкое кратковременное самоограничение в приемах пищи с целью снижения массы тела) >2,43 баллов; для эмоциогенного ПП (стимулом для приема пищи является эмоциональный дискомфорт (разочарование, обида, плохое настроение, и пр.), а не голод) >2,03 баллов.

Исследование общей когнитивной способности и степени выраженности когнитивных нарушений у обследованной категории пациентов проводилось при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*) и Монреальской шкалы (*Montreal Cognitive Assessment, MoCA*).

Суммарное количество баллов < 28 по шкале MMSE и < 26 баллов по шкале MoCa свидетельствовало в пользу снижения когнитивного статуса респондента. Сумма баллов по шкале MMSE 24-27 соответствовала легким когнитивным нарушениям (преддеменция), < 24 баллов – выраженным когнитивным нарушениям (деменции).

Качество жизни пациентов с СД-2 изучалось при помощи валидизированной русскоязычной версии диабет-специфичного опросника – «Аудит диабет-зависимого качества жизни (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL))», удовлетворенность пациентов проводимым лечением - при помощи валидизированной русскоязычной версии «Опросника оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ))». На использование в настоящем клиническом исследовании русскоязычных версий диабет-специфичных авторских опросников ADDQoL и DTSQ было получено согласие автора, заключено лицензионное соглашение № СВ 620 от 26 сентября 2016г.

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие, одобренное на заседании Локального Этического Комитета Сеченовского Университета.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ данных проведен при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.23. Распределение исследуемых параметров проводилось при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха - Me [25;75], где Me-медиана, 25 – первый квартиль, 75- третий квартиль. В связи с небольшим размером групп применялись непараметрические критерии. Для выявления различий между тремя и более независимыми группами по количественному признаку применялся тест Краскела-Уоллиса, множественные сравнения между группами проводились с использованием критерия Данна. С целью выявления различий между двумя независимыми группами по количественному признаку применялся критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между тремя и более зависимыми группами по количественному признаку применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. С целью выявления различий между двумя зависимыми группами

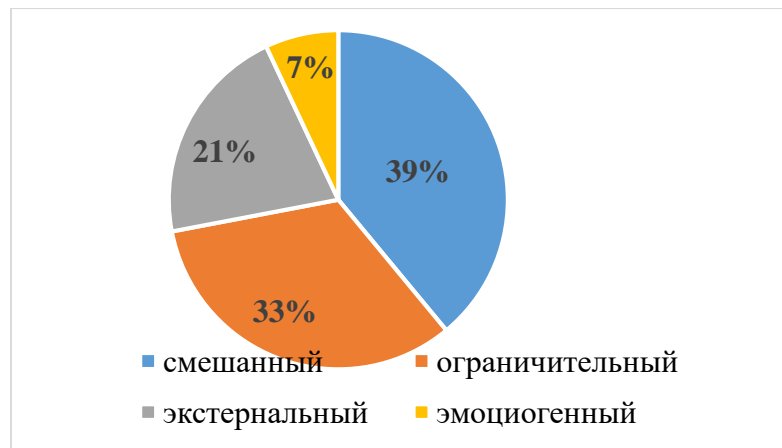
использовался критерий Уилкоксона. Сравнение дихотомических номинальных переменных, оценка различия частот в группах проводились при помощи критерия Хи-квадрат. Для анализа связи между различными численными признаками применялась ранговая корреляция Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

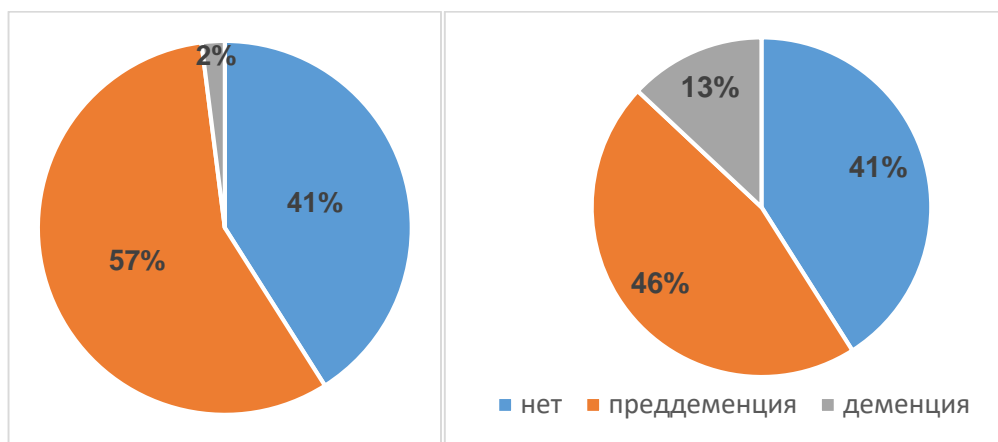
### **1. Описание «портрета пациента» с СД-2 и МО. Влияние когнитивного статуса и нарушений пищевого поведения на качество компенсации углеводного обмена у пациентов с СД-2 и МО**

Прежде чем переходить к основным результатам исследования следует еще раз остановиться на описании типичного «портрета пациента» с СД-2 и МО, принимавшего участие в клиническом исследовании: возраст пациентов 60 лет [56; 64], ИМТ 39 кг/м<sup>2</sup> [36; 42], длительность заболевания СД-2 13 лет [10; 16]; уровень HbA<sub>1c</sub> 9,3% [8,3; 10,7]. На этапе включения в исследование доля лиц с ранее диагностированной АГ составила 90% (126), ИБС 32% (45), неалкогольной жировой болезнью печени – 64% (90), заболеваниями опорно-двигательного аппарата – 52% (70); у 96% (134) пациентов значения ЛПНП в крови превышали целевые. На основании опросника DEBQ у 90% пациентов выявлены нарушения пищевого поведения (ПП). При анализе структуры нарушений ПП у обследованных пациентов преобладал смешанный тип нарушений ПП – 39% (48), реже встречались изолированные варианты ограничительного, экстернального и эмоциогенный типов ПП (рисунок 2). На основании анализа дневников питания выявлено наличие у пациентов спонтанных приемов пищи, без ощущения физического голода, что у части обследованных не позволило выделить основные приемы пищи в течение суток; преобладание приемов пищи в ночное время.

