

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

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

МОСКВА – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ	10
1.2 ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	11
1.3 ВАРИАНТЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	25
1.4 ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ	28
1.5 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ИНСУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ	32
1.6 РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ, ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕВКЛЮЧЕНИЯ. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ...	51
2.2 Методы исследования	55
2.2.1 КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	55
2.2.2 ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ.....	56
2.2.3 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ	58
2.2.4 ОЦЕНКА РЕЖИМА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ	58
2.2.5 ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ	61
2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
3.1 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	65

3.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	67
3.2.1. Динамическая оценка показателей углеводного обмена, антропометрических данных, метаболических показателей в группе базисно-болюсной инсулинотерапии в комбинации с метформином	67
3.2.2. Динамическая оценка показателей углеводного обмена, антропометрических данных, метаболических показателей в группе терапии прандиальным инсулином и метформином	74
3.2.3. Динамическая оценка показателей углеводного обмена, антропометрических данных, метаболических показателей в группе терапии базальным инсулином, эмпаглифлозином и метформином	82
3.2.4. Показатели углеводного обмена, антропометрические данные, метаболические показатели в группе терапии прандиальным инсулином, эмпаглифлозином и метформином	89
3.2.5. Сравнительная оценка показателей углеводного обмена, антропометрических данных, метаболических показателей при различных режимах инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением	96
3.3. ОЦЕНКА КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ПИЩИ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ГРУППАХ ЛЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ	110
3.4. ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ГРУПП ЛЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА КОМПЕНСАЦИЮ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	116
3.5. ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ	121
3.6. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ	130
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	142
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
Список сокращений и условных обозначений.....	157
Список литературы.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) представляет собой хроническое заболевание, которое в настоящее время приобрело масштабы всемирной эпидемии. По данным международной федерации диабета (IDF) в 2021г. 537 млн. человек в мире страдают сахарным диабетом, а по прогнозам к 2045 г ожидается увеличение этого показателя на 46 % (783 млн. человек) [1]. Более 70% пациентов с СД-2 имеют ожирение и/или избыточный вес [2]. Распространенность морбидного ожирения (МО) среди пациентов с СД-2 в 2-3 раза выше чем в общей популяции и составляет около 16% [3]. 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. Результаты крупного ретроспективного исследования, включающего анализ 414 266 историй болезни пациентов, показали, что чем больше индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с СД-2, тем тяжелее декомпенсация углеводного обмена и выше доля некомпенсированных пациентов (в группе пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² уровень HbA1c $\geq 8\%$ имело 30.2% пациентов, уровень HbA1c $\geq 9\%$ зафиксирован у 16.6% пациентов против группы пациентов с ИМТ <30 кг/м² уровень HbA1c $\geq 8\%$ имело 21% пациентов, уровень HbA1c $\geq 9\%$ зафиксирован у 11,1% пациентов); также по мере увеличения ИМТ растет доля пациентов, использующих инсулинотерапию (в группе пациентов с СД-2 и ИМТ ≥ 40 кг/м² – 5,3% пациентов получают инсулинотерапию, в группе пациентов с СД-2 и ИМТ <30кг/м² – 1,2% пациентов, получающих инсулинотерапию) [3]. Проблема в достижении компенсации углеводного обмена пациентов с СД-2 и МО определяется наличием выраженной инсулинорезистентности, 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. В связи с чем ранее разработанные общие подходы и рекомендации по выбору стратегии сахароснижающей терапии нецелесообразно и неверно экстраполировать на категорию пациентов с СД-2 и МО.

С учетом имеющихся сведений о патогенезе СД-2 типа, с увеличением продолжительности заболевания происходит неизбежное снижение секреторных резервов β -клеток поджелудочной железы, что в свою очередь рано или поздно потребует инициации инсулинотерапии. Таким образом, инициации инсулинотерапии у пациентов с СД-2 и МО также является неизбежным сценарием развития заболевания и позволяет достичь более приемлемой компенсации углеводного обмена. Однако, инсулинотерапия на фоне тяжелой инсулинорезистентности у пациентов с морбидным ожирением ассоциирована с потребностью в высоких дозах инсулина короткого действия, и как следствие приводит к повышению стимуляции аппетита, увеличению риска гипогликемий и дальнейшему набору массы тела. 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 (РКИ), включающих участие пациентов со средним ИМТ 28-30 кг/м², категория пациентов с МО либо являлась критерием невключения в РКИ, либо исключалась из последующего анализа полученных результатов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить эффективность разных схем инсулинотерапии, включая варианты комбинированной терапии базальным и

прандиальным инсулином в сочетании с препаратами класса ингибиторов НГЛТ-2 типа, 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 ингибиторов натрий-глюкозного контраспортера 2 типа (иНГЛТ-2)

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

3. Сравнить удовлетворенность лечением и качество жизни у пациентов с МО и СД-2 при различных вариантах сахароснижающей терапии с использованием опросников DTSQ, ADDQoL-19

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

Научная новизна исследования

1. Впервые в специально отобраной 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 ингибиторов НГЛТ-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, получающих разные схемы инсулинотерапии, изучены качество жизни, степень удовлетворенности проводимым лечением; особенности нарушений пищевого поведения и когнитивного статуса и их влияние на качество компенсации углеводного обмена

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

Основные положения, выносимые на защиту:

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

2. Сложность достижения приемлемых значений гликемического контроля у пациентов с СД-2 и МО, независимо от назначенной схемы инсулинотерапии, определяется выраженными нарушениями пищевого поведения, когнитивными расстройствами и низкой приверженностью к лечению

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 ингибиторов НГЛТ-2 типа 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 значимость:

1. На основании результатов работы специально 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

Степень достоверности и апробация научных 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 обсуждены в виде устных и постерных докладов на российских конференциях.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для изложения основных научных результатов диссертации.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к морбидному ожирению относятся лица с ИМТ ≥ 40 кг/м² [4; 5]. Национальный институт здравоохранения США (NIH) относит к морбидному ожирению лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных коморбидных состояний (таких как СД-2, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушение кровообращения, синдром обструктивного апноэ сна, остеоартрозы, желчнокаменная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, злокачественные новообразования и пр.) и/или лиц с ожирением при ИМТ ≥ 40 кг/м² вне зависимости от наличия серьезных осложнений [4; 6].

По данным Федерального регистра сахарного диабета в период 2013-2014 гг (учитывались данные 30 регионов РФ) - 15,6 % пациентов с СД-2 имеют ИМТ 35-39,9 кг/м² и 8% > 40 кг/м² [7].

Достаточно высокая распространенность ожирения среди пациентов с СД-2 диктует необходимость подбора не только эффективной сахароснижающей терапии с целью достижения и удержания индивидуальных гликемических целей, но и выбор сахароснижающих препаратов, способствующих снижению массы тела (аГПП-1, иНГЛТ-2) или обладающих нейтральным влиянием на вес, а также минимальным риском развития гипогликемических состояний в виду высокой распространенности коморбидных состояний среди этих пациентов. Согласно рекомендациям ADA/EASD рассматривать вопрос о проведении хирургического бариатрического лечения следует в той ситуации, когда пациент с СД-2 имеет ИМТ ≥ 40 кг/м² и более; ИМТ 35-39,9 кг/м² и в течение длительного времени не достигает снижения массы тела или достижения нормогликемии на фоне медикаментозной терапии [8].

1.2 ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

С учетом имеющихся сведений о патогенезе СД-2 типа, с увеличением продолжительности заболевания происходит неизбежное снижение секреторных резервов β -клеток поджелудочной железы, что в свою очередь рано или поздно потребует инициации инсулинотерапии. Таким образом около 60% пациентов нуждаются в инсулинотерапии на различных этапах заболевания. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) на этапе старта инсулинотерапии у пациентов с СД-2 целесообразно использование двух схем терапии: назначение базального инсулина в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или применение готовых смесей инсулина в режиме одной или двух инъекций в день [9; 10]. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) для пациентов, не достигших целей лечения при использовании трехкомпонентной схемы сахароснижающей терапии, с уровнем HbA_{1c} 10% и более, высоким уровнем гликемии (16 ммоль/л), симптомами декомпенсации углеводного обмена рекомендует рассмотреть старт инсулинотерапии с базального инсулина в комбинации с таблетированными сахароснижающими препаратами (ТССП) [11]. Еще одним из возможных вариантов старта инсулинотерапии (ИТ) является использование режима множественных инъекций инсулина ультракороткого действия перед основными приемами пищи.

Подходы к выбору режима на старте инсулинотерапии у пациентов с СД-2 варьируют, что подтверждается данными наблюдательных исследований.

Результаты многоцентрового исследования «MOSAIC» ($n=4331$ пациентов) продемонстрировали разные подходы к инициации инсулинотерапии в различных странах: так наиболее распространенным вариантом старта ИТ является назначение базального инсулина (лидирует в таких странах как Россия -82%, Мексика 62%, Саудовская Аравия 62%, США -66%). Старт инсулинотерапии с готовых смесей инсулина наиболее распространен в Китае и Индии (67% и 57% пациентов, соответственно); в Германии одинаково распространены подходы как с

базального инсулина (44%), так и с готовых смесей (44%). По результатам исследования «MOSAIC» наименее используемыми режимами в качестве старта инсулинотерапии у пациентов с СД-2 являются – режим множественных прандиальных инъекций (до 5%) и режим базал-плюс (до 5%) [12].

Результаты другого наблюдательного исследования «INSTIGATE» (n=564) показали, что на этапе старта инсулинотерапии наиболее частым вариантом выбора режима ИТ в Германии является – режим множественных прандиальных инъекций - 46,5%, в дальнейшем в течение 24 месяцев наблюдения эта схема терапии у 15% пациентов требует интенсификации – добавление базального инсулина; в Греции и Испании преимущество выбора режима старта инсулинотерапии остается за базальным инсулином 49,4% и 67,4% соответственно и в меньшей степени за выбором готовых смесей инсулина в качестве старта терапии – 30,8% и 20,8% соответственно. У 76,1% участников исследования схема инсулинотерапии не изменялась в течение 24 месяцев наблюдения. К окончанию 6 месяца терапии наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} до $7,2 \pm 1,1\%$ и оставалось неизменным в течение дальнейшего периода наблюдения. Интересен тот факт, что уровня HbA_{1c} менее 7% удалось достичь и поддержать только пациентам, включенным в исследование в Германии. Таким образом, ранняя интенсификация инсулинотерапии и фокус на коррекцию постпрандиальной гликемии позволяет поддерживать адекватный гликемический контроль [13].

1.2.1 ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ С БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА В КОМБИНАЦИИ С ТАБЛЕТИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Таким образом чаще всего в клинической практике старт инсулинотерапии осуществляется с назначения базального инсулина, как наиболее удобного режима терапии, требующего минимального количества инъекций. Ниже представлены результаты ряда исследований, посвященных оценке различных режимов инсулинотерапии на этапе инициации. В крупномасштабном наблюдательном исследовании «SOLVE» (n=17374) оценивалась эффективность и безопасность

назначения инсулина детемир в режиме одной инъекции в сутки пациентам с СД-2 типа, которым не удавалось достичь компенсации углеводного обмена на фоне приема ТССП. Характеристика выборки пациентов, включенных в исследование была следующей: среднее значение ИМТ 29,3 кг/м² (то есть речь шла о пациентах с умеренным ожирением) продолжительность заболевания 10 лет, среднее значение уровня HbA_{1c} 8,9 %. После 24 недель терапии отмечалось снижение уровня HbA_{1c} -1,3%% ($p < 0,001$), однако доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} $< 7,0\%$ составила всего 32,8%; частота легких гипогликемий увеличилось с 1,6 событие/пациент/год в начале исследования до 1,8 событие/пациент/год по окончании исследования ($p < 0,001$); в то время как отмечалось снижение частоты тяжелых гипогликемий через 24 недели терапии до 0,005 событие/пациент/год ($p < 0,001$). Также через 24 недели терапии зафиксировано снижение массы тела -0,6 кг (95% ДИ -0,7- (-0,5); $p < 0,001$). По результатам проведенного многомерного регрессионного анализа было отмечено, что конечные значения HbA_{1c} были ниже у пациентов, которые имели более короткую продолжительность заболевания, исходно более низкий уровень HbA_{1c} и меньший ИМТ [14].

Несмотря на очевидные преимущества старта инсулинотерапии с базального инсулина (минимальное количество инъекций, низкая частота гипогликемий, удобство для большинства пациентов), лишь у 40% пациентов эта схема терапии оказывается достаточно эффективной.

Согласно результатам метаанализа данных 22 рандомизированных клинических исследований ($n=4379$ пациентов) значительно большее снижение уровня HbA_{1c} наблюдается у пациентов, получающих готовые смеси и инсулин короткого действия в качестве множественных инъекций при инициации по сравнению с базальным инсулином [15].

Столь низкую эффективность терапии базальным инсулином, можно объяснить несвоевременной интенсификацией лечения у пациентов, получающих ТССП. В реальной клинической практике старт инсулинотерапии происходит только спустя несколько лет плохого гликемического контроля. J. Brown и соавт., утверждают, что по результатам проведенного ими исследования в США,

пациенты с плохим гликемическим контролем имеют гликированный гемоглобин $\geq 8,0\%$ в течение приблизительно пяти лет до момента назначения инсулинотерапии [16]. Результаты другого исследования, являющегося ретроспективным и включавшего 3891 пациента на терапии метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), также указывают на позднюю интенсификацию лечения. Половине пациентов с плохим гликемическим контролем на фоне таблетированной сахароснижающей терапии (ТССТ), базальный инсулин назначался только спустя 2 года. А пациентам, которым удалось достичь целевых показателей гликемии, но не удалось удерживать их в целевом диапазоне при динамическом наблюдении интенсификация лечения реально проводилась также только в половине случаев спустя 5 лет [17]. Результаты проспективного наблюдательного исследования, проведенного в Корее в период с 2009 по 2012 гг продемонстрировали, что старт инсулинотерапии у пациентов с СД-2, при уровне $HbA_{1c} \leq 9,0\%$ (на фоне приема двух и более ТССП), у 14 % пациентов происходит в среднем через 3,5 года, у 22% пациентов через 5 лет; а при уровне $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ только у 34% пациентов через 3,5 года, а у 53% пациентов в среднем через 5 лет от момента перевода на двух и трехкомпонентную схему сахароснижающей терапии. Авторы делают вывод о том, что каждому второму пациенту, уже нуждающемуся в интенсификации лечения, инсулинотерапия назначается только спустя 6 лет [18].

1.2.2 ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: СТАНДАРТНЫЕ СМЕСИ ИНСУЛИНА ДВАЖДЫ В СУТКИ ПРОТИВ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

В проспективном рандомизированном исследовании «OnceMix», включающем 480 пациентов, оценивалась инициация инсулинотерапии с готовой смеси инсулина «аспарт 70/30» в режиме одной инъекции с базальным инсулином гларгин. После 26 недель терапии уровень HbA_{1c} снизился в среднем на 1,41% в группе лиц, получающих предварительно смешанный инсулин аспарт 70/30 и на 1,25% в группе, получающих базальный инсулин ($p < 0,029$); общая частота

гипогликемических состояний была сопоставима в двух группах, однако относительный риск развития ночных гипогликемий был значительно выше в группе на терапии «аспартом 70/30» в сравнении с базальным инсулином гларгин (1,1 против 0,5 эпизод/год соответственно, ДИ 95%, $p = 0,003$). Тем не менее число пациентов, достигших поставленных целей было одинаково в обеих группах лечения (у 45% пациентов отмечено достижение уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$, у 25% - $HbA_{1c} \leq 6,5\%$) [19].

В исследовании Raskin и соавт. оценивалась эффективность старта инсулинотерапии с готовой смеси инсулина «аспарт 70/30» с базальным инсулином гларгин у пациентов, которые не были компенсированы на фоне приема ТССП ($HbA_{1c} > 8,5\%$). В исследование было включено 233 пациента, через 28 недель терапии уровень HbA_{1c} был ниже в группе пациентов, получающих готовую смесь инсулина «аспарт 70/30», в сравнении с группой, получающей базальный инсулин гларгин 6,91 % и 7,41% соответственно ($p < 0,01$). Группа пациентов, получающих «аспарт 70/30», чаще достигала индивидуальных гликемических целей в сравнении с группой, получающей базальный инсулин; уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ в первой группе достигли 42%, во второй группе 25%; уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ - 66% и 40% соответственно ($p < 0,001$). Однако частота гипогликемических состояний, а также суточная доза инсулина и прибавка веса к концу исследования были выше в первой группе по сравнению со второй (3,4 эпизод/год против 0,7 эпизод/год ($p < 0,05$); 78,5 ЕД/сут против 51,3 ЕД/сут, $p < 0,05$; 5,4 кг против 3,5кг ($p < 0,01$) соответственно) [20]. Результаты этого исследования также демонстрируют большую эффективность старта инсулинотерапии с готовой смеси инсулина по сравнению с базальным инсулином, особенно у лиц, имеющих исходный уровень HbA_{1c} более 8,5%, что вероятнее всего обусловлено наличием прандиального компонента в данной схеме лечения. Так как действие базального инсулина не обеспечивает адекватного контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с секреторной дисфункцией β -клеток.

Исследование Malone и соавторов сравнивало эффективность старта терапии готовой смесью инсулина «лизпро 75/25» и базальным инсулином (БИ) гларгин в

комбинации с метформином у пациентов в течение 16 недельного периода лечения. По результатам проведенного исследования в группе «лизпро - 75/25» наблюдалось более низкий уровень HbA_{1c} и большая доля пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} , по сравнению с группой базального инсулина (7,4% против 7,8% $p < 0,001$; 42% и 18% соответственно $p < 0,001$); большая доля пациентов достигла уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) менее 7 ммоль/л в группе БИ по сравнению с группой «лизпро - 75/25» (65% против 45% соответственно, $p=0,019$), в то время как уровень постпрандиальной гликемии был ниже в группе «лизпро - 75/25» по сравнению с группой БИ. В группе лечения «лизпро - 75/25» зарегистрирована большая частота гипогликемических состояний (8,2 случаев/пациент/год против 4,8 случаев/пациент/год, $p=0,041$), также суточная доза инсулина была выше в группе «лизпро - 75/25» ($p=0,001$) и регистрировалась большая прибавка массы тела по сравнению с группой БИ (2,3 кг против 1,6 кг, $p < 0,006$) [21].

Сходные данные были получены в крупном рандомизированном исследовании «DURABLE» ($n=2091$), в котором сравнивался старт инсулинотерапии со смеси инсулина «лизпро - 75/25» с базальным инсулином гларгин, у пациентов, не достигших компенсации углеводного обмена на фоне двух- и трехкомпонентной ТССТ. Результаты исследования показали, что терапия стандартной смесью инсулина «лизпро - 75/25» обеспечивает лучший гликемический контроль по сравнению с терапией базальным инсулином. Через 24 недели терапии более выраженное снижение уровня HbA_{1c} и более выраженная средняя динамика уровня HbA_{1c} наблюдались в группе терапии «лизпро - 75/25» по сравнению с группой терапии базального инсулина (7,2 % против 7,3% соответственно, $p<0.005$; -1,8 % против -1,7 % соответственно, $p<0.005$), также большее количество пациентов достигли цели $HbA_{1c}<7,0\%$ в группе «лизпро - 75/25» - 47,5% по сравнению с группой базального инсулина - 40,3%, $p<0.005$. Однако общая частота гипогликемических состояний, прибавка в весе были выше в группе пациентов, находящихся на терапии готовой смесью инсулина «лизпро - 75/25» [22].

1.2.3. ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: СТАНДАРТНЫЕ СМЕСИ ИНСУЛИНА ТРИЖДЫ В СУТКИ ПРОТИВ ИНЪЕКЦИЙ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

Часть клинических исследований была посвящена сравнению эффективности старта инсулинотерапии стандартными смесями инсулинов трижды в день и базальным инсулином. В рандомизированное клиническое исследование Jacober и соавт. включено 60 пациентов, которые по результатам рандомизации были разделены на две группы: стандартная смесь инсулина «лизпро - 50/50» три раза в сутки против группы пациентов, получающих одну инъекцию гларгина; исследование продолжалось 4 месяца. В результате было показано, что использование готовой смеси инсулина «лизпро - 50/50» на старте терапии обеспечивает лучший гликемический контроль по сравнению с терапией одним только базальным инсулином. Так в группе «лизпро - 50/50» снижение уровня HbA_{1c} от старта терапии к окончанию исследования составило -1,01 % против -0,75% ($p<0,001$), при этом количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} статистически значимо между группами не различалось (31% в группе БИ и 44% в группе «лизпро - 50/50», $p=0,103$). Закономерно, что уровень постпрандиальной гликемии в группе «лизпро - 50/50» был ниже по сравнению с группой БИ: 8,52 ммоль/л против 9,55 ммоль/л соответственно ($p<0,003$). При оценке безопасности проводимой терапии частота гипогликемий была статистически значимо выше в группе предварительного смешанного инсулина «лизпро - 50/50» по сравнению с группой базального инсулина гларгин ($p=0,001$). Статистически значимой разницы в динамике массы тела между группами отмечено не было (1,98 кг («лизпро - 50/50») против 1,52 кг (гларгин), $p=0,45$) [23].

В 24-недельное рандомизированное клиническое исследование (Kazda и соавт.) было включено 162 пациента, которым не удалось достичь компенсации углеводного обмена на фоне приема ТССП. Пациенты разделены на две группы лечения: базальный инсулин гларгин одна инъекция на ночь или готовая смесь инсулина «лизпро - 50/50» трижды в день перед приемами пищи. Полученные

результаты исследования совпадали с предыдущими, так в группе «лизпро - 50/50» по окончании исследования уровень HbA_{1c} был статистически значимо ниже по сравнению с группой инсулина гларгин (6,9% против 7,8%, $p < 0,005$), при старте инсулинотерапии с готовой смеси большее количество пациентов достигало индивидуальных значений HbA_{1c} (59%) по сравнению с пациентами, инициация инсулинотерапии у которых проводилось при помощи только базального инсулина (25%). Однако в группе пациентов, получающих «лизпро - 50/50», также регистрировалась большая частота гипогликемических событий по сравнению с группой гларгин и эта схема терапии была ассоциирована с большей прибавкой массы тела и с более высокой потребностью в суточных дозах инсулина [24].

В другое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (Robbins и соавт.) был включен 301 пациент с СД-2, ранее получающих ТССТ как с, так и без базального инсулина и не достигших целей лечения. Пациенты были разделены на две группы: первая получала стандартную смесь инсулина «лизпро - 50/50» в сочетании с метформином (в случае сохраняющейся гипергликемии натошак вечерняя инъекция «лизпро - 50/50» заменялась на инъекцию «лизпро - 75/25»), вторая группа получала базальный инсулин гларгин в ночь в комбинации метформином; продолжительность исследования составляла 24 недели. По окончании исследования, авторы делают выводы в пользу преимуществ использования стандартной смеси инсулина на этапе старта инсулинотерапии, опираясь на более низкие значения уровня HbA_{1c} в этой группе (7,1% против 7,5%, $p < 0,001$), лучший контроль постпрандиальной гликемии (8,7 ммоль/л против 9,2 ммоль/л, $p = 0,03$), большую долю пациентов, достигших индивидуальных значений HbA_{1c} 56% (лизпро 50/50) и 40% (гларгин) ($p = 0,005$). При оценке безопасности проводимой терапии в группе «лизпро - 50/50» также регистрировалось большая частота гипогликемических состояний, по сравнению с терапией базальным инсулином 0,7 эпизод/пациент/30 дней против 0,3 эпизод/пациент/30 дней ($p = 0,02$) [25].

Таким образом, суммируя результаты представленных выше клинических исследований, можно говорить о больших преимуществах при выборе в качестве

старта инсулинотерапии режима нескольких инъекций стандартных смесей инсулина по сравнению с базальным инсулином. К основным преимуществам использования двухфазных инсулинов на старте терапии можно отнести: более низкие значения уровня HbA_{1c} на фоне терапии, лучший контроль постпрандиальной гликемии и большую долю пациентов, достигающих целевых значений гликемии $HbA_{1c} < 7,0\%$. Однако следует обратить внимание, что терапия стандартными смесями инсулина по сравнению с монотерапией базальным инсулином ассоциирована с большей частотой развития гипогликемических состояний, прибавкой веса, а также большей потребностью в суточных дозах инсулина.

1.2.4. ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: РЕЖИМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

По результатам клинических исследований около 60% пациентов, получающих базальный инсулин в сочетании с ПССП, при динамическом наблюдении не достигают индивидуальных целей лечения, в том числе за счет сохраняющейся постпрандиальной гипергликемии.

В рандомизированном корейско-японском клиническом исследовании R. Kawamori оценивалась эффективность и безопасность инсулина глулизин у пациентов ($n=387$) с СД-2, некомпенсированных на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов ($HbA_{1c} > 8,5\%$). По результатам рандомизации пациенты были разделены на три группы лечения: инсулин глулизин в комбинации с ПССП ($n=130$) (ГЛУ+ПССП), монотерапия глулизином (ГЛУ) ($n=127$); прием таблетированных сахароснижающих препаратов (ТССП) ($n=130$). Через 16 недель наибольшее снижение среднего значения HbA_{1c} наблюдалось в двух группах терапии, получавших глулизин ($-2,07\%$ для ГЛУ+ТССП и $-1,25\%$ для ГЛУ) по сравнению с группой ТССП – $0,61\%$. Преимущество групп, получающих глулизин, против группы ТССП состояло в динамике среднего значения уровня HbA_{1c} $-1,46\%$

($p < 0.0001$) и $-0,6\%$ ($p < 0.0001$) соответственно. В группах лечения, получающих инсулин ультракороткого действия, доля пациентов, достигших цели $HbA_{1c} < 7,0\%$ была выше (52% – ГЛУ+ТССП и 23% в группе ГЛУ) по сравнению с группой ТССП – $11,7\%$. Наибольшая суточная доза инсулина к окончанию исследования наблюдалась в группе ГЛУ (38 ЕД) в сравнении с группой ГЛУ+ТССП (22 ЕД). Количество гипогликемических событий на одного пациента в год было выше в группе ГЛУ+ТССП ($11,9$ событие/пациент/год) в сравнении с группой ГЛУ ($8,8$ пац/год) и группой ТССП ($1,7$ событие/пациент/год); также в первой и второй группах лечения наибольшая прибавка массы тела к окончанию периода исследования $+1,9$ кг для ГЛУ+ПСП и $+1,4$ кг для группы ГЛУ, в то время как в группе пациентов, получающих ТССП прибавки массы тела отмечено не было [26].

В рандомизированном клиническом исследовании «APOLLO» сравнивалась эффективность старта терапии базальным инсулином (одна инъекция в сутки) с прандиальными инъекциями лизпро трижды в сутки у пациентов с СД-2, некомпенсированных на фоне ТССП ($HbA_{1c} > 8.5\%$, стаж СД-2 > 8 лет). Пациенты были разделены на группу, получающую гларгин один раз в сутки в комбинации с ТССП ($n=205$) и группу инсулина лизпро трижды в сутки в комбинации с ТССП ($n=210$). Через 44 недели исследования среднее снижение уровня HbA_{1c} было $-1,7\%$ в группе гларгина и $-1,9\%$ в группе лизпро; кроме того, наибольшее снижение уровня ночной гликемии ($-3,3$ ммоль/л против $-2,6$ ммоль/л, $p=0,0041$) и гликемии натощак ($4,3$ ммоль/л против $1,8$ ммоль/л, $p < 0,0001$) наблюдалась в группе гларгина по сравнению с группой лизпро, в то время как лучший контроль постпрандиальной гликемии в течение дня был в группе лизпро ($p < 0,0001$). Также в группе лизпро большее количество пациентов достигло целевого уровня HbA_{1c} ($< 7,0\%$) по сравнению с группой гларгина. Гипогликемических событий было меньше в группе гларгин по сравнению со второй группой терапии $5,2$ [95%; ДИ $1,9-8,9$] против 24 [95%, ДИ $21-28$] эпизод/человек/год ($p < 0,0001$), количество ночных и тяжелых гипогликемий не различалось между группами. Наибольшая прибавка веса отмечалась в группе терапии лизпро по сравнению с первой группой $3,54$ кг против $3,01$ кг соответственно [27].

В рандомизированное клиническое исследование J. Edward было включено 423 пациента с СД-2, которые были разделены на три группы. Первая группа – прандиальный инсулин (ПИ) лизпро трижды в день в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (ПИ+ПСМ, n=139), вторая группа прандиальный инсулин лизпро трижды в день в комбинации с базальным инсулином НПХ на ночь (ПИ+НПХ, n=149), третья группа базальный инсулин Хумулин НПХ на ночь в сочетании с препаратами сульфонилмочевины (НПХ+СМ, n=135). В это исследование были включены пациенты, которым не удавалось достичь компенсации углеводного обмена на фоне приема ТССП, средний уровень HbA_{1c} у них составил 10 %, средняя продолжительность заболевания 9 лет, а среднее значение ИМТ - 29,2 кг/м². По окончании исследования наибольшее снижение среднего уровня HbA_{1c} наблюдалось в группе терапии ПИ+СМ -1,6% по сравнению с группами терапии НПХ+СМ (-1,2%) и НПХ+ПИ (1,4%) (p<0,001 для всех трех групп). В группе терапии ПИ+СМ (9,5 ммоль/л) и ПИ+НПХ (9 ммоль/л) наблюдалось наибольшие средние значения гликемии натощак по сравнению с группой НПХ+СМ (8 ммоль/л) (p<0,001); уровень же постпрандиальной гликемии достоверно был ниже в группах терапии, получающих инсулин лизпро. Между группами статистически значимой разницы по частоте эпизодов гипогликемий отмечено не было (ПИ+СМ 0,99 событие/30 дней против НПХ+ПИ 0,87 событие/30 дней против НПХ+СМ 1,16 событие/30 дней), в то время как в группе ПИ+СМ частота ночных гипогликемий была статистически значительно ниже по сравнению с двумя другими группами терапии (p=0,004). Наибольшая прибавка массы тела была в группе терапии ПИ+НПХ 1.54 кг по сравнению с группами ПИ+СМ 1.21 кг и НПХ+СМ 0.57 кг (p<0,01) [28].

Ряд других исследований оценивали эффективность достижения гликемического контроля при старте инсулинотерапии со стандартных смесей инсулина и множественных прандиальных инъекций. В исследовании Nigao было включено 160 пациентов, которые были разделены на две группы: первая получала прандиальные инъекции инсулина аспарт трижды в день (n=80), вторая - двухфазный инсулин «аспарт - 70/30» дважды в день (n=80). В исследовании

приняли участие пациенты, с продолжительностью СД-2 12 лет и 9 лет для первой и второй групп соответственно; среднее значение ИМТ составляло 23,7 кг/м² против 23,7 кг/м²; средний уровень HbA_{1c} исходно составил 10,7% для первой группы и 10,5% для второй группы. Через шесть месяцев в обеих группах было отмечено снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 2,5% (7,8% для первой группы и 7,6% для второй); доля пациентов, достигших целей HbA_{1c} <7,0% (33% против 32%, p=0,66) и HbA_{1c} <6,5% (16% против 18% p=0,93) также не отличалась. Увеличение ИМТ через шесть месяцев исследования наблюдалось в группе терапии готовой смесью инсулина «аспарт - 70/30» +1,47 кг/м² по сравнению с группой прандиальных инъекций инсулина аспарт трижды в день +0,69 кг/м² (p=0,013), в то время как исходное среднее значение ИМТ пациентов не различалось. Клинически значимых эпизодов гипогликемий на протяжении 24 недельного наблюдения в обеих группах отмечено не было [29].

В исследовании Yamashiro сравнивался старт инсулинотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне приема ПССП стандартной смесью «лизпро – 50/50» (n=15) против прандиальных инъекций инсулина лизпро трижды в день в комбинации с препаратами сульфонилмочевины («лизпро-3+ПСМ») (n=16). Пациенты в двух группах терапии на этапе включения в исследования не различались по возрасту, продолжительности заболевания (первая группа 12,6 лет; вторая группа 10 лет), ИМТ 23,7 кг/м² и 22,9 кг/м² между группами соответственно; исходный средний уровень HbA_{1c} в первой группе составил 10,2 % во второй группе 9,2%. Через 24 недели терапии HbA_{1c} значительно снизился в обеих группах: 6,8% в «лизпро -50/50» и 6,8% в группе «лизпро-3+ПСМ» (p<0,00001). К концу исследования уровня HbA_{1c}<7,0% в группе «лизпро-50/50» достигло 57% пациентов, в группе «лизпро-3+ПСМ» - 69%. Наибольшая суточная доза инсулина отмечалась в группе «лизпро-50/50» 0,33 ЕД/кг по сравнению с группой «лизпро-3+ПСМ» 0,25 ЕД/кг (p=0,051). За период наблюдения эпизодов тяжелых гипогликемий не возникало, тем не менее большее количество легких гипогликемий было зарегистрировано в группе «лизпро-3+ПСМ» 4,48

эпизод/человек/год чем в группе «лизпро-50/50» 0,6 эпизод/человек/год ($p=0,03$) [30].

Исследование «4-T Study» изучало эффективность и безопасность добавления стандартной смеси «аспарт -70/30», прандиального инсулина аспарт трижды в день, базального инсулина детемир 1 или 2 раза в сутки для лечения пациентов с СД-2, имеющих недостаточный гликемический контроль на фоне приема ТССП (метформин, ПСМ). В исследование было включено 708 пациентов, продолжительность исследования составила 3 года. По окончании периода исследования уровень HbA_{1c} не различался между группами лечения ($p=0,28$). Целевого уровня $HbA_{1c} < 6.5\%$ достигло большее количество пациентов группы, получающей прандиальный инсулин (44.7%, $p=0,006$) и базальный инсулин (43.2%, $p=0,03$), по сравнению с группой «аспарт-70/30» (31,9%). В группе инсулина ультракороткого действия аспарт к окончанию периода исследования наблюдалась более высокая частота развития гипогликемических событий (5,7 - 95%ДИ: 3,5-7,7, $p<0,001$) и большая прибавка массы тела 6,4кг ($p<0,001$) по сравнению с группой базального инсулина и готовой смеси «аспарт -70/30» [31; 32].

Таким образом, на основании результатов клинических исследований, представленных выше, можно заключить, что старт инсулинотерапии с режима многократных инъекций инсулина ультракороткого действия имеет преимущества перед стартом терапией базальным инсулином и не уступает режиму готовых смесей инсулина в плане достижения гликемических целей. Однако такая схема лечения чаще ассоциирована с большей прибавкой массы тела и более высокой частотой гипогликемий.

Результаты большинства клинических исследований демонстрируют значительную прибавку массы тела у пациентов с СД-2 после старта инсулинотерапии. Это в свою очередь является сдерживающим фактором для своевременной инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с выраженным ожирением. Однако, результаты ретроспективных работ представленных ниже свидетельствуют о менее выраженной динамике массы тела

на фоне инициации инсулинотерапии у лиц с выраженным ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом.

По результатам исследования S.K. Paul и соавт., пациенты с СД-2 и ожирением через 24 месяца после старта инсулинотерапии имели значительно меньшую прибавку веса, чем пациенты с исходно нормальным и избыточным весом, при достижении клинически схожих гликемических целей. В это ретроспективное исследование включено 155917 пациентов (основная когорта), которые в течение предшествовавших шести месяцев получали инсулинотерапию, 151 220 пациентов в течение 12 месяцев, получающих инсулинотерапию и 144 857 пациентов, находящихся на инсулинотерапии в течение 24 месяцев. На этапе инициации инсулинотерапии пациенты получали один из трех режимов терапии: базальный инсулин; готовую смесь инсулина; прандиальный инсулин перед основными приемами пищи; при необходимости к терапии добавлялся метформин или препараты сульфонилмочевины. Согласно значениям ИМТ участников исследования разделили на 5 групп: нормальный вес – ИМТ < 25 кг/м²; ИМТ ≥ 25 кг/м² и < 30 кг/м² – избыточный вес; 1 степень ожирения - ИМТ ≥ 30 кг/м² и < 35 кг/м²; 2 степень ожирения - ИМТ ≥ 35 кг/м² и < 40 кг/м²; 3 степень - ИМТ ≥ 40 кг/м². Через 6, 12, 24 месяцев инсулинотерапии скорректированная средняя прибавка веса у лиц с нормальным весом варьировала от 2 до 4 кг, в группе пациентов с 1 и 2 степенью ожирения - 0,1 и 0,9 кг, а в группе лиц с морбидным ожирением отмечалось снижение массы тела - 0,7 кг, 1,1 кг, 2,2 кг через 6, 12, 24 месяцев соответственно. Прибавка массы тела ≥ 5 кг происходила значительно реже в группе лиц с ожирением (16% и 19% пациентов) по сравнению с группой лиц с нормальным весом (28% и 37%) через 12 и 24 месяцев инсулинотерапии. Среднее снижение уровня HbA_{1c} в течение периода терапии (6-24 месяца) было наибольшим в группе лиц с нормальным весом около 1,2%, в группах избыточного веса и ожирения I и II ст были подобными (1,3%; 1,1%; 1,1%; соответственно), наименьшее снижение среднего уровня HbA_{1c} отмечалось в группе морбидного ожирения (1%). Авторы исследования показали, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% у пациентов с нормальным весом ассоциировано с прибавкой массы тела на 0,92 кг

(через 12 месяцев) и 1,24 кг (через 24 месяца), у пациентов с ожирением I и II – на 0,13-0,46 кг, в то время как в группе морбидного ожирения снижение уровня HbA_{1c} на 1% не было ассоциировано с прибавкой массы тела [33].

Другое ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании, включало в себя 3783 пациента с СД-2, оценивало изменение уровня HbA_{1c}, веса и ИМТ в течение 24 месяцев инсулинотерапии, также продемонстрировало меньшую прибавку в весе у пациентов с морбидным ожирением по сравнению с категорией лиц с нормальным весом и ожирением I и II степеней (+1,59 кг против +5,07кг; +3,45 кг; +2,93 кг соответственно) через 12 месяцев от старта инсулинотерапии. При этом наибольшая прибавка веса регистрировалась в первые 6 месяцев от начала инсулинотерапии [34].

1.3 ВАРИАНТЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

По мере прогрессирования дисфункции β-клеток поджелудочной железы у большей части пациентов с СД-2 развивается стойкая постпрандиальная гипергликемия, которая требует назначения секретагогов, а в дальнейшем инсулина короткого действия. В этой ситуации возможны три варианта интенсификации инсулинотерапии: режим базал-плюс (добавление одной инъекции инсулина ультракороткого действия на прием пищи, содержащей максимальное количество углеводов, в сочетании с базальным инсулином); добавление двух, трех и более инъекций инсулина ультракороткого действия к базальному инсулину (базисно-болюсная схема) или переход на стандартные смеси инсулина в двух и трехкратном использовании перед основными приемами пищи [35-36].

1.3.1 БАЗАЛ-ПЛЮС ПРОТИВ БАЗИСНО-БОЛЮСНОЙ СХЕМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности режима базал-плюс и базисно-болюсной схемы инсулинотерапии (ББИТ) у пациентов с СД-2 показали схожее влияние на уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA_{1c} [37; 38]. В исследовании Davidson изменение уровня HbA_{1c} через 24 недели наблюдения в группе базал-плюс не уступало группе пациентов, получающих интенсифицированную инсулинотерапию (-0,44% и -0,43% соответственно). По данным Rodbard и соавт. также было отмечено статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} как в группе базал-плюс -0,98%, так и в группе базисно-болюсной инсулинотерапии -1,1% к окончанию периода исследования. По данным ряда клинических исследований обращает на себя внимание тот факт, что доля пациентов, достигающих $HbA_{1c} < 7\%$ в группах базал-плюс в течение первых 6 месяцев терапии значимо меньше, чем в группе ББИТ [37-39]. Однако по результатам исследования «FullStep» спустя 32 недели лечения доля пациентов, достигающих уровня $HbA_{1c} < 7\%$ между группами лечения существенно не различалась [38]. Таким образом, более медленная интенсификация инсулинотерапии при выборе режима базал-плюс требует большего времени для достижения удовлетворительных показателей гликемии по сравнению с режимом базисно-болюсной инсулинотерапии.

При оценке безопасности проводимой терапии часть исследований продемонстрировала меньшую частоту гипогликемических состояний (в том числе тяжелых гипогликемий) в группе базал-плюс [37-39]. По данным Umpierre и соав. у 5% пациентов, входящих в группу базал-плюс регистрировались эпизоды гипогликемий, против 16% в группе ББИТ. В исследовании Rassah D и соав. разницы в частоте гипогликемий между группами лечения выявлено не было. При оценке динамики массы тела на фоне этих режимов инсулинотерапии в группе базал-плюс регистрировалась меньшая прибавка веса [39; 41]. Так в исследовании OSIRIS наибольшая прибавка веса наблюдала в группе ББИТ +2 кг по сравнению с группой базал-плюс +1,3 кг; в исследовании «FullStep» разница между средней массой тела исходно и по окончании периода наблюдения в группе ББИТ составила 3,7 кг в группе базал-плюс 0,4 кг. А по результатам исследования Davidson

динамики веса между группами вовсе выявлено не было: +3,8 кг и +3,9 кг базал-плюс и ББИТ соответственно. Столь противоречивые результаты, пожалуй, можно объяснить особенностями дизайна исследований, разными выборками и схемами лечения до назначения инсулина. Дополнительным преимуществом схемы базал-плюс при сходной эффективности является меньшее число инъекций инсулина по сравнению с режимом интенсифицированной инсулинотерапии.

1.3.2 СХЕМА БАЗАЛ-ПЛЮС ПРОТИВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ГОТОВЫМИ СМЕСЯМИ ИНСУЛИНА

По результатам клинических исследований, целью которых являлась сравнительная оценка эффективности режима базал-плюс по сравнению с терапией стандартными смесями инсулина у пациентов с СД-2, было показано, что схема базал-плюс не уступает в плане снижения HbA_{1c} и уровня глюкозы крови в течение дня у стационарных пациентов [41; 42-44]. В исследовании Riddle снижение уровня HbA_{1c} в группе базал-плюс составило -2,1%, в группе «аспрат 70/30» - 1,8%; в исследовании Jin и соавт. были получены аналогичные результаты: в группе базал-плюс снижение HbA_{1c} составило - 0,9% в группе –«аспарт 70/30» -1,0%. Кроме того, число пациентов, достигающих уровня гликированного гемоглобина менее 7% между группами было сопоставимым, динамика массы тела и частота гипогликемий между группами не различались [41-44].

Таким образом, по литературным данным использование режима базал-плюс в качестве варианта интенсификации инсулинотерапии, имеет аналогичную эффективность таковой терапии стандартными смесями инсулина в плане гликемического контроля с сопоставимой безопасностью и как правило одинаковым числом инъекций.

Рассмотренные выше клинические исследования, посвященные сравнительной оценке различных режимов инсулинотерапии на этапе старта и интенсификации лечения у пациентов с СД-2 безусловно демонстрируют в большей или меньшей степени свою эффективность. Однако, стоит обратить

внимание на тот факт, что большая часть пациентов с СД-2, принимающих участие в данных исследованиях, **имела избыточный вес и/или ожирение I ст (ИМТ 27-32 кг/м²)**. Как уже было сказано ранее, распространенность морбидного ожирения в популяции пациентов с СД-2 в 2 раза выше (16%), чем в общей. Таким образом с учетом особенностей фармакокинетических и фармакодинамических свойств инсулина у пациентов с выраженным ожирением, результаты представленных ранее клинических исследований по эффективности **применения различных схем инсулинотерапии вряд ли могут быть экстраполированы на данную популяцию.**

1.4 ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Основными факторами, которые могут влиять на абсорбцию инсулина после подкожного введения являются: физико-химические свойства препарата, его доза, концентрация и объем введенный подкожно, место и глубина инъекции, температура в месте введения, локальное влияние на участок введения (массаж), а также подкожный кровоток жировой ткани [45]. Увеличение дозы инсулина обычно приводит к увеличению площади под фармакологической кривой, увеличению продолжительности действия аналогов инсулина пролонгированного и ультракороткого действия [46-49]. Plank J и соавт. в своем исследовании показали, что продолжительность действия детемира увеличивается пропорционально дозе и составляет 5.7, 12.1, 19.9, 22.7 и 23.2 часов для доз инсулина 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 и 1.6 ЕД/кг соответственно. Место инъекции инсулина также может влиять на фармакокинетические и фармакодинамические эффекты препарата. Так более глубокая подкожная инъекция инсулина может привести к более быстрой диффузии и абсорбции препарата [46; 50]. Большой объем подкожного жира может приводить к замедлению абсорбции инсулина и изменению профиля его действия [51]. Пациенты с СД-2 и ожирением могут

нуждаться в больших дозах инсулина, что, в свою очередь, может потребовать деления суммарной дозы на две инъекции с целью ускорения действия инсулина. Braak и соавторы по результатам своего исследования сообщили, что T_{max} и C_{max} варьируют не только между исследуемыми инсулинами лизпро и регулар, но и между местами инъекция одного и того же препарата.

Исследование М. Gargon-Auger оценивало кинетику инсулина ультракороткого действия у пациентов с СД-2 и ожирением. Авторы предположили, что не только объем вводимого инсулина, но и подкожный кровоток в жировой ткани могут влиять на его абсорбцию. Таким образом, у пациентов с ожирением суточная доза инсулина больше (на кг веса), а подкожный кровоток в жировой ткани меньше, что обуславливает изменение кинетики препарата. В одно из исследований вошли две группы пациентов: группа здорового контроля ($n=6$) и группа лиц с СД-2 и ожирением ($ИМТ\ 38,7\pm7\text{ кг/м}^2$) ($n=7$). После подкожной инъекции 10 ЕД инсулина в контрольной группе и 10, 30, 50 ЕД в группе исследования проводился эугликемический клэмп. По завершении исследования были получены следующие результаты: подкожный кровоток в жировой ткани в исследуемой группе был на 64% ниже, чем в контрольной; после инъекции небольшой дозы инсулина лизпро (10 ЕД) его абсорбция в исследуемой группе была сопоставима с группой контроля (C_{max} , T_{max} , AUC были сопоставимы), однако отмечалось замедление сахароснижающего эффекта (соотношение C_{max}/D было на 41% ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0.001$)). При подкожном введении 30 и 50 ЕД лизпро отмечено снижение константы абсорбции на 60% ($p=0,035$), увеличение T_{max} на 33 и 74 мин ($p=0,118$ и $p<0,001$ соответственно), в то время как соотношение C_{max}/D , клиренс, объем распределения и период полувыведения не изменялись при увеличении дозы. Также авторами была выявлена положительная корреляционная связь между дозой инсулина лизпро и T_{max} ($r=0.51$, $p=0.0004$), C_{max} ($r=0.90$, $p=0.0001$), и AUC ($r=0.94$, $p=0.0001$) [45]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу четкого дозозависимого эффекта аналогов инсулина ультракороткого действия: при повышении дозы инсулина происходит снижение и замедлении абсорбции и

активности инсулина у пациентов с СД-2 и ожирением. Результаты этого исследования имеют большое значение в реальной клинической практике, так как изменение фармакокинетических эффектов аналогов инсулина ультракороткого действия в группе лиц с СД-2 и ожирением может затруднить постпрандиальный метаболический контроль.

Фармакодинамические свойства длительнодействующих аналогов инсулина – детемир и гларгин широко изучены у пациентов с СД-1 типа и в меньшей степени у лиц с СД-2.

Целью исследования F. Porcellati и соавт. было изучение влияния ожирения на фармакодинамику базальных инсулинов у пациентов с СД-2, на основании оценки скорости инфузионного введения глюкозы (GIR) и скорости продукции эндогенной глюкозы (EGP) в ходе эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. Авторами была обнаружена обратная корреляционная связь между ИМТ и GIR в группе детемира ($r=20.7$, $p=0.006$), в группах базального инсулина гларгин и НПХ также выявлена обратная корреляционная связь, однако оказалась статистически незначимой. Также в группе инсулина детемир была выявлена прямая корреляционная связь между ИМТ и EGP ($r=0.62$, $p=0.006$). Было показано, что в группе детемира показатель GIR ниже и остаточная EGP выше у подгруппы пациентов с ИМТ >29 кг/м² по сравнению с лицами с ИМТ <29 кг/м² ($p=0,03$ и $p=0,001$ соответственно). Таким образом, по мере увеличения ИМТ эффекты детемира снижаются по сравнению с базальными инсулинами НПХ и гларгином [52].

Степень ожирения является важным фактором, который определяет кинетику инсулина при подкожном введении [45; 53]. Таким образом, **результаты, полученные в клинических исследованиях с категорией лиц с СД-2 и избыточным весом и/или ожирением I ст не могут быть применимы для категории пациентов с СД-2 и МО.** Эти индивидуальные свойства могут иметь большое значение для выбора инсулина, дозы инсулина и время введения. МО часто ассоциировано с тяжелой инсулинорезистентностью, поэтому требуется

введение больших доз базального инсулина для подавления выработки эндогенной глюкозы и достижения целевого уровня гликемии натощак [46].

Взаимосвязь дозозависимого эффекта и метаболического действия аналогов инсулина пролонгированного действия была описана для детемира 1,4 ЕД/кг и гларгина 2,0 ЕД/кг у пациентов с ожирением I-II ст [54; 55].

В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании Biltz и соавт. исследовали различия фармакодинамических свойств длительнодействующих аналогов инсулина – гларгин и детемир у пациентов с СД-2 и МО. Относительно высокие (0,8 ЕД/кг) и очень высокие дозы инсулина (1,6 ЕД/кг) применялись в качестве единичной подкожной инъекции у включенных в исследование пациентов; последующие фармакодинамические эффекты инсулина оценивались при помощи эугликемического клэмп в течение 30 часов после инъекции. В исследование было включено 12 пациентов, исходные характеристики участников: возраст 57 лет [39; 62], продолжительность заболевания 7,5 лет [1; 38], ИМТ 42,5 кг/м² [37; 52], HbA_{1c} 7,6 [5,6; 9,1], СДИ исходно 0,33 ЕД кг [0; 0,6]. По результатам исследования было выявлено, что при подкожном введении высоких доз инсулина наблюдалось увеличение общей площади под кривой GIR 0-30, площади под кривой GIR 0-24, площади под кривой GIR 24-30, максимальной скорости инфузионного введения глюкозы (GIR max) и времени до GIR max как в группе гларгина, так и в группе детемира, без существенных различий между группами. В течение последних 6 часов клэмп площадь под кривой GIR 24-30 была значительно выше в группе гларгин ($p=0,043$), что свидетельствует о более позднем сахароснижающем эффекте. Таким образом дозозависимый эффект может быть продемонстрирован для аналогов инсулина пролонгированного действия при введении очень высоких доз инсулина у пациентов с СД-2 и МО; гларгин по сравнению с детемиром имеет более поздний сахароснижающий эффект (через 24-30 часов после инъекции).

После подкожного введения высоких доз инсулина уровень глюкозы плазмы крови оставался стабильно неизменным при целевой концентрации в течение всего 30-часового периода клэмп. При введении более низких доз инсулина глюкоза

плазмы немного увеличивалась после 16 часового периода клэмпа и возвращалась к целевой концентрации к окончанию периода исследования. Это временное увеличение глюкозы плазмы можно объяснить ослаблением действия инсулина в это время, а последующее снижение – возобновлением эндогенной продукции инсулина и продолжающимся голоданием. Кривые скорости инфузионного введения глюкозы демонстрируют плоский, но отчетливый пик действия как детемира, так и гларгина на протяжении всего исследования; эффект снижения глюкозы был достаточно устойчивым в течение минимум 24 часов с более высокими дозами обоих инсулинов. Основным фармакодинамическим отличием гларгина является более выраженное сахароснижающее действие в течение последних шести часов клэмпа. Выраженный поздний гипогликемический эффект гларгина по сравнению с детемиром поддерживается более медленным снижением его концентрации в плазме крови, которые были еще выше более 50% от максимальных уровней в конце исследования [56]. Таким образом, эта работа демонстрирует, что назначение детемира и гларгина один раз в день с титрацией до очень высоких доз у пациентов с СД-2 и МО может обеспечивать дополнительный сахароснижающий эффект.

1.5 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ИНСУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

С ростом распространенности СД-2 и ожирения в клинической практике в течение последних лет появляется все больше пациентов, нуждающихся в высоких дозах инсулина с целью поддержания адекватного гликемического контроля. Ожирение является самой распространенной причиной инсулинорезистентности. Пациенты с выраженной инсулинорезистентностью порой нуждаются в введении инсулина >2 ЕД/кг/сут, таким образом части пациентов может потребоваться введение однократной дозы инсулина более 100 ЕД и/или суммарной суточной дозы инсулина более 200 ЕД [59].

По данным Rodbard HW и соавторов около 35% пациентов с СД-2 нуждаются в введении более 60 ЕД базального инсулина [58]. В ситуации, когда необходимая доза инсулина для поддержания адекватного гликемического контроля превышает 100 ЕД (максимально возможная доза введения инсулина при помощи шприц-ручки 60-80 ЕД, при помощи инсулинового шприца 1 мл -100 ЕД), пациент вынужден вводить препарат выполняя одновременно несколько инъекций в разные места [57]. Это неудобно и достаточно часто приводит к снижению приверженности к терапии. Кроме того, при введении инсулина в большой дозе часть пациентов испытывает дискомфорт и боль в месте инъекции [60; 61]. В данной ситуации разделение большой суммарной дозы на две инъекции приводит к уменьшению подкожного депо препарата и уменьшению болевой симптоматики. Результаты рандомизированного контролируемого исследования, которое оценивало ощущение болезненности подкожных инъекций инсулина в области живота и бедра у пациентов с СД-1 и СД-2, показало, что выполнение подкожной инъекции в большой дозе (1,2 мл и 1,6 мл VS 0,4 мл и 0,8 мл) приводит к появлению болевых ощущений в местах инъекций, с максимальной болезненностью при выполнении инъекций в области наружной поверхности бедра [62]. Образующееся в подкожно-жировой клетчатке большое депо инсулина может замедлять его абсорбцию, что приведет к ухудшению контроля гликемии [63].

Одним из путей решения этой проблемы в клинической практике является использование более концентрированных инсулинов. По результатам исследования Kabul и соавт. при переводе пациентов с выраженной инсулинорезистентностью на терапию концентрированными инсулинами уменьшается количество баллов по визуальной аналоговой шкале боли как при двукратном, так и при трехкратном использовании.

Пациенты с более высокой потребностью в инсулине вынуждены использовать большее количество шприц-ручек/картриджей. В предзаполненных шприц-ручках и картриджах с концентрированными инсулинами содержится большее количество единиц препарата в том же объеме: для гларгина-300 от 450 ЕД до 900 ЕД; для деглудека -200 -600 ЕД, для лизпро-200 -600 ЕД, для регуляра -

500- 1500ЕД. Таким образом, чем большее количество единиц содержится в шприц-ручке, тем реже пациенту требуется ее замена.

Еще одним преимуществом использования высоконцентрированных инсулинов у пациентов с СД-2 и морбидным ожирением является техническая возможность осуществления всего одной инъекции необходимой дозы инсулина. Для инсулинов U-100 максимальной единовременной дозой инсулина, которую можно ввести при помощи шприц-ручки является 60-80 ЕД, в то время как для деглудека U-200 -160 ЕД, а для инсулина регуляр U-500 – 300 ЕД [63; 64].

Таким образом, к возможным преимуществам использования концентрированных инсулинов можно отнести: меньший объем подкожной инъекции; снижение дискомфорта и боли в местах инъекции инсулина; уменьшение числа инъекций; снижение частоты замены шприц-ручек и картриджей; лучшая кинетика больших доз инсулина при подкожном введении; большая приверженность к терапии, в том числе и за счет снижения количества инъекций.

1.5.1 ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ИНСУЛИНОВ

Подкожное введение концентрированного инсулина или подкожное введение большой дозы инсулина приводят к уменьшению площади диффузии и замедлению абсорбции препарата, что способствует сдвигу профиля действия препарата вправо (замедлению и уменьшению пика действия и увеличение продолжительности действия). Чем выше концентрация инсулина, тем медленнее его диффузия в ткани, что приводит к более продолжительному периоду абсорбции и времени действия [65]. Влияние концентрации инсулина на площадь абсорбции в подкожном депо представлено схематично на Рисунке 1.

Представленные в настоящее время в мире высоконцентрированные инсулины можно разделить на три класса: 1) инсулины с базальным профилем действия: гларгин 300-U и деглудек 200-U 2) инсулины, имеющие

преимущественно прандиальный профиль действия – лизпро 200-U; 3) препараты, обладающие как базальным, так прандиальным профилем действия –инсулин регуляр U-500 [67-68].

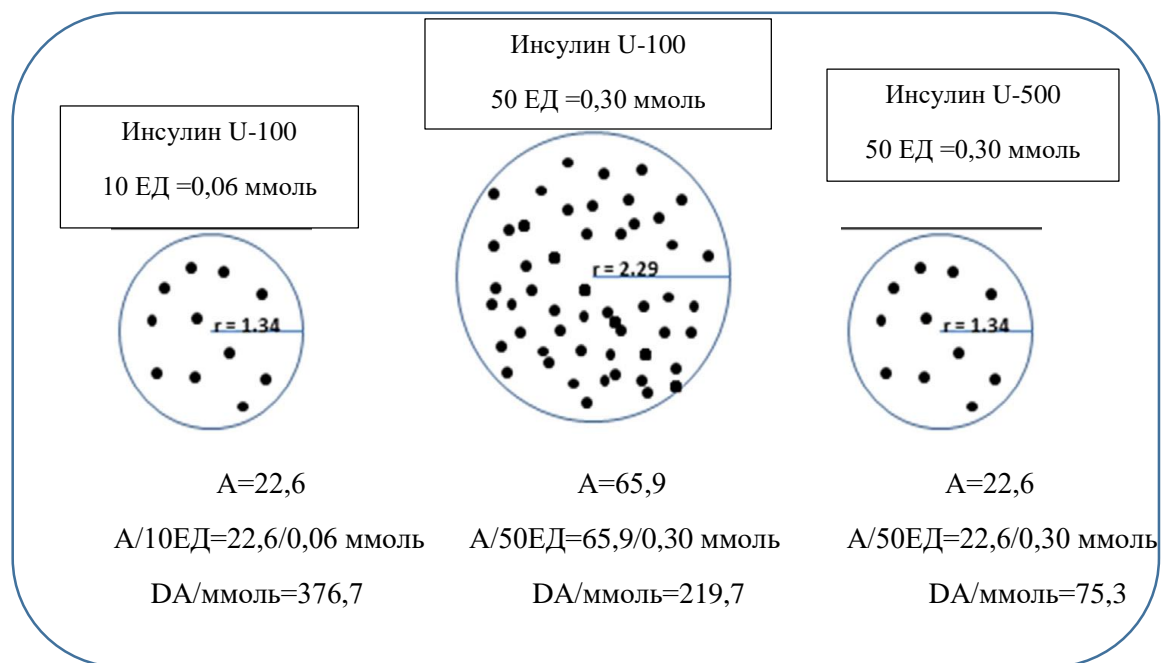


Рисунок 1 - Изменение концентрации инсулина приводит к изменению площади поверхности/абсорбции. Каждая сфера 1 ЕД инсулина; r - радиус; A -площадь поверхности ($4\pi r^2$); $DA/\text{ммоль}$ –отношение площади диффузии к ммоль инсулина, который будет абсорбироваться; DA - площадь диффузии; 1 ЕД инсулина = 6 пмоль; Расчет радиуса [объем= $4/3\pi r^3$; 10 ЕД ($1,33(3,14) \times R^3$, $R^3 = 2,389$, $R = 1,34$; 50 ЕД= $R^3 = 11,945$; $R = 2,29$], (адаптировано Nanette C. Schloot)

1.5.2 ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК 200-ЕД

По данным post-hoc анализа клинических исследований инсулин деглудек 200-U/мл является биоэквивалентным инсулину деглудек 100-U/мл [70]. Терапия базальным инсулином деглудек-200-U обеспечивает хороший гликемический контроль, сохраняя достаточно высокий профиль безопасности. По результатам клинического исследования BEGIN LOW VOLUME в группе пациентов с СД-2 и ожирением (ИМТ 32 кг/м²) инсулин деглудек-200-U обеспечивал сопоставимый гликемический контроль по сравнению с инсулином гларгин-100 ЕД (достигнуто снижение уровня HbA1c -1.3% в двух группах), при более низкой частоте гипогликемических состояний 0,18 против 0,28 эпизод/пациент/год для деглудека

и гларгина соответственно [71; 72]. Результаты другого клинического исследования, посвященного сравнению безопасности инсулина деглудек 200-U и инсулина деглудек 100-U в группе пациентов с СД-2, также отразили меньшую частоту развития гипогликемий в группе деглудек 200-U по сравнению с группой деглудек 100-U: 5,17 и 5,66 эпизод/пациент/год соответственно, в том числе за счет снижения частоты ночных гипогликемий, при сопоставимом уровне HbA1c между группами [73]. По этим же данным средняя прибавка массы тела на фоне терапии инсулином деглудек 100-U и 200-U также была сопоставима и составила 2 кг за период наблюдения; при сравнении групп терапии гларгин 100-U и деглудек 200-U – 1,5 кг и 1,9 кг соответственно [71-73].

Инсулин деглудек-200-U доступен в предварительно заполненной шприц-ручке, объем 3 мл (600 ЕД в шприц-ручке). Также, как и деглудек-100U препарат имеет продолжительность действия до 42 ч., однако при подкожной инъекции деглудек-200U объем препарата в подкожном депо в два раза меньше, чем при введении аналогичной дозы препарата с концентрацией 100U. Доза инсулина при помощи шприц-ручки подбирается с шагом 2 ЕД, что позволяет при необходимости одновременно вводить до 160 ЕД инсулина [69; 72].

1.5.3 ИНСУЛИН ГЛАРГИН 300-ЕД

Инсулин гларгин 300-U не является биоэквивалентным инсулину гларгин 100-U [74]. При подкожном введении инсулина гларгин 300-U объем препарата в подкожном депо в три раза меньше, чем при введении аналогичной дозы гларгина 100-U. За счет медленного высвобождения инсулина из концентрированных микропреципитатов с меньшей площадью поверхности происходит более медленная и длительная абсорбция препарата. Результаты исследования Becker R.H. и соавторов, посвященных сравнению фармакодинамических свойств гларгина-100-U и гларгина 300U продемонстрировали, что инсулин гларгин-300-U имеет более низкое отношение C_{max}/C_{min} , после выполнения подкожной инъекции концентрация препарата начинает повышаться через 2 часа с постепенным ростом в течение последующих 12 часов, а затем концентрация

препарата постепенно снижается в течение 36 часов; кроме того продолжительность гипогликемического эффекта инсулина гларгин 300-U выше, чем у гларгина -100-U [74].

Оценка эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин-300-U проводилась в клинических исследованиях EDITION [75-77]. По результатам анализа объединенных данных исследований EDITION 1-3, выполненного Ritzel R. и соавт., было установлено, что за 6 месяцев терапии среднее снижение уровня HbA1c было сопоставимо между группами гларгина 100-U и гларгина 300-U, однако суточная доза инсулина была выше в группе гларгин-300-U на 12%. При этом частота гипогликемий в группе пациентов, получающих терапию гларгином 300-U была ниже чем в группе, получающей терапию гларгином 100-U: 15,2 эпизода на пациента в год против 17,7 эпизодов на пациента в год соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; $p = 0,01$); тяжелые гипогликемии в обеих группах лечения встречались редко (0,1 эпизод на пациента в год в каждой из групп (ОР 0.85, ДИ 95% - 0.52–1.39)). За период 6 месячного наблюдения отмечалась увеличение масса тела, меньшее в группе гларгина-300-U (средняя разница между группами 0.28 кг, ДИ 95% –0.55 –0.01; $p=0.039$).

Инсулин гларгин 300-U в настоящее время доступен в предзаполненных шприц-ручках, объемом 1,5 мл (450 ЕД). Доза инсулина при помощи шприц-ручки подбирается с шагом 1 ЕД, максимально возможная доза для единовременного введения – 80 ЕД [78]. Имеющиеся ограничения по введению максимальной дозы 80 ЕД в одну инъекцию, могут создать сложности для пациентов с выраженной инсулинорезистентностью, которым требуется доза базального инсулина более 80 ЕД в сутки.

1.5.4 ИНСУЛИН ЛИЗПРО 200-ЕД

Результаты рандомизированных исследований продемонстрировали, что инсулин лизпро 200-U является биоэквивалентным инсулину лизпро 100-U и обладает подобным сахароснижающим эффектом [79].

Инсулин лизпро 200-U доступен в предзаполненной шприц-ручке объемом 3 мл (600 ЕД в одной шприц-ручке), шаг дозы в шприц-ручке составляет 1 ЕД, максимально возможная доза введения шприц-ручкой составляет 60 ЕД [65]. Данный прандиальный инсулин может быть рекомендован к использованию у лиц с СД, которым требуется более 20 ЕД на каждый прием пищи, при этом перевод с инсулина лизпро U-100 на инсулин лизпро U-200 производится в соотношении 1:1; при выполнении инъекции препарат поступает в подкожное депо половине объема от стандартной концентрации [72].

По результатам небольшого рандомизированного клинического исследования (n=126), посвященного сравнительной оценке применения инсулина лизпро U-100 и лизпро U-200 у пациентов с СД-2, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, не получено существенной разницы в метаболических параметрах (уровень гликемии натощак, HbA1c, частота гипогликемий, в том числе тяжелых) между группами. Однако интересен тот факт, что по результатам анкетирования участников в ходе исследования, около 79% респондентов предпочли продолжить дальнейшее лечение используя в качестве прандиального инсулина - лизпро 200-U, аргументируя этот выбор меньшими трудностями, возникающими при выполнении инъекции [81].

1.5.5 ИНСУЛИН РЕГУЛЯР 500-ЕД

Человеческий инсулин регуляр 500 ЕД в 1 мл известен с 1950 г и ранее использовался для лечения пациентов с СД, имеющих тяжелейшую резистентность, вследствие формирования антител к животному инсулину, который в то время использовался в лечении пациентов [57].

Инсулин регуляр U-500 не является биоэквивалентным инсулину регуляр U-100. Фаркодинамические и фармакокинетические различия инсулина регуляр U-500 и U-100 изучалась в исследовании de la Peña A, у здоровых добровольцев с ИМТ 30-40 кг/м² в ходе проведения эугликемического клэмпса. По результатам исследования для инсулина регуляр U-500 наибольшая концентрация препарата в

организме (C_{max}) была ниже и достигалась позже чем для инсулина регуляр U-100, однако площадь под фармакологической прямой (AUC) были сопоставимы между группами. Также обращала на себя внимание большая продолжительность действия человеческого инсулина регуляр U-500 по сравнению с инсулином регуляр U-100 [82].

Davidson и соавторы изучали фармакокинетику инсулина регуляр U-500 после подкожного введения 100 ЕД препарата у 9 пациентов с СД-2 и ожирением (ИМТ 37,7 кг/м², СДИ 304, HbA_{1c} 9.9%). Концентрация инсулина, С-пептида, глюкозы плазмы крови оценивались за 10 минут до инъекции, непосредственно перед, и каждые 30-60 минут после инъекции. Концентрация инсулина быстро возрастала через 30 минут и оставалась повышенной 7 часов спустя [89]. Судить о продолжительности действия инсулина регуляр U-500 по результатам этого исследования не предоставляется возможным, так как определение инсулина прекращалось спустя 7 часов. Таким образом, применение инсулина регуляр U-500 имеет более длительное время для достижения максимального эффекта и большую продолжительность действия чем человеческий инсулин регуляр U-100, тем самым он занимает промежуточное место между инсулином короткого действия и инсулином средней продолжительности действия. Среднее время начала действия инсулина регуляр U-500 - 20-30 минут, продолжительность 21 час (от 13 до 24 часов). С учетом того, что регуляр U-500 обладает свойствами одновременно базального и прандиального инсулинов, его можно использовать в виде монотерапии дважды или трижды в день. Что, в свою очередь, ассоциировано с рядом преимуществ в использовании: уменьшение объема подкожно вводимого препарата при выполнении инъекции и уменьшение количества инъекций в сутки (2-3 инъекции в сутки с применением инсулина U-500 против 5-6 инъекций у пациентов, получающих интенсифицированную инсулинотерапию) [72].

Эффективность и безопасность применения инсулина регуляр U-500 изучались в открытом клиническом исследовании – «титрация до цели». В исследование было включено 325 пациента с СД-2, исходные характеристики исследуемой популяции: средний возраст 55,4 лет, средний ИМТ 41,9 кг/м², HbA_{1c}

8,7 %, СДИ 287,5 ЕД/сут. По результатам рандомизации пациенты были разделены на две группы лечения: инсулин регуляр U-500 дважды в сутки (РД) и инсулин регуляр U-500 трижды в сутки (РТ), продолжительность лечения составила 24 недели. По окончании исследования в двух группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} (в группе РТ-1,12 %, в группе РД -1,22 %, $p<0,001$), увеличение суточных доз инсулина (335 ЕД/сут в группе РД против 343 ЕД/сут в группе РТ), однако частота зарегистрированных симптомных и ночных гипогликемий была выше в группе пациентов, получающих инъекции инсулина регуляр U-500 трижды в сутки, по сравнению с группой, получающей препарат дважды в сутки (51,6 против 41,5 эпизод/пациент/год для симптоматических гипогликемий и 14,4 против 11,1 эпизод/пациент/год для ночных гипогликемий); частота тяжелых гипогликемий между группами лечения не различалась. Прибавка массы тела между группами лечения была сопоставима: 5,4 кг для РТ и 4,9 кг для РД ($p=0,34$); снижение HbA_{1c} на 1% по результатам простого линейного регрессионного анализа в этой популяции приводило к увеличению веса на 0,47 кг РТ и 1,31 кг в группе РД [83].

Результаты ретроспективного анализа медицинских электронных карт, выполненного в США Eby EL и соавт, показали, что назначение человеческого инсулина регуляр 500-U в реальной клинической практике сопровождается клинически значимым улучшением гликемического контроля в течение последующего 12 –месячного периода наблюдения с умеренным увеличением частоты гипогликемий. Было проанализировано 431 медицинский амбулаторных карт пациентов с СД-2, средний возраст пациентов составил 56,8 лет, средний ИМТ составил $40,4 \text{ кг/м}^2$, средний уровень HbA_{1c} исходно 9,2%. По окончании периода наблюдения отмечалось снижение уровня HbA_{1c} в средней на 0,68% ($p<0,0001$), увеличилась доля пациентов, достигших целевых значений $HbA_{1c} <8\%$ - 43,6%; $HbA_{1c} <7,5\%$ -27,6%, $HbA_{1c} <7\%$ -14,8% (для всех $p<0,0001$). Отмечалось увеличение частоты гипогликемий на 0,16 событие /пациент/год (исходно 0,23 событие /пациент/год; по окончании периода наблюдения 0,39 событие /пациент/год) ($p<0,0001$) [85]. Снижение уровня HbA_{1c} по результатам этого

ретроспективного анализа является клинически значимым, однако существенно ниже по сравнению с ранее опубликованными данными (1,0-3,5%) [57; 59; 87] и результатами одного из клинических исследований (1,0-1,7%) [86].

Согласно рекомендациям FDA, показанием к назначению инсулина регуляр U-500 является наличие выраженной инсулинорезистентности у взрослых и детей (более 200 ЕД/сут) с целью улучшения гликемического контроля. При переводе на терапию человеческим инсулином регуляр U-500, суточная доза инсулина, которую пациент получал ранее, должна быть исходно снижена на 10-20%, если уровень HbA_{1c} менее 8%. В дальнейшем рекомендуется воспользоваться одним из предложенных алгоритмов лечения: при использовании режима двух инъекций в день – 60% от СДИ вводится перед завтраком и 40% от СДИ - перед ужином; при использовании режима трех инъекций в день суточную дозу инсулина следует разделить следующим образом 40% перед завтраком и 30% от перед обедом и ужином.

Инсулин регуляр U-500 – 1 мл доступен во флаконах 20 мл (содержит 10000 ЕД инсулина), при помощи специальных инсулиновых шприцов возможно введение 250 ЕД инсулина единовременно; также препарат доступен в шприц-ручках (15 000 ЕД), шаг дозы в шприц-ручке составляет 5 ЕД, максимально возможное введение дозы инсулина при помощи шприц-ручки -300 ЕД. При подкожном введении этого инсулина в подкожное депо поступает пятая часть объема от аналогичной дозы инсулина регуляр U-100 [67; 72].

1.6 РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ, ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Расстройства пищевого поведения – это нарушения, характеризующееся стойкими нарушениями питания или нарушениями поведения, связанными с едой, которые приводят к изменению потребления пищи, что значительно ухудшает физическое здоровье или психосоциальное функционирование [90]. По данным

Ricardo V. Garcia-Mayor нарушения пищевого поведения встречаются у 40% пациентов с СД-2. При этом преобладающими клиническими формами являются: синдром пищевых эксцессов (синдром компульсивной еды), переедание, связанное с другими психологическими расстройствами, синдром ночной еды [91].

Синдром компульсивной еды - это потребление объективно большого количества пищи в течение определенного периода времени, сопровождающиеся ощущение потери контроля и чувством вины [90; 92]. Синдром ночной еды характеризуется потреблением чрезмерного количества пищи (25% от общего дневного потребления пищи) после ужина и/или наличием как минимум трех ночных пробуждений, сопровождающихся приемом пищи [93, 94]. Распространенность различных форм расстройства пищевого поведения (РПП) у пациентов с СД-2 по данным различных авторов варьирует. В исследовании Маннисси и соавторов в группе пациентов с СД-2 и ожирением распространенность синдрома компульсивной еды составила менее 5% [95]. По данным Allison и соавторов из 845 пациентов с СД-2 в возрасте 45-75 лет и ИМТ >25 кг/м² синдром ночной еды встречался у 3,8% пациентов, синдром компульсивной еды у 1,4% [96]. В другом рандомизированном клиническом исследовании, в которое вошло 320 пациентов с СД-2, синдром компульсивной еды диагностирован у 12,2% обследуемых и являлся самой частой формой нарушения пищевого поведения [97]. В испанском исследовании случай-контроль распространенность синдрома компульсивной еды и синдрома ночной еды оказалась значительно более высокой по сравнению с контрольной группой пациентов без нарушений углеводного обмена и составила 3,1% и 3,9% соответственно [98]. Таким образом по результатам клинических исследований общая распространенность различных форм РПП у лиц с СД-2 составляет: 5-25% для синдрома компульсивной еды, около 20% для субклинической формы синдрома компульсивной еды и 3,9% -синдром ночной еды [91].

Результаты клинических исследований, посвященных оценке влияния РПП на гликемический контроль у пациентов с СД-2 противоречивы. Так результаты одних клинических исследований свидетельствуют об отсутствии влияния РПП на

метаболический контроль у лиц с СД-2 [99-101; 103-105]. Авторы других работ указывают на худший метаболический контроль в группах пациентов с РПП и СД-2 [97; 98; 102]. Результаты работ Morse и соавторов показали, что РПП (синдром ночной еды) коррелирует с худшим гликемическим контролем в группе пациентов с СД-2. Так пациенты с СД-2 и синдромом ночной еды в целом проявляют худшую приверженность диете, физическим нагрузкам, самоконтролю гликемии и имеют более высокий уровень депрессии по сравнению с участниками без синдрома ночной еды. Кроме того, пациенты данной группы имели более высокий ИМТ, больший процент пациентов с уровнем $HbA_{1c} > 7\%$, частота осложнений СД-2 в данной группе также была выше. В клиническом исследовании M. Hood, авторы делают выводы, что синдромом ночной еды в группе пациентов с СД-2 приводит как к более высокому уровню HbA_{1c} , так и к нарушениям сна, снижению настроению и способствует увеличению частоты пропуска завтрака [105].

Таким образом, при работе с пациентами с СД-2 и ожирением не следует забывать, что одной из причин отсутствия достижения индивидуальных гликемических целей могут являться различные формы нарушений пищевого поведения. Различные типы НПП имеют общий обсессивный компонент, который доминирует в повседневной жизни пациентов и способствует поддержанию плохого метаболического контроля. В работе Kernady и соавт., посвященной оценке эффективности амбулаторной когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в лечении компульсивных расстройств у пациентов с СД-2, было показано, что проведение КПТ по сравнению с неспециализированным лечением приводит к более низкой частоте рецидивов переедания в долгосрочной перспективе, приводя к улучшению гликемического контроля [91; 106]. По результатам метаанализа клинических исследований (Uchendu. С и соавт.), в котором проводилась оценка влияния КПТ на гликемический контроль у пациентов с СД-2, наблюдалось значительное снижение уровня HbA_{1c} в группах КПТ по сравнению с контрольными группами, как в краткосрочной так и в среднесрочной перспективе. Улучшенный гликемический контроль может быть связан с влиянием КПТ не только на коррекцию компульсивных расстройств, но и на негативные мысли,

взгляды и убеждения в отношении сахарного диабета [107]. Из-за небольшого количества клинических исследований, оценивающих отдаленные результаты КПП на гликемический контроль у пациентов с СД-2, судить о долгосрочной перспективе эффектов когнитивно-поведенческой терапии на метаболический контроль в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа не предоставляется возможным и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, ведение пациентов с СД-2 и РПП в рутинной клинической практике должно включать в себя следующие компоненты: психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия), гликемический контроль, консультирование по вопросам питания и терапевтическое обучение.

1.7 ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В КАЧЕСТВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Основными патогенетическими механизмами развития гипергликемии у пациентов с СД-2 являются: инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани, секреторная дисфункция β -клеток поджелудочной железы, сниженный инкретиновый эффект, гиперглюкагонемия, повышенная реабсорбция глюкозы почками [108]. Для пациентов, получающих инсулинотерапию, основной опцией, позволяющей достичь целевых значений показателей гликемического контроля, является увеличение суточной дозы инсулина. Однако потенциальные нежелательные эффекты ИТ (прибавка массы тела, увеличение частоты гипогликемий, задержка жидкости) могут ограничивать долгосрочную возможность осуществления и приемлемость увеличения суточных доз инсулина со временем, особенно у пациентов с ожирением [109; 110]. Таким образом, актуальным остается вопрос поиска альтернативных вариантов интенсификации терапии у пациентов с СД 2 и ожирением, которые смогли бы минимизировать риски нежелательных эффектов ИТ при невозможности отказа от нее.

Почки фильтруют и реабсорбируют около 180 г глюкозы в сутки [111], при этом у пациентов с СД-2 почечная реабсорбция глюкозы увеличивается [108; 112].

Основную роль в почечной реабсорбции глюкозы выполняет натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (НГЛТ-2). НГЛТ-2 является высокоафинным мощным транспортером, который располагается в S1 сегменте проксимального извитого канальца нефрона и опосредует большую часть (90%) реабсорбции почечной глюкозы из первичного клубочкового фильтрата; натрий-глюкозный котранспортер 1 типа (НГЛТ-1) локализуется в S3 сегменте проксимального почечного канальца и отвечает за реабсорбцию 10% глюкозы [113].

Препараты класса ингибиторов НГЛТ-2 снижают почечную реабсорбцию глюкозы, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой и уменьшают выраженности гипергликемии у пациентов с СД 2. Препараты данного класса осуществляют свои эффекты вне зависимости от секреции или действия инсулина, что также может обеспечить дополнительный контроль гликемии пациентам, получающим инсулинотерапию. Энергодефицит и осмотический диурез вторичны к увеличению мочеиспускания и натрийурезу могут противодействовать инсулин-опосредованной прибавке массы тела и задержке жидкости [114].

Оценка эффективности препаратов класса иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 в достижении оптимального гликемического контроля (HbA1c, ГПН) и других метаболических показателей (снижение массы тела, АД, липопротеины высокой плотности) по сравнению с плацебо и другими классами ССП представлена во многих РКИ [115; 116; 117; 118; 119].

К. Stenlof. и соавторы оценивали эффективность канаглифлозина в дозах 100 мг/сут или 300 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2, не достигших компенсации углеводного обмена на фоне модификации образа жизни. Через 26 недели у пациентов из групп канаглифлозина 100 мг/сут и 300 мг/сут было отмечено снижение уровня HbA1c на 0,81% (95% ДИ 0,94; 0,68) и 1,11% (95% ДИ 1,24; 0,98), соответственно, в группе плацебо динамики показателя не выявлено. Также наблюдалось снижение уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии в группах канаглифлозина 100 мг и 300 мг по сравнению с плацебо [115]. Т. Yang et al. в ходе мета-анализа оценивали эффективность канаглифлозина при дополнительном назначении пациентам с СД

2, находящимся на монотерапии метформином. Прием канаглифлозина в дозах 100 мг/сут или 300 мг/сут по сравнению с приемом плацебо статистически значимо снижал уровень HbA_{1c} (-0,59%, 95% ДИ -0,67% до -0,51%; -0,74%, 95% ДИ от -0,82% до -0,66% соответственно $p < 0,00001$ в обоих случаях) [116]. Р. Wilding et al. оценивали эффективность канаглифлозина при дополнительном назначении с препаратами сульфонилмочевины и метформином. По результатам исследования через 26 недель наблюдения было продемонстрировано снижение HbA_{1c} в группах канаглифлозина 100 и 300 мг/сут по сравнению с плацебо на -0,85%, -1,06% и -0,13% соответственно ($p < 0,001$) [117]. Аналогичную эффективность в достижении показателей гликемического контроля препараты инГЛТ-2 демонстрируют в рамках РКИ при добавлении к двухкомпонентной схеме, включающей метформин и тиазалидиндионы [118], метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [119].

Особый интерес вызывает возможное дополнительное назначение препаратов класса инГЛТ-2 у пациентов с СД 2, получающих инсулинотерапию. Так в 52-х недельном РКИ проводилась оценка эффективности эмпаглифлозина 10 и 25 мг при дополнительном назначении к базисно-болюсной схеме инсулинотерапии у пациентов с СД 2 и ожирением по сравнению с плацебо. Через 18 недель исследования снижение уровня HbA_{1c} в группе плацебо составило -0,5% по сравнению с группами эмпаглифлозина 10 мг -0,94% и 25 мг -1,02% ($p < 0,001$). К окончанию 52-х недель исследования наблюдалось снижение HbA_{1c} от исходного значения на -0,81% в группе плацебо, -1,18% и -1,27% в группе эмпаглифлозина 10 и 25 мг соответственно ($p < 0,001$). Стоит отметить, что в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин 10 и 25 мг по сравнению с плацебо доля пациентов, достигших значения HbA_{1c} < 7,0% была выше (31-42% против 21%, $p = 0,01$); кроме того, пациенты получающие терапию инГЛТ-2 демонстрировали статистически значимое снижение СДИ, массы тела, глюкозы плазмы натощак и систолического АД. Доля пациентов, у которой зарегистрированы гипогликемии, до 18 недели оказалась статистически значимо выше в группах эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг (39,8% и 41,3% соответственно) по сравнению с плацебо (37,2%); после 52 недели исследования — доля пациентов, испытывающих гипогликемии, оказались

сопоставимы (58% плацебо, 51% и 57% эмпаглифлозин 10 мг и 25 мг). Большая частота гипогликемий в первые 18 недель лечения в группах эмпаглифлозина была связана с отсутствием титрации доз инсулина в первые 17 недель исследования согласно протоколу исследования [120].

Inagaki N и соав. оценивали эффективность канаглифлозина 100 мг по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2, которым не удалось достичь компенсации углеводного обмена на фоне проводимой инсулинотерапии (в режиме - базальный инсулин +ТССП; готовые смеси инсулина, множественные прандиальные инъекции, базал-плюс, базисно-болюсный режим). Через 16 недель лечения в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо наблюдалось большее снижение HbA_{1c} (-0,97% против -0,13% соответственно, $p < 0.001$), снижение HbA_{1c} за период наблюдения не зависело от режима инсулинотерапии. Также в группе канаглифлозина по сравнению с группой плацебо отмечалось значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак (-1,9 ммоль/л против -0,1 ммоль/л, $p < 0.001$) и массы тела (-2,13 кг против 0,24 кг, $p < 0.001$). Общая частота нежелательных явлений была одинаковой между двумя группами, частота гипогликемий оказалась выше в группе канаглифлозина (40%) по сравнению с плацебо (29,6%) [121].

Данные мета-анализа РКИ, проведенного Tang и соавт, демонстрируют, что при добавлении препаратов группы иНГЛТ-2 к проводимой инсулинотерапии у пациентов с СД-2 отмечается снижение уровня HbA_{1c} (-0.56 %; ДИ 95%: -0.67%; -0.44%), глюкозы плазмы натощак (-0.95 ммоль/л; ДИ 95%: -1.21; -0.70 ммоль/л), массы тела (-2.63 кг; ДИ 95%: -3.10; -2.16 кг), суточных доз инсулина (-8.79 ЕД/сут; ДИ 95%: -13.36; -4.22 ЕД/сут) по сравнению с плацебо [122]. Результаты другого мета-анализа РКИ оценивающих эффективность и безопасность добавления препаратов группы иНГЛТ-2 к инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом также свидетельствуют о снижении уровней HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак, массы тела, суточной дозы инсулина, без увеличения риска развития гипогликемий [123].

В 26-ти недельном РКИ BEYOND оценивалась возможность упрощения базисно-болюсного режима ИТ у пациентов с СД 2, ожирением (ИМТ 31-32 кг/м²) и недостаточным гликемическим контролем за счет перевода на комбинированную терапию базальным инсулином с препаратом из группы арГПП-1 (БИ и арГПП-1) или с препаратом класса иНГЛТ-2 (БИ и иНГЛТ-2). По результатам рандомизации пациенты разделены на три группы лечения ББИТ (n=101), БИ и арГПП-1 (n=102), БИ и иНГЛТ-2 (n=102). Через 26 недели наблюдения все три группы лечения продемонстрировали сопоставимую динамику показателей гликемического контроля: так среднее снижение уровня HbA1c составило в группе ББИТ -0,6%, во второй и третьей группах -0,6% и -0,7% соответственно (p=0,356); доля лиц, достигших уровня HbA1c 7,5%, между группами также статистически значимо не различалась (34% в группе ББИТ, 28% в группе БИ+арГПП-1 и 27% в группе БИ+иНГЛТ-2; p = 0,489). При анализе вторичных конечных точек обращало на себя внимание увеличение СДИ в группе ББИТ (62 ЕД/сут), снижение этого показателя во второй (27 ЕД/сут) и третьей (21 ЕД/сут) группах (p < 0,01); а также большая доля пациентов, испытывающих гипогликемии, к окончанию исследования в первой группе (17,8%) по сравнению с группой БИ и арГПП-1 (7,8%) и группой БИ+иНГЛТ-2 (5,9%) (p = 0,015). Кроме того, во второй и третьей группах к окончанию периода исследования наблюдалось увеличение удовлетворенности проводимым лечением (шкалы DTSQ), в то время как в группе ББИТ динамики удовлетворенности проводимым лечением не отмечено [124]. Авторы делают вывод, что у пациентов с СД 2 режимы комбинированной сахароснижающей терапии, включающие базальный инсулин в сочетании как с препаратами класса арГПП-1, так и препараты класса иНГЛТ-2, не уступают по эффективности достижения гликемического контроля базис-болюсной схеме инсулинотерапии [124].