По результатам оценки когнитивного статуса пациентов по шкале MMSE и шкале MoCa 59% (83) обследованных имели разной степени выраженности когнитивные нарушения (рисунок 3).



**Рисунок 2** – Общая характеристика нарушений пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО

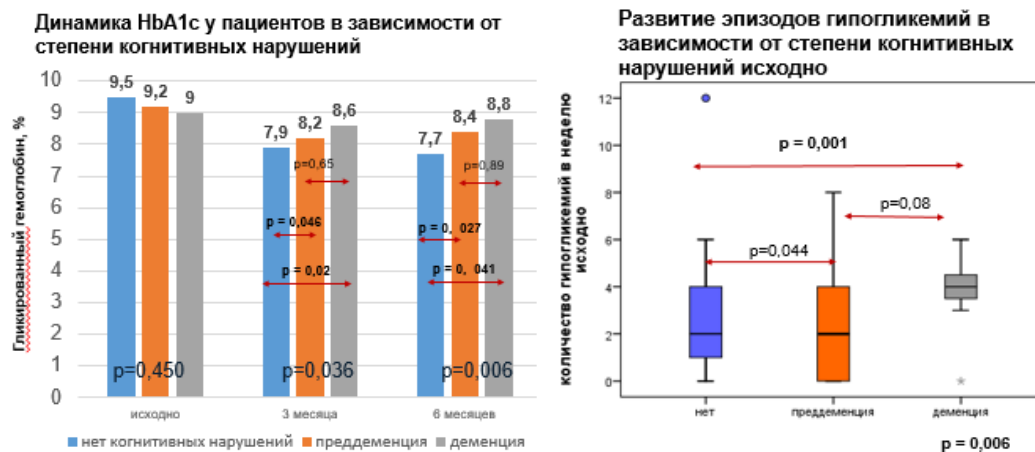


**Рисунок 3** - Структура когнитивных нарушений по шкалам MMSE (слева) и MoCa (справа)

В ходе исследования проводилась оценка влияния когнитивного статуса и ПП на качество компенсации углеводного обмена у пациентов с СД-2 и МО.

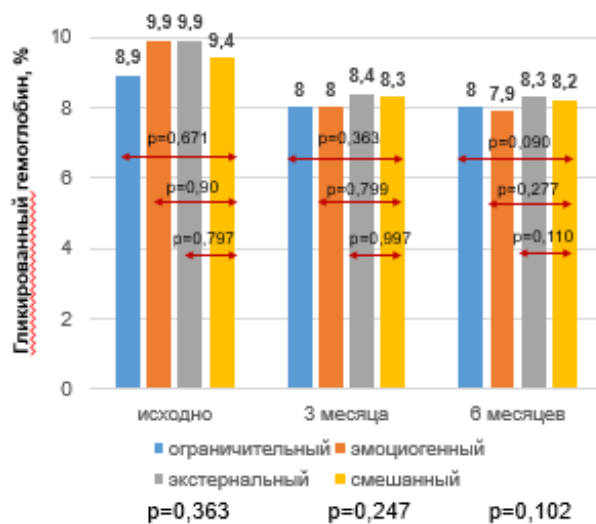
Пациенты без когнитивных нарушений за 24-х недельный период лечения демонстрировали наибольшее снижение  $HbA_{1c}$   $-1,8\%$   $[-2,4; -1,1]$  по сравнению с группой пациентов с легкими когнитивными нарушениями (преддеменцией)  $-0,8\%$   $[-1,0; 0,4]$  и группой пациентов с диагностированной деменцией  $-0,2\%$   $[-0,3; 1,5]$  ( $p < 0,001$ ). Динамика уровня  $HbA_{1c}$  в зависимости от степени когнитивных нарушений у пациентов с СД-2 и МО за период исследования представлена на рисунке 4. В группе пациентов с сниженным когнитивным статусом отмечалось статистически значимо большее количество зарегистрированных гипогликемий по сравнению с группой пациентов без когнитивных нарушений ( $p < 0,006$ ). Таким образом, низкий когнитивный статус пациентов с СД 2 и МО приводит к более высокой частоте развития гипогликемий, затрудняет достижение пациентами своих

индивидуальных целей лечения (HbA<sub>1c</sub>), определяя меньшую эффективность проводимой сахароснижающей терапии.

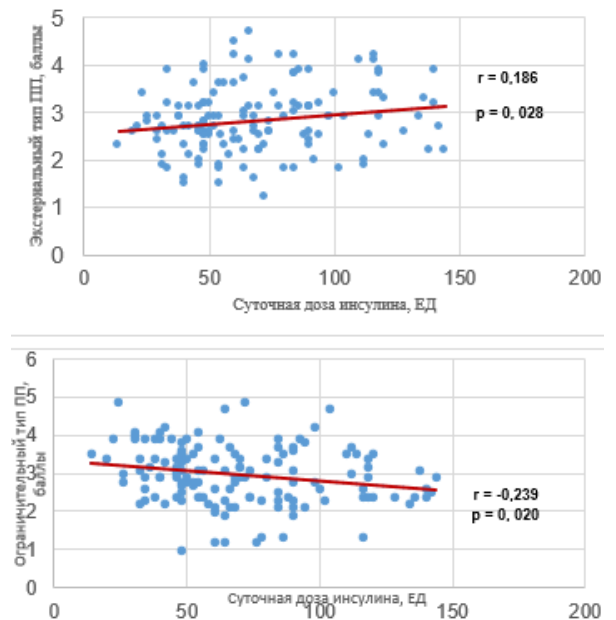


**Рисунок 4** - Динамика HbA<sub>1c</sub> в зависимости от степени когнитивных нарушений у лиц с СД-2 и МО (слева); развитие эпизодов гипогликемий у пациентов с СД-2 и МО в зависимости от когнитивного статуса (справа).