Кроме достижения приемлемых показателей гликемического контроля, препараты иНГЛТ-2 способны влиять на другие показатели метаболического контроля: снижение систолического АД на 3-5 мм рт ст [125; 126]; снижение

уровня мочевой кислоты в среднем на 40-50 мкмоль/л [127], повышение ЛПНП и ЛПВП [115; 128], снижение суточной альбуминурии [133; 134].

Влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировано в крупных РКИ (CANVAS, EMPA-REG OUTCOMES, DECLARE-TIMI, VERTIS CV [129; 130; 131; 132]. Так в исследовании CANVAS терапия канаглифлозином по сравнению с плацебо приводила к снижению риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,75 до 0,97). У пациентов с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечено снижение MACE на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,95); анализ вторичных конечных точек доказал снижение рисков госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ от 0,52 до 0,87); снижение доли пациентов, которым требовалась госпитализация по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности, — на 22% (ОР 0,75; 95% ДИ от 0,67 до 0,91) [129]. В исследовании EMPA-REG OUTCOMES продемонстрировано, что терапия эмпаглифлозином (10 и 25 мг) по сравнению с плацебо снижает комбинированную первичную конечную точку 3p MACE на 14% ($p=0,04$); общую смертность на 32 % ($p<0,001$), смертность от сердечно-сосудистых причин на 38% ($p<0,001$), риск госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности на 35% ($p=0,001$) [130].

Назначение препаратов класса иНГЛТ-2 в качестве варианта интенсификации ИТ у пациентов с СД 2 и тяжелой коморбидной патологией может рассматриваться как потенциально привлекательная схема лечения, ввиду того, что снижает риски нежелательных эффектов ИТ, обладая доказанной сердечно-сосудистой безопасностью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры эндокринологии №1 ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Фадеев В.В.). Пациентам, включенным в исследование, проводилось клинико-лабораторное обследование с последующим динамическим наблюдением на базе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с декабря 2015 г по февраль 2019 г.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

- сахарный диабет 2 типа, продолжительность заболевания более 5 лет;
- возраст > 18 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²;
- базисно-болюсная инсулинотерапия или комбинированная сахароснижающая терапия;
- уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $> 7,5\%$;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 45 мл/мин/1.73м².

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

- беременность;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1.73м²;
- тяжелая соматическая патология (хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ф.к., тяжелая печеночная недостаточность);
- перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем за 6 месяцев до скрининга/за период наблюдения;
- предшествующая терапия препаратами класса иНГЛТ-2.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представляет собой 24-х недельное проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование. В исследование были включены 174 пациента, которые соответствовали критериям, представленным выше. Из них 140 пациентов завершили протокол исследования полностью и были включены в анализ результатов, 34 пациента досрочно прекратили участие в клиническом исследовании (10 человек отказались от участия в связи с трудностями по выполнению самоконтроля и невозможностью приезжать на динамический контроль; 10 пациентам (7 пациентам в группе прандиальных инъекций инсулина и 3 пациентам группы прандиальных инъекций в сочетании с эмпаглифлозином и метформином) в связи с сохраняющейся гипергликемией натошак возобновлена терапия базальным инсулином амбулаторно, 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 эмпаглифлозин, базальный инсулин, метформин) перенес ОНМК на 3 неделе исследования; у 1 пациента в группе прандиального инсулина в комбинации с метформином и эмпаглифлозином развился эугликемический кетоацидоз).

Методом открытой блоковой рандомизации при помощи таблицы случайных чисел пациенты были разделены на четыре группы лечения: **1 группа (n=49)** – базисно-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином (ББИТ+М); **2 группа (n=48)** – прандиальный инсулин в сочетании с метформином (ПИ+М); **3 группа (n=38)** – базальный инсулин в сочетании с эмпаглифлозином 25 мг в сутки и метформином (БИ+Э+М); **4 группа (n=39)** – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином 25 мг в сутки и метформином (ПИ+Э+М);

Также все пациенты принимали сопутствующую антигипертензивную/антиаритмическую, гиполипидемическую терапию, которая была подобрана на этапе скрининга, вводного периода. Сопутствующая терапия

оставалась стабильной весь период наблюдения. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

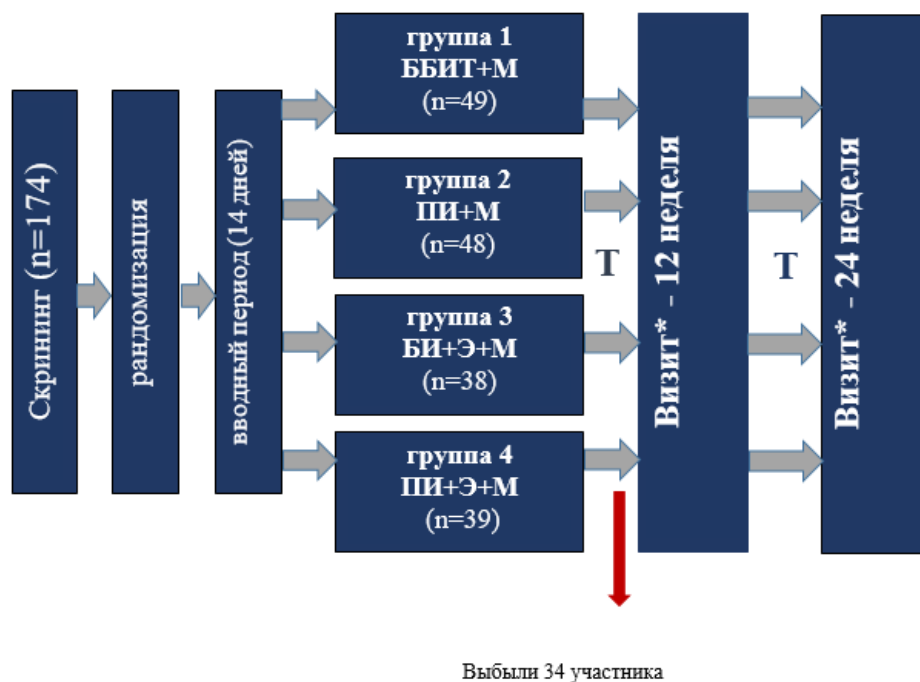


Рисунок 2 - Дизайн исследования

ББИТ+М – базисно-болюсная инсулинотерапия с метформином

ПИ+ М – прандиальный инсулин в сочетании метформином

БИ+Э+М – базальный инсулин в сочетании с эмпаглифлозином и метформином

ПИ+Э+М – прандиальный инсулин в сочетании с эмпаглифлозином и метформином

Визит* - очный визит (оценка показателей углеводного обмена, клинических и лабораторных показателей, анализ дневников самоконтроля и питания, заполнение опросников)

Т- телефонные визиты, в течение первых двух месяцев проводились с частотой 1 раз в 2 недели, далее 1 раз в месяц

РЕЖИМЫ ТИТРАЦИИ ДОЗ ИНСУЛИНА

Группа 1 ББИТ+М: пациентам этой группы назначалась базисно-болюсная инсулинотерапия фиксированными дозами инсулина. Титрация дозы базального инсулина проводилась на основании показателей гликемии натощак и в течение дня. Подбор фиксированных доз инсулина ультракороткого действия проводился на основании уровня постпрандиальной гликемии во время вводного периода. В дальнейшем титрация доз проводилась 1 раз в месяц (в течение 6 месяцев) на

основании показателей гликемии в 4-5 точках (натощак, перед основными приемами пищи – 3, на ночь) по данным дневника самоконтроля, заполняемого пациентом за 7 дней до телефонного визита. Предварительная оценка эффективности проводимой терапии выполнялась через 3 месяца (12 недель), окончательная – по истечению 6 месяцев (24 недели).

Группа 2 ПИ+М: пациентам этой группы назначался аналог инсулина ультракороткого действия в комбинации с метформином. Начальная доза инсулина ультракороткого действия – 10 ЕД перед основными приемами пищи. За время вводного периода доза болюсного инсулина титровалась до достижения индивидуальных целевых показателей гликемии. В дальнейшем титрация дозы инсулина ультракороткого действия проводилась пациентами самостоятельно на основании показателей гликемии перед основными приемами пищи за прошедшие сутки с использованием алгоритмов самостоятельной титрации инсулина: при отсутствии достижения целевых показателей гликемии натощак, увеличивалась доза инсулина ультракороткого действия перед ужином; при гипергликемии перед обедом – проводилось увеличение дозы инсулина ультракороткого действия перед завтраком, а при сохраняющейся гипергликемии перед ужином, проводилась титрация дозы инсулина ультракороткого действия перед обедом. Алгоритм титрации доз инсулина для пациентов с индивидуальным целевым уровнем HbA1c $\leq 7,0\%$ представлен в Таблице 1, для пациентов с целевым уровнем HbA1c 7,5% и 8,0% в Таблице 2.

Таблица 1 - Алгоритм самостоятельной титрации инсулина для пациентов с индивидуальной целью HbA1c $\leq 7,0\%$

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

Таблица 2 - Алгоритм самостоятельной титрации инсулина для пациентов с индивидуальной целью HbA1c 7,5 и 8,0%

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

С 13 по 24 неделю пациенты 2 группы ПИ+М были разделены на две подгруппы: в первой подгруппе пациентов продолжалось введение необходимой дозы прандиального инсулина в одну инъекцию, второй группе было предложено деление дозы прандиального инсулина на две инъекции.

Группа 3 БИ+Э+М: пациентам этой группы назначался аналог инсулина пролонгированного действия в комбинации с метформином и эмпаглифлозином. Титрация суточной дозы проводилась на основании показателей гликемии натощак и в течение дня на этапе вводного периода. В дальнейшем титрация дозы базального инсулина проводилась 1 раз в месяц на основании дневников самоконтроля. Пациенты данной группы также получали эмпаглифлозин в суточной дозе 25 мг.

Группа 4 ПИ+Э+М: пациенты получали аналог инсулина ультракороткого действия в комбинации с метформином и эмпаглифлозином. Алгоритм титрации базального инсулина в этой группе был аналогичным группе ПИ+М. Суточная доза эмпаглифлозина в группе ПИ+Э+М составила 25 мг.

Пациенты всех четырех групп получали метформин в суточной дозировке 2000 мг. Все пациенты, принимавшие участие в клиническом исследовании, были информированы о возможности и целесообразности хирургического лечения ожирения; обсуждены возможные варианты хирургического лечения. По завершению клинического исследования один пациент с СД-2 и МО дал согласие на проведение хирургического лечения ожирения, выполнено оперативное вмешательство в объеме билиопанкреатического шунтирования.

2.2 Методы исследования

2.2.1 КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Пациентам исходно были разъяснены все процедуры клинического исследования. Все пациенты до проведения скринингового визита подписали добровольное информированное согласие, которое одобрил локальный этический комитет (ЛЭК) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Клинические методы исследования включали в себя:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания (продолжительность заболевания, варианты ранее проводимой сахароснижающей терапии и уровень гликемии и частота гипогликемий на этом фоне, суточная доза инсулина на момент включения в исследование, сведения о наличии поздних осложнений сахарного диабета и сопутствующих заболеваниях);

- оценка антропометрических показателей – рост (см), масса тела (кг), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) (исходно, через 12 и 24 недели открытой терапии).

Измерение роста (см) проводилось при помощи ростомера.

Масса тела (кг) определялась утром натощак с использованием электронных напольных весов SECA Vogel and Halke Hamburg.

Далее проводился расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) согласно формуле:

$$ИМТ = вес(кг) / рост(м^2).$$

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1997г: I степень ожирения – ИМТ 30-34,9 кг/м², II степень ожирения – ИМТ 35-39,9 кг/м², III степень ожирения (морбидное ожирение) – ИМТ ≥ 40 кг/м² [4, 5]. Согласно классификации Национального института здравоохранения США (NIH), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) морбидное ожирение диагностируется у лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии коморбидных состояний, таких как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, остеоартрозы, желчно-каменная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, злокачественные новообразования и пр.) или при ИМТ ≥ 40 кг/м² вне зависимости от наличия

коморбидных состояний [4; 6]. В нашей работе к морбидному ожирению были отнесены пациенты с СД-2, имеющие ИМТ ≥ 35 кг/м².

Всем пациентам был проведен полный физикальный осмотр с обследованием органов кровообращения и дыхания, измерение уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); также проводился осмотр мест инъекций инсулина.

2.2.2 ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

Пациентам исследовались следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: гликированный гемоглобин, глюкоза натощак, липидный спектр (общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)), креатинин (с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации), калий, натрий, общий белок, уровень печеночных трансаминаз – АЛТ, АСТ, общий билирубин, азот мочевины; уровень базального С-пептида; проводилось исследование суточной экскреции альбумина с мочой, в случае наличия в общем анализе мочи белка проводилась оценка суточной протеинурии; оценка почечной фильтрации клиренсовым методом.

Забор крови для определения клинических, биохимических, гормональных показателей проводился из локтевой вены натощак (после 8-10 часового голодания) в утренние часы (с 08.00 до 10.00). Все клинико-биохимические исследования выполнялись централизованной лабораторно-диагностической службой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, на базах межклинической биохимической лаборатории (заведующая лабораторией – Тугаринова Г.В.) и межклинической клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – М. В. Геладзе).

- Клинический анализ крови выполнялся автоматическим гематологическим анализатором «ADVIA 2120»;
- Общий анализ мочи выполнялся на автоматическом анализаторе мочи «Aution Max AX 4030»;

- Уровни калия, натрия, общего билирубина, креатинина, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), азот мочевины, глюкозы определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Synchron CX9 (Beckman Coulter, США) по стандартным методикам с использованием соответствующих реактивов. Полученные результаты оценивались в соответствии с референсными значениями лаборатории.

- С целью оценки функционального состояния почек проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (мл/мин/1.73м²) при помощи онлайн-калькулятора (сайт <http://www.mdrrd.com>) с использованием значений креатинина (мг/дл) и указанием возраста (полных лет), пола и расовой принадлежности (данный метод расчета СКФ использовался до включения в исследование по ретроспективным данным). В ходе работы СКФ оценивалась клиренсовым методом.

Полученные результаты интерпретировались в соответствии с классификацией стадий хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД: СКФ > 90 мл/мин – высокая и оптимальная С1; СКФ 60-89 мл/мин – незначительно сниженная (С2); СКФ 59-35 мл/мин – умеренно сниженная (С3а); СКФ 44-30 мл/мин – существенно сниженная (С3б); СКФ 29-15 мл/мин – резко сниженная (С4); СКФ <15 мл/мин – терминальная почечная недостаточность (С5) [10]. Пациенты с ХБП С3б и ниже исключались из дальнейшего участия в клиническом исследовании.

- Исследование гликозилированного гемоглобина проводилось методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе D-10 (Bio-Rad, США).

- Показатели липидного спектра выполнялось на анализаторе Synchron CX9 (Beckman Coulter, США), исследование уровня ОХ- проводилось ферментативным методом, ЛПВП – простым методом с полиэтиленгликолем, оценка уровня ТГ- ферментативным методом по конечной точке; уровень ЛПНП рассчитывался по формуле Фривальда.

Формула Фривальда: ЛПНП = ОХ-ЛПВП- ТГ/2,2

Полученные результаты интерпретировались с учетом рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике дислипидемии у пациентов с СД [10].

- С целью оценки остаточных секреторных резервов поджелудочной железы исследовался уровень базального С-пептида (забор крови проводился из локтевой вены утром натощак после 8-10 часового голодания). Уровень С-пептида определялся при помощи иммунохемилюминесцентной автоматической системы Immulite 2000 (Siemens, США). Результаты базального С-пептида оценивались в соответствии с референсными значениями лаборатории.
- Суточная экскреция альбумина с мочой проводилась при помощи иммуноферментного анализа. Результаты были оценены в соответствии с рекомендациями российской ассоциации эндокринологов: нормоальбуминурия – 0-29 мг/сут (A1); микроальбуминурия - 30-299 мг/сут (A2) и протеинурия более 300 мг/сут (A3).

2.2.3 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Оценка эффективности режимов инсулинотерапии в группах лечения проводилась на основании динамического определения уровня гликозилированного гемоглобина (исходно, через 12 и 24 недели открытой терапии). Также оценивались показатели глюкозы плазмы натощак и в течение дня, уровня постпрандиальной глюкозы, эпизоды гипогликемий, полученные при анализе дневников самоконтроля пациентов. Измерение уровня гликемии в амбулаторных условиях пациенты проводили при помощи портативных средств самоконтроля – глюкометров.

Также на основании дневников самоконтроля гликемии нами оценивались суточные дозы инсулина (СДИ) и количество инъекций инсулина в сутки.

2.2.4 ОЦЕНКА РЕЖИМА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Типы нарушений пищевого поведения (ПП) оценивались при помощи голландского опросника нарушений пищевого поведения (DEBQ, *The Dutch Eating Behavior Questionnaire*) на этапе включения в исследование, а также через 3 и 6 месяцев открытой терапии. Опросник включает в себя 33 утверждения, на каждое из которых пациент отвечал в соответствии с предложенными вариантами: «никогда» (1 балл), «редко» (2 балла), «иногда» (3 балла), «часто» (4 балла), «очень часто» (5 баллов). Тип пищевого поведения оценивается по сумме баллов. По данным автора опросника нормативные значения для экстернального ПП (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) – до 2,68 балла, для ограничительного ПП (характерно хаотичное, резкое кратковременное самоограничение в приемах пищи с целью снижения массы тела) – 2,43 балла, для эмоциогенного ПП (стимулом для приема пищи является эмоциональный дискомфорт (разочарование, обида, плохое настроение, и пр.), а не голод) – 2,03 балла [135].

Всем пациентам, включенным в исследование, были даны рекомендации по соблюдению гипокалорийной диеты: уменьшение суточной калорийности на 20% от эукалорийной нормы; при высокой исходной калорийности рациона – постепенное снижение (на 300-600 ккал) суточной калорийности до расчетного показателя. За минимальную суточную энергоемкость рациона для мужчин принималось значение 1500 ккал, для женщин 1200 ккал. Пациентам также были даны рекомендации по распределению суточной калорийности в течение дня, количеству приемов пищи и оптимальному потреблению макронутриентов.

Расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, предложенной ВОЗ (1997г):

Для женщин:

- 18-30 лет: $(0,0621 \times \text{вес(кг)} + 2,0357) \times 240 \times K\Phi A$
- 30-60 лет: $(0,0342 \times \text{вес(кг)} + 3,5377) \times 240 \times K\Phi A$
- Старше 60 лет: $(0,0377 \times \text{вес(кг)} + 2,7545) \times 240 \times K\Phi A$

Для мужчин:

- 18-30 лет: $(0,0630 \times \text{вес(кг)} + 2,8957) \times 240 \times \text{КФА}$
- 30-60 лет: $(0,0484 \times \text{вес(кг)} + 3,6534) \times 240 \times \text{КФА}$
- Старше 60 лет: $(0,0491 \times \text{вес(кг)} + 2,4587) \times 240 \times \text{КФА}$

где КФА- коэффициент физической активности

КФА 1,1 - низкая физическая активность (домашняя работа, умственная и сидячая работа);

КФА 1,3 – умеренная физическая активность (занятия спортом не менее 2-3 раз в неделю, ходьба не менее 60 минут в день);

КФА 1,5 – высокая физическая активность (профессиональный спорт, тяжелая физическая работа);

Оценка режима питания проводилась на основании анализа дневников питания, которые заполнялись пациентам в течение всего периода исследования, и включала в себя:

- расчет фактической суточной калорийности (на основании данных таблиц пищевой ценности и калорийности продуктов);
- количество приемов пищи в течение суток (основных приемов пищи и перекусов);
- указание основного приема пищи (завтрак, обед, ужин), на долю которого приходится наибольшая часть суточной калорийности;
- качественный состав пищи в течение суток (процентное содержание основных макронутриентов – углеводы, белки, жиры в рационе);
- время последнего приема пищи по отношению ко сну.

2.2.5 ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ

Для оценки общей когнитивной способности и степени выраженности когнитивных нарушений использовались Краткая шкала оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) [136; 137]. Краткая шкала оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*) включает в себя шкалы для оценки ориентации в пространстве, памяти, вербальных способностей, праксиса, способности к счету, визиоконструктивных способностей. Шкала разработана в 1975г Marshal F. Folstein и соавторами, состоит из 30 вопросов, каждый из которых оценивается в один балл. Максимально возможное количество баллов – 30. Суммарное количество баллов по шкале MMSE в диапазоне 28-30 свидетельствует об отсутствии нарушений когнитивных функций; 24-27 баллов соответствует легким когнитивным нарушениям, 19-23 баллов – деменции легкой степени, 18-11 баллов- деменции средней тяжести, 0-10 баллов- тяжелой деменции.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) разработана для регистрации умеренных когнитивных нарушений и оценивает внимание и концентрацию, абстрактное мышление, память, счет ориентацию в пространстве, зрительно-конструктивные навыки. Опросник включает в себя 30 заданий, за выполнение каждого из которых присуждается один балл. Суммарное число баллов в диапазоне от 30 до 26 баллов свидетельствует об отсутствии когнитивных нарушений, в случае суммарного количества баллов менее 26 верифицировалось наличие умеренных когнитивных нарушений.

Качество жизни пациентов с СД-2 оценивали при помощи русскоязычной версии диабет-специфичного опросника – «Аудит диабет-зависимого качества жизни (*Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life - 19 (ADDQoL-19)*)», удовлетворенность пациентов проводимым лечением оценивали при помощи русскоязычной версии «Опросника оценки удовлетворенности пациентов

лечением диабета (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)*). Данные шкалы были разработаны автором С. Bradley [138]. На использование в настоящем клиническом исследовании русскоязычных версий диабет-специфичных авторских опросников *ADDQoL-19* и *DTSQ* было получено согласие автора, заключено лицензионное соглашение № СВ 620 от 26 сентября 2016г. Исследование качества жизни пациентов и удовлетворенности лечением диабета проводилось исходно и через 6 месяцев терапии.

Опросник «Аудит диабет-зависимого качества жизни (*Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL)*)» валидизирован в России в 2003г Старостиной Е.Г. и соавторами. Шкала *RU- ADDQoL-19* начинается с двух вопросов, которые носят общий характер. Первый вопрос посвящен оценке пациентом его качества жизни в настоящий момент в целом, второй вопрос является диабет-специфичным и позволяет оценить каким образом сахарный диабет влияет на качество жизни пациента. Далее для более углубленного и детализированного изучения следует 19 доменов, которые позволяют оценить влияние СД-2 с точки зрения пациента на различные аспекты качества жизни. Основными аспектами, которые включены в данную шкалу является: работа, семейная жизнь, близкие отношения с супругой/супругом, половая жизнь, общественная жизнь и отношения с друзьями, досуг и отпуск, поездки на различные расстояния, физические возможности, внешний вид, уверенность в себе, уровень мотивации, реакция окружающих людей, чувство тревоги/надежды относительно будущего, материальное положение, бытовые условия, зависимость от других людей, возможность свободно выбирать еду и напитки. Первые два общих вопроса не суммируются с ответами по доменам, результаты оцениваются в баллах. Каждый домен состоит из двух частей:

- часть А - влияние СД на аспект жизни: «значительно» (-3 балла), «намного/гораздо» (-2 балла), «немного» (-1 балл), «так же» (0 баллов), «меньше/хуже» (1 балл);
- часть В – важность: «очень важно» (3 балла), «важно» (2 балла), «до некоторой степени важно» (1 балл), «совсем не важно» (0 баллов).

Сначала рассчитывается «взвешенное влияние» каждого домена на качество жизни, для этого количество баллов, набранных в части А (влияние на аспект жизни) умножается на количество баллов части В (важность). Далее рассчитывается средневзвешенный балл качества жизни, для этого суммируются баллы «взвешенного влияния» для каждого домена и делятся на количество доменов. Часть доменов имеет вариант ответа –«неприменимо», в случае выбора этой опции данный домен не учитывался в обсчете опросника у конкретного пациента.

Опросник оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)*)» был валидизирован в России в 2014г [139]. Шкала состоит из восьми вопросов, из них 6 (№ 1, 4, 5, 6, 7, 8) оценивают удовлетворенность лечением сахарного диабета за последние несколько недель в баллах от 0 (отрицательный ответ, «очень неудовлетворен») до 6 баллов (положительный ответ, «очень удовлетворен»). Далее вычисляется итоговый балл удовлетворенности лечением диабета за счет суммации ранее полученных баллов. Максимальное количество баллов по шкале 36. Вопросы № 2 и 3 позволяют отразить частоту восприятия пациентом гипер- и гипогликемий, и также оцениваются по шкале от 0 баллов («ни разу») до 6 баллов («подавляющую часть времени»). Данные вопросы анализируются отдельно, так как по результатам психометрического анализа было показано, что несмотря на важность данных аспектов, они не зависят от удовлетворенности лечением диабета (т.е. пациент может считать компенсацию углеводного обмена хорошей, при этом оставаться неудовлетворенным другими аспектами проводимой терапии).

2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

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 (динамика изучаемых переменных) 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследование было включено 174 пациента, из них 140 пациентов (109 женщин и 31 мужчина) завершили исследование по протоколу полностью; 34 пациента досрочно прекратили участие в исследовании. В **1 группе** пациентов получающих базисно-болюсную инсулинотерапию в комбинации с метформином (ББИТ+М) исследование окончило 40 участников (n=40); **во 2 группе** (n=40) - терапия прандиальным инсулином в сочетании с метформином (ПИ+М) также 40 пациентов завершили протокол исследования полностью; в **группе 3** терапии базальным инсулином в сочетании с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (БИ+Э+М)) исследование окончили 30 участников; **в 4 группе** пациентов, получающих терапию прандиальным инсулином в комбинации с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (ПИ+Э+М) - 30 участников .

Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 [56; 64] лет, масса тела 110 [98; 120] кг, ИМТ 39 [36; 42] кг/м², длительность заболевания составила 13 [10; 16] лет. У всех пациентов отмечалась декомпенсация углеводного обмена на фоне проводимой до этого интенсифицированной инсулинотерапии: уровень гликированного гемоглобина составил 9,3 [8,3; 10,7] %; уровень глюкозы плазмы натощак 10,0 [8,9; 12,1] ммоль/л, средний уровень глюкозы плазмы крови в течение дня 12,0 [10,0; 14,2] ммоль/л.

Все четыре группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания и антропометрическим показателям, как это видно из Таблицы 3.

Исследуемые группы не различались по исходным суточным дозам инсулина, остаточным секреторным резервам поджелудочной железы и степени декомпенсации углеводного обмена, данные представлены в Таблице 4. Суточные дозы метформина также между группами лечения не различались.

Таблица 3 - Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, (Ме [25;75])

	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
Мужчины/женщины*	6/34 (15/85%)	6/34 (15/85%)	11/19 (37/63%)	8/22 (27/73%)	0,094
Возраст, лет	61 [57; 66]	60 [56; 63]	60 [54; 64]	57 [54; 62]	0,125
Продолж-ть заболевания	14 [10; 20]	12 [10; 15]	13 [9; 16]	12 [9; 16]	0,313
Масса тела, кг	108 [96; 118]	111 [101;121]	108 [97;115]	115 [102; 124]	0,320
ИМТ, кг/м ²	38 [36;43]	40 [37;42]	39 [36;41]	38 [36;40]	0,409

-критерий Краскела-Уоллиса; *-критерий Хи-квадрат

Таблица 4 - Показатели углеводного обмена, суточные дозы инсулина, остаточные секреторные резервы поджелудочной железы у пациентов, включенных в исследование, (Ме [25;75])

	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
HbA1c, %	9,4 [8,5; 10,5]	8,9 [8,2; 9,5]	10,0 [8,8; 10,8]	9,4 [8,2; 11,3]	0,137
ГПН, ммоль/л	10,5 [8,9; 12]	9,4 [8,5; 11]	10,9 [9,4; 12]	10,5 [9,6; 12]	0,127
ГПД, ммоль/л	12,5[11; 14]	11,0 [10; 13]	13,5 [11,8; 14]	11,0 [9,9; 14]	0,110
СДИ, ЕД	66 [43; 80]	57 [41; 69]	67 [38; 95]	74 [48; 97]	0,235
С-пептид базальный, пмоль/л	605 [465; 804]	599[456;751]	780 [537;870]	735 [542;785]	0,227

ГПН-глюкоза плазмы натощак, ммоль/л

ГПД-глюкоза плазмы в течение дня, ммоль/л

СДИ-суточная доза инсулина до включения в исследования, ЕД

критерий Краскела-Уоллиса;

На этапе включения в исследование доля лиц с ранее диагностированной артериальной гипертензией составила 90% (126), ИБС 32% (45), неалкогольной жировой болезнью печени – 64% (90). При исследовании липидного спектра у 92% (129) пациентов, включенных в исследование, была диагностирована дислипидемия. На этапе включения в исследование лишь 30% пациентов (42 человека) получали гиполипидемическую терапию препаратами из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, и только у 8 % (11) пациентов на этом фоне показатели липидного спектра оставались в пределах целевых значений. Исследуемые группы не различались по исходным значениям уровней общего холестерина, ЛПНП-хс, ЛПВП-хс и триглицеридов, как это видно из Таблицы 5.

Таблица 5 - Показатели липидного спектра у пациентов, включенных в исследование

	Группа 1 ББИТ+М (n=40)	Группа 2 БИ+Э+М (n=30)	Группа 3 ПИ+Э+М (n=30)	Группа 4 ПИ+М (n=40)	p
ОХ, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,1]	5,2 [4,3; 6,2]	4,9 [4,2; 5,7]	5,6 [4,4; 6,5]	0,252
ЛПНП-хс, ммоль/л	2,7 [2,1; 3,5]	2,5 [1,8; 3,5]	2,2 [1,8; 3,3]	2,8 [2,1; 3,3]	0,709
ЛПВП-хс, ммоль/л	1,5[1,1; 1,7]	1,4[1,1; 1,8]	1,1 [0,9; 1,6]	1,3 [1,1; 1,8]	0,531
ТГ, ммоль/л	2,9 [1,9; 3,3]	2,4 [1,8; 3,7]	2,2 [1,9; 3,1]	2,4 [1,8; 3,7]	0,622

-критерий Краскела-Уоллиса

Исходно группы пациентов различались по уровню печеночных ферментов. При сравнительной оценке функционального состояния почек по уровню креатинина крови, скорости клубочной фильтрации и суточной альбуминурии исследуемые группы пациентов также сопоставимы. Данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Печеночные трансаминазы и функциональное состояние почек

	Группа 1 ББИТ+М (n=40)	Группа 2 БИ+Э+М (n=30)	Группа 3 ПИ+Э+М (n=30)	Группа 4 ПИ+М (n=40)	p
АСТ, ЕД/л	26 [21; 32]	24 [19; 35]	24[17; 29]	28[20; 44]	p=0,115
АЛТ, ЕД/л	28 [21; 35]	25[19; 38]	21[17; 29]	28[20; 43]	p=0,025
Креатинин, мг/дл	0,85[0,7; 1,0]	0,89 [0,7; 1,0]	0,84 [0,7; 0,99]	0,75 [0,7; 0,95]	p=0,341
СКФ, мл/мин	81 [62; 95]	81 [64; 98]	81 [74; 99]	89 [80; 97]	p=0,409
МАУ, мг/сут	50,5 [27; 86,7]	43 [31;78,4]	48,9 [21;84,3]	29 [14,5;71,9]	p=0,319

критерий Краскела-Уоллиса

3.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СД-2 И МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

3.2.1. ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ БАЗИСНО-БОЛЮСНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С МЕТФОРМИНОМ

Динамическая оценка показателей углеводного обмена

В группе ББИТ+М отмечалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} за первые 12 недель на наблюдения с последующим выходом этого

показателя на плато с 12 по 24 неделю исследования. Медиана снижения уровня HbA_{1c} через 12 недель лечения составила -1,05 % [-0,6; -1,9] и -1,2% [-0,6; -2,1] через 24 недели терапии. Данные представлены на Рисунке 3.

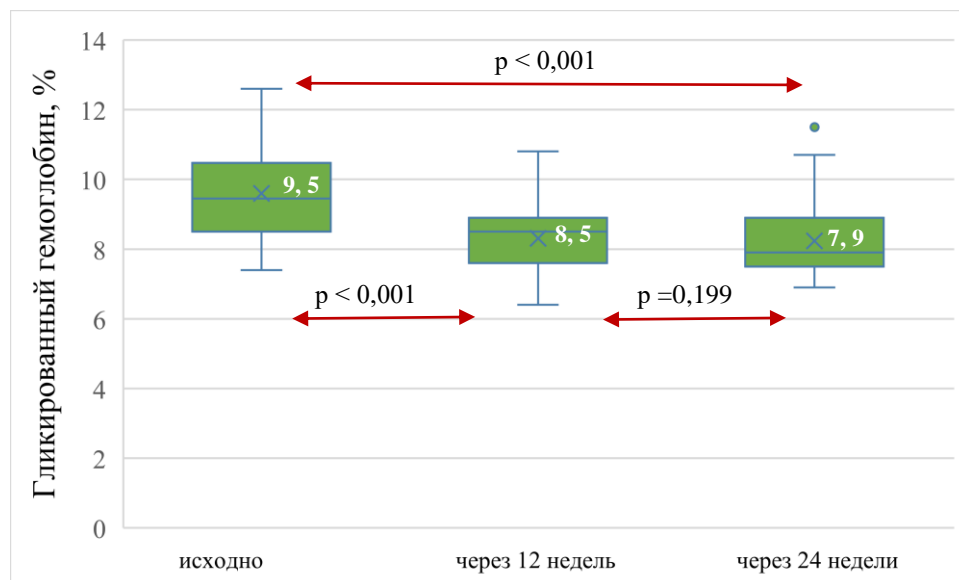


Рисунок 3 - Динамика уровня HbA_{1c} в группе ББИТ+М за 24 недельный период наблюдения (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Через 12 и 24 недели лечения в изучаемой группе отмечалось увеличение доли пациентов, достигших уровня $\text{HbA}_{1c} \leq 7,5\%$, по сравнению с исходным значением на 22,5% (9) и 30% (12) соответственно ($p=0,016$ и $p=0,006$). Кроме того, зарегистрировано снижение доли пациентов с уровнем $\text{HbA}_{1c} \geq 9\%$ через 12 недель на 47,5% (19) и на 50% (20) через 24 недели исследования по сравнению с исходными значениями ($p=0,037$ и $p=0,012$ соответственно). Вместе с тем, четверть пациентов в исследуемой группе не достигла уровня $\text{HbA}_{1c} < 9\%$ как через 12, так и через 24 недели наблюдения. Распределение пациентов исследуемой группы по уровню гликированного гемоглобина исходно и через 12 и 24 недели представлены на Рисунке 4.

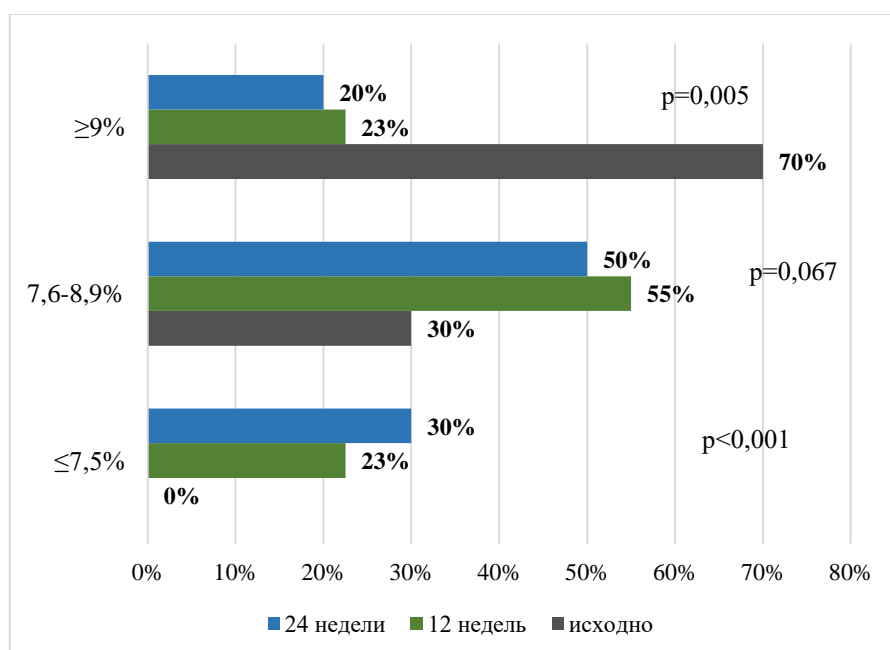


Рисунок 4 – Распределение пациентов в группе ББИТ+М по уровню гликированного гемоглобина исходно, через 12 и 24 недели исследования (критерий Кокрена)

На протяжении всего периода наблюдения сохранялось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня от старта терапии к 12 неделе лечения ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно, критерий Фридмана), с последующим выходом на плато исследуемых показателей с 12 по 24 неделю наблюдения. Динамика показателей углеводного обмена в группе ББИТ+М представлена в Таблице 7.

Таблица 7 - Динамика показателей углеводного обмена в группе ББИТ+М (Ме [25;75])

Параметр	исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
НbA _{1с} , %	9,5 [8,5; 10,5]	8,5 [7,6; 8,9]	7,9 [7,5; 8,9]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,199$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
Δ НbA _{1с} , %	-	-1,05 [-0,6; -1,9]	-1,2 [-0,6; -2,1]	$p = 0,199$
ГПН, ммоль/л	10,5 [8,9; 12]	7,4 [6,7; 7,9]	7,4 [6,8; 8,1]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,546$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
ГПД, ммоль/л	12,5 [11; 14]	8,1 [7,6; 8,9]	8,1 [7,9; 8,9]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,451$ $p_{исх-24нед} < 0,001$

p^* - критерий Фридмана p -критерий Уилкоксона

При динамической оценке доз инсулина обращало на себя внимание достоверное увеличение суточных доз инсулина за весь 24-х недельный период терапии ($p < 0,001$, критерий Фридмана). Результаты представлены на Рисунке 5. При этом количество инъекций инсулина в сутки за весь период наблюдения не различалось и составило 5 [5:6] ($p = 0,124$, критерий Фридмана).

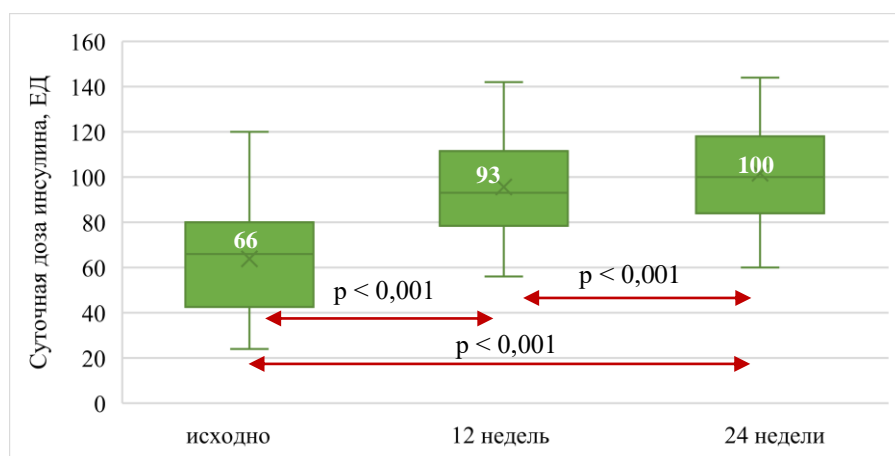


Рисунок 5 - Динамика суточной дозы инсулина (СДИ) в группе ББИТ+М за 24 недельный период наблюдения; при сравнении критерий Фридмана $p < 0,001$

Таким образом, четверть пациентов с СД-2 и МО, на фоне базисно-болюсного варианта инсулинотерапии в комбинации с метформином, не достигает компенсации углеводного обмена за период наблюдения, несмотря на увеличение суточных доз инсулина.

В качестве показателя безопасности проводимой терапии оценивались эпизоды развития легких и тяжелых гипогликемий в течение всего периода наблюдения. В группе ББИТ+М за период исследования статистически значимых различий в эпизодах зарегистрированных гипогликемий выявлено не было (критерий Фридмана, $p = 0,836$): так на этапе старта терапии медиана событий в месяц составила 2,5 [1; 4], через 12 и 24 недели исследования 4 [1; 4].

По окончании 12 недельного периода наблюдения у 45% (18) наблюдались легкие гипогликемии с частотой 1 раз в неделю; у 7,5% (3) регистрировались легкие гипогликемии до 2 раз в неделю; гипогликемии с частотой 3-4 раза в неделю

наблюдались у 2,5% (1) пациентов; также у 2,5% (1) был зарегистрирован эпизод тяжелой гипогликемии. По окончании периода наблюдения у 45% (18) пациентов сохранялись легкие гипогликемические состояния до 1 раза в неделю, у 5 % (2) наблюдались гипогликемии с частотой 2 раза в неделю; тяжелых гипогликемий отмечено не было. Данные представлены на Рисунке 6.

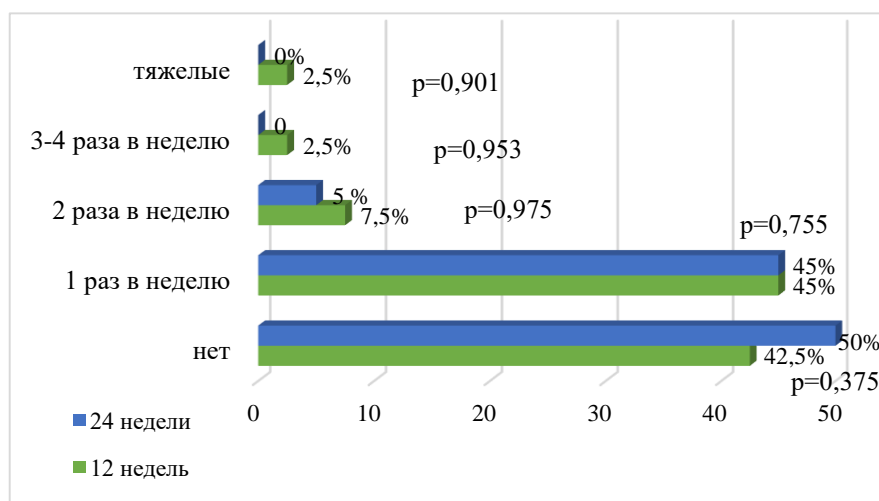


Рисунок 6 – Доля пациентов, испытывающих гипогликемии, в группе ББИТ+М через 12 и 24 недели лечения (критерий Мак-Немара)

Динамическая оценка антропометрических показателей

На фоне проводимой терапии в группе ББИТ+М за весь период наблюдения зафиксирована статистически значимая прибавка массы тела, увеличение ИМТ. Медина прибавки массы тела составила + 1 кг [0,0; 1,9] через 12 недель лечения и +2 кг [1; 4] через 24 недели лечения ($p < 0,001$). Результаты представлены на Рисунке 7 и в Таблице 8.