Статистически значимых различий в динамике уровня HbA<sub>1c</sub> между группами пациентов с СД-2 и МО и преобладанием различных типов нарушений ПП за 24 недельный период наблюдения выявлено не было. Результаты представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5** - Динамика уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД-2 и МО в зависимости от преобладания типов нарушений ПП за 24-х недельный период исследования



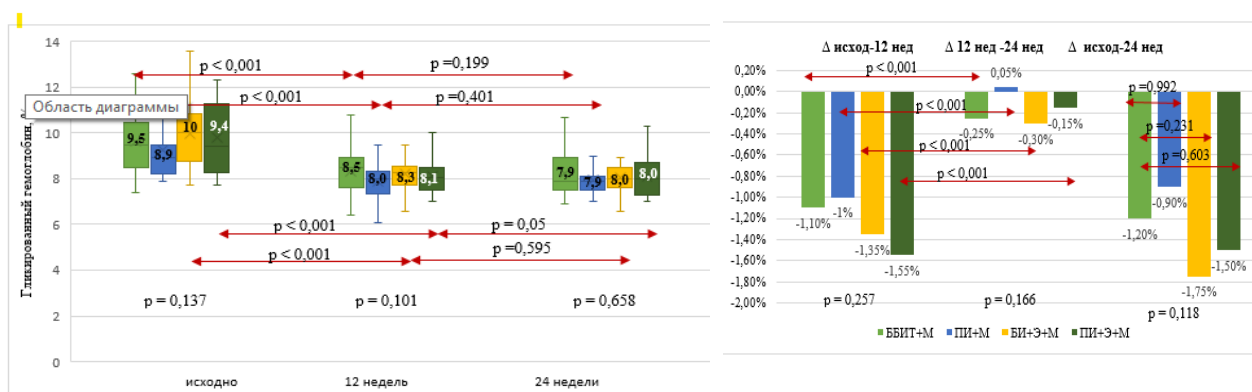
**Рисунок 6** - Взаимосвязь между суточной дозой инсулина и экстернальным (сверху), ограничительным (снизу) типом ПП у пациентов с СД-2 и МО

По результатам проведенного корреляционного анализа выявлена обратная связь между суточной дозой инсулина (СДИ) и ограничительным типом ПП ( $r=-0,239$ ,  $p=0,004$ ); прямая корреляционная связь между СДИ и экстернальным типом нарушений пищевого поведения ( $r=0,186$ ,  $p=0,028$ ) (рисунок 6). Таким образом, компенсация заболевания путем увеличения СДИ у пациентов с МО и СД-2 способствует повышению реакции пациентов на внешние стимулы к приемам пищи; снижение СДИ, в том числе на фоне терапии препаратами класса иНГЛТ-2, способствовало развитию кратковременных самоограничений в приемах пищи с целью снижения массы тела.

## **2. Сравнительная оценка показателей углеводного обмена, массы тела, суточной альбуминурии у пациентов с СД-2 и МО на фоне разных режимов инсулинотерапии**

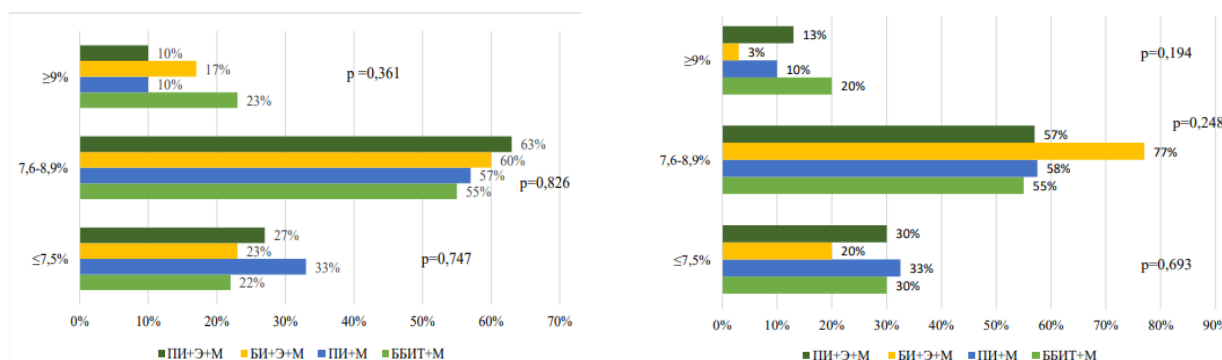
В условиях жесткого врачебного контроля в рамках проведения клинического исследования все четыре схемы инсулинотерапии показали свою эффективность. Продемонстрировано статистически значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  во всех четырех группах в течение первых 12 недель исследования с последующей тенденцией к выходу на плато этого показателя с 12 по 24 неделю исследования в каждой из групп лечения. Через 24 недели лечения статистически значимой разницы в достигнутом уровне  $HbA_{1c}$  между группами пациентов с СД-2 и МО, получающих различные схемы инсулинотерапии, отмечено не было: в группе ББИТ+М - 7,9% [7,5; 8,9]; в группе ПИ+М - 7,9 % [7,5; 8,1]; в группе БИ+Э+М - 8% [7,6; 8,5]; в четвертой группе (ПИ+Э+М) – 8% [7,3; 8,7] ( $p=0,658$ ). Медиана снижения уровня  $HbA_{1c}$  за весь период наблюдения также была сопоставима между исследуемыми группами: через 12 недель в первой и второй группах -1,1% [-1,97; -0,6] и -1,0% [-1,9; -0,53] соответственно и - 1,35% [- 2,7; -0,8] для группы БИ+Э+М, -1,55% [-2,4; -0,83] в группе ПИ+Э+М ( $p=0,257$ ); через 24 недель лечения -1,2% [-2,1; -0,55] в первой группе, -0,9% [-1,88; -0,5] во второй группе, -1,75% [-2,8; -0,8] в группе БИ+Э+М и -1,5% [-2,5; -0,56] в группе ПИ+Э+М ( $p=0,118$ ). Динамика уровня  $HbA_{1c}$  представлена на рисунке 7, 8.





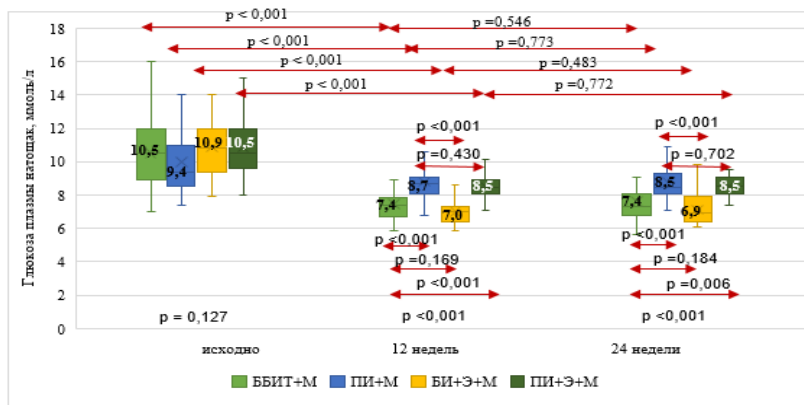
**Рисунок 7** – Динамика уровня  $HbA_{1c}$  в исследуемых группах за период наблюдения (при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона) **Рисунок 8** – Динамика снижения  $HbA_{1c}$  в исследуемых группах

За период 24-х недельного наблюдения доля лиц, достигших уровня  $HbA_{1c} \leq 7,5\%$  во всех четырех группах лечения статистически значимо не различалась и составила около 30% как через 12 недель исследования ( $p=0,747$ ), так и по его завершению ( $p=0,693$ ). Распределение пациентов в зависимости от достигнутого значения  $HbA_{1c}$  представлено на рисунке 9.



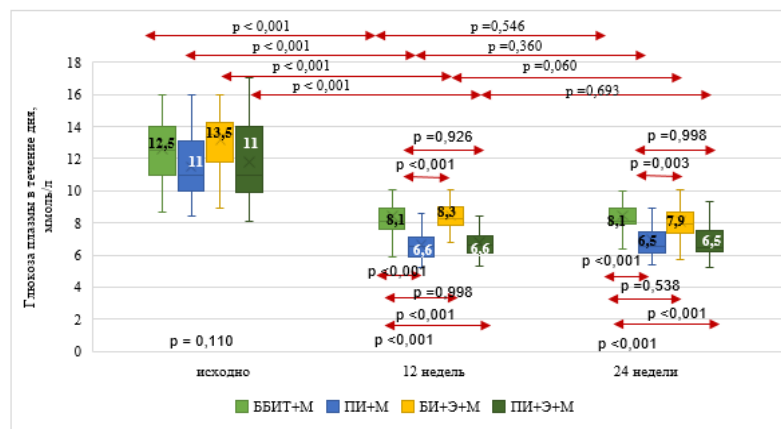
**Рисунок 9** - Сравнительная оценка достигнутых значений  $HbA_{1c}$  в группах лечения через 12 (слева) и 24 недели (справа) исследования (критерий Хи-квадрат)

Уровень глюкозы плазмы натощак был ниже в группах пациентов, получающих терапию базальным инсулином: ББИТ+М 7,4 ммоль/л [6,8; 8,1] и БИ+Э+М 6,9 ммоль/л [6,4; 7,9], в группах пациентов, получающих терапию прандиальным инсулином, регистрировалась умеренная гипергликемия натощак: ПИ+Э+М 8,5 ммоль/л [8,1; 9,1], ПИ+М 8,5 ммоль/л [8,1; 9,3] ( $p=0,001$ ;  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,184$ ;  $p_{1-4} = 0,006$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,702$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Динамика ГПН в исследуемых группах представлена на рисунке 10.



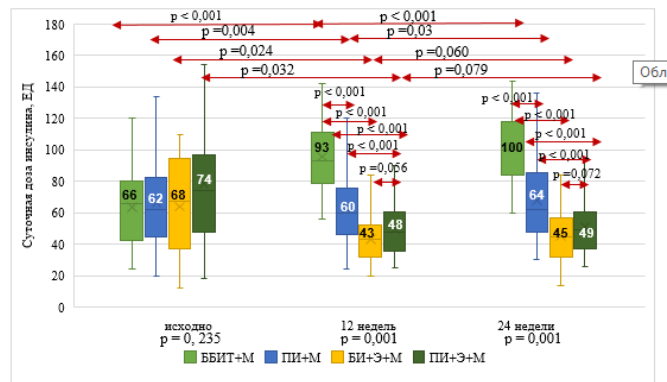
**Рисунок 10** – Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в группах лечения (при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона)

Уровень ГПД между исследуемыми группами лечения также статистически значимо различался по завершению исследования ( $p=0,001$ ), через 24 недели наблюдения уровень ГПД был статистически значимо ниже во второй и четвертой группах лечения: ПИ+М 6,5 ммоль/л [6,1; 7,5] и ПИ+Э+М 6,5 ммоль/л [6,2; 8,0] по сравнению с группами ББИТ+М 8,1 ммоль/л [7,9; 8,9] и БИ+Э+М 7,9 ммоль/л [7,3; 8,7] ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} = 0,538$ ;  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,003$ ,  $p_{2-4} = 0,998$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ). Динамика уровня ГПД в группах лечения представлена на рисунке 11.



**Рисунок 11** – Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения (при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона)

В группах ББИТ+М и ПИ+М через 24 недели исследования СДИ оказались значимо выше: 100 ЕД [84; 118] и 62 ЕД [48; 86] соответственно по сравнению с группами пациентов, получающих иНГЛТ-2 (БИ+Э+М 45 ЕД [32; 57] и ПИ+Э+М 49 ЕД [38; 61]) ( $p=0,001$ ;  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,004$ ,  $p_{3-4} = 0,061$ ). Результаты представлены на рисунке 12.