Таким образом, в группе пациентов с СД-2 и МО, получающих базисно-болюсую схему инсулинотерапии, компенсация заболевания путем увеличения доз инсулина приводит к прибавке массы тела, увеличению ИМТ, что в свою очередь, как правило, требует дальнейшей титрации доз инсулина с целью достижения компенсации углеводного обмена, формируя «порочный круг».

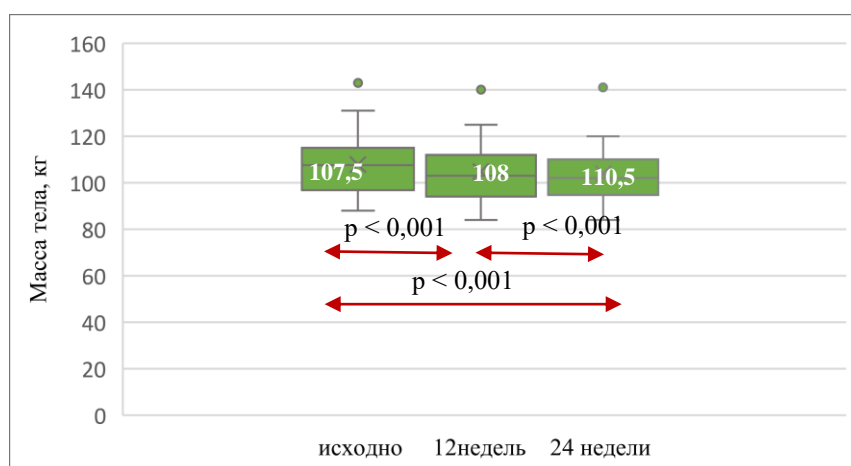


Рисунок 7 –Динамика массы тела в группе ББИТ+М (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Таблица 8 - Динамика антропометрических показателей в группе ББИТ+М (Me [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
Масса тела, кг	107,5 [95,5; 118]	108 [98; 118,8]	110,5 [100; 121,5]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} < 0,001$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
Δ массы тела, кг		+1 [0; 1,9]	+2 [1; 4]	$p=0,000$
ИМТ, кг/м ²	38,3 [35,9;43,3]	38,3 [35;43,1]	39 [36,4; 43,8]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} = 0,107$ $p_{12-24нед} = 0,055$ $p_{\text{исх-24нед}} = 0,004$
Δ ИМТ, кг/м ²		0 [0; 0,48]	+0,2 [0; 0,83]	$p^{**}=0,055$

*- критерий Фридмана

** - критерий Уилкоксона

Динамическая оценка метаболических показателей

При оценке основных метаболических характеристик за весь период наблюдения (на фоне сопутствующей гиполипидемической терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) регистрировалось достоверное снижение уровней общего холестерина, ЛПНП, ТГ; однако уровень ЛПВП не отличался от исходных значений.

У пациентов с СД-2 и МО, получающих базисно-болюсную схему инсулинотерапии, остаточные секреторные резервы поджелудочной железы, оцененные при помощи базального С-пептида, за период исследования статистически значимо не изменялись на фоне проводимого лечения (критерий

Уилкиксона, $p=0,418$). Динамика метаболических показателей представлена в Таблице 9.

Таблица 9 - Динамика метаболических показателей в группе ББИТ+М (Ме, [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
ОХ, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,2]	4,5 [3,9; 4,9]	4,3 [4,0; 5,2]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,798$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,1; 3,5]	2,0 [1,6; 2,7]	1,9 [1,5; 2,5]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,107$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,0; 1,7]	1,4 [1,2; 1,6]	1,4 [1,2; 1,6]	$p^*=0,83$
ТГ, ммоль/л	2,9 [1,9; 3,3]	1,9 [1,6; 2,3]	2,0 [1,6; 2,4]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,249$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
АЛТ, Ед/л	27,5 [21,3; 34,8]	28 [22; 39,5]	27 [22,5; 32,8]	$p^*=0,582$
АСТ, Ед/л	26 [21; 32]	28 [20,5; 35,5]	28 [24; 34]	$p^*=0,100$
С-пептид базальный, пмоль/л	604,5 [464; 803]		603 [550; 775]	$p^{**}=0,418$

-* критерий Фридмана, ** критерий Уилкоксона

В группе ББИТ+М за 24 недельный период наблюдения отмечалось статистически значимое повышение уровня сывороточного креатинина, на фоне умеренного снижения скорости клубочковой фильтрации, динамики суточной экскреции микроальбумина с мочой не выявлено. Результаты функционального состояния почек за период исследования представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Динамика функционального состояния почек в группе ББИТ+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
Креатинин, мг/дл	0,86 [0,72; 1,0]	0,89 [0,79; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	$p^*=0,002$ $p_{\text{исх-12нед}} = 0,008$ $p_{12-24нед} = 0,583$ $p_{\text{исх-24нед}} = 0,011$
СКФ, мл/мин	80,5 [61,5; 94,5]	73 [61,8; 79,8]	67,5 [61; 78,3]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} = 0,003$ $p_{12-24нед} = 0,305$ $p_{\text{исх-24нед}} = 0,004$

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
МАУ, мг/сут	50,6 [27,2; 86,4]		48,4[21,3; 87,9]	p** =0,448

*- критерий Фридмана

**-критерий Уилкоксона

3.2.2. ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ ТЕРАПИИ ПРАНДИАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ И МЕТФОРМИНОМ

Динамическая оценка показателей углеводного обмена в группе ПИ+М

В группе ПИ+М наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} от старта к 12 недели исследования с 8,9% [8,2; 9,5] до 8% [7,3; 8,3] ($p < 0,001$) с последующим выходом на плато этого показателя к 24 недели исследования - 7,9% [7,5; 8,1] ($p=0,401$). Медиана снижения HbA_{1c} в группе ПИ+М через 12 недель составила -1,0 % [-0,53; -1,9] и – 0,9 % [-0,5; -1,88] через 24 недели терапии. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне терапии прандиальным инсулином и метформином у пациентов с МО и СД 2 представлена на Рисунке 8.

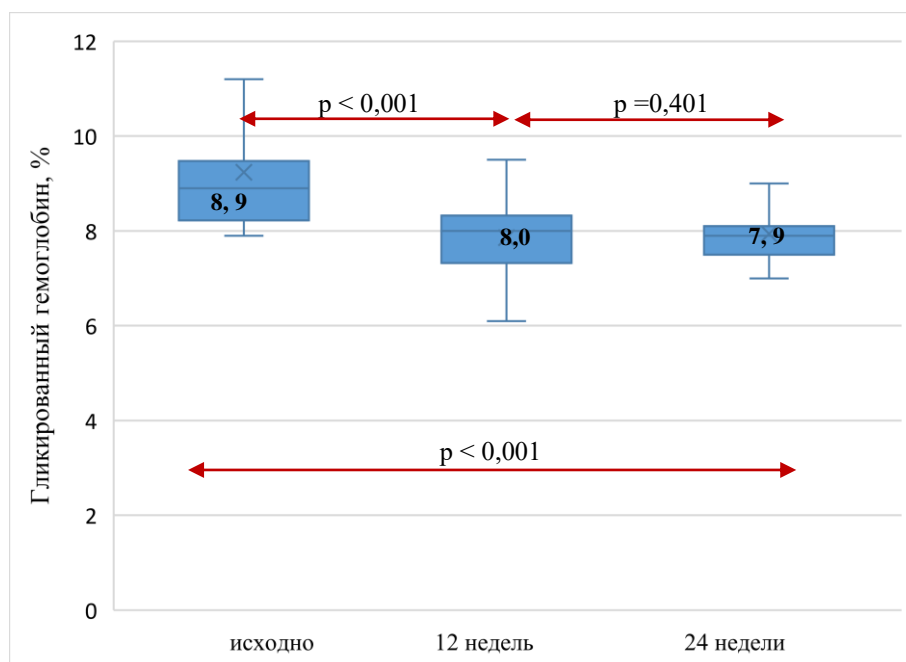


Рисунок 8 - Динамика уровня HbA_{1c} в группе ПИ+М за 24 недельный период наблюдения (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Через 12 и 24 недели лечения во второй группе отмечалось увеличение доли пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} \leq 7,5\%$, по сравнению с исходным значением на 33% (13) ($p < 0,001$). Кроме того, зарегистрировано снижение доли пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 9\%$ через 12 и 24 недель на 28 % (19) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Не удалось достичь снижения уровня $HbA_{1c} < 9\%$ на фоне терапии прандиальным инсулином в комбинации с метформином 10% (4) пациентов как через 12, так и через 24 недели исследования. Распределение пациентов по достигнутому уровню HbA_{1c} на фоне терапии прандиальным инсулином в режиме множественных инъекций в сочетании с метформином представлено на Рисунке 9.

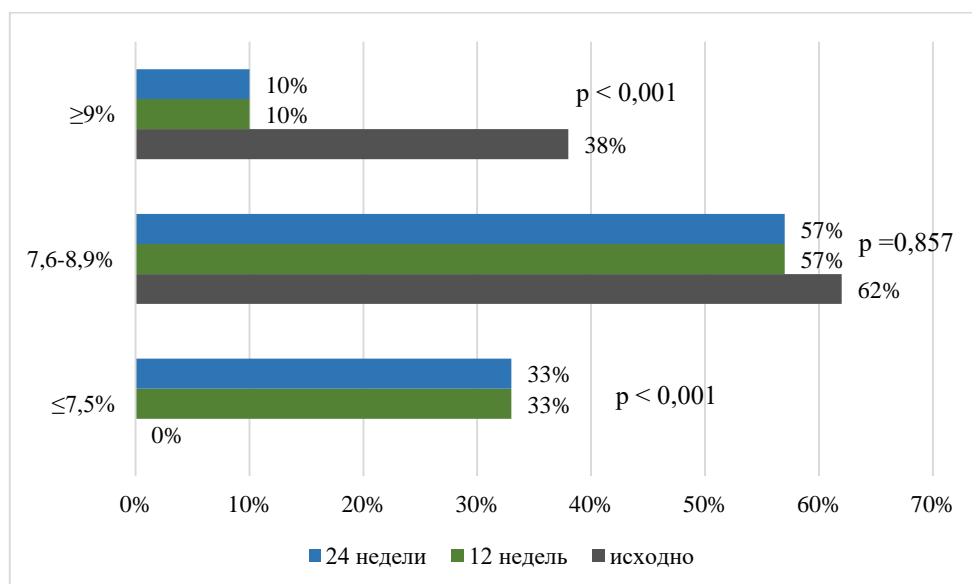


Рисунок 9 – Распределение пациентов в группе ПИ+М по уровню гликированного гемоглобина исходно, через 12 и 24 недели исследования (критерий Кокрена)

За 24-х недельный период терапии во второй группе отмечалось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня за первые 12 недель исследования ($p_{исх-12нед} < 0,001$ и $p_{исх-12нед} < 0,001$ соответственно), в период с 12 по 24 неделю терапии исследуемые показатели статистически значимо не изменялись. Однако уровень глюкозы плазмы натощак оставался в данной группе лечения выше рекомендованных

индивидуальных значений за весь период наблюдения. Динамика показателей углеводного обмена в группе ПИ+М представлена в Таблице 11.

Таблица 11 - Динамика показателей углеводного обмена в группе ПИ+М (Ме [25;75])

Параметр	исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
HbA _{1c} , %	8,9 [8,2; 9,5]	8 [7,3; 8,3]	7,9 [7,5; 8,1]	p* < 0,001 p_{исх-12нед} < 0,001 p_{12-24нед} = 0,401 p_{исх-24нед} < 0,001
ГПН, ммоль/л	9,4 [8,5; 11]	8,7 [8,1; 9,3]	8,5 [8,1; 9,3]	p* = 0,000 p_{исх-12нед} < 0,001 p_{12-24нед} = 0,773 p_{исх-24нед} < 0,001
ГПД, ммоль/л	11 [10; 13,1]	6,6 [5,9; 7,1]	6,5 [6,1; 7,5]	p* < 0,001 p_{исх-12нед} < 0,001 p_{12-24нед} = 0,360 p_{исх-24нед} < 0,001

*- критерий Фридмана

В группе ПИ+М за весь 24 недельный период наблюдения зафиксировано увеличение суточной дозы инсулина, как это видно на Рисунке 10. В Группе ПИ+М регистрировалось статистически значимое увеличение количества инъекций инсулина в течение суток от начала исследования 3 [3; 4] к его окончанию 5 [3; 6] ($p < 0,001$).

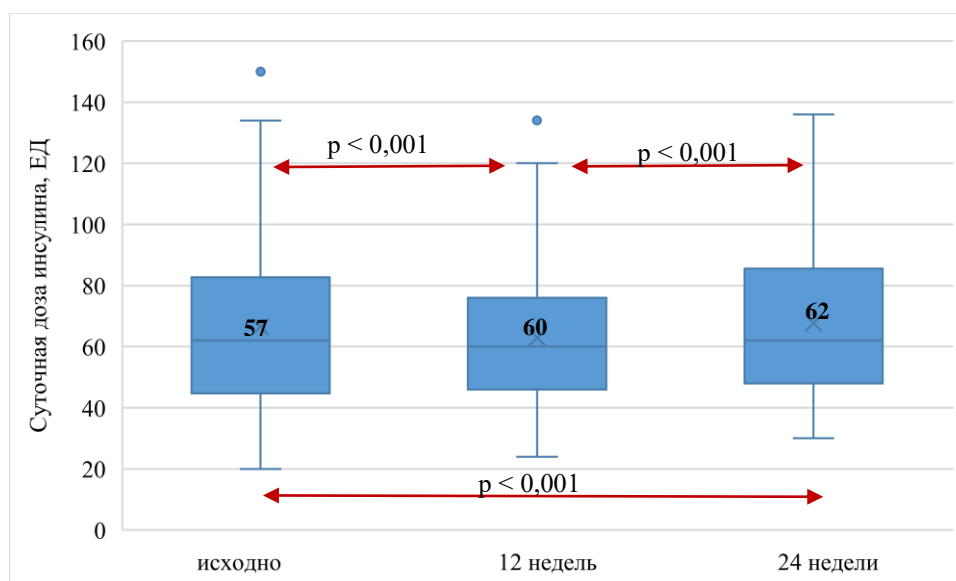


Рисунок 10 - Динамика суточной дозы инсулина (СДИ) в группе ПИ+ М за 24 недельный период наблюдения; при сравнении критерий Фридмана $p < 0,001$

Таким образом, у пациентов с СД-2 и МО на фоне инсулинотерапии в режиме множественных прандиальных инъекций, за весь период наблюдения сохранялась гипергликемия натощак при удовлетворительных значениях гликемии в течение дня, несмотря на увеличение суточной дозы и количества инъекций инсулина.

В группе пациентов с СД-2 и МО, получающих терапию прандиальным инсулином в режиме множественных инъекций в комбинации с метформином, количество гипогликемий исходно составило 1,5 [0; 3] эпизод/месяц, через 12 недель исследования 4 [1; 4] и через 24 недели исследования 4 [2; 4], выявленные различия оказались на уровне статистической тенденции (критерий Фридмана, $p=0,052$).

Через 12 недель терапии легкие гипогликемические состояния с частотой до 1 раза в неделю отмечалась у 22,5 % (9) пациентов, у 2,5% (1) наблюдались легкие гипогликемии с частотой до 2 раз в неделю; у 2,5% пациентов (1) были отмечены частые эпизоды гипогликемических состояний 3-4 раза в неделю; у 72,5% (29) пациентов гипогликемических состояний зарегистрировано не было. Через 24 недели в группе лечения ПИ+М у 25% пациентов (10) регистрировались легкие гипогликемии с частотой до 1 раза в неделю; у 2,5% (1) пациентов отмечались легкие гипогликемии с частотой до 2 раз в неделю; у 72,5% (29) пациентов не зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемий. Тяжелых гипогликемических состояний в четвертой группе лечения зарегистрировано не было. Результаты представлены на Рисунке 11.

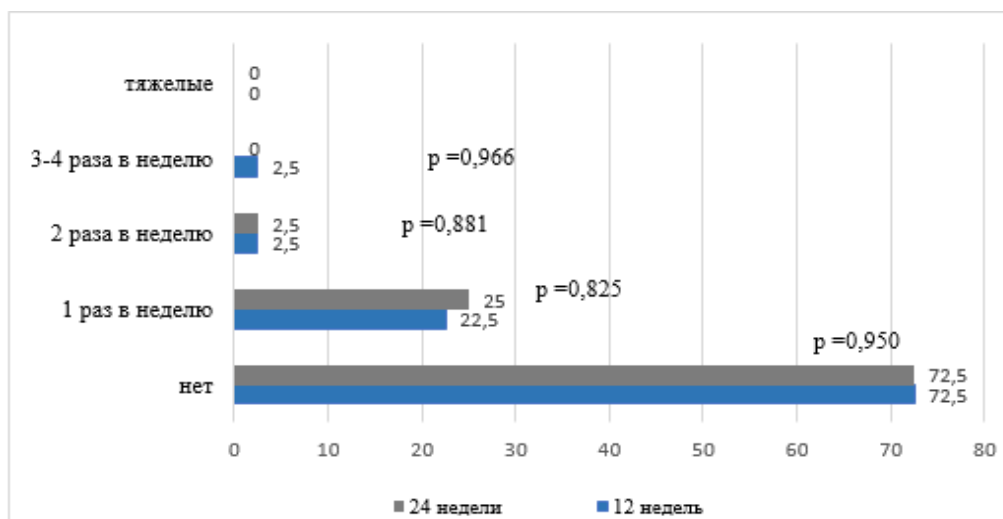


Рисунок 11 - Доля пациентов, испытывающих гипогликемии, в группе ПИ+М через 12 и 24 недели лечения (критерий Мак-Немара)

Для оценки влияния способов введения больших доз прандиального инсулина на гликемический контроль у лиц с МО после 12 недели исследования пациенты данной группы лечения были разделены на две подгруппы. Пациенты *подгруппы А* продолжали введение больших доз прандиального инсулина в одной инъекции, пациенты *подгруппы В* - выполняли введение необходимой дозы прандиального инсулина предварительно разделив ее на две инъекции. Через 12 недель наблюдения в подгруппе В уровень постпрандиальной гликемии был ниже по сравнению с подгруппой А, кроме того, медиана снижения HbA_{1c} (Δ HbA_{1c}) за период наблюдения была статистически значимо ниже в подгруппе В. Различий в подгруппах по уровню глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня выявлено не было, результаты представлены в Таблице 12.

Таким образом, полученные нами 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.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика показателей гликемического контроля у пациентов с СД-2 и МО при использовании разных методик инъекции прандиального инсулина; при сравнении критерий Манна-Уитни

	Одна инъекция инсулина (n=20)	Две инъекции инсулина (n=20)	p
HbA _{1c} исходно	7,6 [7,2; 8,1]	8 [7,6; 8,3]	0,088
HbA _{1c} 12нед	8 [7,5; 8,5]	7,9 [7,4; 8,1]	0,258
Δ HbA _{1c} 12нед-исх	+0,5[+0,2;+0,6]	-0,2[-0,05; -0,5]	0,001
ГПН исход	8,4[7,9; 8,9]	8,9 [8,4; 10,2]	0,061
ГПН 12нед	8,6 [8,1;10,1]	8,4 [8,1;8,9]	0,421
ГПД исход	6,1[5,9; 6,9]	6,7 [6,2;7,3]	0,236
ГПД 12нед	6,8 [6,2;7,9]	6,3 [6; 7,3]	0,196
ППГ исход	12 [10,5; 13]	13 [11,5;13]	0,093
ППГ 12нед	11[10; 12]	10 [9; 10]	0,006
ППГ 12нед-исх	-1 [-2; 0,5]	-3 [-4;-2]	0,001

ГПН-глюкоза плазмы натощак, ммоль/л

ГПД-глюкоза плазмы в течение дня, ммоль/л
 ППГ-постприандиальная глюкоза, ммоль/л

Также в ходе исследования оценивалась эффективность применения алгоритмов самостоятельной титрации инсулина у пациентов четвертой группы (ПИ+М). После рандомизации и периода обучения пациентам, получающим инсулинотерапию в режиме множественных прандиальных инъекций, в соответствии с индивидуальным целевым уровнем HbA_{1c} выдан алгоритм титрации прандиального инсулина. Оценка показателей углеводного обмена (HbA_{1c}, ГПН, ГПД) и частоты гипогликемии проводилась исходно и через 12 недель лечения, в качестве группы контроля выступили пациенты с соответствующими индивидуальными целевыми значениями HbA_{1c}, получающие базисно-болюсную схему инсулинотерапии. Через 12 недель наблюдения в группах пациентов, использующих алгоритмы самостоятельной титрации инсулина по сравнению с контрольной группой гликемия в течение дня была ниже, при этом сохранялась умеренная гипергликемия натощак. Различий в динамике HbA_{1c}, случаях гипогликемий за период наблюдения между группой множественных прандиальных инъекций, использующей алгоритмы самостоятельной титрации инсулина, и группой базисно-болюсной инсулинотерапии выявлено не было. Результаты представлены в Таблицах 13, 14.

Таблица 13 - Сравнение показателей углеводного обмена при использовании алгоритма самостоятельной титрации инсулина в группе ПИ+М и группой ББИТ

Показатель	ББИТ+М (n=18)	ПИ+М (n=18)	p
Целевой уровень HbA _{1c} ≤ 7%			
HbA _{1c} исход	9,2 [8,2; 10,7]	8,7 [8,2; 9,1]	p = 0,254
HbA _{1c} через 12 нед	8,5 [7,4; 8,9]	7,8 [7,3; 8,1]	p = 0,141
Δ HbA _{1c} 12 нед	-1,25 [-2,1; -0,6]	-0,95[-1,6; -0,5]	p = 0,401
ГПН исход	7,2 [6,7; 7,4]	8,2 [7,9; 9,4]	p < 0,001
ГПД исход	7,8 [7,1; 8,7]	6,6 [6,2; 7,1]	p < 0,001
ГПН 12нед	6,9 [6,6; 7,6]	8,5 [8,1; 9,1]	p < 0,001
ГПД 12 нед	8,1 [7,5; 9,2]	6,6 [5,9; 7,7]	p < 0,001
Гипогликемия исх	3 [1; 4]	2 [0; 4]	p = 0,654
Гипогликемия 12нед	4 [1; 4]	4 [0; 4]	p = 0,649

при сравнении групп критерий Манна-Уитни

Таблица 14 - Сравнение показателей углеводного обмена при использовании алгоритма самостоятельной титрации инсулина в группе ПИ+М и группой ББИТ

Показатель	ББИТ+М (n=22)	ПИ+М (n=22)	p
Целевой уровень HbA _{1c} 7.5-8.0%			
HbA _{1c} исход	9,7 [8,7; 10,4]	8,9 [8,3;10,9]	p = 0,474
HbA _{1c} через 12 нед	8,3 [7,6; 8,7]	8 [7,4; 9,6]	p = 0,104
Δ HbA _{1c} 12 нед	-0,95 [-2; -0,6]	-1,35 [-2,65; -0,7]	p = 0,401
ГПН исход	6,8 [6,3; 7,7]	8,7[8,1; 9,3]	p < 0,001
ГПД исход	8,1 [7,7; 8,7]	6,9 [6,3; 7,3]	p < 0,001
ГПН 12 нед	7,5 [6,7; 8,3]	8,8[8,1; 9,6]	p < 0,001
ГПД 12 нед	8,2 [7,6; 8,8]	6,6 [5,9; 7,1]	p < 0,001
Гипогликемия исх	2 [0; 4]	1 [0; 3]	p=0,292
Гипогликемия 12 нед	4 [0; 4]	4 [2; 4]	p=0,870

при сравнении групп критерий Манна-Уитни

Таким образом, использование алгоритмов самостоятельной титрации инсулина у пациентов с СД-2 и МО, получающих инсулинотерапию в режиме множественных прандиальных инъекций, может являться альтернативой базисно-болюсной схеме инсулинотерапии.

Динамическая оценка антропометрических показателей в группе ПИ+М

На фоне проводимой терапии прандиальным инсулином в комбинации с метформином у пациентов второй группы наблюдалось статистически значимое увеличение массы тела и ИМТ. Так медиана увеличение массы тела в группе ПИ+М составила +2 кг [0,0; 3,0] через 12 недель лечения и +3 кг [-0,75; 5,0] через 24 недели лечения. Динамика антропометрических параметров представлена в Таблице 15 и на Рисунке 12.

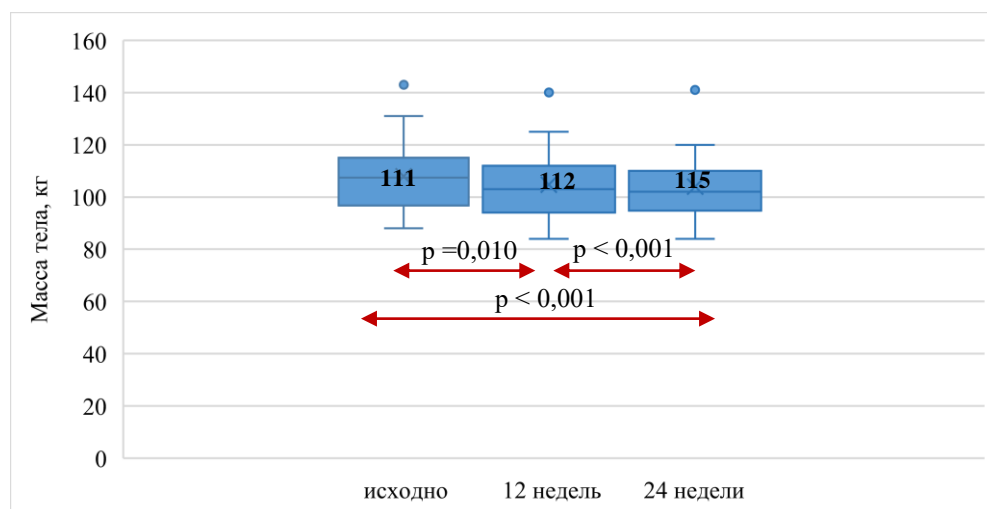


Рисунок 12 –Динамика массы тела в группе ПИ+М (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Таблица 15 - Динамика антропометрических показателей в группе ПИ+М (Me [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
Масса тела, кг	111 [101; 121]	112[111; 120]	115 [104; 124]	$p^*=0,001$ $p_{исх-12нед} = 0,010$ $p_{12-24нед} < 0,001$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	40 [37; 42]	39,8 [38; 44]	40,5[39; 43]	$p^*=0,001$ $p_{исх-12нед} = 0,054$ $p_{12-24нед} = 0,002$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
Δ ИМТ, кг/м ²		0 [0; 1]	+0,85 [0; 1,6]	$p^{**}=0,002$

*- критерий Фридмана

**-критерий Уилкоксона

Таким образом, компенсация заболевания на фоне инсулинотерапии в режиме множественных прандиальных инъекций инсулина у пациентов с СД-2 и МО приводит к увеличению суточных доз инсулина, частоты гипогликемий и способствует дальнейшему набору массы тела пациентов, имея сходства с базисно-болюсной схемой инсулинотерапии.

Динамическая оценка метаболических показателей в группе ПИ+М

При динамическом контроле за метаболическими параметрами в группе терапии прандиальным инсулином и метформином отмечалось снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, ТГ за весь период наблюдения; уровень ЛПВП изменялся за период лечения статистически незначимо.

При динамической оценке уровня базального С-пептида в исследуемой группе за 24-х недельный период исследования статистически значимых различий выявлено не было. Динамика основных метаболических показателей в группе ПИ+М представлена в Таблице 16.

По результатам оценки функционального состояния почек в группе ПИ+М было отмечено снижение уровня сывороточного креатина, сопровождающееся незначительным снижением клубочковой фильтрации; также в данной группе наблюдения к окончанию 24 недели лечения было зафиксировано увеличение суточной альбуминурии, данные представлены в Таблице 17.

Таблица 16 -Динамика метаболических показателей в группе ПИ+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
ОХ, ммоль/л	5,7 [4,4; 6,5]	4,3 [3,8; 4,7]	4,3 [4,0; 4,9]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,112$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,1; 3,3]	2,1 [1,5; 2,5]	2,3 [1,7; 2,8]	$p^* = 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,070$ $p_{\text{исх-24нед}} = 0,055$
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,8]	1,3 [1,2; 1,5]	1,2 [1,0; 1,5]	$p^* = 0,32$
ТГ, ммоль/л	2,3 [1,8; 3,7]	1,7 [1,3; 1,8]	1,7 [1,5; 1,9]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,088$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
АЛТ, Ед/л	28 [20; 43,5]	22[17; 34]	22[19; 34]	$p^* = 0,042$
АСТ, Ед/л	28 [20; 44]	26[19; 34]	24[20; 29]	$p^* = 0,051$
С-пептид базальный, пмоль/л	599 [456; 751]		612 [452; 787]	$p = 0,253$

*- критерий Фридмана

Таблица 17 - Динамика функционального состояния почек в группе ПИ+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
Креатинин, мг/дл	0,75[0,67; 0,95]	0,8[0,72; 0,91]	0,9 [0,78; 0,99]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} = 0,086$ $p_{12-24нед} < 0,001$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
СКФ, мл/мин	89[70; 97]	81,5[71; 91]	75[63; 81]	$p^* < 0,001$ $p_{\text{исх-12нед}} = 0,018$ $p_{12-24нед} < 0,001$ $p_{\text{исх-24нед}} < 0,001$
МАУ, мг/сут	44,5[15; 72]		61 [30; 88]	$p^{**} = 0,005$

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

3.2.3. ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ, ЭМПАГЛИФЛОЗИНОМ И МЕТФОРМИНОМ

Динамическая оценка показателей углеводного обмена в группе БИ+Э+М

В группе лечения БИ+Э+М наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} от старта терапии 10,0 % [8,8; 10,8] до окончания 24 недельного периода наблюдения – 8,0% [7,6; 8,5] (критерий Фридмана, $p < 0,001$). Медиана снижения уровня гликированного гемоглобина в изучаемой группе составила – 1,4% [-0,8; -2,7] через 12 недель и - 1,8% [-0,8; -2,8] через 24 недели лечения. Динамика HbA_{1c} в исследуемой группе представлена на Рисунке 13.

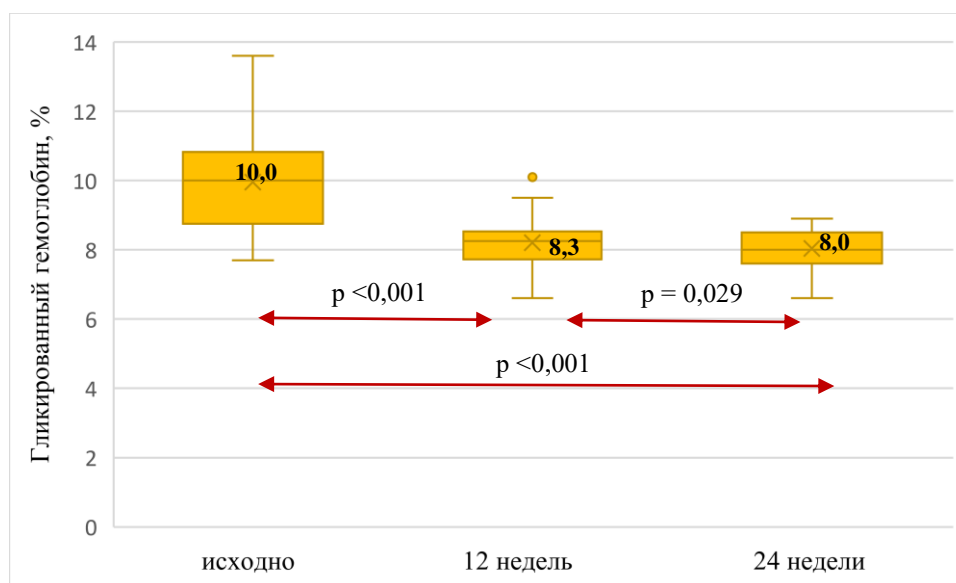


Рисунок 13 - Динамика уровня HbA_{1c} в группе БИ+Э+М за 24 недельный период наблюдения (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

За весь период исследования в группе БИ+Э+М отмечено увеличение доли пациентов с достигнутым уровнем HbA_{1c} $\leq 7,5\%$ на 23% (7) через 12 недель и 20% (6) через 24 недели по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Не удалось достичь снижения уровня HbA_{1c} $< 9\%$ в изучаемой группе лечения 5 пациентам (17%) через 12 недель и 1 пациенту (3%) через 24 недели лечения. Распределение пациентов в группе БИ+Э+М по уровню достигнутого HbA_{1c} исходно, через 12 и 24 недели исследования представлено на Рисунке 14.

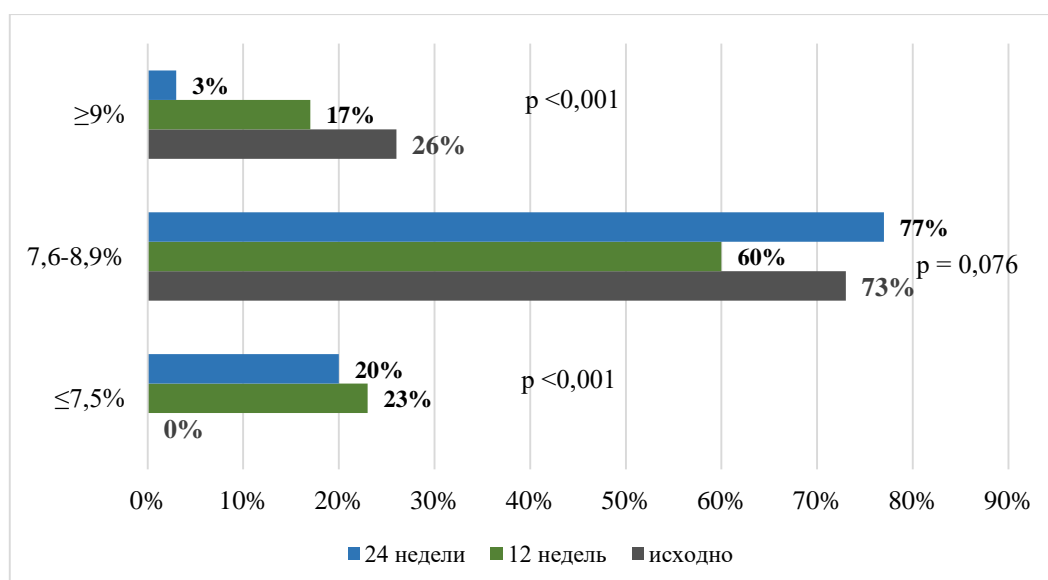


Рисунок 14 – Распределение пациентов в группе БИ+Э+М по уровню гликированного гемоглобина исходно, через 12 и 24 недели исследования (критерий Кокрена)

За 24-х недельный период наблюдения в группе БИ+Э+М было отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня за первые 12 недель исследования с последующей тенденцией к выходу на плато исследуемых параметров. Динамика показателей углеводного обмена в группе БИ+Э+М представлена в Таблице 18.

Таблица 18 - Динамика показателей углеводного обмена в группе БИ+Э+М (Ме [25;75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
НbA _{1c} , %	10 [8,8; 10,8]	8,3 [7,7; 8,5]	8 [7,6; 8,5]	p* < 0,001 p _{исх-12нед} < 0,001 p _{12-24нед} = 0,029 p _{исх-24нед} < 0,001
Δ НbA _{1c} , %		-1,4 % [-0,8; -2,7]	- 1,8% [-0,8; -2,8]	p** = 0,029
ГПН, ммоль/л	10,9 [9,4; 12]	7,0 [6,4; 7,3]	6,9 [6,4; 7,9]	p* < 0,001 p _{исх-12нед} < 0,001 p _{12-24нед} = 0,483 p _{исх-24нед} < 0,001
ГПД, ммоль/л	13,5 [11,8; 14,3]	8,3 [7,9; 9,1]	7,9 [7,3; 8,7]	p* < 0,001 p _{исх-12нед} < 0,001 p _{12-24нед} = 0,060 p _{исх-24нед} < 0,001

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

При оценке доз инсулина в группе БИ+Э+М обращало на себя внимание снижение суточной дозы инсулина с 68 ЕД [38; 95] до 43 ЕД [32; 53] за первые 12 недель терапии ($p=0,002$, критерий Уилкоксона), с 12 по 24 неделю исследования статистически значимой динамики суточной дозы инсулина в исследуемой группе не выявлено ($p=0,061$, критерий Уилкоксона). Динамика суточных доз инсулина в группе БИ+Э+М представлена на Рисунке 15. Количество инъекций инсулина в сутки в исследуемой группе за весь период наблюдения оставалось неизменным и составило 1 [1;2] ($p=0,135$, критерий Фридмана).

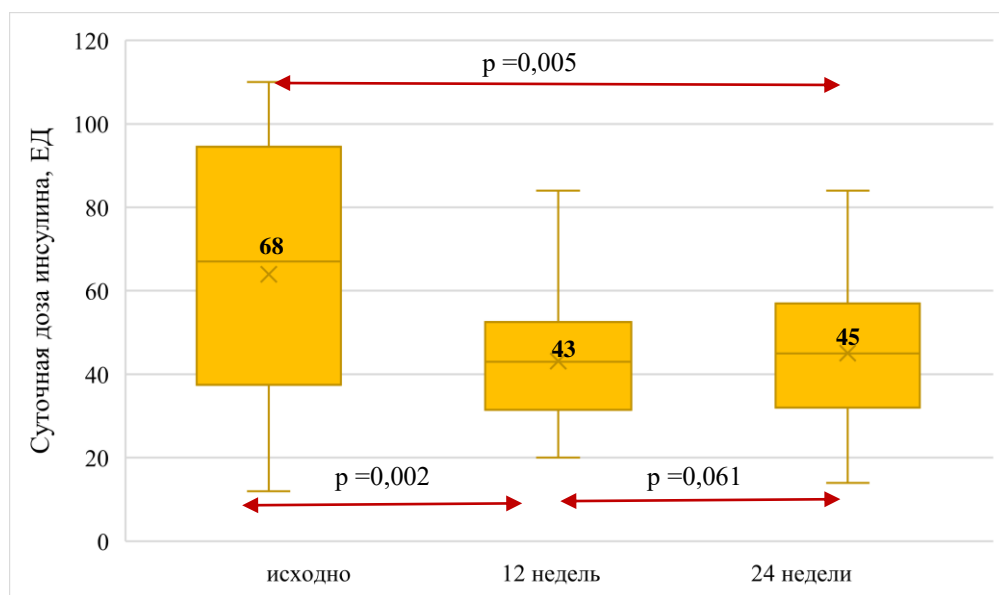


Рисунок 15 - Динамика суточной дозы инсулина (СДИ) в группе БИ+Э+М за 24 недельный период наблюдения (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Таким образом, у пациентов с СД-2 и МО, ранее получающих интенсифицированную инсулинотерапию в комбинации с метформином и не достигших компенсации заболевания, назначение эмпаглифлозина в сочетании с базальным инсулином и метформином, приводит к увеличению доли лиц, достигших компенсации заболевания на фоне снижения суточных доз инсулина.

При анализе безопасности проводимой терапии в группе БИ+Э+М отмечено статистически значимое снижение зарегистрированных эпизодов гипогликемий от старта исследования 3 [2; 4] к 12 недели 1 [0; 1] (критерий Уилкоксона, $p=0,021$); статистически значимых различий между зарегистрированными эпизодами

гипогликемий в исследуемой группе в период с 12 по 24 неделю лечения выявлено не было (критерий Уилкисона, $p=0,161$).

По окончании 12 недельного периода наблюдения легкие гипогликемии с частотой 1 раз в неделю наблюдались у 20% (6) пациентов; у 80% (24) пациентов эпизодов гипогликемий не возникало. Через 24 недели терапии в группе наблюдения отмечено снижение частоты легких гипогликемий (до 1 раза в неделю) у 13% (4) пациентов; также к окончанию 24 недельного периода лечения был зарегистрирован эпизод тяжелой гипогликемии у одного пациента (3%), который был обусловлен ошибочным повторным введением базального инсулина в ночное время; у 83% (25) пациентов гипогликемий не регистрировалось. Результаты представлены на Рисунке 16.

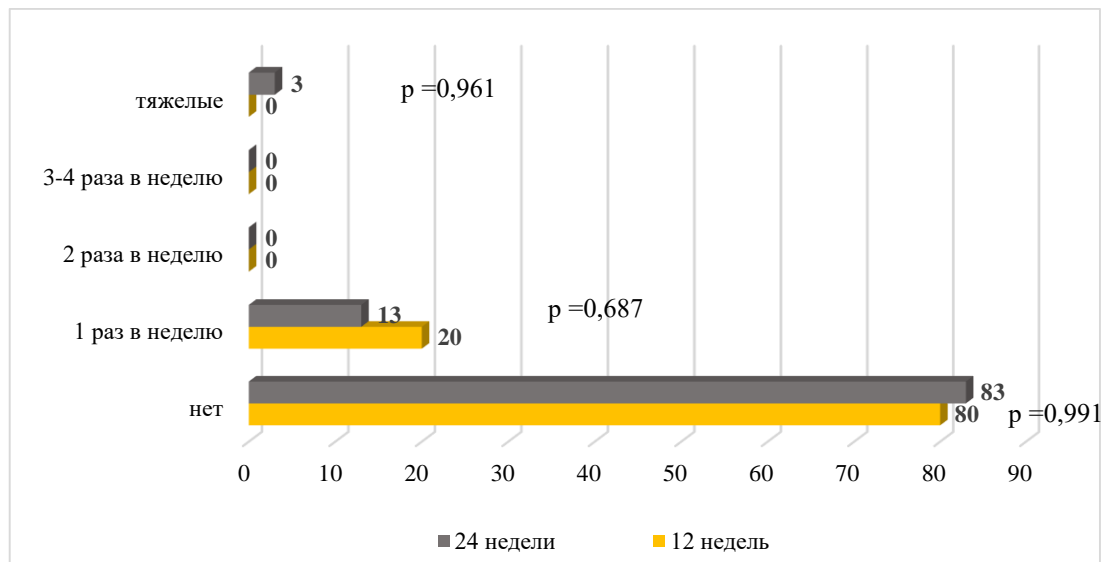


Рисунок 16 - Доля пациентов, испытывающих гипогликемии, в группе БИ+Э+М через 12 и 24 недели лечения (критерий Мак-Немара)

Таким образом, у пациентов с СД-2 и МО, на фоне терапии базальным инсулином в комбинации с эмпаглифлозином и метформином за 24 недельный период наблюдения отмечено улучшение гликемического контроля на фоне снижения суточных доз инсулина, при достаточно низкой частоте регистрируемых гипогликемий.

Динамическая оценка антропометрических показателей в группе БИ+Э+М

При анализе антропометрических данных в третьей группе лечения отмечалось достоверное снижение массы, ИМТ за первый 12 недель лечения ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Медиана снижения массы тела в группе БИ+Э+М составила -3 кг [-2; -5] через 12 недель и -5 кг [-2; -5,5]. Динамика массы тела в группе БИ+Э+М представлена на Рисунке 17.