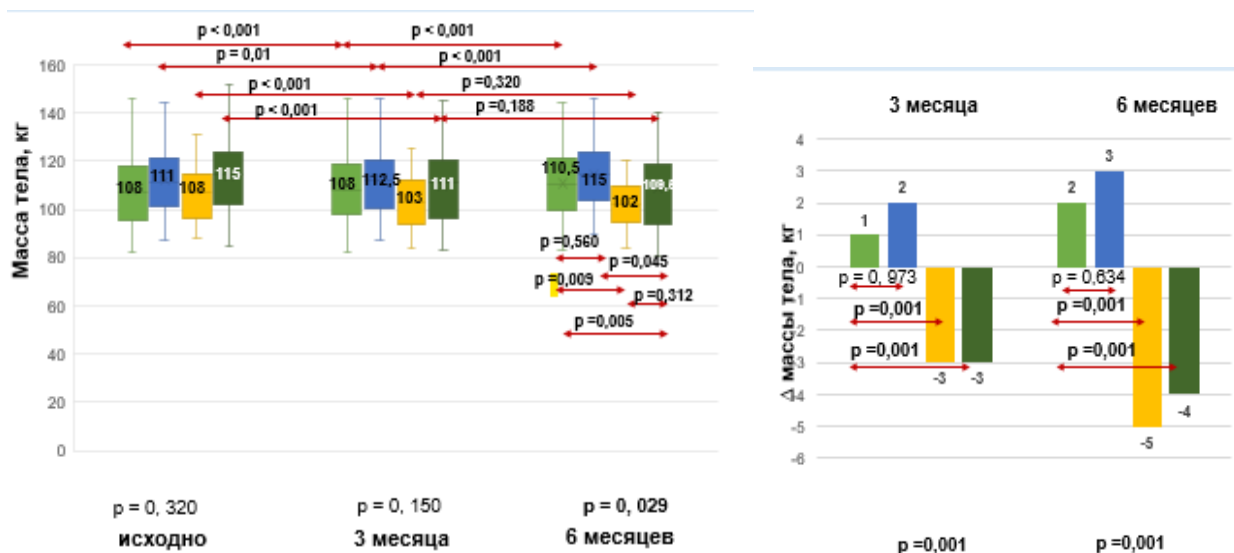
**Рисунок 12** –Динамика суточных доз инсулина в группах лечения (при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона)

В качестве оценки безопасности проводимой терапии изучались эпизоды развития гипогликемических состояний. Через 12 и 24 недели наблюдения в группе БИ+Э+М и ПИ+Э+М регистрировалось статистически значимо меньшее количество эпизодов гипогликемий по сравнению с группой ББИТ и группой прандиального инсулина ( $p=0,001$  и  $p=0,001$  соответственно). Количество гипогликемий между группами ББИТ и прандиального инсулина за период исследования статистически значимо не различалось ( $p_{12\text{нед}}=0,892$ ;  $p_{24\text{нед}}=0,102$ ). Результаты представлены в таблице 4. В группе ББИТ+М и группе БИ+Э+М зарегистрировано по одному эпизоду тяжелой гипогликемии.

**Таблица 4** - Динамика частоты гипогликемических состояний в группах лечения за период наблюдения (Me [25;75]; (min; max) (при сравнении критерий Краскела-Уоллиса)

Количество гипогликемий за месяц	Группа 1 ББИТ+М (n=40)	Группа 2 ПИ+М (n=40)	Группа 3 БИ+Э+М (n=30)	Группа 4 ПИ+Э+М (n=30)	p
исходно	3 [1; 4] (0; 6)	2 [0; 3] (0; 6)	4 [2; 4] (0; 4)	3 [1; 4] (0; 4)	$p=0,279$
через 12 нед	4 [1; 4] (0; 14)	4 [1; 4] (0; 12)	1,0 [0; 3] (0; 5)	1 [0; 3] (0; 5)	$p=0,001$ $p_1-p_2=0,892$ $p_1-p_3=0,008$ $p_1-p_4=0,001$ $p_2-p_3=0,037$ $p_2-p_4=0,008$ $p_3-p_4=0,231$
через 24 нед	4 [1; 4] (0; 8)	4 [2; 4] (0; 12)	1,0 [1; 2] (0; 4)	1,0 [0; 3] (0; 4)	$p=0,001$ $p_1-p_2=0,102$ $p_1-p_3=0,005$ $p_1-p_4=0,046$ $p_2-p_3=0,001$ $p_2-p_4=0,032$ $p_3-p_4=0,161$

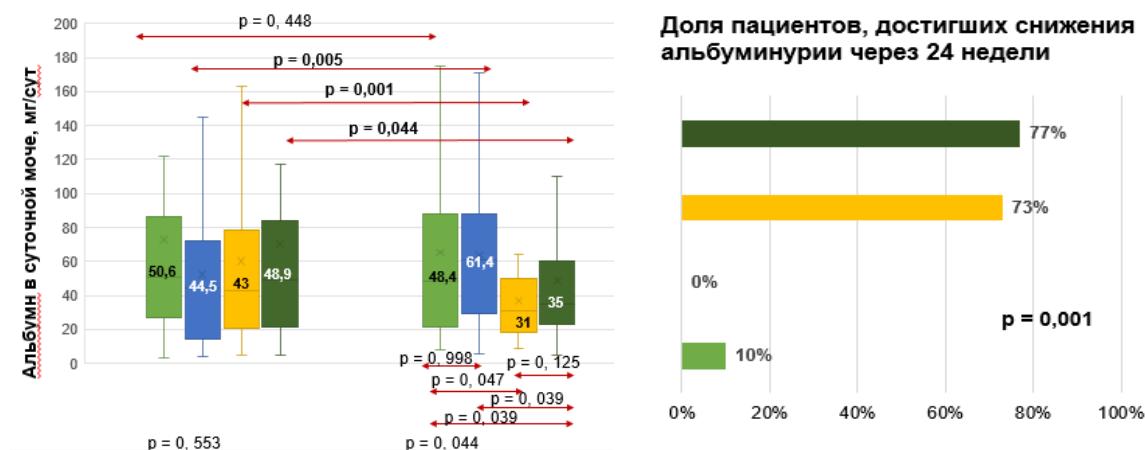
При динамической оценке антропометрических показателей в группах ББИТ+М и ПИ+М за весь период наблюдения зарегистрировано увеличение массы тела, в то время как в группе БИ+Э+М и ПИ+Э+М за первые 12 недель исследования наблюдалось статистически значимое снижение массы тела ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Динамика снижения массы тела была максимальной в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин по сравнению с группами ББИТ+М и ПИ+М: через 24 недели лечения -5 кг [-5,5; -2] в группе БИ+Э+М и -4 кг [-6; -2] для группы ПИ+М+Э по сравнению с группой ББИТ+М +2 кг [1; 4] и ПИ+М +3 кг [0,8; 5] ( $p = 0,001$ ;  $p_{1-2} = 0,154$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{1-4} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ;  $p_{2-4} < 0,001$ ;  $p_{3-4} = 0,241$ ) (рисунок 13). Снижения массы тела на 5% от исходных значений за 6 месяцев терапии достигло 9 пациентов (30%) в группе БИ+Э+М и 7 пациентов (23%) в группе ПИ+Э+М; снижения массы тела на 10% - 1 пациент в группе БИ+Э+М.