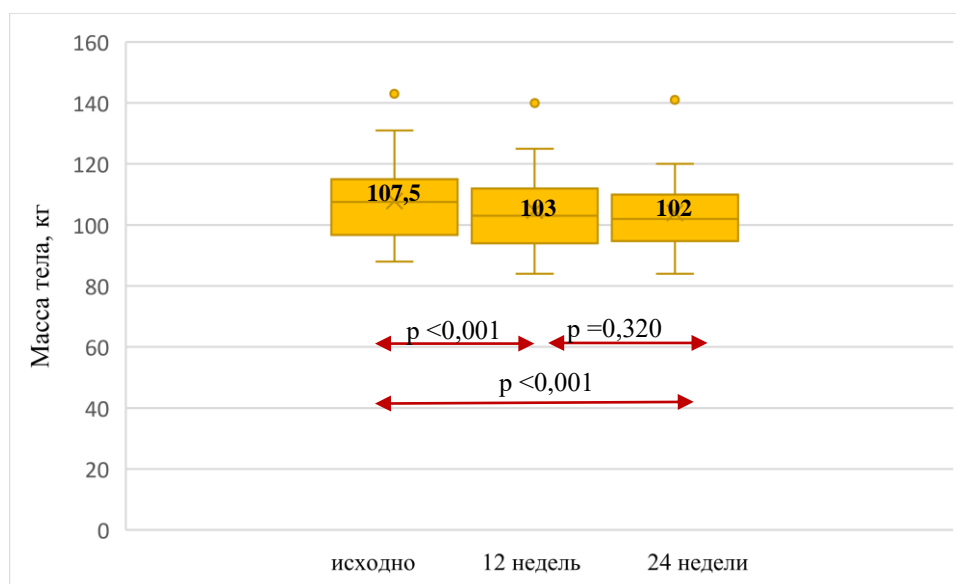


Рисунок 17 –Динамика массы тела в группе БИ+Э+М (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Клинически значимого снижения массы тела на $\geq 5\%$ от исходных значений наблюдалось у 7 пациентов (23%) через 12 недель наблюдения и у 9 пациентов (29,7%) через 24 недели лечения, снижения массы тела на $\geq 10\%$ от исходной массы тела через 24 недели лечения достиг 1 пациент (3,3%). Динамика основных антропометрических показателей в группе БИ+Э+М представлена в Таблице 19.

Таким образом, применение эмпаглифлозина в комбинации с базальным инсулином и метформином, у пациентов с СД-2 и МО, способствует не только достижению компенсации углеводного обмена при невысокой частоте гипогликемий, но и снижению массы тела, ИМТ за 24 недельный период наблюдения.

Таблица 19 - Динамика антропометрических показателей в группе БИ+Э+М, (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
Масса тела, кг	107,5 [96,7;115]	103 [94; 112]	102 [93,8; 110]	$p^*=0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,320$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
Δ массы тела, кг		-3 [2;5]	-5 [2; 5,5]	$p^{**}=0,011$
ИМТ, кг/м ²	38,7 [36; 41,3]	36 [35; 40,2]	36 [34,2; 40]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,369$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
Δ ИМТ, кг/м ²		-1,2 [-2; -1]	-1,2 [-2,2; -0,5]	$p^{**}=0,369$

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

Динамическая оценка метаболических показателей в группе БИ+Э+М

При анализе метаболических показателей (пациенты продолжали принимать гиполипидемическую терапию) отмечалось снижение уровня ОХ, ЛПНП, ТГ за первые 12 недель наблюдения и исследуемые метаболические показатели статистически значимо не различались с 12 по 24 неделю исследования; уровни ЛПВП, печеночных трансаминаз, как это видно из Таблицы 20, статистически значимо не различались за весь 24-х недельный период исследования.

Таблица 20 - Динамика метаболических показателей в группе БИ+Э+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
ОХ, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	4,3 [3,9; 4,8]	4,0 [3,7; 4,7]	$p^*=0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,509$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,8; 3,5]	2,1 [1,8; 2,5]	2,1 [1,7; 2,6]	$p^*=0,017$ $p_{исх-12нед} = 0,022$ $p_{12-24нед} = 0,545$ $p_{исх-24нед} = 0,032$
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,0; 1,9]	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,2; 1,7]	$p^*=0,056$
ТГ, ммоль/л	2,4 [1,8; 3,7]	1,8 [1,4; 2,3]	1,7 [1,3; 2,1]	$p^*=0,000$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,119$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
АЛТ, Ед/л	24,5 [18,7; 37,5]	25 [17,8; 32,3]	26 [21,5; 40]	$p^*=0,895$
АСТ, Ед/л	24 [18,7; 34,8]	26 [20; 34,5]	26 [20,8; 33,3]	$p^*=0,644$

*- критерий Фридмана

У пациентов с СД-2 и МО на фоне терапии базальным инсулином в комбинации с эмпаглифлозином и метформином за 24-х недельный период исследования статистически значимых изменений базального С-пептида не наблюдалось (исходно 779 пмоль/л [537; 870], через 24 недели терапии - 700 пмоль/л [557; 791], $p=0,232$).

При оценке функционального состояния почек в группе БИ+Э+М обращало на себя внимание снижение уровня суточной альбуминурии с 43 мг/сут [21; 78,5] на этапе включения в исследование до 31 мг/сут [18; 50] через 24 недели лечения (W-критерий, $p<0,001$), в то время как значимой разницы в уровне креатина крови и СКФ (клиренсовым методом), за весь период лечения не наблюдалось. Доля пациентов, у которой наблюдалось снижение суточной экскреции альбумина с мочой, за 6 месяцев наблюдения в исследуемой группе составила 73% (22). Динамика функционального состояния почек в группе БИ+Э+М представлена в Таблице 21.

Таблица 21 - Динамика функционального состояния почек в группе БИ+Э+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
Креатинин, мг/дл	0,89 [0,72; 1,0]	0,85 [0,77; 0,95]	0,88 [0,75; 1,0]	$p^*=0,660$
СКФ, мл/мин	80,5 [64; 97,3]	79,5 [66,5; 91,3]	76,5 [65,7; 92,3]	$p^*=0,533$
МАУ, мг/сут	43 [21; 78,5]		31 [18; 50]	$p^{**} < 0,001$

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

Таким образом, терапия базальным инсулином в комбинации с эмпаглифлозином у пациентов с СД-2 и МО кроме положительного влияния на показатели углеводного обмена, снижения суточных доз инсулина и массы тела, обладает дополнительным нефропротективным эффектом (снижение суточной экскреции альбумина с мочой на 27,9% за период наблюдения).

3.2.4. ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППЕ ТЕРАПИИ ПРАНДИАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ, ЭМПАГЛИФЛОЗИНОМ И МЕТФОРМИНОМ

Динамическая оценка показателей углеводного обмена

На фоне терапии ПИ+Э+М наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} в течение первых 12 недель исследования ($p < 0,001$), статистически значимой динамики HbA_{1c} с 12 по 24 неделю терапии в исследуемой группе выявлено не было. Динамика уровня HbA_{1c} в группе ПИ+Э+М отображена на Рисунке 18. Медиана снижения HbA_{1c} составила -1,6% [-0,83; -2,4] через 12 недель и -1,5% [-0,58; -2,5] через 24 недели лечения.

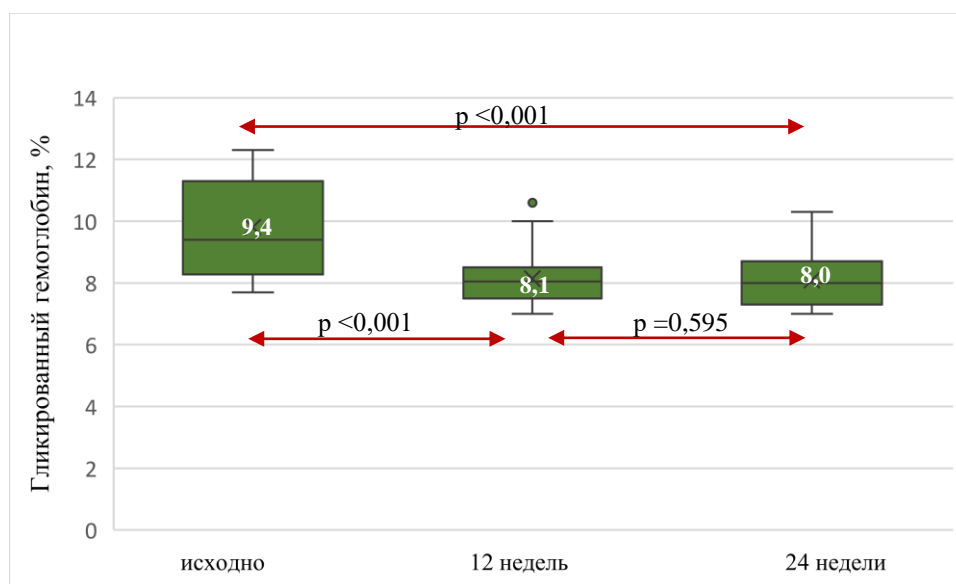


Рисунок 18 - Динамика уровня HbA_{1c} в группе ПИ+Э+М за 24 недельный период наблюдения (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Через 12 недель лечения в группе ПИ+Э+М отмечено увеличение доли пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ на 27% (8) по сравнению с исходными значениями ($p = 0,008$), через 24 недели исследования на 30% (9) по сравнению с исходными данными ($p = 0,004$). Кроме того, в исследуемой группе отмечено снижение доли пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 9\%$ на 57% через 12 недель ($p < 0,001$) и на 54% через 24 недели терапии ($p < 0,001$). Распределение пациентов в группе ПИ+Э+М по уровню гликированного гемоглобина исходно, через 12 и 24 недели исследования представлено на Рисунке 19.

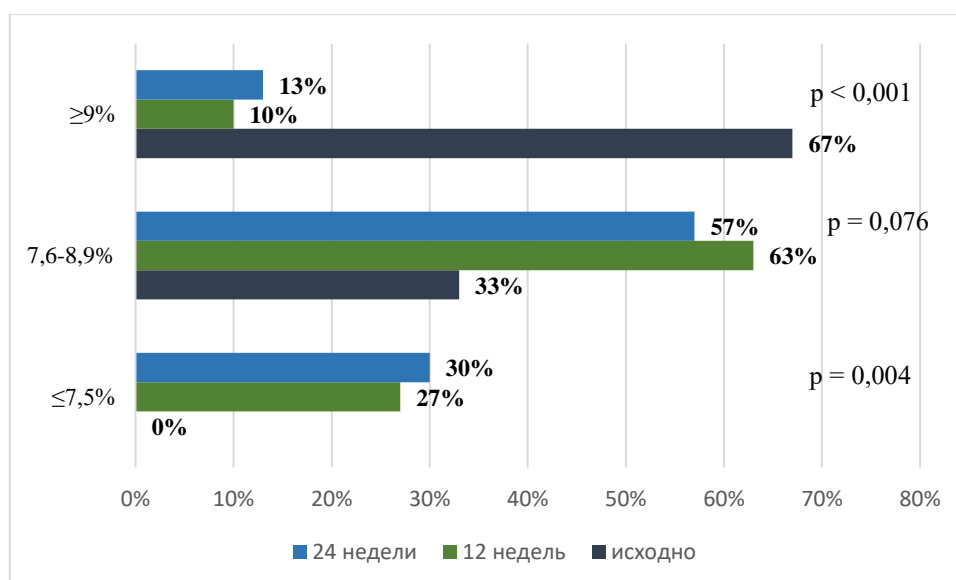


Рисунок 19 – Распределение пациентов в группе ПИ+Э+М по уровню гликированного гемоглобина исходно, через 12 и 24 недели исследования (критерий Кокрена)

Таблица 22 - Динамика показателей углеводного обмена в группе ПИ+Э+М (Ме [25;75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
HbA _{1c} , %	9,4 [8,3; 11,3]	8,1 [7,5; 8,5]	8,0 [7,3; 8,7]	p* < 0,001 p _{исх-12нед} < 0,001 p _{12-24нед} = 0,595 p _{исх-24нед} < 0,001
Δ HbA _{1c} , %		-1,6 [-0,83; -2,4]	-1,5 [-0,58; -2,5]	
ГПН, ммоль/л	10,5 [9,6; 12]	8,5 [8,1; 9,0]	8,5 [8,1; 9,1]	p* < 0,001 p _{исх-12нед} < 0,001 p _{12-24нед} = 0,772 p _{исх-24нед} < 0,001
ГПД, ммоль/л	11 [9,9; 14]	6,6 [6,1; 7,2]	6,5 [6,2; 8,0]	p* < 0,001 p _{исх-12нед} < 0,001 p _{12-24нед} = 0,693 p _{исх-24нед} < 0,001

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

В четвертой группе лечения наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня от старта терапии к 12 неделе лечения (p < 0,001 и p < 0,001 соответственно, критерий Вилкоксона), с последующим выходом на плато исследуемых показателей с 12 по 24 неделю наблюдения. В изучаемой группе лечения, несмотря на статистически значимое снижение уровня ГПН от старта терапии к окончанию 24 недельного периода наблюдения, уровень ГПН оставался выше рекомендованных целевых значений и составил 8,5 ммоль/л [8,1; 9,0] через 3 месяца лечения и 8,5 ммоль/л

[8,1; 9,1] через 6 месяцев терапии. Динамика показателей углеводного обмена в группе ПИ+Э+М представлена в Таблице 22.

При оценке суточных доз инсулина в группе ПИ+Э+М обращало на себя внимание снижение суточной дозы инсулина за первые 12 недель исследования ($p < 0,001$) с последующим выходом на плато исследуемого параметра с 12 по 24 неделю терапии. Результаты представлены на Рисунке 20. При этом количество инъекций инсулина в сутки за весь период наблюдения статистически значимо не изменялось и составило 3 [3; 4] ($p = 0,717$, критерий Фридмана).

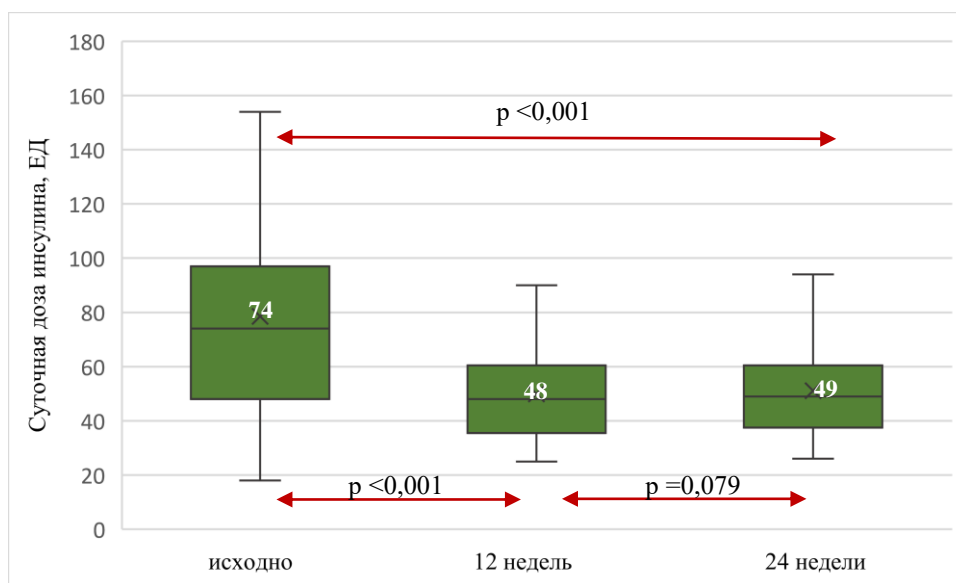


Рисунок 20 - Динамика суточной дозы инсулина (СДИ) в группе ПИ+Э+М за 24 недельный период наблюдения (критерий Фридмана $p < 0,001$)

Таким образом, компенсация заболевания на фоне инсулинотерапии в режиме множественных прандиальных инъекций в сочетании с метформином и дополнительным назначением эмпаглифлозина характеризуется увеличением доли компенсированных пациентов за период наблюдения на фоне снижением суточных доз инсулина. Большая доля пациентов, не достигших компенсации заболевания за период наблюдения, по сравнению с группой лечения базальным инсулином и эмпаглифлозинов обусловлена в том числе и сохраняющейся умеренной гипергликемией натощак в исследуемой группе.

В четвертой группе отмечено уменьшение эпизодов гипогликемий в течение первых 12 недель исследования с 3 [1; 4] эпизод/месяц до 1 [0; 3] ($p = 0,003$);

количество эпизодов гипогликемий в этой группе с 12 по 24 неделю исследования статистически значимо не различалось и составило 1 [0; 3] и 2 [0; 3] соответственно ($p=0,319$). В группе лечения ПИ+Э+М легкие гипогликемические состояния с частотой до 1 раза в неделю отмечались у 13% (4) пациентов, у 87% (26) пациентов гипогликемических состояний зарегистрировано не было. Доля пациентов, у которых были зарегистрированы гипогликемические состояния за весь период наблюдения статистически значимо не изменялась. Тяжелых гипогликемических состояний в исследуемой группе также зарегистрировано не было. Результаты представлены на Рисунке 21.

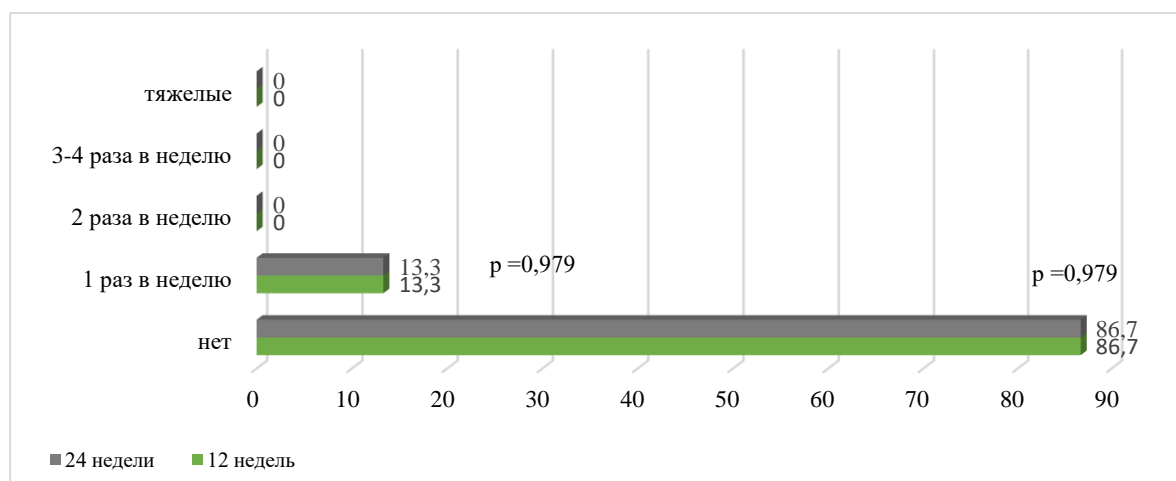


Рисунок 21 - Доля пациентов, испытывающих гипогликемии, в группе ПИ+Э+М через 12 и 24 недели лечения (критерий Мак-Немара)

Динамическая оценка антропометрических показателей в группе ПИ+Э+М

На фоне проводимой терапии в группе ПИ+Э+М отмечалось статистически значимое снижение массы тела и ИМТ, как видно на Рисунке 22. Медиана снижения массы тела через 12 недель составила -3 кг [-5; -2], через 24 недели – 4 кг [-6; -2].

Клинически значимого снижения массы тела на $\geq 10\%$ от исходного веса через 24 недели лечения достигло 2 человека (6,6%); снижение массы тела на $\geq 5\%$ от исходных значений наблюдалось у 4 пациентов (13,2%) через 12 недель

наблюдения и у 7 пациентов (23,1%) через 24 недели лечения. Динамика антропометрических показателей представлена в Таблице 23.

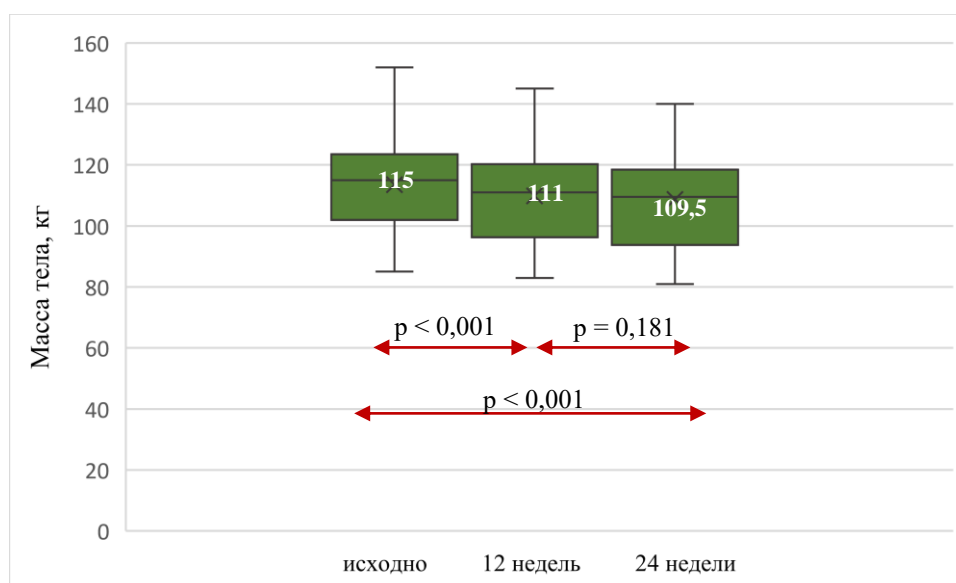


Рисунок 22 –Динамика массы тела в группе ПИ+Э+М (критерий Фридмана, $p < 0,001$)

Таблица 23 - Динамика антропометрических показателей в группе ПИ+Э+М (Me [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
Масса тела, кг	115 [102; 123,5]	111 [96; 120]	109,5 [93,8; 118,5]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,181$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
Δ массы тела, кг		-3 [-5; -2]	-4 [-6; -2]	$p^{**}=0,188$
ИМТ, кг/м ²	38,2 [36; 40,1]	37,3 [35,9; 39]	37,2 [34,9; 39,2]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,015$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
Δ ИМТ, кг/м ²		-1 [-1,4; -0,5]	-1 [-2; -0,73]	$p^{**}=0,150$

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

Таким образом, компенсация заболевания у пациентов с СД-2 и МО на фоне терапии прандиальным инсулином в комбинации с эмпаглифлозином и метформином сопровождается снижением суточных доз инсулина, а также клинически значимыми снижением массы тела, ИМТ при низкой частоте гипогликемий.

Динамическая оценка метаболических показателей в группе ПИ+Э+М

При контроле метаболических параметров в группе ПИ+Э+М отмечало статистически значимое снижение ОХ, ЛПНП, ТГ за первые 12 недель наблюдения

на фоне проводимой гиполипидемической терапии; статистически значимой динамики печеночных трансаминаз в исследуемой группе за период наблюдения не выявлено. Динамика метаболических показателей представлена в Таблице 24.

Таблица 24 - Динамика метаболических показателей в группе ПИ+Э+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	р
ОХ, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	4,3 [3,6; 4,6]	3,9 [3,6; 4,5]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,181$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [1,8; 3,3]	1,9 [1,6; 2,5]	1,9 [1,6; 2,4]	$p^*=0,042$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,181$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,6]	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,2; 1,8]	$p^*=0,051$
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,9; 3,1]	1,8 [1,6; 2,8]	1,7 [1,4; 2,1]	$p^* < 0,001$ $p_{исх-12нед} < 0,001$ $p_{12-24нед} = 0,181$ $p_{исх-24нед} < 0,001$
АЛТ, Ед/л	20,5[14,8;30]	24 [18; 32,3]	24 [21,5; 30,5]	$p^*=0,119$
АСТ, Ед/л	23,5[16,8;28,5]	24 [18,7; 31]	26 [24; 32]	$p^*=0,132$
С-пептид базальный, пмоль/л	735 [541; 785]		650 [600; 752]	$p=0,226$

*- критерий Фридмана

У пациентов с МО и СД-2, получающих терапию прандиальным инсулином в сочетании с эмпаглифлозином и метформином, за 6 месяцев наблюдения статистически значимых изменений уровня базального С-пептида не выявлено ($p=0,226$).

За 24 недельный период наблюдения у пациентов четвертой группы значимых изменений в уровне сывороточного креатинина и СКФ не зарегистрировано. Однако отмечалось статистически значимое снижение суточной альбуминурии от старта терапии к окончанию 24 недели лечения: от 48,9 мг/сут [21,2;84,3] до 35 [мг/сут 23,5; 60] соответственно ($p=0,044$). Таким образом, в исследуемой группе отмечено снижение суточной альбуминурии на 27% за 6 месяцев наблюдения. Доля пациентов, у которой зарегистрировано снижение альбуминурии, составила 77% (23). Результаты динамического исследования функционального состояния почек отображены в Таблице 25.

Таблица 25 - Динамика функционального состояния почек в группе ПИ+Э+М (Ме [25; 75])

Параметр	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	p
Креатинин, мг/дл	0,84 [0,74; 0,99]	0,89 [0,79; 0,97]	0,9 [0,82; 1,0]	p*=0,156
СКФ, мл/мин	81 [74; 98,5]	77,5 [66,5; 94,8]	75 [66; 88,2]	p*=0,440
МАУ, мг/сут	48,9 [21,2;84,3]		35 [23,5; 60]	p** =0,044

*- критерий Фридмана **-критерий Уилкоксона

Таким образом, снижение суточной экскреции альбумина с мочой у пациентов с СД 2 и МО на фоне терапии прандиальным инсулином в сочетании с эмпаглифлозином и метформином свидетельствует в пользу нефропротективных свойств препарата класса иНГЛТ -2.

3.2.5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

После окончания исследования 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 БИ+Э+М - 8% [7,6; 8,5]; у пациентов, получающих схему ПИ+Э+М – 8% [7,3; 8,7]; в группе ПИ+М- 7,9 % [7,5; 8,1] (N= 1.607, 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 (N=4,04; p=0,257); через 24 недель лечения -1,2% [-2,1; -0,55] 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 (N= 5,86; p=0,118). Результаты представлены на Рисунке 23, 24.

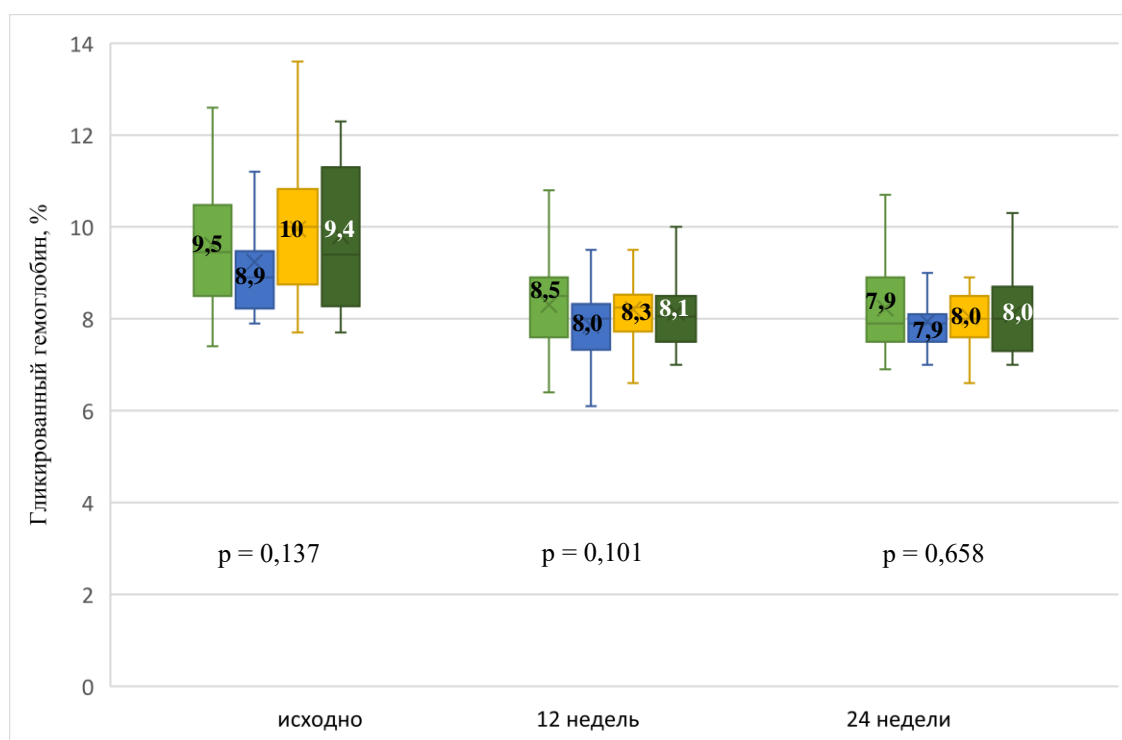


Рисунок 23 – Динамика уровня HbA_{1c} в исследуемых группах терапии за 24 недельный период наблюдения (критерий Краскела-Уоллиса)

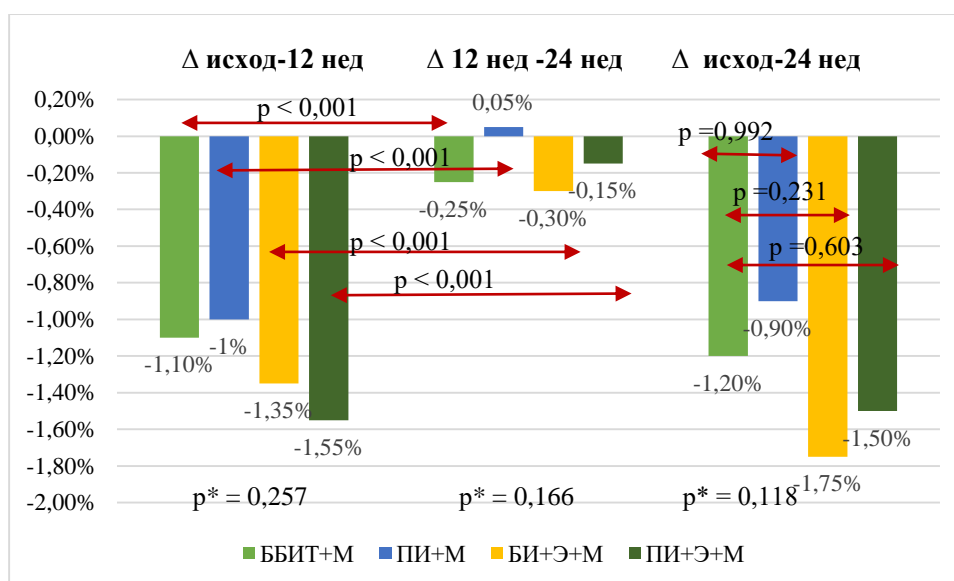


Рисунок 24 – Динамика снижения уровня HbA_{1c} в исследуемых группах терапии за 24 недельный период наблюдения (* при сравнении критерий Краскела-Уоллиса)

За период 24 недельного наблюдения доля лиц, достигших уровня HbA_{1c} ≤ 7,5 % во всех четырех группах лечения статистически значимо не различалась и составила около 30% как через 12 недель исследования ($\chi^2=1,453$, $p=0,747$), так и по его завершению ($\chi^2=1,225$, $p=0,693$). Сравнительная оценка достигнутых

уровней HbA_{1c} в группах лечения через 12 и 24 недели исследования представлена на Рисунках 25, 26.

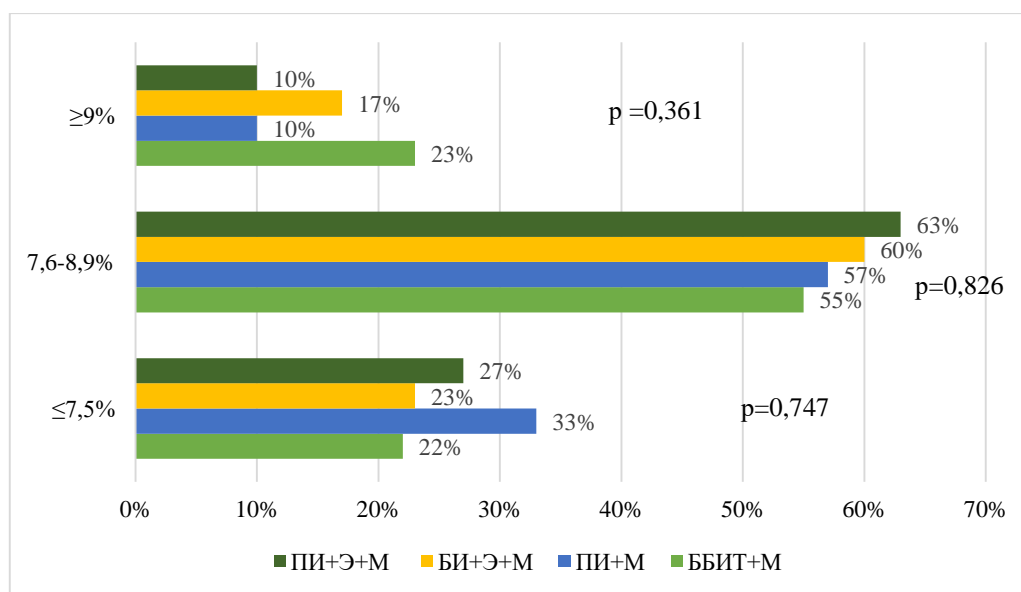


Рисунок 25 - Сравнительная оценка достигнутых уровней HbA_{1c} в группах лечения через 12 недель исследования (критерий Хи-квадрат)

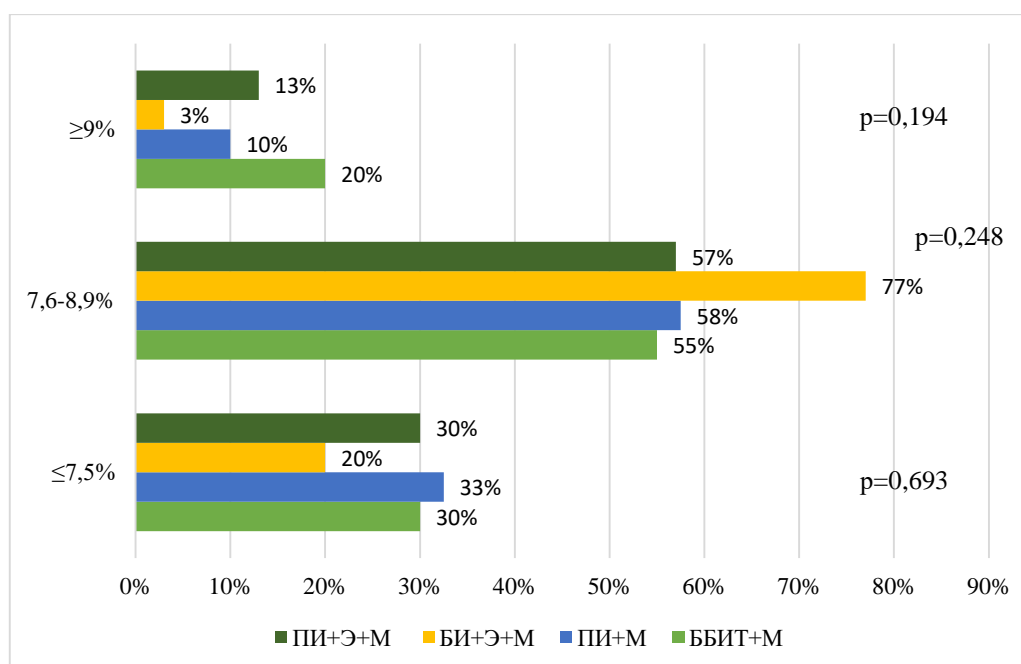


Рисунок 26 - Сравнительная оценка достигнутых уровней HbA_{1c} в группах лечения через 24 недели исследования (критерий Хи-квадрат)

Различия в динамике глюкозы плазмы натощак между исследуемыми группами через 24 недели исследования оказались статистически значимыми ($H=53,2$, $p=0,001$). 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] (группа 1/группа 2 $p < 0,001$; группа 1/группа 3 $p = 0,184$; группа 1/группа 4 $p = 0,006$, группа 2/группа 3 $p < 0,001$, группа 2/группа 4 $p = 0,702$, группа 3/группа 4 $p < 0,001$). Результаты представлены на Рисунке 27.

Уровень глюкозы плазмы в течение дня между исследуемыми группами лечения также статистически значимо различался по завершению исследования ($N = 37,6, p = 0,001$). Через 24 недели наблюдения уровень глюкозы плазмы в течение дня был статистически значимо ниже в третьей и четвертой группах лечения: ПИ+Э+М 6,5 ммоль/л [6,2; 8,0] и ПИ+М 6,5 ммоль/л [6,1; 7,5] 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] (группа 1/группа 2 $p < 0,001$; группа 1/группа 3 $p = 0,538$; группа 1/группа 4 $p = 0,001$, группа 2/группа 3 $p = 0,003$, группа 2/группа 4 $p = 0,998$, группа 3/группа 4 $p < 0,001$). Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения представлена на Рисунке 28.

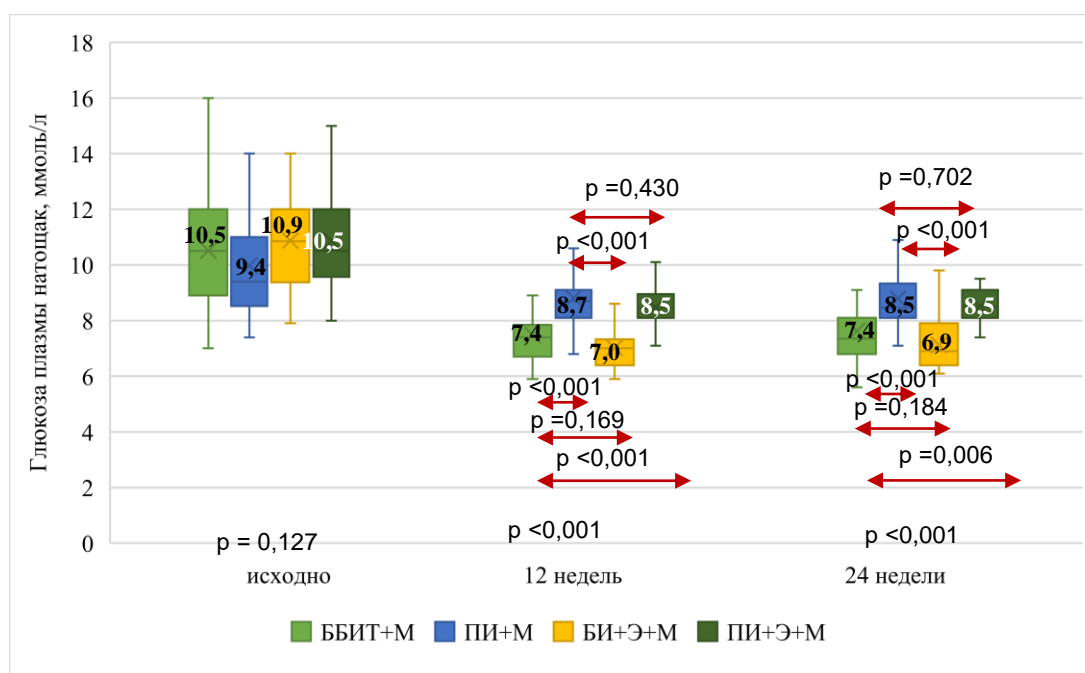


Рисунок 27 – Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в группах лечения группами лечения исходно, через 12 и 24 недели (при сравнении тест Краскела-Уоллиса)

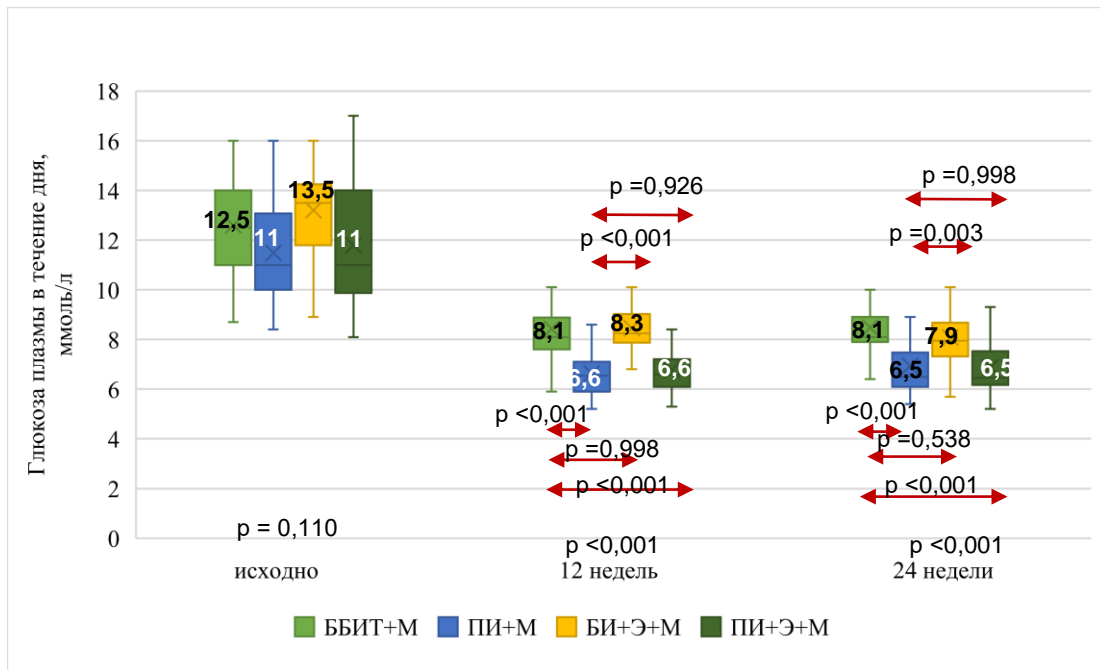


Рисунок 28 –Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения исходно, через 12 и 24 недели (при сравнении тест Краскела-Уоллиса)

В группах базисно-болюсной инсулинотерапии и множественных прандиальных инъекций инсулина через 24 недели исследования суточные дозы инсулина оказались значимо выше 100 ЕД [84; 118] и 62 ЕД [48; 86] соответственно по сравнению с группами пациентов, получающих эмпаглифлозин (БИ+Э+М 45 ЕД [32; 57] и ПИ+Э+М 49 ЕД [38; 61]) ($H=73,08$, $p=0,001$; группа 1/группа 2 $p<0,001$; группа 1/группа 3 $p<0,001$; группа 1/группа 4 $p<0,001$, группа 2/группа 3 $p<0,001$, группа 2/группа 4 $p=0,004$, группа 3/группа 4 $p=0,061$). Результаты представлены на Рисунке 29. Разница в суточных дозах инсулина от старта исследования к его завершению для разных схем инсулинотерапии составила: ББИТ+М +33ЕД [+24; +51], в группе ПИ+М +6ЕД [+20,3; -23,5], БИ+Э+М -21ЕД [-42; +4,5]; ПИ+Э+М -23ЕД [-47; +0,5] ($H=67,2$, $p<0,001$; группа 1/группа 2 $p<0,001$; группа 1/группа 3 $p<0,001$; группа 1/группа 4 $p<0,001$, группа 2/группа 3 $p=0,012$, группа 2/группа 4 $p=0,004$, группа 3/группа 4 $p=0,072$). Наибольшее количество инъекций инсулина в сутки через 24 недели наблюдения наблюдалось в группах ББИТ+М 5 [5; 6] и ПИ+М 5 [3; 6] по сравнению с третьей 1 [1; 2] и четвертой 3 [3; 4] группами лечения ($H=91,7$, $p=0,001$; группа 1/группа 2 $p=0,943$; группа 1/группа 3 $p<0,001$; группа 1/группа 4 $p<0,001$, группа 2/группа 3 $p<0,001$, группа 2/группа 4 $p<0,001$, группа

3/группа 4 $p < 0,001$). Сравнительная оценка показателей углеводного обмена и суточных доз инсулина между группами лечения представлены в Таблице 26.