**Рисунок 13** –Динамика массы тела в группах лечения

При оценке функционального состояния почек в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин в сочетании с базальным/прандиальным инсулином, за 24-х недельный период наблюдения отмечалась статистически значимое снижение суточной экскреции альбумина с мочой (БИ+Э+М -12,5 мг/сут [-39,3; -0,75] и ПИ+Э+М -10,6 мг/сут [-24,8; -3,7]) по сравнению с первой (+3,4 мг/сут [-14,8; +3,4]) и второй (+7,9 мг/сут [-3,4; 28,5]) группами лечения ( $p < 0,001$ ;  $p_{1-2} = 0,058$ ;  $p_{1-3} = 0,040$ ;  $p_{1-4} = 0,015$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{2-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} = 0,365$ ). Динамика суточной альбуминурии представлена на рисунке 14. Доля пациентов, у которых наблюдалось снижение суточной альбуминурии за 24-х недельный период

исследования в группе БИ+Э+М составила 73% (22), в группе ПИ+Э+М – 77 % (24). Статистически значимых различий в уровне сывороточного креатинина и СКФ (клиренсовый метод) между группами за период наблюдения не выявлено ( $p=0,775$  и  $p=0,055$  соответственно).



**Рисунок 14** – Динамическая оценка суточной экскреции альбумина с мочой в группах лечения (слева) при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона); справа - доля пациентов, достигших снижения суточной альбуминурии за период наблюдения

Полученные результаты подтверждают наличие дополнительного нефропротективного эффекта при назначении препаратов иНГЛТ-2 в составе комбинированной ССТ у пациентов с СД-2 и МО, способствуя замедлению прогрессирования хронической болезни почек.

### 3. Влияние различных способов введения прандиального инсулина на гликемический контроль у пациентов с МО и СД-2. Оценка эффективности применения алгоритмов самостоятельной титрации доз инсулина у пациентов группы множественных инъекций инсулина

Для оценки влияния способов введения больших доз прандиального инсулина на гликемический контроль у лиц с МО после 12 недели исследования пациенты второй группы лечения (ПИ+М) были разделены на две подгруппы. Пациенты *группы А* продолжали введение больших доз прандиального инсулина в одной инъекции, пациенты *группы В* - выполняли введение необходимой дозы прандиального инсулина предварительно разделив ее на две инъекции. У пациентов с СД-2 и МО при введении необходимой дозы прандиального инсулина ( $\geq 16-20$  ЕД) в две инъекции наблюдался статистически значимо более низкий уровень ППГ ( $p=0,006$ ), более выраженная динамика снижения уровня HbA1c ( $p=0,001$ ) и ППГ

( $p=0,001$ ) за 12 недельный период наблюдения по сравнению с введением необходимой дозы прандиального инсулина в одну инъекцию. Результаты в таблице 5.

**Таблица 5** - Сравнительная характеристика показателей гликемического контроля у пациентов с СД-2 и МО при использовании разных методик инъекции прандиального инсулина у пациентов с СД-2 и МО, (Me; [25; 75]), (критерий Манна-Уитни)

Показатель	группа А (одна инъекция инсулина) (n=20)	группа В (две инъекции инсулина) (n=20)	p
HbA <sub>1c</sub> через 3 мес, %	8 [7,5; 8,5]	7,9 [7,4; 8,1]	0,258
$\Delta$ HbA <sub>1c</sub>	+0,5[+0,2;+0,6]	-0,2[-0,05; -0,5]	<b>0,001</b>
ППГ, ммоль/л	11[10; 12]	10 [9; 10]	<b>0,006</b>
$\Delta$ ППГ, ммоль/л	-1 [-2; 0,5]	-3 [-4;-2]	<b>0,001</b>

Полученные результаты свидетельствуют об улучшении постпрандиального гликемического контроля в группе пациентов с СД-2 и МО при введении доз прандиального инсулина в две инъекции, что вероятнее всего обусловлено ускорением абсорбции инсулина в подкожном жировом депо и способствует улучшению его профиля действия по сравнению с введением больших доз прандиального инсулина в одной инъекции.

В ходе работы оценивалась эффективность применения алгоритмов самостоятельной титрации инсулина у пациентов второй группы (ПИ+М). После рандомизации и периода обучения пациентам, получающим инсулинотерапию в режиме множественных прандиальных инъекций, в соответствии с индивидуальным целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> выдан алгоритм титрации прандиального инсулина. Оценка показателей углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub>, ГПН, ГПД) и частоты гипогликемии проводилась исходно и через 12 недель лечения, в качестве группы контроля выступили пациенты с соответствующими индивидуальными целевыми значениями HbA<sub>1c</sub>, получающие базисно-болюсную инсулинотерапию. Через 12 недель наблюдения в группе пациентов, использующих алгоритмы самостоятельной титрации в режиме множественных прандиальных инъекций инсулина по сравнению с группой ББИТ наблюдалось статистически значимо более низкое значение гликемии в течение дня ( $p<0,001$  для групп с целевым значением HbA<sub>1c</sub> < 7% и HbA<sub>1c</sub> 7,5-8 %), при умеренной гипергликемии натощак ( $p<0,001$ ).

Различий в динамике HbA1c, случаях гипогликемий за период наблюдения между группами не выявлено. Результаты представлены в Таблицах 6, 7.

**Таблица 6** - Сравнение показателей углеводного обмена при использовании алгоритма самостоятельной титрации инсулина в группе ПИ+М и группой ББИТ (при целевом HbA1c <7%) (Me; [25; 75]) (критерий Манна-Уитни)

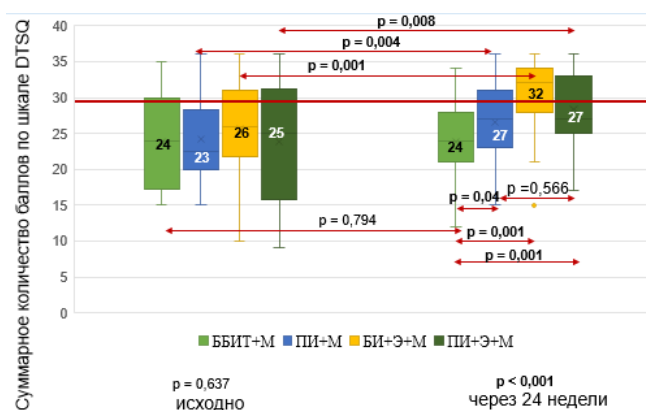
Показатель	ББИТ+М (n=18)	ПИ+М (n=18)	p
HbA1c через 3 мес, %	8,5 [7,4; 8,9]	7,8 [7,3; 8,1]	0,141
Δ HbA1c	-1,25 [-2,1; -0,8]	-0,95 [-1,6; -0,5]	0,401
ГПН, ммоль/л	6,9 [6,6; 7,6]	8,5 [8,1; 9,1]	<0,001
ГПД, ммоль/л	8,1 [7,5; 9,2]	6,6 [5,9; 7,7]	<0,001
Гипогликемия	4 [1; 4]	4 [0; 4]	0,649

**Таблица 7** - Сравнение показателей углеводного обмена при использовании алгоритма самостоятельной титрации инсулина в группе ПИ+М и группой ББИТ (при целевом HbA1c 7.5-8.0%) (Me; [25; 75]) (критерий Манна-Уитни)

Показатель	ББИТ+М (n=22)	ПИ+М (n=22)	p
HbA1c через 3 мес, %	8,3 [7,6; 8,7]	8 [7,4; 9,6]	0,104
Δ HbA1c	-0,95 [-2; -0,6]	-1,1 [-2,65; -0,7]	0,44
ГПН, ммоль/л	7,5 [6,7; 8,3]	8,8 [8,1; 9,6]	<0,001
ГПД, ммоль/л	8,2 [7,6; 8,8]	6,6 [5,9; 7,1]	<0,001
Гипогликемия	4 [0; 4]	4 [2; 4]	0,870

#### 4. Удовлетворенность проводимым лечением и качество жизни пациентов с СД-2 и МО на фоне разных режимов инсулинотерапии

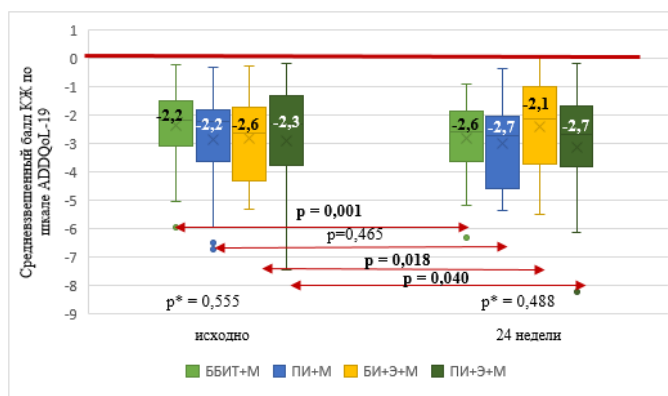
При оценке удовлетворенности проводимым лечением пациенты всех четырех групп лечения исходно имели низкий балл по шкале DTSQ (< 30 баллов). За 24-х недельный период исследования продемонстрировано статистически значимое повышение удовлетворенности проводимым лечением во второй группе (по шкале DTSQ суммарное количество баллов 27 [23; 31] (p = 0,004), третьей (32 балла [28; 34] (p = 0,001)) и четвертой группах (27 баллов [25; 33] (p=0,008)). Сравнительная оценка степени удовлетворенности лечением на основании опросника DTSQ исходно и через 24 недели лечения у пациентов с СД-2 и МО представлена на рисунке 15.



**Рисунок 15** - Сравнительная оценка удовлетворенности лечением (опросник DTSSQ) исходно и через 24 недели лечения; красной линией отмечен порог высокой удовлетворенности проводимым лечением; при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона)

По результатам проведенного корреляционного анализа в группе пациентов с СД-2 и МО выявлена обратная связь между удовлетворенностью лечением и суточной дозой инсулина ( $r = -0.313$ ,  $p = 0.001$ ), количеством инъекций инсулина в сутки ( $r = -0.365$ ,  $p = 0.001$ ), массой тела на фоне проводимого лечения ( $r = -0.342$ ,  $p = 0.001$ ). Таким образом, у пациентов с СД-2 и МО, степень удовлетворенности проводимым лечением увеличивалась на фоне снижения суточных доз инсулина, массы тела, уменьшения количества ежедневных инъекций.

При оценке показателя качества жизни (КЖ) по опроснику ADDQoL исходно и через 24 недели наблюдения пациенты всех групп имели достаточно низкий средневзвешанный балл КЖ. На фоне терапии BI+Э+M было отмечено статистически значимое улучшение КЖ за 24 недельный период исследования ( $p = 0,018$ ). Динамика средневзвешенного балла КЖ в группах представлена на рисунке 16.



**Рисунок 16** - Динамика средневзвешенного балла КЖ по шкале ADDQoL в группах лечения при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; критерий Уилкоксона)



## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с морбидным ожирением (МО) и СД-2 проведение инсулинотерапии осложняется выраженными нарушениями пищевого поведения, когнитивными расстройствами и низкой приверженностью к лечению. В условиях жесткого врачебного контроля все исследуемые схемы инсулинотерапии (базисно-болюсная; многократные инъекции прандиального инсулина; комбинация базального/прандиального инсулина с препаратами иНГЛТ-2) в равной степени эффективны в плане достижения целевых показателей гликемического контроля.

2. У 90% обследованных пациентов с МО и СД-2 отмечены нарушения пищевого поведения (ПП), у 60% - разной выраженности когнитивные нарушения (шкалы MMSE, MoCa). Преобладание того или иного варианта нарушений ПП у пациентов с МО и СД-2 не влияло на качество компенсации углеводного обмена; наименьшая эффективность всех исследуемых схем терапии наблюдалась в группах пациентов с низким когнитивным статусом. Снижение суточной дозы инсулина приводило к развитию у пациентов кратковременных самоограничений в приемах пищи с целью снижения массы тела (ограничительное ПП).