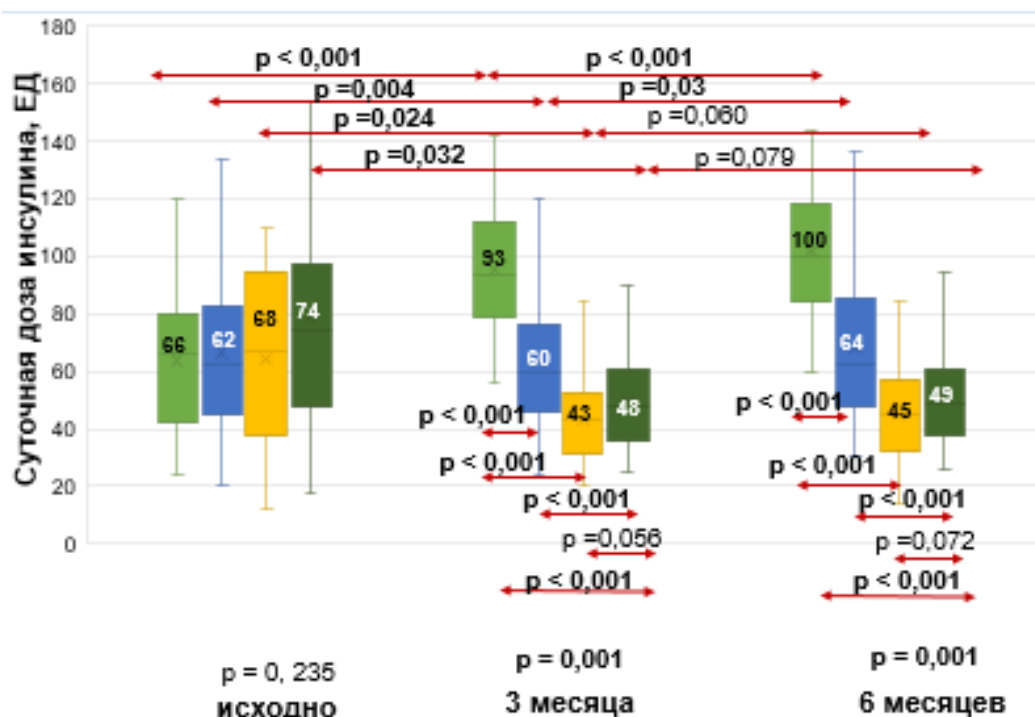


Рисунок 29 –Динамика суточных доз инсулина в группах лечения исходно, через 12 и 24 недели (при сравнении между группами критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении внутри групп критерий Уилкоксона)

Таблица 26 - Динамика показателей углеводного обмена, суточных доз инсулина в группах лечения за период наблюдения, (Me [25;75])

Параметр	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
НbA1c %					
исходно	9,5 [8,5; 10,5]	8,9 [8,2; 9,5]	10 [8,8; 10,8]	9,4 [8,3; 11,3]	0,137
через 12 нед	8,5 [7,6; 8,9]	8 [7,3; 8,3]	8,3 [7,7; 8,5]	8,1 [7,5; 8,5]	0,101
через 24 нед	7,9 [7,5; 8,9]	7,9 [7,5; 8,1]	8 [7,6; 8,5]	8 [7,3; 8,7]	0,658
ГПН, ммоль/л					
исходно	10,5 [8,9; 12]	9,4 [8,5; 11]	10,9 [9,4; 12]	10,5 [9,6; 12]	0,127
через 12 нед	7,4 [6,7; 7,9]	8,7 [8,1; 9,3]	7,0 [6,4; 7,3]	8,5 [8,1; 9,0]	0,001
через 24 нед	7,4 [6,8; 8,1]	8,5 [8,1; 9,3]	6,9 [6,4; 7,9]	8,5 [8,1; 9,1]	0,001
ГПД, ммоль/л					
исходно	12,5 [11; 14]	11 [10; 13]	13,5 [12; 14]	11 [9,9; 14]	0,110
через 12 нед	8,1 [7,6; 8,9]	6,6 [5,9; 7,1]	8,3 [7,9; 9,1]	6,6 [6,1; 7,2]	0,001
через 24 нед	8,1 [7,9; 8,9]	6,5 [6,1; 7,5]	7,9 [7,3; 8,7]	6,5 [6,2; 8,0]	0,001
СДИ, ЕД					
исходно	66 [43; 80]	62 [45; 83]	68 [38; 95]	74 [48; 97]	p=0,235
через 12 нед	93 [79; 112]	60 [46; 76]	43 [32; 53]	48 [36; 61]	0,001
через 24 нед	100 [84; 118]	62 [48; 86]	45 [32; 57]	49 [38; 61]	0,001
Количество инъекций в сутки					
через 12 нед	5 [5; 6]	3 [3; 4]	1 [1; 2]	3 [3; 4]	0,001
через 24 нед	5 [5; 6]	5 [3; 6]	1 [1; 2]	3 [3; 4]	0,001

В качестве оценки безопасности проводимой терапии оценивались эпизоды развития гипогликемических состояний. На этапе включения в исследования количество гипогликемий (за месяц, предшествующий включению в исследование) между группами было сопоставимо ($N=3,846$, $p=0,279$). При последующем наблюдении через 12 и 24 недели исследования различия в зарегистрированных эпизодах гипогликемий между исследуемыми группами оказались статистически значимыми ($N=17,747$, $p<0,001$ и $N=26,105$, $p<0,001$ соответственно). Так в группе БИ+Э+М и ПИ+Э+М регистрировалось статистически значимо меньшее количество гипогликемий по сравнению с группами базисно-болюсной инсулинотерапии и группой множественных прандиальных инъекций, результаты в Таблице 27.

Таблица 27 - Динамика частоты гипогликемических состояний в группах лечения за период наблюдения (Me [25;75]; (min; max))

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

Через 12 недель наблюдения доля пациентов, испытывающих эпизоды легких гипогликемий (до 1 раза в неделю) была выше в группах ББИТ+М – 45% и ПИ+М -22,5% по сравнению с группами пациентов, получающих эмпаглифлозин

($\chi^2=10,696$, $p=0,013$). По окончании периода наблюдения доля пациентов, испытывающих легкие гипогликемии с частотой 1 раз в неделю также была выше в группе ББИТ+М регистрировались -45%, в группе ПИ+М – 25% по сравнению с третьей и четвертой группами ($\chi^2=12,614$, $p=0,006$). За время клинического исследования у одного пациента в группе ББИТ+М зарегистрирован эпизод тяжелой гипогликемии с потерей сознания; а также 1 эпизод тяжелой гипогликемии в группе БИ+Э+М (был обусловлен ошибочным повторным введением базального инсулина). Частотное распределение гипогликемических состояний через 12 и 24 недели наблюдения в группах лечения представлено на Рисунках 30, 31.

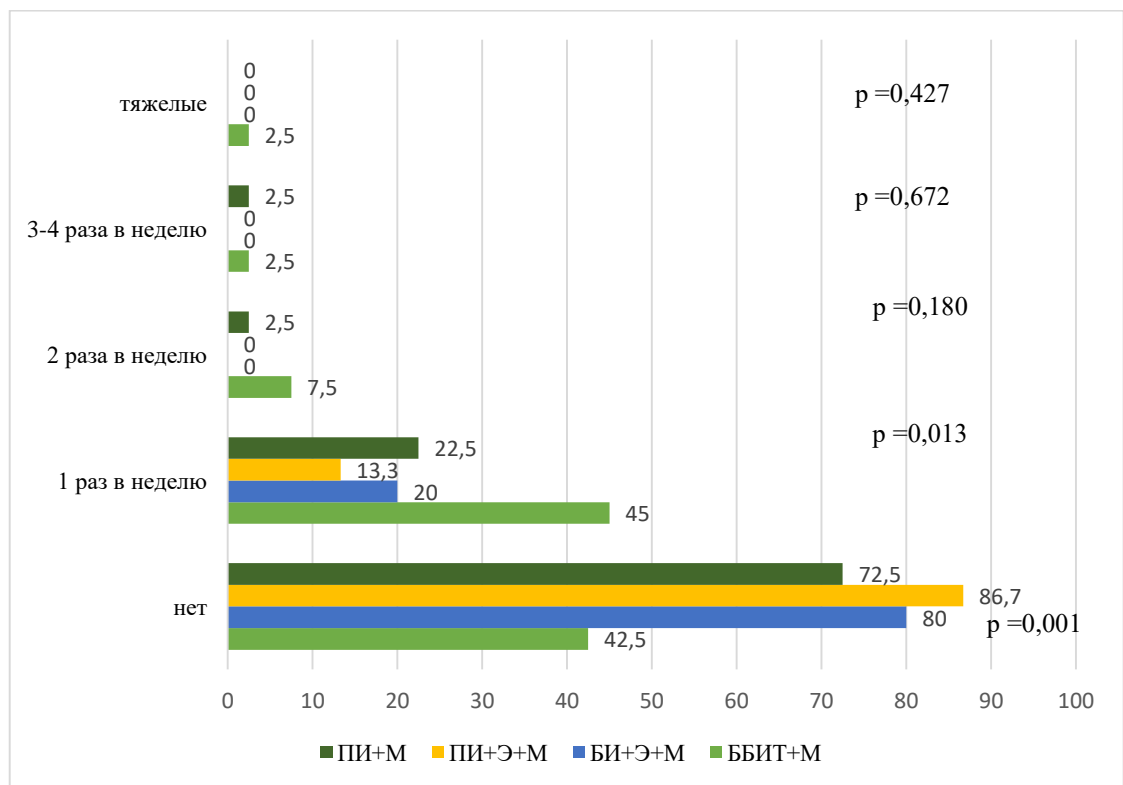


Рисунок 30 - Доля пациентов, испытывающих гипогликемии, в исследуемых группах через 12 недель лечения (критерий Хи-квадрат)

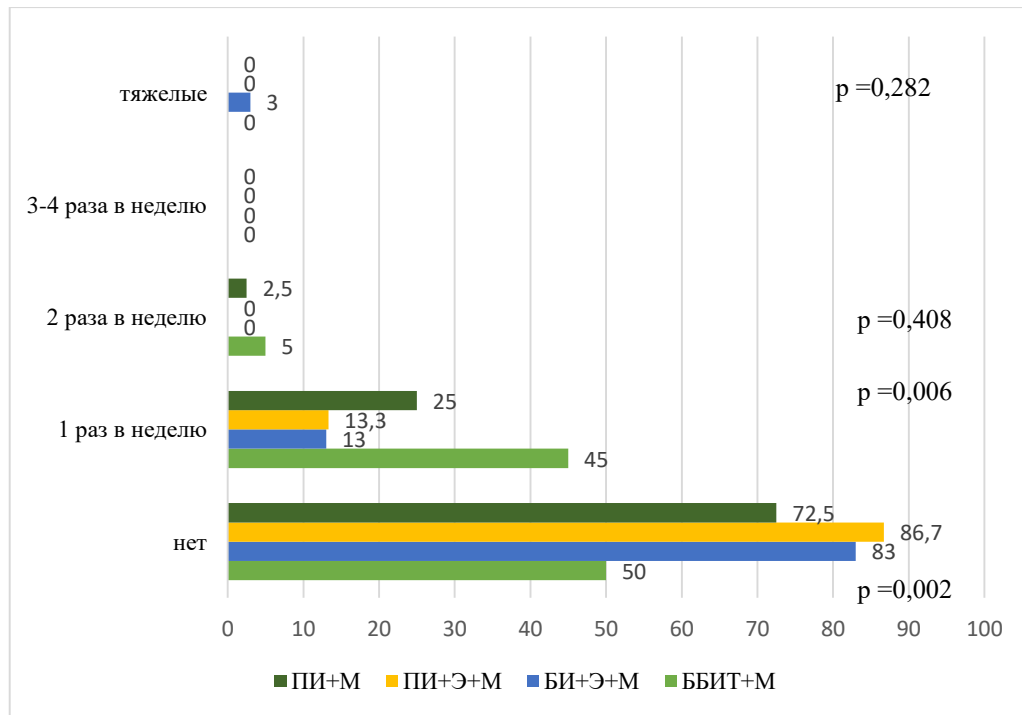


Рисунок 31 - Доля пациентов, испытывающих гипогликемии, в исследуемых группах через 24 недели лечения (критерий Хи-квадрат)

Сравнительная оценка антропометрических показателей

При динамической оценке через 24 недели наблюдения различия в массе тела и ИМТ между группами пациентов, получающих разные режимы инсулинотерапии, оказались статистически значимыми ($N=9,003$, $p=0,029$ и $N=21,435$, $p=0,000$). Так в группах ББИТ+М и ПИ+М наблюдалась максимальная прибавка массы тела, ИМТ; в то время как в третьей и четвертой группах отмечалось статистически значимое снижение массы тела, ИМТ к окончанию периода наблюдения. Динамика антропометрических показателей между группами лечения за период наблюдения представлена в Таблице 28, динамика массы тела на Рисунке 32. Медиана снижения массы тела оказалась максимальной в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин по сравнению с группами ББИТ+М и ПИ+М: через 12 недель наблюдения в группе БИ+Э+М -3 кг [2; 5] и -3 кг [-5; -2] в группе ПИ+Э+М против +1 кг [0; 2] в группе ББИТ+М и группы +2 кг [0; 3] ПИ+М ($N=69,753$, $p=0,001$; группа 1/группа 2 $p=0,061$; группа 1/группа 3 $p<0,001$; группа 1/группа 4 $p<0,001$, группа 2/группа 3 $p<0,001$, группа 2/группа 4 $p<0,001$, группа

3/группа 4 $p=0,111$); 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] ($N=74,430$, $p=0,001$; группа 1/группа 2 $p=0,154$; группа 1/группа 3 $p<0,001$; группа 1/группа 4 $p<0,001$, группа 2/группа 3 $p<0,001$, группа 2/группа 4 $p<0,001$, группа 3/группа 4 $p=0,241$).

Таблица 28 - Динамика антропометрических показателей между группами лечения за период наблюдения, (Ме [25;75])

Параметр	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
Масса тела 12нед, кг	108 [98; 119]	112 [111; 121]	107,5 [97; 115]	115 [102; 124]	$p=0,306$
Масса тела 24нед, кг	110,5 [100; 122]	115 [104; 124]	102 [94; 110]	109,5 [94; 119]	$p=0,029$ $p_1-p_2=0,560$ $p_1-p_3=0,009$ $p_1-p_4=0,005$ $p_2-p_3=0,008$ $p_2-p_4=0,045$ $p_3-p_4=0,235$
ИМТ _{12нед} , кг/м ²	38 [35; 43]	39,8 [38; 44]	36 [35; 40]	37,3 [36; 39]	$p=0,002$ $p_1-p_2=0,816$ $p_1-p_3=0,154$ $p_1-p_4=0,056$ $p_2-p_3=0,011$ $p_2-p_4=0,031$ $p_3-p_4=0,161$
ИМТ _{24нед} , кг/м ²	39 [36,4; 43,8]	40,5 [39; 43]	36 [34; 40]	37,2 [35; 39]	$p < 0,001$ $p_1-p_2=0,672$ $p_1-p_3=0,028$ $p_1-p_4=0,040$ $p_2-p_3=0,022$ $p_2-p_4=0,030$ $p_3-p_4=0,312$

*при сравнении критерий Краскела-Уоллиса

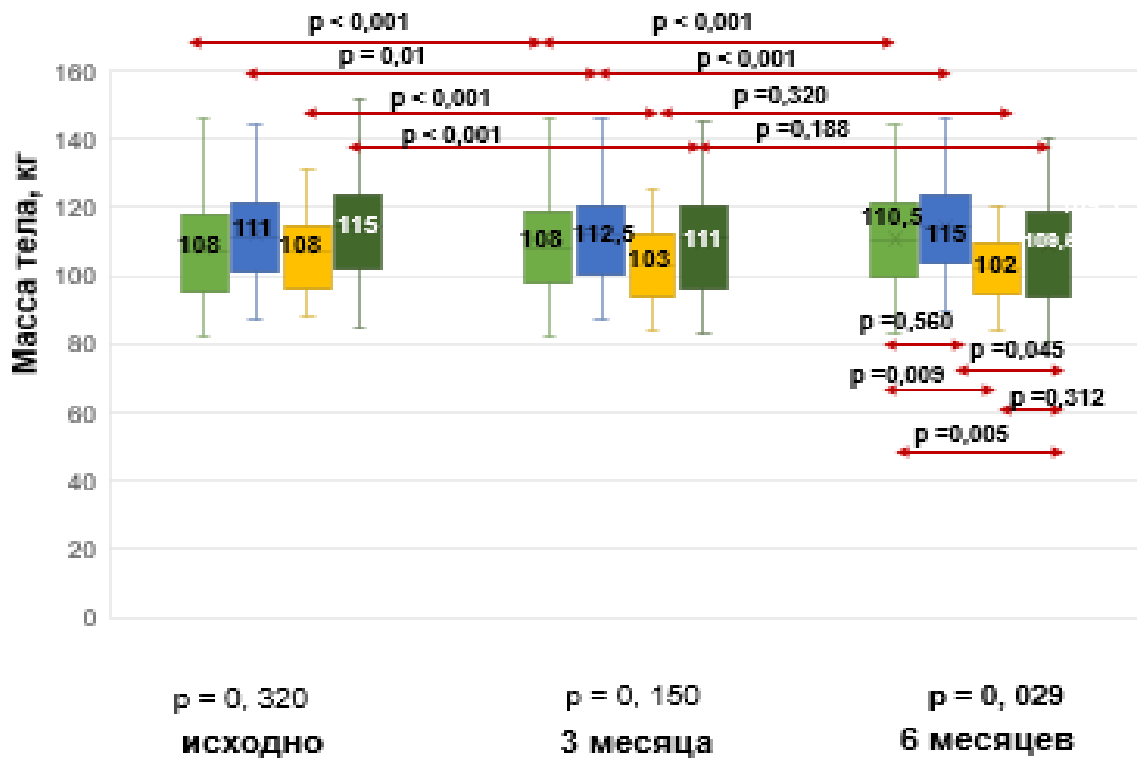


Рисунок 32 –Динамика массы тела в группах лечения исходно, через 12 и 24 недели (при сравнении между группами критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении внутри групп критерий Уилкоксона)

Таким образом, компенсация углеводного обмена на фоне терапии эмпаглифлозином в сочетании как с базальным, так и с прандиальным инсулином у пациентов с СД 2 и МО, способствует снижению массы тела, ИМТ, суточных доз инсулина, частоты гипогликемий по сравнению с базисно-болюсной схемой инсулинотерапии и режимом множественных прандиальных инъекций инсулина.

Сравнительная оценка метаболических показателей

При оценке метаболических показателей на фоне проводимой гиполипидемической терапии в каждой из исследуемых групп, уровни ОХ и ЛПНП статистически значимо не различались. В группе базисно-болюсной инсулинотерапии за весь период наблюдения регистрировались статистически значимо более высокие значения уровня триглицеридов и печеночных трансаминаз по сравнению с другими группами. Сравнительная оценка основных

метаболических параметров представлена за период наблюдения представлена в Таблице 29. Нельзя исключить, что выявленные различия между группами лечения связаны с выраженным прогрессированием инсулинорезистентности на фоне увеличения массы тела в группе интенсифицированной инсулинотерапии и как следствие ростом гиперинсулинемии, приводящей к увеличению липолиза в жировой ткани и высвобождению свободных жирных кислот с нарушением их окисления в гепатоцитах, способствуя прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов.

При оценке функционального состояния почек у пациентов с СД 2 и МО, получающих различные режимы инсулинотерапии, через 24 недели исследования выявлены статистически значимые различия в динамике суточной экскреции альбумина с мочой ($N=8,122$, $p=0,044$). Так в группе ББИТ+М по окончании исследования уровень суточной альбуминурии составил 48,4 мг/сут [21; 88], во второй группе 61,2 мг/сут [30; 88], в группе БИ+Э+М 31 мг/сут [18; 50], в четвертой группе 35 мг/сут [24; 60] (группа 1/группа 2 $p=0,998$; группа 1/группа 3 $p=0,047$; группа 1/группа 4 $p=0,039$, группа 2/группа 3 $p=0,045$, группа 2/группа 4 $p=0,041$, группа 3/группа 4 $p=0,451$). Данные представлены на Рисунке 33. Динамика суточной экскреции альбумина с мочой за 24 недели исследования составила в первой группе +3,4 мг/сут [-14,8; +3,4], во второй группе +7,9 мг/сут [-3,4; 28,5], в группе БИ+Э+М -12,5 мг/сут [-39,3; -0,75], в группе ПИ+Э+М -10,6 мг/сут [-24,8; -3,7] ($N=31,156$, $p<0,001$; группа 1/группа 2 $p=0,058$; группа 1/группа 3 $p=0,040$; группа 1/группа 4 $p=0,015$, группа 2/группа 3 $p<0,001$, группа 2/группа 4 $p<0,001$, группа 3/группа 4 $p=0,365$). В группах пациентов, получающих эмпаглифлозин в сочетании с базальным/прандиальным инсулином, за 24 недельный период наблюдения отмечалась статистически значимое снижение суточной экскреции микроальбумина с мочой. Различий в уровне креатинина крови и СКФ между группами за период наблюдения не выявлено.

Таким образом, снижение микроальбуминурии на фоне применения препаратов класса иНГЛТ-2 в составе комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД-2 и МО, является одним из важнейших положительных

эффектов лечения наряду с компенсацией углеводного обмена и снижением массы тела, так как способствует замедлению прогрессирования хронической болезни почек.

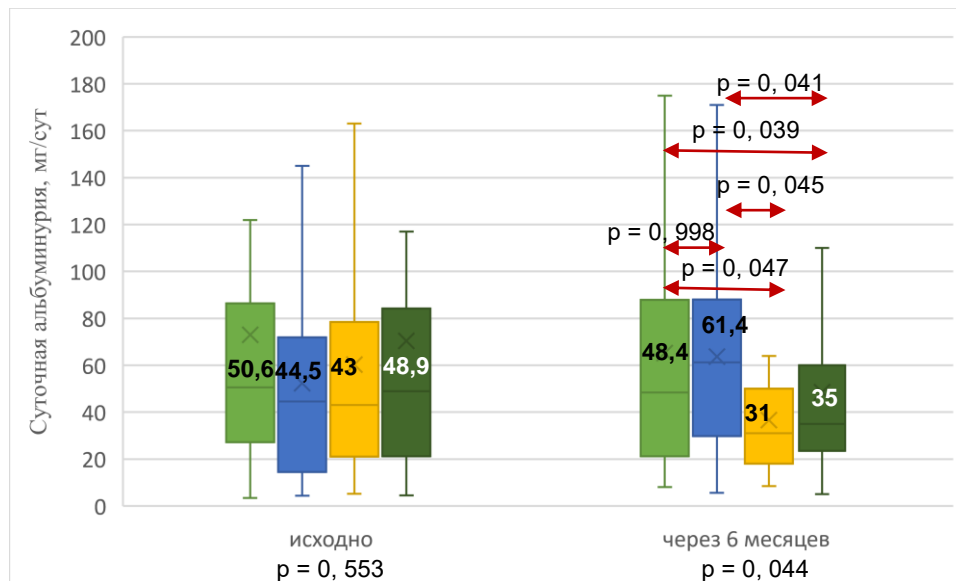


Рисунок 33 – Динамическая оценка суточной экскреции альбумина с мочой в группах исходно, через 24 недели (при сравнении критерий Крускала-Уоллиса)

При оценке остаточных секреторных резервов поджелудочной железы у пациентов с СД-2 и МО на фоне терапии разными схемами инсулинотерапии статистически значимых различий в динамике как базального, так и стимулированного С-пептида за период исследования между группами выявлено не было. Динамика уровня базального С-пептида представлена на Рисунке 34.

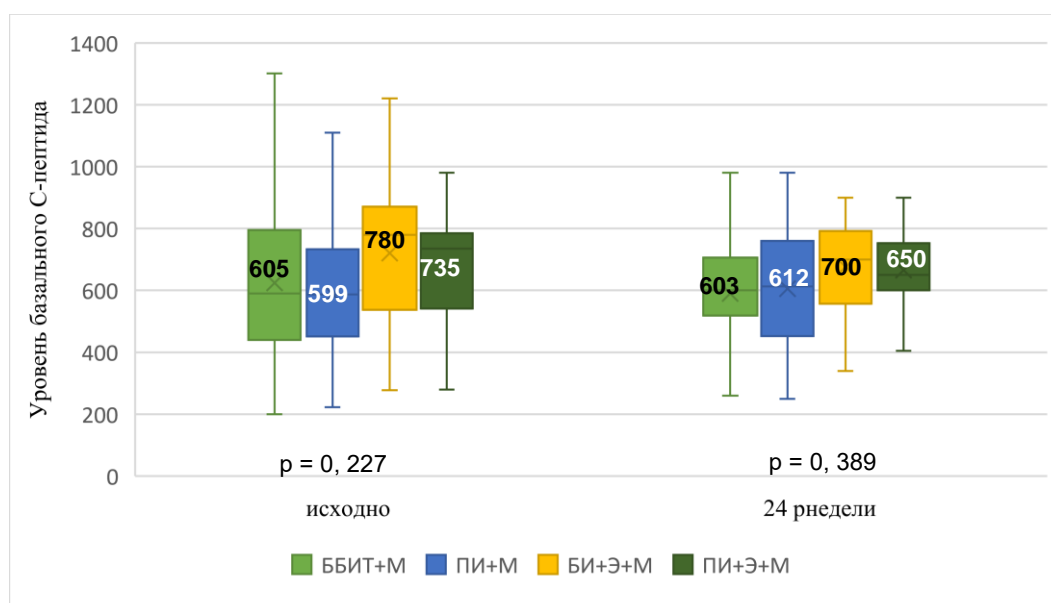


Рисунок 34 – Динамическая оценка уровня базального С-пептида в группах исходно, через 24 недели (при сравнении критерий Крускала-Уоллиса)

Таблица 29 - Динамика метаболических показателей между группами лечения за период наблюдения, (Ме [25;75])

Параметр	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
О. холестерин, ммоль/л					
исходно	5,4 [4,9; 6,2]	5,7 [4,4; 6,5]	5,2 [4,5; 6,2]	4,9 [4,2; 5,7]	p=0,252
через 12 нед	4,5 [3,9; 4,9]	4,3 [3,8; 4,7]	4,3 [3,9; 4,8]	4,3 [3,6; 4,6]	p=0,473
через 24 нед	4,3 [4,0; 5,2]	4,3 [4,0; 4,9]	4,0 [3,7; 4,7]	3,9 [3,6; 4,5]	p=0,063
ЛПНП, ммоль/л					
исходно	2,6 [2,1; 3,5]	2,8 [2,1; 3,3]	2,5 [1,8; 3,5]	2,3 [1,8; 3,3]	p=0,709
через 12 нед	2,0 [1,6; 2,7]	2,1 [1,5; 2,5]	2,1 [1,8; 2,5]	1,9 [1,6; 2,5]	p=0,678
через 24 нед	1,9 [1,5; 2,5]	2,3 [1,7; 2,8]	2,1 [1,7; 2,6]	1,9 [1,6; 2,4]	p=0,239
ЛПВП, ммоль/л					
исходно	1,5 [1,0; 1,7]	1,3 [1,1; 1,8]	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [0,9; 1,6]	p=0,531
через 12 нед	1,4 [1,2; 1,6]	1,3 [1,2; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]	1,3 [1,1; 1,6]	p=0,791
через 24 нед	1,4 [1,2; 1,6]	1,2 [1,0; 1,5]	1,4 [1,2; 1,7]	1,4 [1,2; 1,8]	p=0,22
Триглицериды, ммоль/л					
исходно	2,9 [1,9; 3,3]	2,3 [1,8; 3,7]	2,4 [1,8; 3,7]	2,2 [1,9; 3,1]	p=0,662
через 12 нед	1,9 [1,6; 2,3]	1,7 [1,3; 1,8]	1,8 [1,4; 2,3]	1,8 [1,6; 2,8]	p=0,040
через 24 нед	2,0 [1,6; 2,4]	1,7 [1,5; 1,9]	1,7 [1,3; 2,1]	1,7 [1,4; 2,1]	p=0,035
АЛТ, ЕД/л					
исходно	27,5 [21; 35]	28 [20; 44]	24,5 [19; 38]	20,5 [15; 30]	p=0,025
через 12 нед	28 [22; 40]	22 [17; 34]	25 [18; 32]	24 [18; 32]	p=0,156
через 24 нед	27 [22,5; 32,8]	22 [19; 34]	26 [21,5; 40]	24 [22; 31]	p=0,046
АСТ, ЕД/л					
исходно	26 [21; 32]	28 [20; 44]	24 [18,7; 34,8]	23,5 [17; 29]	p=0,115
через 12 нед	28 [21; 36]	26 [19; 34]	26 [20; 35]	24 [19; 31]	p=0,509
через 24 нед	28 [24; 34]	24 [20; 29]	26 [21; 33]	26 [24; 32]	p=0,081
Креатинин, мг/дл					
исходно	0,86 [0,7; 1,0]	0,75 [0,7; 0,9]	0,89 [0,7; 1,0]	0,84 [0,7; 0,99]	p=0,341
через 12 нед	0,89 [0,79; 1,1]	0,8 [0,72; 0,9]	0,85 [0,77; 0,95]	0,89 [0,8; 0,97]	p=0,072
через 24 нед	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,99]	0,88 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	p=0,775
СКФ, мл/мин					
исходно	80,5 [61,5; 94,5]	89 [69,8; 97]	80,5 [64; 97,3]	81 [74; 98,5]	p=0,409
через 12 нед	73 [61,8; 79,8]	81,5 [71,3; 90,8]	79,5 [66,5; 91,3]	77,5 [66,5; 94,8]	p=0,059
через 24 нед	67,5 [61; 78,3]	75 [63,3; 81]	76,5 [65,7; 92,3]	75 [66; 88,2]	p=0,056
Микроальбумин в суточной моче, мг/сут					
исходно	50,6 [27; 86]	44,5 [15; 72]	43 [21; 79]	48,9 [21; 84]	p=0,553
через 24 нед	48,4 [21; 88]	61,2 [30; 88]	31 [18; 50]	35 [24; 60]	p=0,044

3.3. ОЦЕНКА КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ПИЩИ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ГРУППАХ ЛЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Анализ дневников питания, которые только от части отражают реальность, показал, что у всех пациентов (100%) каждой из четырех групп лечения фактический суточный калораж превышает рекомендованный: в первой и второй группах лечения на 52%, в третьей на 33%, в четвертой группе на 33,6%. Превышение суточного калоража было обусловлено наличием в рационе высококалорийной пищи, в том числе и на перекусы. При оценке качественного состава пищи в первой, второй и четвертой группах лечения было отмечено избыточное потребление жиров, преимущественно животного происхождения и недостаточное суточное потребление углеводов, в том числе пищевых волокон; в третьей группе лечения отмечено избыточное потребление легкоусваиваемых углеводов. Сравнительная характеристика качественного и количественного состава пищи у пациентов с СД-2 и МО представлены в Таблице 30.

Кроме того, при анализе пищевых дневников исходно у 30% (25) обследованных пациентов режим питания представлял собой частые спонтанные приемы пищи, без ощущения физического голода, что не позволило выделить у этих пациентов основные приемы пищи в течение суток.

Таблица 30 – Характеристика количественного и качественного состава пищи у пациентов в группах лечения

	Группа 1 ББИТ+М	Группа 2 ПИ+М	Группа 3 БИ+Э+М	Группа 4 ПИ+Э+М	р
Количество приемов пищи	3 [3;3]	3 [3;3]	3 [2;4]	3 [3;3]	0,932
Количество перекусов	2 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]	0,323
% углеводов в рационе	44 [39;45]	44 [37;45]	40 [38; 42]	44 [40; 45]	0,187
% жиров в рационе	36 [33;40]	34 [29;39]	35 [31; 39]	28 [23; 37]	0,001

при сравнении критерий Краскела-Уоллиса

Также на основании дневников питания было выявлено, что у большей части пациентов основной прием пищи приходится на вторую половину дня, из них преимущественно приемы пищи в вечернее и ночное время наблюдалось: у 40 % (16) пациентов в группе ББИТ+М, у 56,7% (17) пациентов в группе БИ+Э+М, у 50% (15) пациентов в группе ПИ+Э+М, у 37,5% (15) пациентов в группе ПИ+М. В то время как завтрак является основным приемом пищи для 30 % (12) пациентов в группе ББИТ+М, 16,7% (5) пациентов в группе БИ+Э+М, 20% (6) пациентов в группе ПИ+Э+М, 17,5% (7) пациентов в группе ПИ+М; а обед в качестве основного приема пищи от суточного калоража наблюдался у 30 % (12) пациентов в группе ББИТ+М, у 26,7% (8) пациентов в группе БИ+Э+М, у 30% (9) пациентов в группе ПИ+Э+М, у 45% (18) пациентов в группе ПИ+М. Во всех группах наблюдения у большинства пациентов последний прием пищи приходился менее чем за час до сна, как это видно из Таблицы 31.

Таблица 31 - Последний прием пищи по отношению ко сну в группах лечения

	ББИТ+М	ПИ+М	БИ+Э+М	ПИ+Э+М
Прием пищи менее 1 часа до сна	60 % (24)	47,5% (19)	63,3 % (19)	40% (12)
Прием пищи за 1-3 часа до сна	37,5 % (15)	42,5% (17)	20% (6)	46,7% (14)
Прием пищи более 3 часов до сна	2,5% (1)	10% (4)	16,7% (5)	13,3% (4)

При оценке типов нарушений пищевого поведения (на основании опросника DEBQ) у большинства пациентов наблюдался смешанный тип нарушений ПП – 39% (48), у 33% (42) преобладал ограничительный тип ПП, экстернальный тип ПП у 21% (27), эмоциогенный тип ПП зарегистрирован у 7% (9) респондентов. Структура нарушений пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО представлена на Рисунке 35.

При динамической оценке пищевого поведения за 24 недельный период наблюдения в первой и второй группах пациентов, наблюдалось статистически значимое увеличение балла, отражающего экстернальный тип нарушений ПП к окончанию исследования ($W = -2,763$, $p=0,006$ и $W = -1,238$, $p = 0,016$

соответственно), в то время как статистически значимой динамики в баллах, отражающих ограничительный тип ($W = -1,128$, $p = 0,260$ и $W = -0,439$, $p = 0,661$ для группы ББИТ+М и ПИ+М соответственно) и эмоциогенный тип ПП внутри этих групп отмечено не было ($W = -1,150$, $p = 0,881$ и $W = -1,238$, $p = 0,059$).

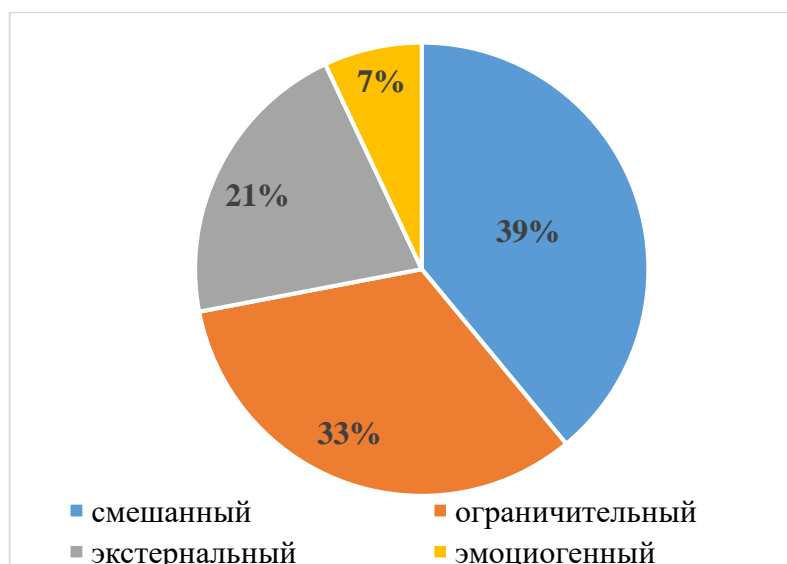


Рисунок 35 – Общая характеристика нарушений пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО

В третьей и четвертой группах пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение суммарного балла, отражающего ограничительный тип ПП ($W = -2,761$, $p = 0,006$ и $W = -3,381$, $p = 0,001$ соответственно), динамики баллов, отражающих эмоциогенный ($W = -0,445$, $p = 0,657$ и $W = -1,911$, $p = 0,056$ соответственно) и экстернальный типа ПП ($W = -0,699$, $p = 0,484$ и $W = -0,285$, $p = 0,775$ соответственно) в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, за 24-х недельный период исследования отмечено не было. При сравнении групп пациентов, получающих разные схемы инсулинотерапии, между собой через 24 недели исследования, наибольший балл, отражающий экстернальный тип ПП, наблюдался в группе ББИТ+М ($p = 0,028$), в то время как в группах пациентов БИ+Э+М и ПИ+Э+М наблюдался статистически значимо более высокий балл ограничительного ПП по сравнению с группами ББИТ+М и ПИ+М ($p = 0,001$).

Результаты, полученные при оценке пищевого поведения при помощи опросника DEBQ, исходно и через 24 недели исследования представлены в Таблице 32.

По результатам проведенного корреляционного анализа у пациентов с СД-2 и МО выявлена обратная связь между суточной дозой инсулина и ограничительным типом ПП как через 12 недель исследования ($r=-0,197$, $p=0,02$), так и через 24 недели лечения ($r=-0,239$, $p=0,004$). Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между суточной дозой инсулина в группе пациентов с МО и экстернальным типом нарушений пищевого поведения (через 12 недель терапии $r=0,167$, $p=0,048$; через 24 недели лечения $r=0,186$, $p=0,028$), Рисунок 36, 37.

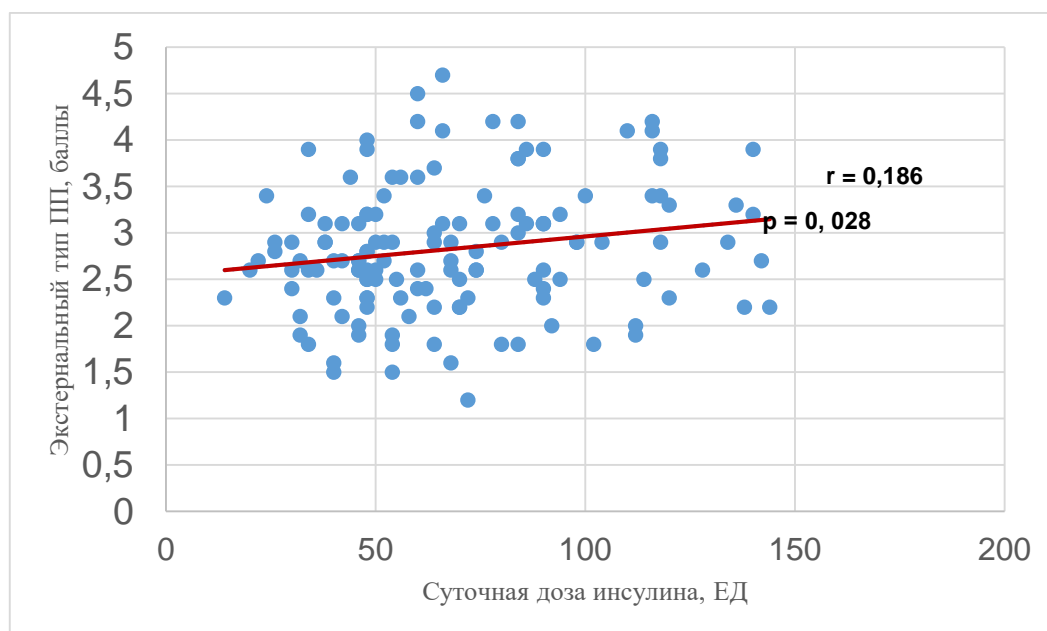


Рисунок 36 – Взаимосвязь между суточной дозой инсулина и экстернальным типом нарушений пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО

Таким образом, компенсация заболевания путем увеличения суточных доз инсулина у пациентов с морбидным ожирением способствует повышению реакции пациентов на внешние стимулы к приемам пищи (накрытый стол, еда за компанию, реклама пищевых продуктов); снижение же суточной дозы инсулина, в том числе на фоне терапии препаратами класса иНГЛТ-2 способствует развитию у пациентов кратковременных самоограничений в приемах пищи с целью снижения массы тела.

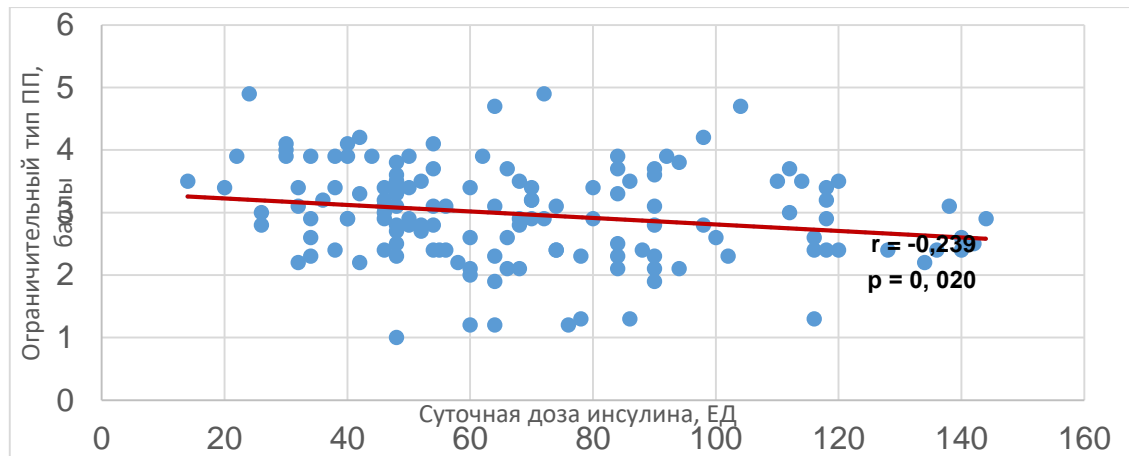


Рисунок 37 – Взаимосвязь между суточной дозой инсулина и ограничительным типом нарушений пищевого поведения у пациентов с СД-2 и МО

Таблица 32 - Сравнительная оценка пищевого поведения в группах терапии, Ме [25;75]

	Группа 1 ББИТ+М	Группа 2 ПИ+М	Группа 3 БИ+Э+М	Группа 4 ПИ+Э+М	р
Ограничительное ПП, баллы -исход	2,6 [2; 3,3]	2,7[2,3;3,4]	2,8[2,2; 3,5]	2,9[2,5; 3,5]	p*= 0,373
Эмоциогенное ПП, баллы - исход	1,6 [1,3; 1,8]	1,5[1,1;1,8]	1,5[1,1; 2,3]	1,4 [1,1;1,8]	p*=0,630
Экстернальное ПП, баллы - исход	2,8 [2,3; 3,3]	2,8[2,5;3,2]	2,8[2,4; 3,7]	2,6[1,8; 3,2]	p*=0,243
Ограничительное ПП, баллы -24 нед	2,6 [2,3; 3,2]	2,9 [2,4; 3,2]	3,4 [2,6; 3,6]	3,5 [2,8; 3,9]	p*=0,001 p ₁ –p ₂ =0,893 p₂-p₄ = 0,003 p₂-p₃ = 0,014 p ₃ -p ₄ = 0,277 p₁ –p₃ =0,041 p₁ –p₄ =0,001
Эмоциогенное ПП, баллы – 24 нед	1,6 [1,3; 2,1]	1,6 [1,2; 2,6]	1,5 [1,1; 2,2]	1,4 [1,1; 1,8]	p*=0,115
Экстернальное ПП, баллы -24 нед	3,0 [2,5; 3,8]	2,6 [2,3; 3,2]	2,8[2,3; 3,4]	2,6 [2,2; 3,5]	p*=0,028 p ₁ –p ₂ =0,106 p ₁ –p ₃ =0,452 p₁ –p₄ =0,002

*при сравнении критерий Краскела-Уоллиса

В ходе работы проводилась оценка влияния нарушений пищевого поведения на качество компенсации углеводного обмена. Статистически значимых различий в динамике уровня гликированного гемоглобина между группами пациентов с

преобладанием различных типов нарушений ПП за 24 недельный период наблюдения выявлено не было. Результаты представлены на Рисунке 38.

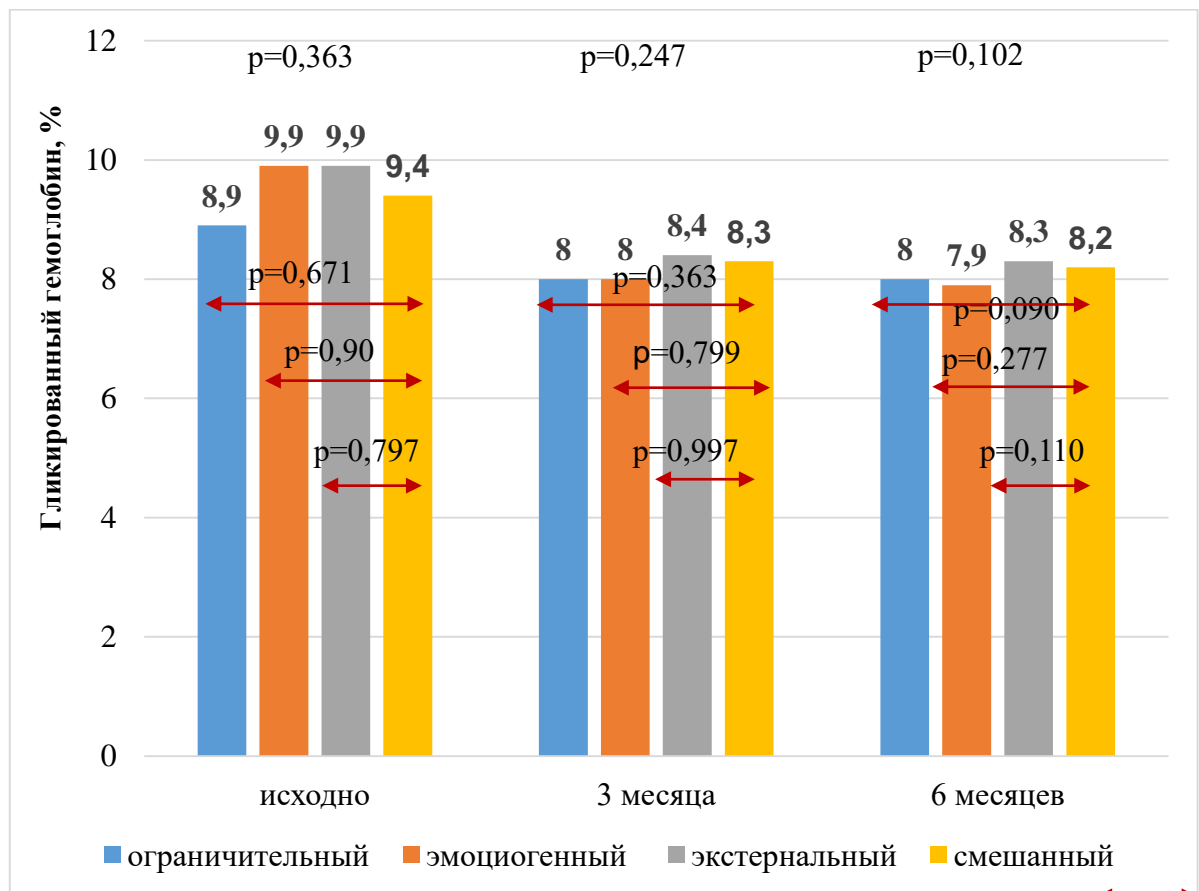


Рисунок 38 - Динамика уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД-2 и МО в зависимости от преобладания типов нарушений ПП за 24 недельный период (при сравнении критерий Крускала-Уоллиса)

Таким образом, влияния типов нарушения пищевого поведения на гликемический контроль у пациентов с СД-2 и МО по результатам проведенного исследования не выявлено. Нельзя исключить, что преобладание именно комбинированного типа нарушений пищевого поведения в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением приводит к отсутствию достижения компенсации углеводного обмена, так как создает существенные сложности в осуществлении когнитивно-бихевиоральной терапии ожирения.

3.4. ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ГРУПП ЛЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА КОМПЕНСАЦИЮ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Оценка степени когнитивных нарушений у пациентов, включенных в исследование, проводилась при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) исходно, через 12 и 24 недели терапии. По результатам проведенного обследования легкие когнитивные нарушения по шкале MMSE наблюдались более чем у 50% пациентов в каждой из исследуемых групп; **легкая деменция** (суммарное количество баллов в диапазоне 19-23 балла по шкале MMSE) зарегистрирована у одного пациента (2,5%) в группе ББИТ+М. Структура когнитивных нарушений по шкале MMSE в исследуемых группах представлена на Рисунке 39.

По результатам оценки когнитивных функций по Монреальской шкале также более чем у 50% участников исследования в каждой группе наблюдения были зарегистрированы умеренные когнитивные нарушения. Структура когнитивных нарушений в исследуемых группах, согласно результатам оценки по Монреальской шкале (MoCa) представлена на Рисунке 40.

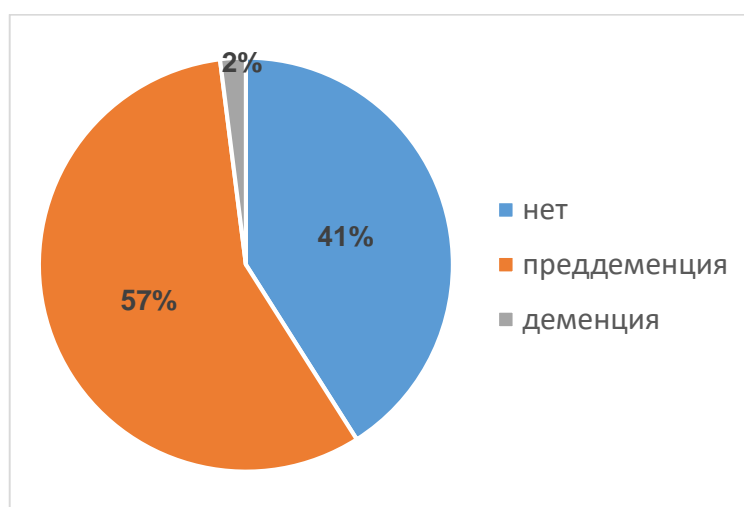


Рисунок 39 - Структура когнитивных нарушений по шкале MMSE в группах лечения

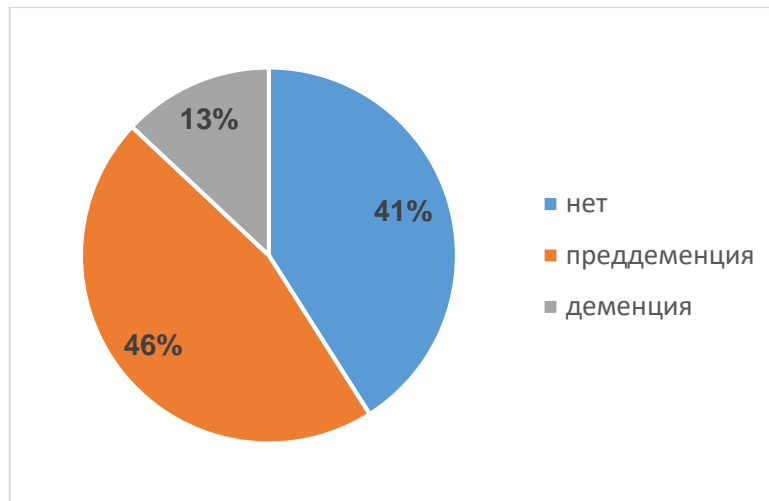


Рисунок 40 - Структура когнитивных нарушений по Монреальской шкале (MoCa) в группах лечения

При внутригрупповом анализе данных во всех группах лечения статистически значимых изменений суммарного количества баллов по шкале MMSE за 24 недельный период наблюдения выявлено не было. Результаты представлены на Рисунке 41.

При динамической оценке когнитивного статуса пациентов с СД-2 и МО на фоне исследуемых режимов инсулинотерапии статистически значимой динамики по шкале MoCa не выявлено не в одной из групп. Результаты представлены на Рисунке 42.

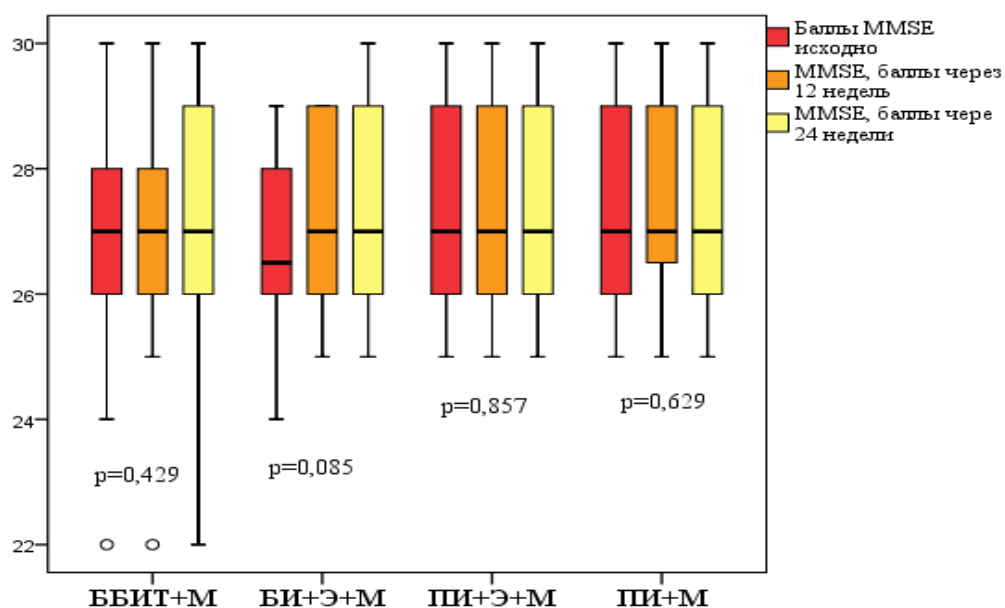


Рисунок 41 - Динамическая оценка суммарного балла по шкале MMSE (исходно, через 12 и 24 недели наблюдения) в группах лечения (при сравнении критерий Фридмана)

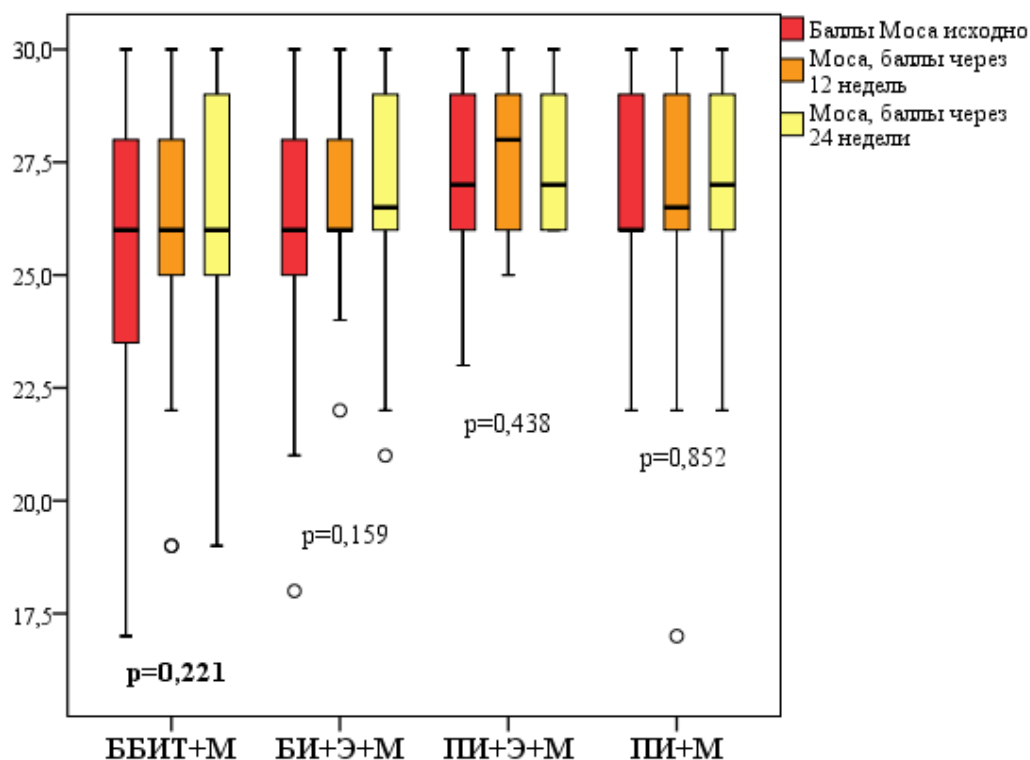


Рисунок 42 - Динамическая оценка суммарного балла по шкале MoCa (исходно, через 12 и 24 недели наблюдения) в группах лечения (при сравнении критерий Фридмана)

При сравнительной оценке суммарного количества баллов по шкалам MMSE и MoCa между исследуемыми группами пациентов за 24-х недельный период исследования статистически значимых различий выявлено не было. Результаты, полученные при оценке когнитивного статуса по шкалам MMSE и MoCa у пациентов с СД-2 и МО, представлены в Таблице 33.

При оценке влияния когнитивных нарушений на степень компенсации углеводного обмена, было выявлено, что пациенты имеющие легкие и умеренные когнитивные нарушения (преддеменция и деменция) имели более высокие уровни HbA_{1c} через 24 недели лечения ($p = 0,006$). В то время как, пациенты с отсутствием когнитивных нарушений демонстрировали более выраженное снижение уровня HbA_{1c} через 24 недели исследования. Динамика уровня гликированного

гемоглобина в зависимости от когнитивного статуса пациентов с СД 2 и МО представлена на Рисунке 43.

Таблица 33 - Сравнительная оценка когнитивного статуса в группах терапии (сумма баллов по шкале MMSE, Моса), Ме (25; 75) исходно, через 12 и 24 недели лечения

Сумма баллов	ББИТ+М	БИ+Э+М	ПИ+Э+М	ПИ+М	сравнение
шкала MMSE (исход)	27 [26; 28]	26,5 [26; 28]	27 [26; 29]	27 [26; 29]	H=4,066 p= 0,254
шкала Моса (исход)	26 [23; 28]	26 [25; 28]	27 [26; 29]	26 [26; 29]	H=2,751 p=0,421
шкала MMSE (12 недель)	27 [26; 28]	27 [26; 29]	27 [26; 29]	27 [26,3; 29]	H=2,762 p=0,430
шкала Моса (12 недель)	26 [25; 28]	26 [26; 28]	28 [26; 29,3]	26,5 [26; 29]	H=2,445 p=0,310
шкала MMSE (24 недели)	27 [26; 29]	27 [26; 29]	27 [26; 29]	27 [26; 29]	H=0,132 p=0,988
шкала Моса (24 недели)	26 [25; 29]	26,5 [26; 29]	27 [26; 29]	27 [26; 29]	H=2,583 p=0,460

H-критерий Краскела-Уоллиса

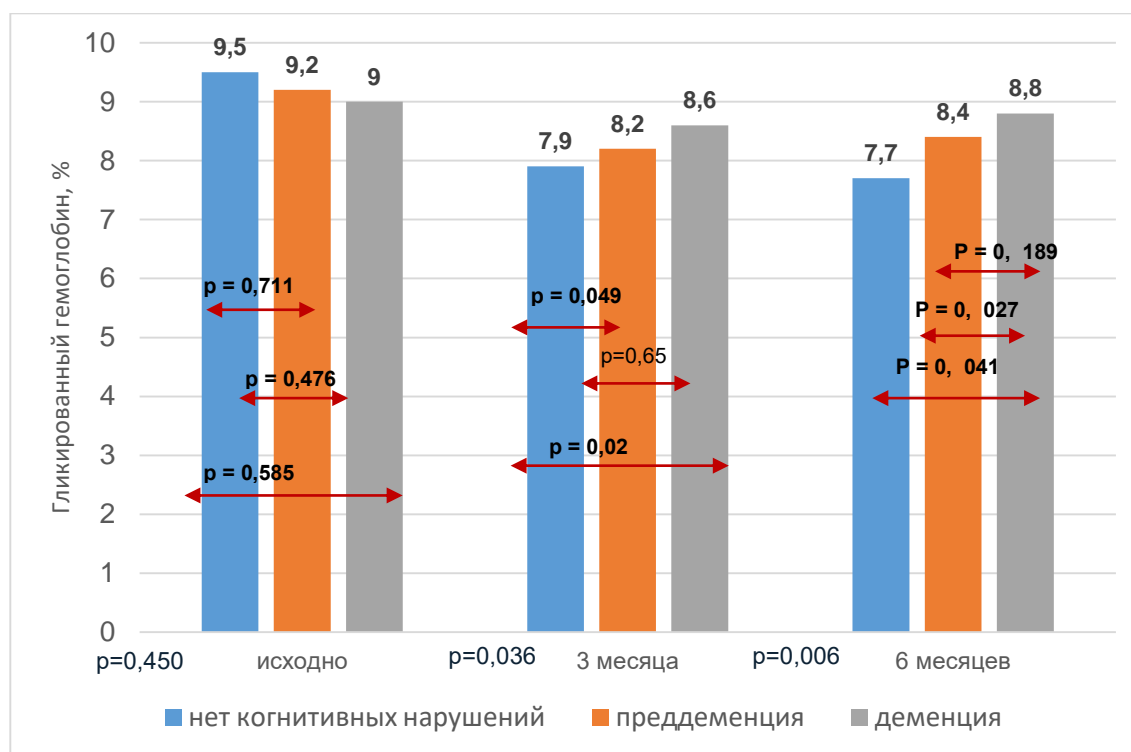


Рисунок 43 – Динамика HbA1c в зависимости от степени когнитивных нарушений у пациентов с СД-2 и МО (при сравнении критерий Краскела-Уоллиса)

При оценке количества гипогликемических состояний в группах пациентов с разным когнитивным статусом были зарегистрированы статистически значимые различия: так у пациентов без когнитивных нарушений фиксировалось меньшее количество гипогликемий по сравнению с группой пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями ($N=21.332$, $p<0.006$). Данные представлены на Рисунке 44.

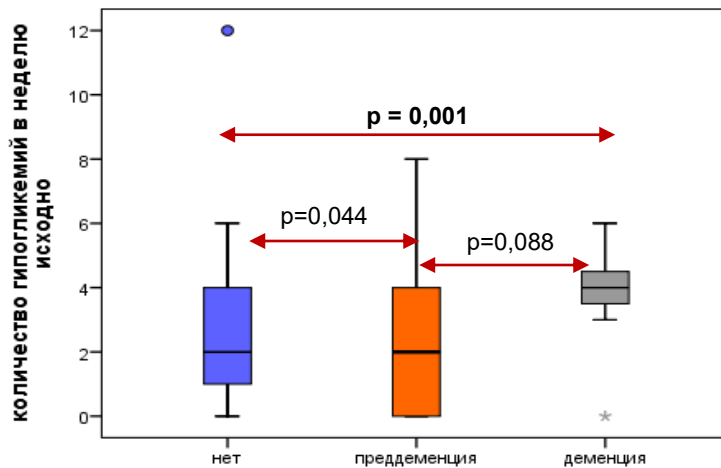


Рисунок 44 – Развитие эпизодов гипогликемий у пациентов с СД-2 и МО в зависимости от когнитивного статуса

По результатам проведенного корреляционного анализа у всех обследованных пациентов с СД 2 и МО выявлена слабая обратная связь между уровнем HbA_{1c} и степенью когнитивных нарушений (суммарным количеством баллов по шкалам MoCa, MMSE) как через 12 недель лечения ($r = -0.203$, $p = 0.016$, $n = 140$; $r = -0.168$, $p = 0.048$, $n = 140$ по шкалам соответственно), так и через 24 недели терапии ($r = -0.172$, $p = 0.042$, $n = 140$; $r = -0.242$, $p = 0.004$, $n = 140$ по шкалам соответственно); также выявлена обратная связь между суммарным баллом по шкале MMSE и количеством гипогликемий через 12 недель лечения ($r = -0.178$, $p = 0.035$, $n = 140$). По результатам проведенного корреляционного анализа у пациентов с МО взаимосвязи между когнитивными нарушениями, возрастом пациентов и продолжительностью заболевания выявлено не было.

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_{1c}), определяя меньшую эффективность проводимой сахароснижающей терапии. В связи с чем на этапе планирования схемы лечения целесообразным является оценка когнитивного статуса пациента с последующим индивидуальным подходом к выбору режима инсулинотерапии.

3.5. ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

С целью оценки удовлетворенности лечением пациентов в исследуемых группах использовался специализированный валидизированный опросник DTSQ. Данный опросник заполнялся пациентом каждой группы лечения на этапе включения в исследование и через 24 недели терапии. По результатам анализа исходных данных по опроснику DTSQ лишь около трети пациентов в каждой группе лечения были удовлетворены проводимым лечением (суммарное количество баллов в диапазоне 30-36), результаты представлены на Рисунке 45.

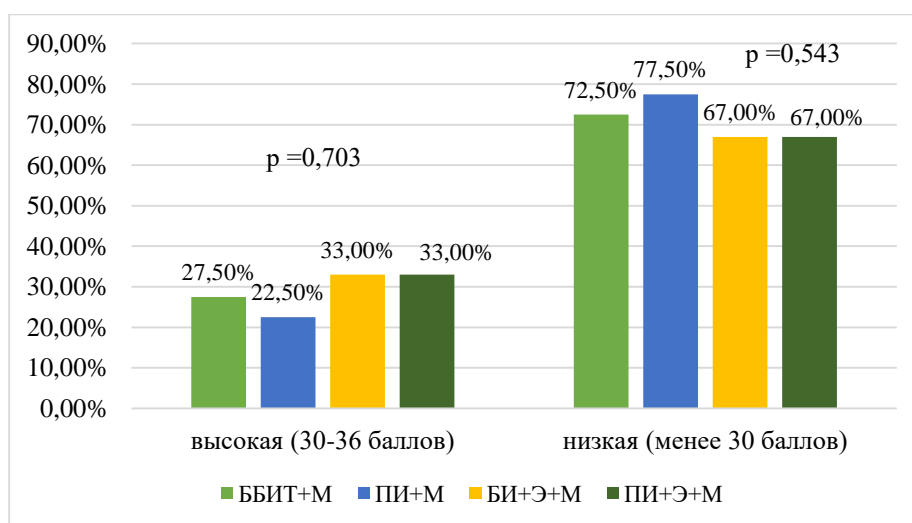


Рисунок 45 – Распределение пациентов в зависимости от степени удовлетворенности проводимым лечением на основании суммы баллов по шкале DTSQ в исследуемых группах, исходно (при сравнении критерия Хи-квадрат)

Все четыре группы терапии исходно не различались по степени удовлетворенности лечением СД 2: так медиана суммарного балла в группе ББИТ+М составила 24 балла [17,3; 30] (средний суммарный балл $24 \pm 6,2$; мин-макс. - 15-35); во второй группе лечения (БИ+Э+М) 26 баллов [21,8; 31] (средний суммарный балл $25,6 \pm 6,9$; мин-макс. - 10-36); в группе ПИ+Э+М 25 баллов [15,8; 31,3] (средний суммарный балл $23,9 \pm 8,5$; мин-макс. - 9-36); в четвертой группе терапии 22,5 баллов [20; 28,3] (средний суммарный балл $25,6 \pm 6,9$; мин-макс. - 10-36). ($N = 1,699$ $p = 0,637$). Полученные результаты в целом характеризуют низкую удовлетворенность лечением сахарного диабета во всех четырех группах (суммарное количество баллов менее 30).

Через 24 недели открытой терапии во второй, третьей и четвертой группах лечения отмечено статистически значимое увеличение степени удовлетворенности проводимым лечением по шкале DTSQ: в группе ПИ+М 27 баллов [23; 31] ($W = -2,866$, $p = 0,004$), медиана суммарного балла в группе БИ+Э+М - 32 балла [28; 34] ($W = -3,64$, $p = 0,001$); в группе ПИ+Э+М - 27 баллов [25; 33] ($W = -2,645$, $p = 0,008$); в первой группе лечения динамики степени удовлетворенности лечением по сравнению с исходными данными не отмечено – медиана суммарного балла 24 [21; 28] ($W = -0,261$, $p = 0,794$). Сравнительная оценка степени удовлетворенности лечением на основании суммарного балла по опроснику DTSQ исходно и через 24 недели лечения у пациентов с СД-2 и МО представлена на Рисунке 46.

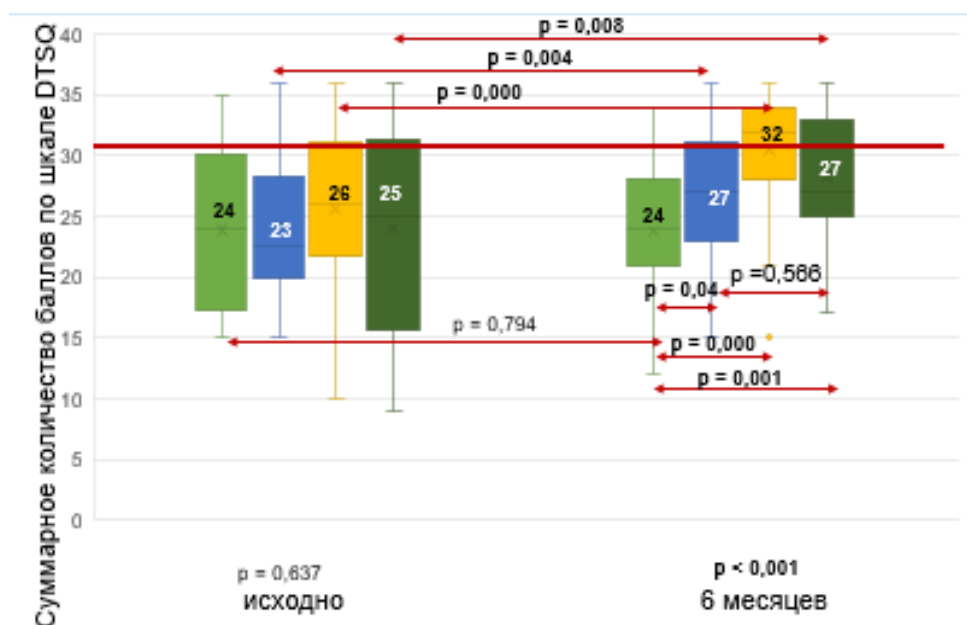


Рисунок 46 - Сравнительная оценка степени удовлетворенности лечением на основании суммарного балла по опроснику DTSQ исходно и через 24 недели лечения, сравнение внутри каждой группы (исходное значение, через 24 недели лечения), критерий Уилкоксона (p^*), сравнение между группами исходно (p) критерий Краскела-Уоллиса; красной линией отмечен порог высокой удовлетворенности проводимым лечением

Кроме того, стоит отметить, что в третьей группе (БИ+Э+М) к окончанию периода исследования зарегистрировано увеличение доли пациентов с приемлемым значением суммарного количества баллов, отражающих удовлетворенность проводимой терапией (30-36 баллов) на 30% (9) ($p=0,012$), в то время как во второй группе на 5% (2) ($p=0,687$), в четвертой группе на 7% (3) ($p=0,689$); в группе пациентов, получающих базисно-болюсную схему инсулинотерапии зарегистрировано снижение доли пациентов с приемлемым значением суммарного балла, отражающего удовлетворенность проводимым лечением на 15% (6) ($p=0,046$). Динамика распределения пациентов по удовлетворенности проводимым лечением на основании суммы баллов по шкале DTSQ в исследуемых группах представлена на Рисунке 47.

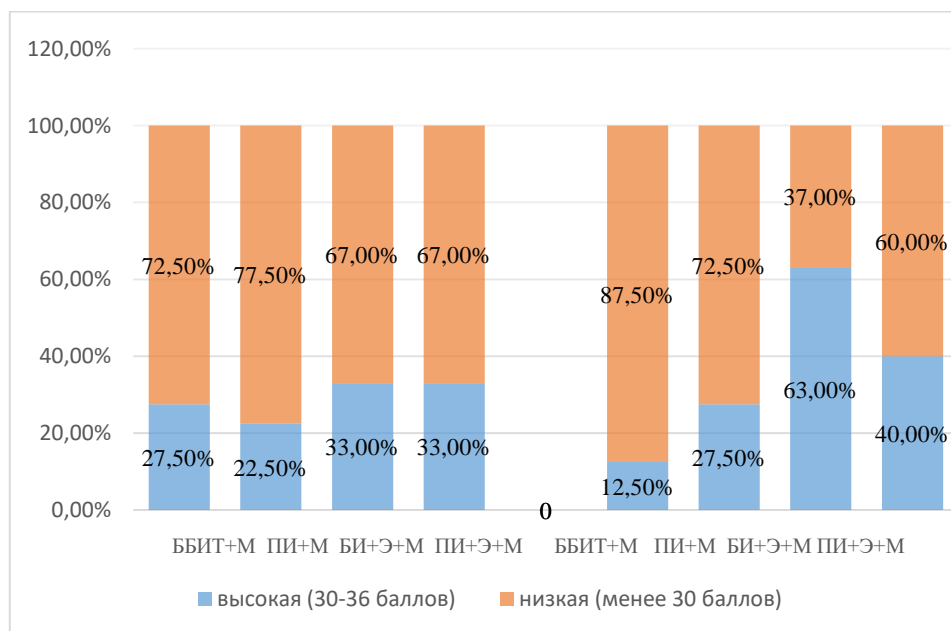


Рисунок 47 - Динамика распределения пациентов по удовлетворенности проводимым лечением на основании суммы баллов по шкале DTSQ

По результатам проведенного корреляционного анализа в общей группе пациентов с СД 2 и МО выявлена обратная связь между удовлетворенностью лечением и суточной дозой инсулина ($r = -0.313$, $p = 0.001$, $n = 140$), количеством

инъекций инсулина в сутки ($r = -0.365$, $p = 0.001$, $n = 140$), массой тела на фоне проводимого лечения ($r = -0.342$, $p = 0.001$, $n = 140$).

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.

Кроме того, по результатам корреляционного анализа в третьей группе лечения (БИ+Э+М) выявлена обратная связь между удовлетворенностью лечением и массой тела ($r = -0.477$, $p = 0.008$), уровнем HbA_{1c} ($r = -0.303$, $p = 0.012$). В группе ПИ+Э+М лечения выявлена обратная связь между удовлетворенностью лечением и уровнем HbA_{1c} , массой тела через 24 недели открытой терапии ($r = -0.384$, $p = 0.036$ и $r = -0.383$, $p = 0.046$ соответственно).

Таким образом, в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, на фоне снижения массы тела и уровня HbA_{1c} через 24 недели отмечалось увеличение степени удовлетворенности проводимым лечением.

По результатам динамической оценки составляющих шкалы DTSQ, в группе ББИТ+М отмечено снижение частоты восприятия пациентами гипергликемий (W-3.048, $p = 0.002$). Результаты представлены на Рисунке 48.

Во второй группе исследования (ПИ+М) статистически значимое увеличение среднего балла по составляющим шкалы DTSQ было отмечено в следующих категориях:

- 1 - «удовлетворенность лечением в настоящее время» (W-3,002, $p = 0.003$),
- 4- «удобство лечения в настоящее время» (W-3,015, $p = 0.003$),
- 6- «удовлетворенность знанием и пониманием относительно диабета» (W-2,305 $p = 0.021$),
- 7- «посоветовали бы свое лечение другому пациенту с таким же диабетом» (W-2,153, $p = 0.031$). В группе ПИ+М по окончании периода исследования, согласно результатам опросника DTSQ, отмечали снижение частоты восприятия гипергликемий (W-2.705, $p = 0.007$). Результаты представлены на Рисунке 49.

Во третьей группе лечения (БИ+Э+М) от начала исследования к его завершению было отмечено статистически значимое увеличение среднего балла по следующим вопросам:

- 1-«удовлетворенность лечением в настоящее время» (W-3.086, $p=0.002$);
- 4- «удобство лечения в настоящее время» (W-2.622, $p=0.009$);
- 5- «гибкость лечения в настоящее время» (W-3.023, $p=0.003$);
- 6- «удовлетворенность знанием и пониманием относительно диабета» (W-3.147, $p=0.002$);
- 7-«посоветовали бы свое лечение другому пациенту с таким же диабетом» (W-2.582, $p=0.010$);
- 8- «насколько были бы удовлетворены продолжением настоящего лечения» (W-2.582, $p=0.005$). При анализе результатов 2,3 вопросов шкалы DTSQ в данной группе лечения было отмечено снижение частоты восприятия пациентами гипергликемий (W-2.776, $p=0.005$). Результаты представлены на Рисунке 50.

В группе ПИ+Э+М было отмечено статистически значимое увеличение среднего балла по следующим вопросам:

- 1 -«удовлетворенность лечением в настоящее время» (W-1,981, $p=0.048$),
- 5- «гибкость лечения в настоящее время» (W-2,201, $p=0.028$),
- 6- «удовлетворенность знанием и пониманием относительно диабета» (W-2,824 $p=0.005$),
- 7- «посоветовали бы свое лечение другому пациенту с таким же диабетом» (W-2,043, $p=0.041$). Также во третьей группе лечения через 24 недели наблюдения было отмечено снижение частоты восприятия пациентами гипергликемий (W-4,662, $p=0.000$). Результаты представлены на Рисунке 51.

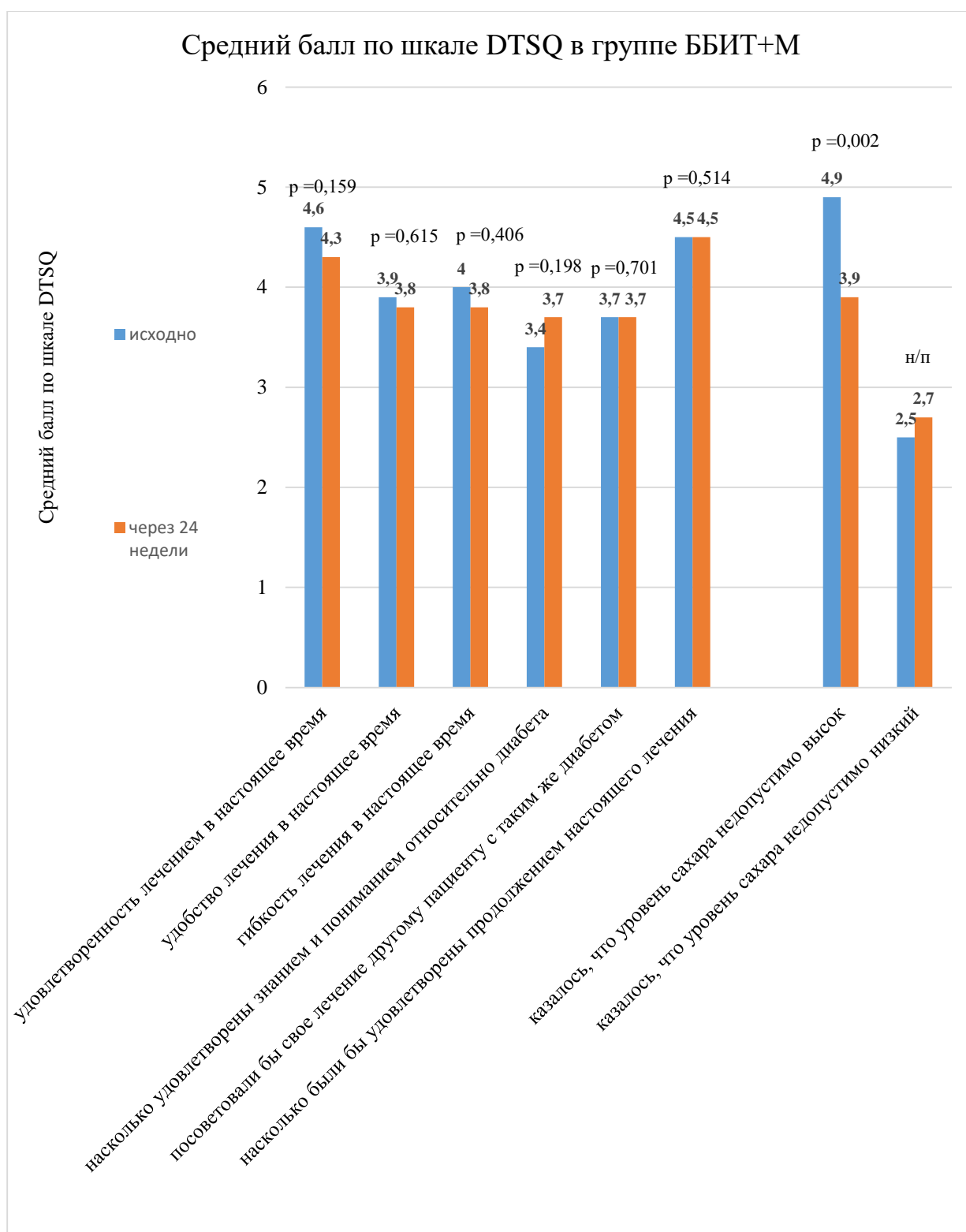


Рисунок 48 - Результаты оценки удовлетворенности лечением по шкале DTSQ пациентами группы ББИТ+М (исходно и через 24 недели лечения), н/п –неприменимо

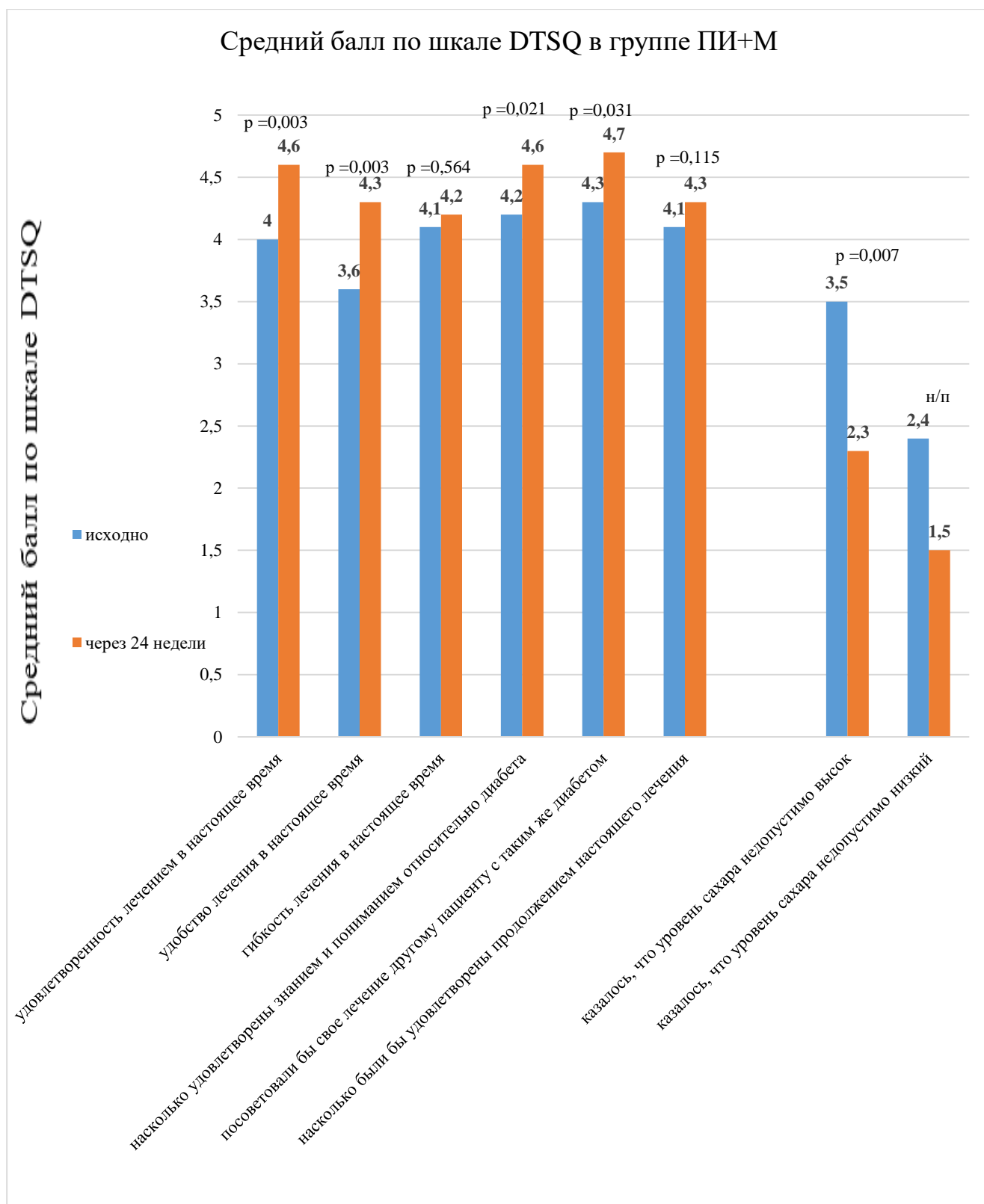


Рисунок 49 - Результаты оценки удовлетворенности лечением по шкале DTSQ пациентами группы ПИ+М (исходно и через 24 недели лечения)

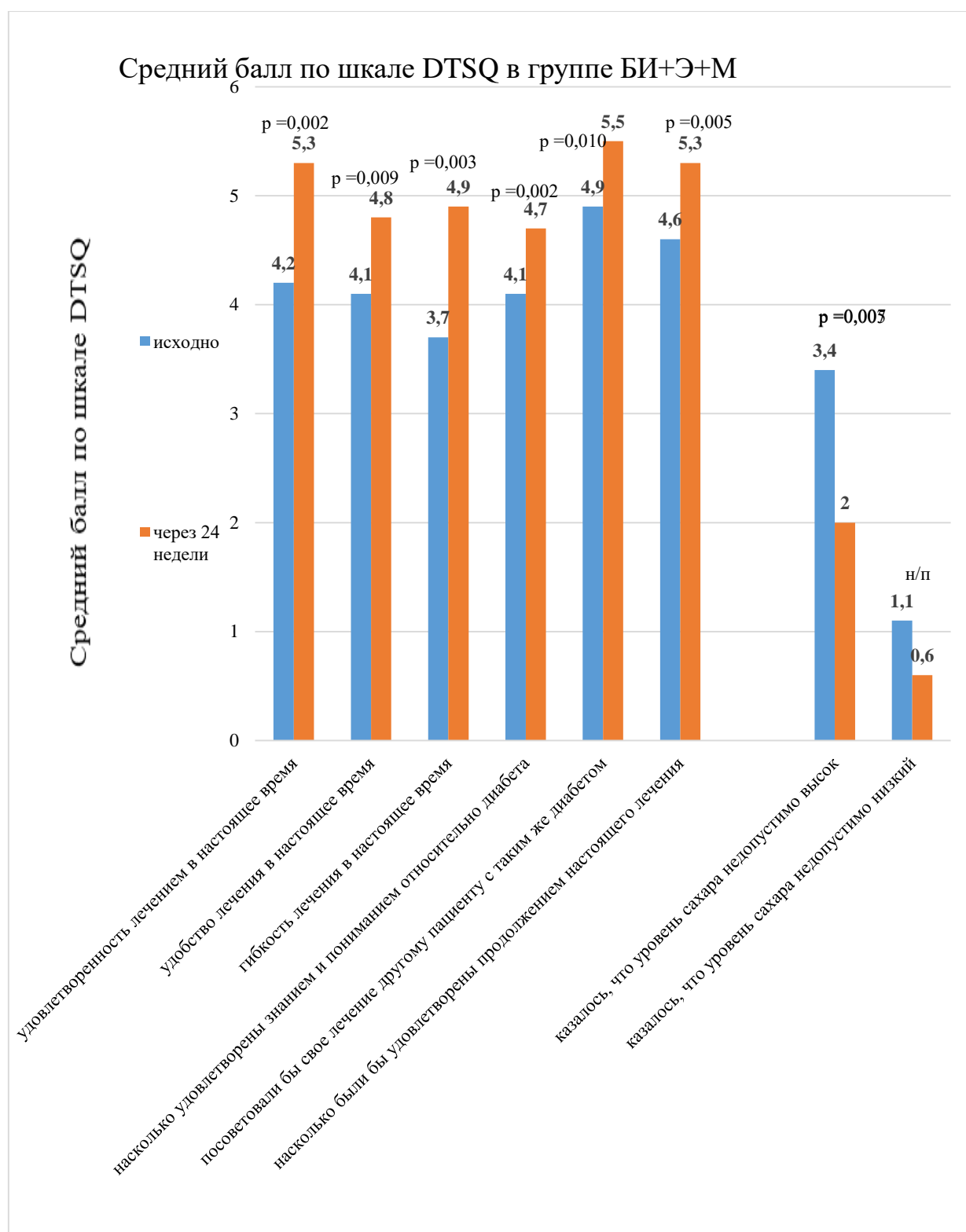


Рисунок 50 - Результаты оценки удовлетворенности лечением по шкале DTSQ пациентами группы БИ+Э+М (исходно и через 24 недели лечения)

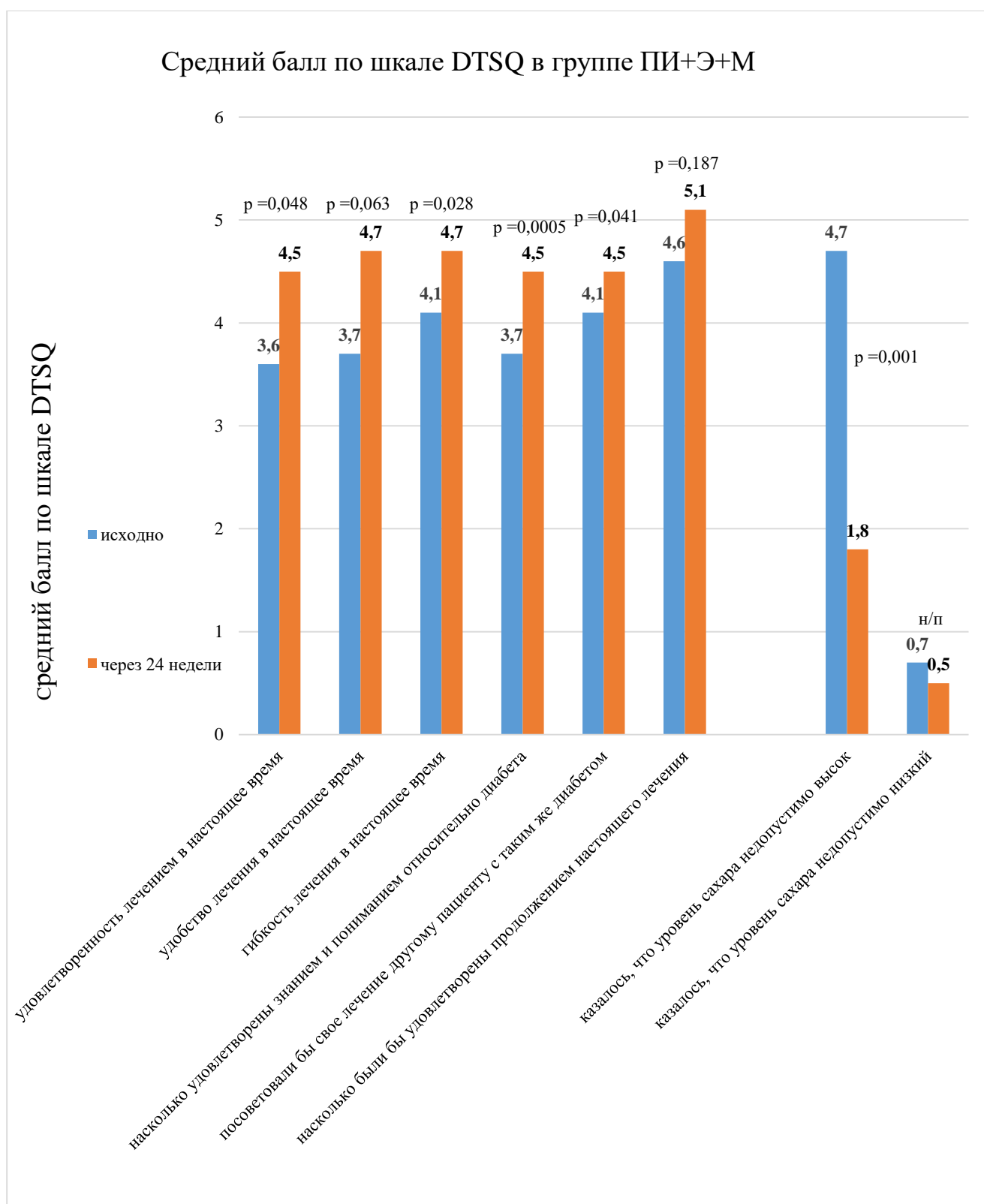


Рисунок 51 - Результаты оценки удовлетворенности лечением по шкале DTSQ пациентами группы ПИ+Э+М (исходно и через 24 недели лечения)

3.6. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Оценка качества жизни (КЖ) пациентов в исследуемых группах проводилась при помощи специализированного валидизированного опросника – «Аудит диабет-зависимого качества жизни» (ADDQoL-19) исходно и через 24 недели терапии.

При анализе первого вопроса по опроснику ADDQoL-19, который оценивает качество жизни в настоящее время в целом, оказалось, что пациенты всех четырех исследуемых групп оценивали свое КЖ в настоящее время как «хорошее» и нейтральное «не плохое, не хорошее»: в группе ББИТ средний балл составил $0,2 \pm 0,96$ (Ме 0 [0; 1]), в группе БИ+Э+М средний балл составил $0,33 \pm 0,92$ (Ме 0,5 [0; 1]), в группе ПИ+Э+М средний балл достиг $0,65 \pm 0,86$ (Ме 1 [0; 1]), в группе ПИ+М средний балл на 1 обзорный вопрос составил $0,34 \pm 0,7$ (Ме 0 [0; 1]) ($N=3,703$, $p=0,295$). Оценка пациентами своего КЖ, не связанного с СД-2, в каждой из изучаемой групп лечения зависела от пола: так женщины имели более низкий средний балл по первому обзорному вопросу по сравнению с мужчинами ($p=0,04$). По результатам проведенного корреляционного анализа оценка пациентами КЖ, не связанного с наличием СД-2, не зависела от возраста, продолжительности заболевания, уровня HbA1c, массы тела, ИМТ.

По результатам анализа второго обзорного вопроса, было выявлено, что по мнению пациентов каждой группы лечения наличие сахарного диабета ухудшает их качество жизни: в группе ББИТ средний балл составил $-1,93 \pm 0,69$ (Ме -2 [-2; -2]), в группе БИ+Э+М средний балл составил $-1,83 \pm 0,96$ (Ме -2,0 [-2,8; -1]), в группе ПИ+Э+М средний балл $-1,95 \pm 0,83$ (Ме -2 [-2,75; -1,25]), в группе ПИ+М средний балл на 2 обзорный вопрос составил $2 \pm 0,6$ (Ме -2 [-2; -2]) ($N=0,168$, $p=0,983$). Распределение ответов на I и II обзорные вопросы (исходно) пациентами разных групп представлены на Рисунках 52, 53.

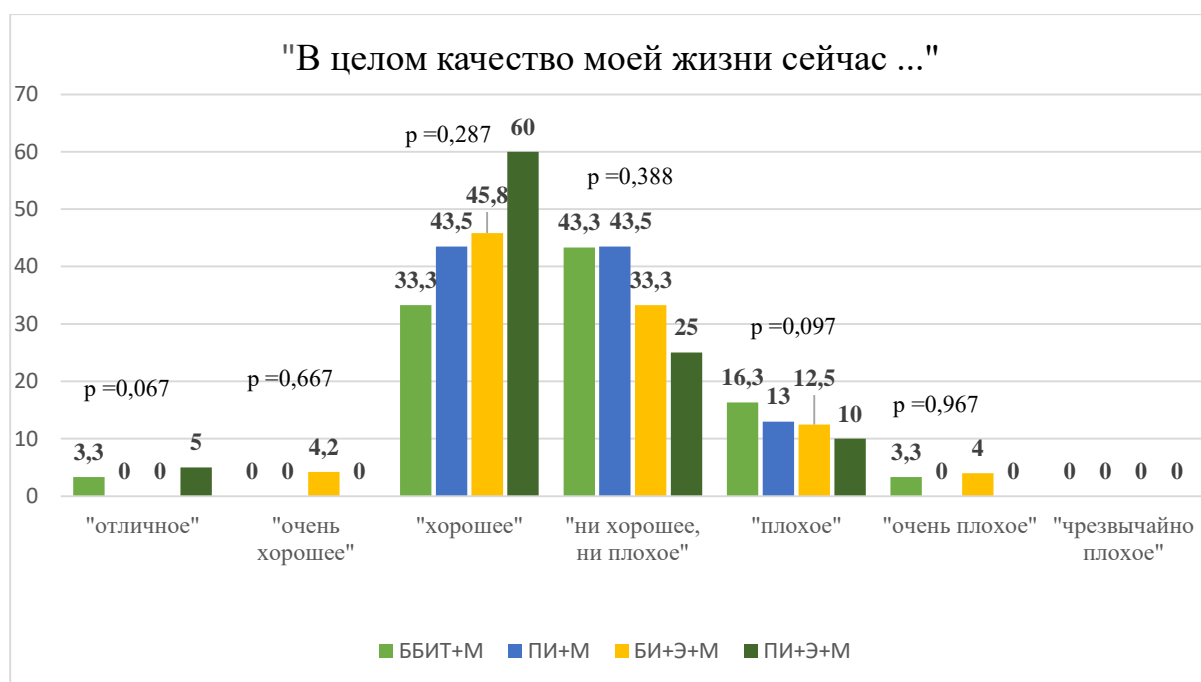


Рисунок 52 - Распределение ответов пациентов на I обзорный вопрос по шкале ADDQoL-19 в разных группах наблюдения исходно

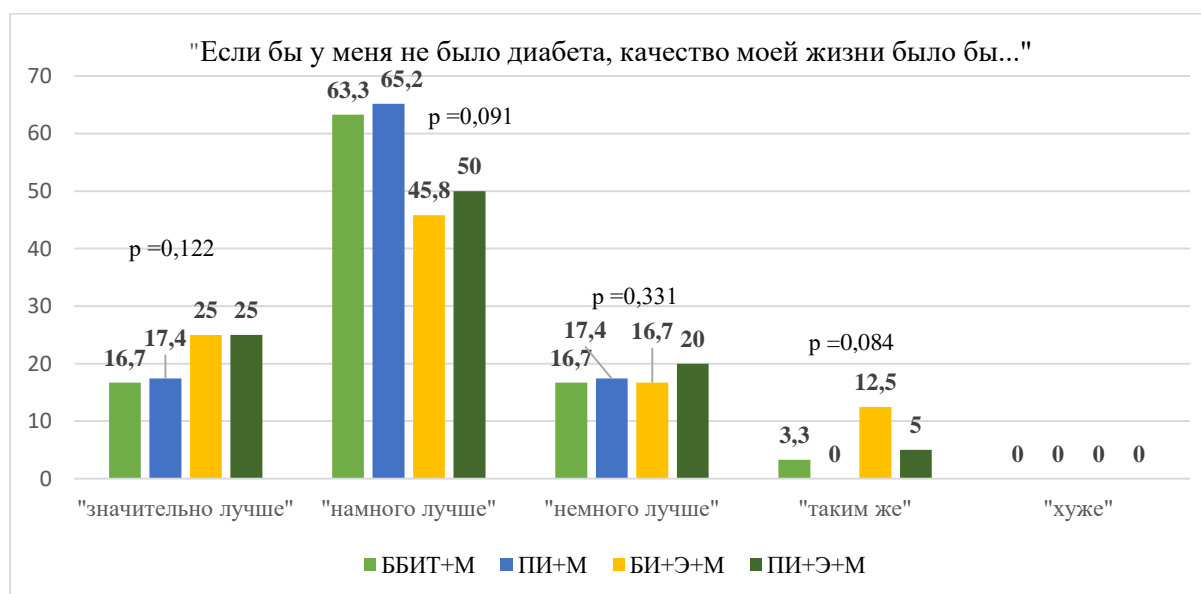


Рисунок 53 - Распределение ответов пациентов на II обзорный вопрос по шкале ADDQoL-19 в разных группах наблюдения исходно

Через 24 недели лечения оценка пациентами своего качества жизни в целом в каждой группе лечения оставалась неизменной: ББИТ+М средний балл исходно 0,2 (Ме 0 [0; 1]) против среднего балла через 6 месяцев 0 (Ме 0 [-1; 1]) ($W=-1,5$; $p=0,134$); в группе ПИ+М 0,3 (Ме 0 [0; 1]) против 0,17 (Ме 0 [0; 1]) ($W=-0,832$; $p=0,405$); в группе БИ+Э+М 0,33 (Ме 0,5 [0; 1]) против 0,46 (Ме 1 [0; 1]) ($W=-0,905$; $p=0,366$); в четвертой группе 0,65 (Ме 1 [0; 1]) против 0,3 (Ме 0,5 [0; 1]) ($W=-1,387$; $p=0,165$). При анализе ответов на первый обзорный вопрос КЖ в целом через 24 недели наблюдения между группами лечения было сопоставимо ($N=4,314$; $p=0,229$).

По завершению клинического исследования в третьей группе лечения (БИ+Э+М) было отмечено увеличение среднего балла по второму обзорному вопросу (-1,08 (Ме -1,0 [-2,0; -0,25]), по сравнению с другими группами лечения (ББИТ+М -1,8 (Ме -2,0 [-2,6; -1,75]), ПИ+М -1,78 (Ме -2,0 [-3; -1]), ПИ+Э+М -1,95 (Ме -2,0 [-2,75; -2]) ($N = 12,78$, $p = 0,005$; $p_1-p_2 = 0,862$; $p_1-p_3 = 0,015$; $p_1-p_4 = 0,956$). Таким образом, пациенты, переведенные на терапию базальным инсулином в сочетании с метформином и эмпаглифлозином, через 24 недели лечения отмечали улучшение КЖ, связанного с наличием СД-2. Распределение ответов на II обзорный вопрос (через 24 недели лечения) пациентами разных групп представлены ниже на Рисунке 54.

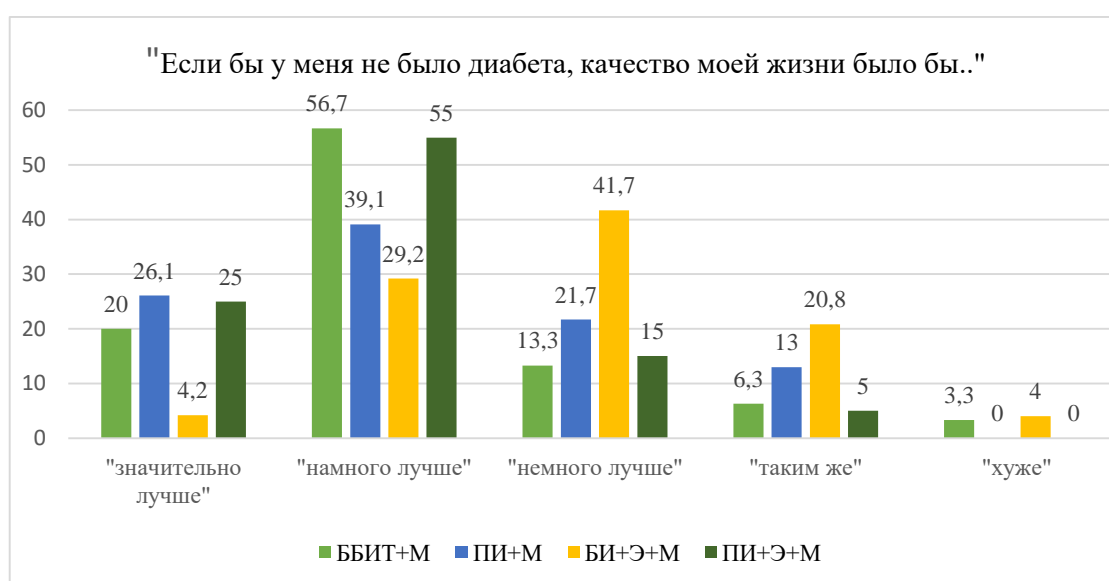


Рисунок 54 - Распределение ответов пациентов на II обзорный вопрос по шкале ADDQoL-19 в разных группах лечения через 24 недели

Для более детальной оценки КЖ далее нами был рассчитан средневзвешанный балл качества жизни, который может занимать диапазон от -9 баллов (крайне плохое) до +3 баллов (отличное). Полученные данные подтверждают выраженное отрицательное влияние СД 2 на КЖ у пациентов всех четырех групп лечения: в группе ББИТ+М среднее значение составило $-2,35 \pm 1,35$ (Ме -2,18 [-3,61; -1,49]; мин -5,95; макс -0,21); для группы БИ+Э+М среднее значение составило $-2,83 \pm 1,42$ (Ме -2,63 [-4,31; -1,73]; мин -5,31; макс -0,27); для группы ПИ+Э+М $-2,91 \pm 2,02$ (Ме -2,32 [-3,77; -1,29]; мин -7,4; макс -0,16); для пациентов четвертой группы ПИ+М $-2,88 \pm 1,87$ (Ме -2,21 [-3,63; -1,79]; мин -6,74; макс -0,32). В первой и четвертой группах лечения отмечалось статистически значимое уменьшение средневзвешенного балла КЖ к окончанию периода наблюдения (т.о. отрицательная динамика по сравнению с исходными параметрами): группа ББИТ+М исходно $-2,35 \pm 1,35$ (Ме -2,18 [-3,06; -1,49] через 24 недели лечения $-2,82 \pm 1,3$ (-2,58 [-3,61; -1,84] ($W=4,295$, $p=0,001$); группа ПИ+Э+М исходно $-2,95 \pm 2,02$ (Ме -2,31 [-3,78; -1,28] через 24 недели лечения $-3,14 \pm 2,17$ (-2,68 [-3,8; -1,68] ($W=2,055$, $p=0,040$)). В группе БИ+Э+М отмечалось статистически значимое увеличение средневзвешенного балла КЖ к окончанию периода наблюдения: исходно $-2,83 \pm 1,4$ (Ме -2,63 [-4,31; -1,76] через 24 недели лечения $-2,42 \pm 1,6$ (-2,13 [-3,71; -1,01] ($W=2,373$, $p=0,018$)). Кроме того, в данной группе лечения по результатам корреляционного анализа выявлена прямая связь между средневзвешанным баллом КЖ через 6 месяцев и ΔHbA1c через 6 месяцев ($r=0,530$, $p=0,008$) и обратная связь между средневзвешанным баллом КЖ через 6 месяцев и исходным уровнем HbA1c ($r=-0,482$, $p=0,017$). В группе ПИ+М средневзвешанный балл КЖ значимо не изменялся и оставался низким в течение всего периода клинического исследования: исходно $-2,84 \pm 1,86$ (Ме -2,21 [-3,63; -1,79] через 24 недели лечения $-2,99 \pm 1,45$ (-2,73 [-4,56; -2,05] ($W=0,730$, $p=0,465$)).

Средневзвешанный балл КЖ в изучаемых четырех группах терапии как исходно, так и через 24 недели лечения оставался низким и статистически значимо между группами не различался ($H_{\text{исх}}=2,086$, $p=0,555$; $H_{24\text{нед}}=2,432$, $p=0,488$).

Динамика средневзвешанного балла КЖ в исследуемых группах представлена на Рисунке 55.

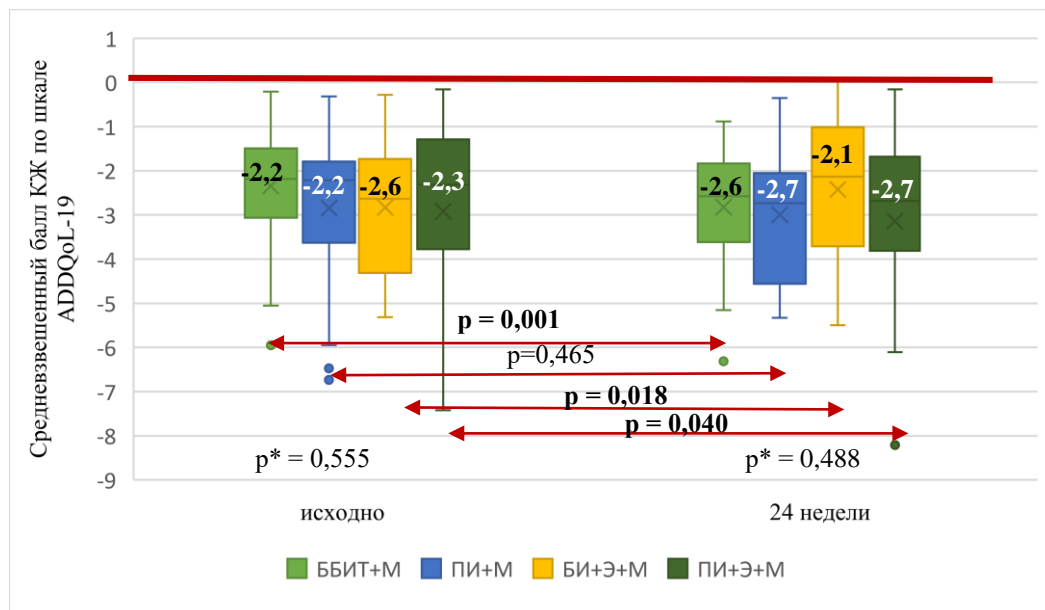


Рисунок 55 - Динамика средневзвешенного балла КЖ по шкале ADDQoL-19 в группах лечения; р*-критерий Красскелла-Уоллиса; р-критерий Уилкоксона; красной линией отмечен порог удовлетворительного показателя КЖ

При анализе исходных данных полученных по результатам опросника ADDQoL-19 выявлено, что наличие СД у пациентов оказывает отрицательное влияние абсолютно на все, анализируемые аспекты КЖ, в большей степени на следующие: «досуг», «отпуск», «отношения с родными», «внешность», «тревога о будущем», «материальное положение», «зависимость от других», «возможность выбрать что и когда есть и пить». Детальный анализ влияния СД на различные аспекты КЖ у пациентов исследуемых групп на этапе старта терапии представлены в Таблице 34, через 24 недели лечения в Таблице 35.

Через 24 недели исследования в группе пациентов, продолжающих получать базисно-болюсную схему инсулинотерапии в сочетании с метформином, отмечалось снижение КЖ практически по всем доменам, но в большей степени по следующим «досуг», «профессиональную жизнь», «поездки», «отпуск», «уверенность в себе», результаты представлены на Рисунке 56. Среди пациентов,

рандомизированных в группу терапию базальным/прандиальным инсулином в сочетании с эмпаглифлозином и метформином наиболее затронутыми аспектами КЖ по шкале ADDQoL-19 являлись следующие: «возможность выбирать что и когда есть и пить», «отпуск», «короткие и длительные поездки», «тревога о будущем». В группе БИ+Э+М за период наблюдения отмечалось увеличение КЖ практически по всем доменам, в то время как в группах ПИ+Э+М и ПИ+Э наиболее выраженные улучшения были отмечены по доменам «бытовые условия», «зависимость от других», «реакция окружающих». Динамическая оценка влияния СД-2 на домены КЖ в разных группах лечения исходно и через 24 недели терапии представлены на Рисунках 57-59.

Таким образом, пациенты с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, независимо от используемых схем инсулинотерапии оценивают свое КЖ, связанной с заболеванием, как низкое. Терапия базальным инсулином в комбинации с эмпаглифлозином приводит к улучшению КЖ пациентов, воздействуя на большинство доменов шкалы ADDQoL-19.

Таблица 34 - Средневзвешанный балл по различным аспектам качества жизни по шкале ADDQoL-19 (исходно) у пациентов исследуемых групп; данные представлены в виде – среднего значения по домену, Ме [25; 75]; при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; н/п –неприемлемо

Показатель	ББИТ+М	ПИ+М	БИ+Э+М	ПИ+Э+М	различия
Q1. Досуг	-2,79 -2 [-5; -0,5]	-3,0 -3 [-4; -2]	-2,88 -2 [-4; 0]	-4,1 -4 [-6; -2,5]	H=5,841 p=0,120
Q2.Профессиональная жизнь	-1,82 -1 [-3,5; 0]	-2,87 -2 [-6; 0]	-2,6 -2 [-3,75; 0,5]	-3,2 -3,5 [-6; 0]	H=4,256 p=0,235
Q3. Короткие и длительные поездки	-2,3 -1,5 [-4; 0]	-2,22 -2 [-4; 0]	-3,0 -2,5 [-6; 0]	-2,15 -2 [-4; 0]	H=0,996 p=0,802
Q4. Отпуск	-2,93 -2 [-4; 0]	-2,96 -2 [-4; 0]	-3,63 -4 [-6; 0]	-3,05 -3 [-6; -0,25]	H=1,752 p=0,626
Q5. Способность работать физически	-2,53 -2 [-4; 0]	-3,44 -4 [-6; -1]	-2,92 -2 [-5,5; -1,3]	-3,05 -2,5 [-5,5; 0]	H=1,559 p=0,669
Q6. Отношения с родными	-3,6 -4 [-4,5; 0]	-3,57 -4 [-6; -2]	-3,04 -3 [-5,5; 0,5]	-3,05 -3 [-6; 0]	H=0,559 p=0,906
Q7.Отношения с друзьями, общественная жизнь	-3,1 -2,5 [-4,5; 0]	-2,83 -2 [-4; 0]	-2,88 -2 [-4; 0]	-2,75 -1,5 [-5,5; 0]	н/п
Q8. Близкие отношения	-2,89 -4 [-4; 0]	-3,0 -2 [-4; -1]	-2,69 -2 [-4; 0]	-3,2 -4 [-6; 0]	H=0,960 p=0,811
Q9. Половая жизнь	-2,86 -2 [-4; 0]	-2,30 -1 [-4; 0]	-2,48 -2 [-2; 0]	-2,25 -2 [-4; 0]	H=0,964 p=0,810
Q10. Внешность	-2,23 -2 [-4; 0]	-2,69 -2 [-4; 0]	-3,7 -3 [-6; -1]	-2,85 -1 [-6; 0]	H=3,45 p=0,327

Q11. Уверенность в себе	-1,13 0 [-2,5; 0]	-1,57 0 [-4; 0]	-1,42 0 [-3,75; 0]	-2,15 0 [-4; 0]	H=0,866 p=0,834
Показатель	ББИТ+М	ПИ+М	БИ+Э+М	ПИ+Э+М	различия
Q12 Мотивация	-1,6 0 [-2,5; 0]	-1,78 0 [-4; 0]	-1,96 -0,5 [-3,7; 0]	-2,9 -4 [-6; 0]	н/п
Q13 Реакция окружающих	-1,97 -1,5 [-2,5; 0]	-2,96 -2 [-6; 0]	-1,88 -2 [-3; 0]	-2,70 -1,5 [-5,5; 0]	H=2,444 p=0,485
Q14 Тревога о будущем	-2,57 -2 [-4; 0]	-2,65 -1 [-6; 0]	-2,58 -2,5 [-4; 0]	-3,2 -4 [-4; -0,25]	H=1,267 p=0,737
Q15 Материальное положение	-1,67 0 [-3,3; 0]	-2,57 -2 [-4; 0]	-3,41 -2,5 [-6; 0]	-2,05 -0,5 [-3,75; 0]	н/п
Q16 Бытовые условия	-2,0 -2 [-4; 0]	-3,69 -4 [-6; 0]	-2,46 -1,5 [-5,3; 0]	-3,15 -2 [-5,5; -1]	н/п
Q17 Зависимость от других	-2,47 -2 [-4; 0]	-3,87 -3 [-9; -1]	-4,17 -4 [-6; -1]	-3,7 -4 [-5,5; -1]	H=4,524 p=0,210
Q18 Возможность выбирать что и когда есть	-2,43 -2 [-4; 0]	-3,26 -3 [-4; 0]	-3,58 -3 [-6; -0,25]	-3,2 -2 [-4; 0 -1,25]	н/п
Q19 Возможность выбирать что и когда пить	-2,17 -1,5 [-4; 0]	-2,83 -2 [-4; 0]	-3,17 -1 [-4,3; 0]	-2,75 -2 [-3,8; -1,3]	н/п

Таблица 35 - Средневзвешанный балл по различным аспектам качества жизни по шкале ADDQoL-19 (через 24 недели) у пациентов исследуемых групп; данные представлены в виде – среднего значения по домену, Me [25; 75]; при сравнении критерий Краскела-Уоллиса; н/п – неприемлемо для сравнения

Показатель	ББИТ+М	ПИ+М	БИ+Э+М	ПИ+Э+М	различия
Q1. Досуг	-3,93 -4 [-6; -2]	-3,34 -4 [-6; -2]	-2,13 -2 [3,8; 0]	-3,8 -4 [-6; -2,0]	H=7,92 p=0,048 p1-p2=0,669 p1-p3=0,018 p1-p4=0,995
Q2.Профессиональная жизнь	-2,88 -3,5 [-4,0; 0]	-2,14 -2 [-3,5; 0]	-2,48 -2 [-4; 0]	-3,42 -2 [-6; -1]	H=2,298 p=0,513
Q3. Короткие и длительные поездки	-3,0 -3,0 [-4; -1]	-3,26 -4 [-4; -1]	-2,45 -2,5 [-4; 0]	-2,95 -2 [-4; -1,3]	H=1,490 p=0,685
Q4. Отпуск	-3,39 -4 [-6; -1]	-2,77 -2,5 [-4; -1,5]	-2,5 -2 [-4; 0]	-3,89 -4 [-6; -1]	H=3,970 p=0,265
Q5. Способность работать физически	-3,0 -3,0 [-4; -1]	-3,3 -4 [-6; -1]	-1,95 -1,5 [-4; 0]	-3,7 -4 [-6; 0]	H=5,612 p=0,132
Q6. Отношения с родными	-4,0 -4 [-4,5; -1,5]	-3,43 -3 [-6; -1]	-2,3 -2 [-4; 0]	-2,5 -2 [-4; 0]	H=2,998 p=0,392
Q7.Отношения с друзьями, общественная жизнь	-4,0 -4,0 [-6,0; -1]	-3,22 -4 [-4; 0]	-1,4 -0,5 [-2,8; 0]	-2,9 -1,5 [-5,5; 0]	н/п
Q8. Близкие отношения	-4,0 -4 [-4; -1]	-3,1 -4 [-4; -1]	-2,3 -0 [-4; 0]	-2,95 -3 [-4; 0]	H=2,938 p=0,728
Q9. Половая жизнь	-2, -2 [-4; 0]	-2,67 -3 [-4; -0,75]	-2,69 -2 [-6; 0]	-2,6 -2 [-4; 0]	H=1,307 p=0,728
Q10. Внешность	-3 -3 [-4; 0]	-3,7 -4 [-4; -2]	-2,5 -1 [-4; 0]	-2,80 -2 [-4; 0]	H=3,491 p=0,728
Q11. Уверенность в себе	-1,9	-3,1	-1,72	-3,0	H=3,683

	-2 [-4; 0]	-4 [-4; 0]	0 [-4; 0]	-0,5 [-7,7; 0]	p=0,298
Q12 Мотивация	-1,3 -1 [-2,0; 0]	-1,7 -2 [-4; 0]	-1,95 -0 [-4; 0]	-2,75 -3 [-4; 0]	н/п
Q13 Реакция окружающих	-2,1 -1,5 [-2,3; 0]	-2,13 -2 [-4; 0]	-1,9 -2 [-3; 0]	-2,70 -1,5 [-5,5; 0]	H=0,111 p=0,991
Q14 Тревога о будущем	-3,1 -2,5 [-4,5; 0,8]	-3,57 -4 [-6; 0]	-2,37 -2,0 [-4; 0]	-4,05 -4 [-5,5; - 1,75]	H=4,120 p=0,249
Q15 Материальное положение	-2,23 -1 [-4; 0]	-2,69 -3 [-4; 0]	-2,79 -2,0 [-6; 0]	-2,3 -1,5 [-4; 0]	н/п
Q16 Бытовые условия	-2,86 -2 [-4; 0]	-2,26 -3 [-4; 0]	-2,46 -1,5 [-5,3; 0]	-2,75 -2 [-3,5; 0]	н/п
Q17 Зависимость от других	-2,63 -2 [-4; -1]	-3,21 -3 [-4; -1]	-3,7 -4 [-6; -1]	-3,5 -4 [-5,5; - 0,25]	H=1,999 p=0,573
Q18 Возможность выбирать что и когда есть	-3,43 -2 [-6; -1]	-4,43 -4 [-9; 0]	-3,45 -3 [-6; -0,25]	-4,3 -3,5 [-8,3; -2]	н/п
Q19 Возможность выбирать что и когда пить	-2,5 -2 [-4,5; 0]	-2,69 -3 [-4; 0]	-2,71 -1 [-5,5; 0]	-3,2 -2 [-6; -2]	н/п

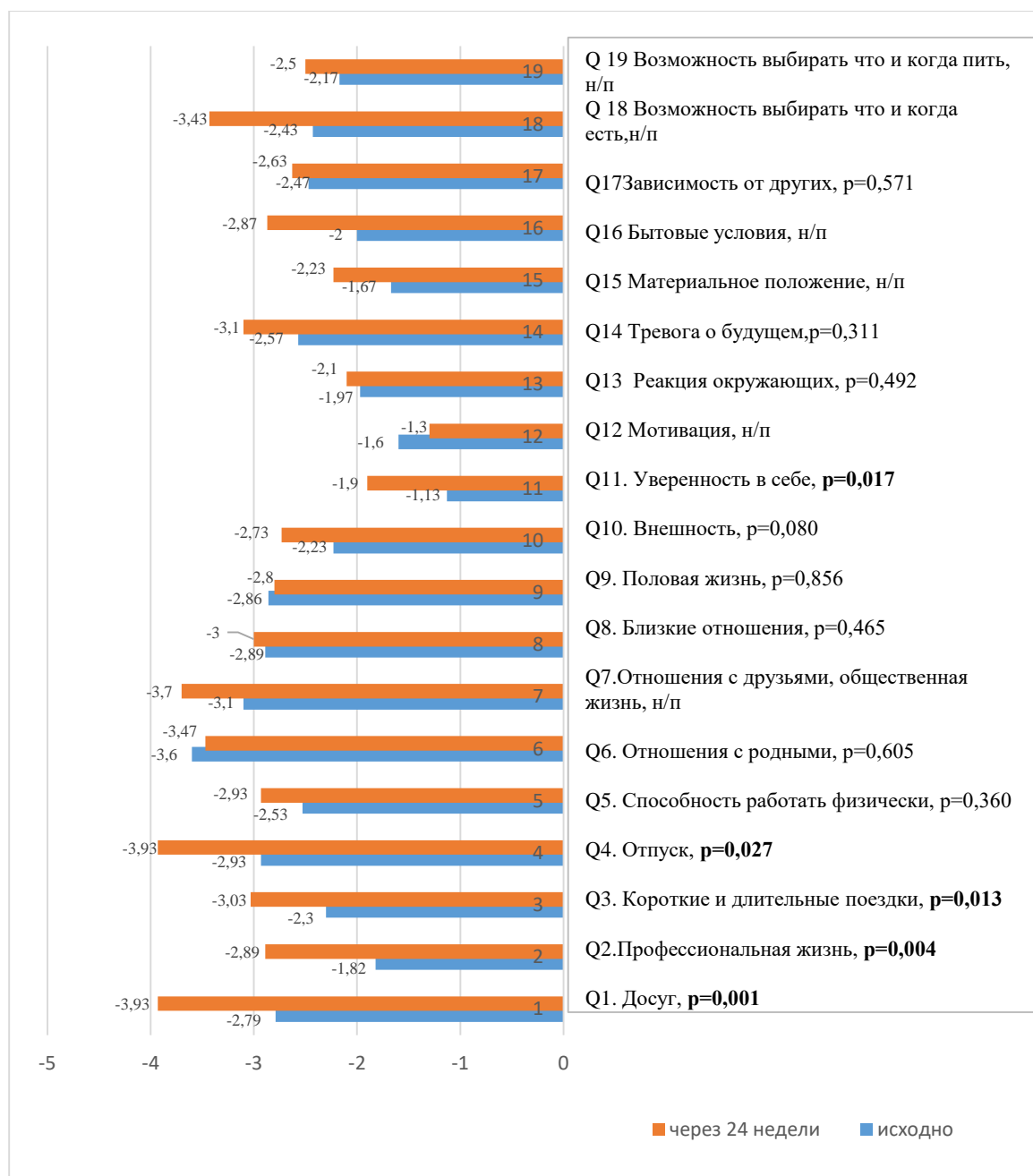


Рисунок 56 - Средневзвешанный балл по отдельным аспектам качества жизни (ADDQoL-19) в группе ББИТ+М исходно и через 24 недели лечения

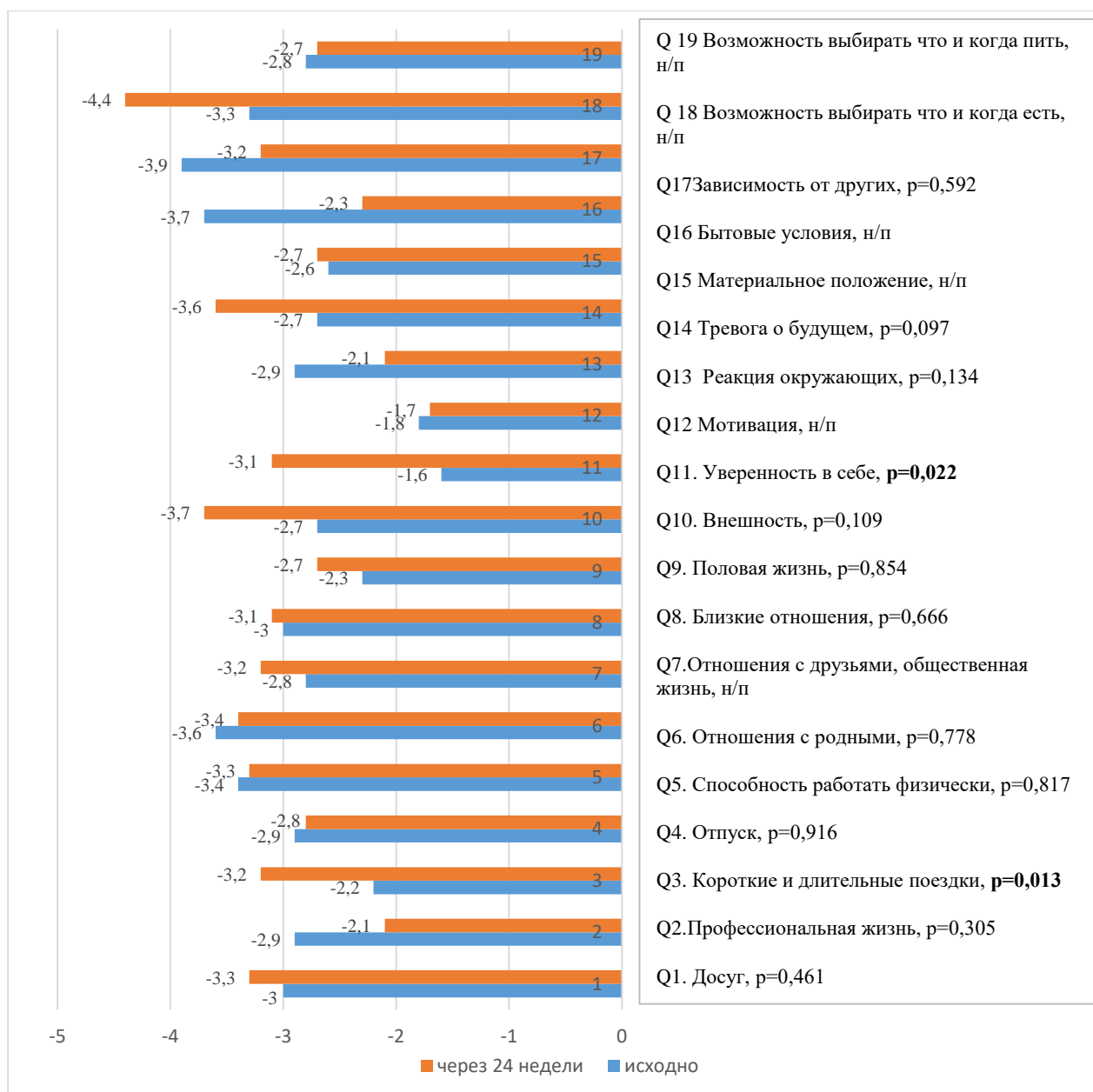


Рисунок 57 - Средневзвешанный балл по отдельным аспектам качества жизни (ADDQoL-19) в группе ПИ+ М исходно и через 24 недели лечения