3. У пациентов с МО и СД-2 назначение препарата группы ингибиторов НГЛТ-2 в сочетании как с базальным, так и с прандиальным инсулином имеет преимущества перед базисно-болюсной схемой инсулинотерапии и режимом множественных прандиальных инъекций, так как обладает подобным по эффективности влиянием на гликемический контроль, с более низким риском гипогликемий, сопровождается снижением массы тела и нефропротективным эффектом (снижения суточной альбуминурии).

4. У пациентов с СД-2 и МО удовлетворенность проводимым лечением увеличивалась на фоне снижения суточных доз инсулина ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.01$ ), массы тела ( $r = -0.4$ ,  $p < 0.01$ ), уменьшения количества ежедневных инъекций ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.01$ ). На фоне препарата иНГЛТ-2 в сочетании с базальным/прандиальным инсулином и метформином достигнуто повышение удовлетворенности лечением и качества жизни.

5. Режим множественных прандиальных инъекций с применением алгоритмов самостоятельной титрации доз инсулина не уступает по эффективности ( $HbA_{1c}$ ,

гликемия в течение дня) и безопасности (частота гипогликемий сопоставима) базисно-болюсной схеме инсулинотерапии. У пациентов с СД-2 и МО, нуждающихся в введении больших доз прандиального инсулина, разделение необходимой дозы препарата на две инъекции приводило к более эффективному постпрандиальному гликемическому контролю.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Принимая во внимание одинаковую эффективность основных схем инсулинотерапии (базисно-болюсная схема; режим многократных инъекций прандиального инсулина; комбинация базального/прандиального инсулина в сочетании с препаратом класса иНГЛТ-2), у пациентов с МО и СД-2 выбор режима инсулинотерапии может определяться особенностями пищевого поведения (наличие/отсутствие частых неконтролируемых приемов пищи, систематических приемов пищи в ночное время), а также индивидуальными особенностями когнитивного статуса.

2. С целью улучшения профиля действия больших доз инсулина короткого действия и обеспечения лучшего постпрандиального гликемического контроля у пациентов с СД-2 и МО, целесообразно введение необходимой дозы препарата в две инъекции.

3. Использование режима множественных прандиальных инъекций с применением алгоритмов самостоятельной титрации доз инсулина у пациентов с СД-2 и МО может быть рекомендован в качестве альтернативного варианта базисно-болюсной схеме инсулинотерапии.

4. Комбинацию базального инсулина с препаратами группы ингибиторов НГЛТ-2 следует рассматривать как простую, эффективную и относительно безопасную альтернативу традиционной базисно-болюсной инсулинотерапии для пациентов с СД-2 и МО.

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

1. Гурова О. Ю., Фадеев В. В., **Малолеткина Е.С.** Инъекционная терапия при сахарном диабете 2 типа: существуют ли эффективные способы повышения приверженности лечению? // Сахарный диабет. - 2018. - Т. 21. - № 6. – С. 524-533.
2. Амосова М.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., **Малолеткина Е.С.**, Фадеев В.В. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации показателей углеводного обмена // РМЖ. - 2020. - № 11. – С. 30-34.
3. Фадеев В.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., **Малолеткина Е.С.** Эффективность различных прандиальных регуляторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. - 2020. -Т. 16. - № 4. –С. 12-18.
4. **Малолеткина Е.С.**, Фадеев В.В. Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике // РМЖ. - 2022. –Т. 30. -№ 1. –С. 20-25.
5. **Малолеткина Е.С.**, Фадеев В.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., Шыман Ж.Ж., Хайкина И.А. Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получавших разные схемы инсулинотерапии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. - 2022. -Т. 18. - № 2. –С. 24-35.
6. **Малолеткина Е.С.**, Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., Шыман Ж.Ж., Хайкина И.А., Калашникова М.Ф., Фадеев В.В. Оценка эффективности разных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Медицинский совет. - 2022. -Т. 16. - № 10. –С. 62-75.
7. **Малолеткина Е.С.**, Гурова О.Ю., Фадеев В.В. Эффективность различных вариантов инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века». - 2018. - С. 517-518
8. **Малолеткина Е.С.**, Гурова О.Ю., Фадеев В.В. Сравнение эффективности различных вариантов инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с международным участием «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – 2018. - С. 80-82
9. **Малолеткина Е.С.**, Гурова О.Ю., Фадеев В.В. Место ингибиторов НГЛТ-2 типа в комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, не достигших индивидуальных гликемических целей

на фоне интенсифицированной инсулинотерапии // Сборник тезисов VII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – 2019. – С. 670-671.

10. **Малолеткина Е.С.**, Гурова О.Ю., Фадеев В.В. Применение различных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса «Боткинские чтения». - 2019. - С. 161-162.

11. **Малолеткина Е.С.**, Гурова О.Ю., Фадеев В.В. Сравнение качества жизни и степени удовлетворенности лечением пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получающих различные схемы инсулинотерапии // Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». – 2021. –С. 375.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
ББИТ+М	базис-болюсная инсулиноterapia + метформин
БИ	базальный инсулин
БИ+Э+М	базальный инсулин +эмпаглифлозин+ метформин
ГПН	глюкоза плазмы натощак
ГПД	глюкоза плазмы в течение дня
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
иНГЛТ-2	ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа
Me	медиана
МО	морбидное ожирение
ПИ	прандиальный инсулин
ПИ+Э+М	прандиальный инсулин+эмпаглифлозин+метформин
ППГ	постпрандиальная гликемия
СД-2	сахарный диабет 2-го типа
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОАС	синдром обструктивного апноэ сна
ССП	сахароснижающие препараты
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССТ	таблетированная сахароснижающая терапия
ADDQoL	Audit of Diabetes Dependent Quality Of Life
DEBQ	Dutch Eating Behavior Questionnaire
DTSQ	The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
HbA1c	гликированный гемоглобин
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
p	критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы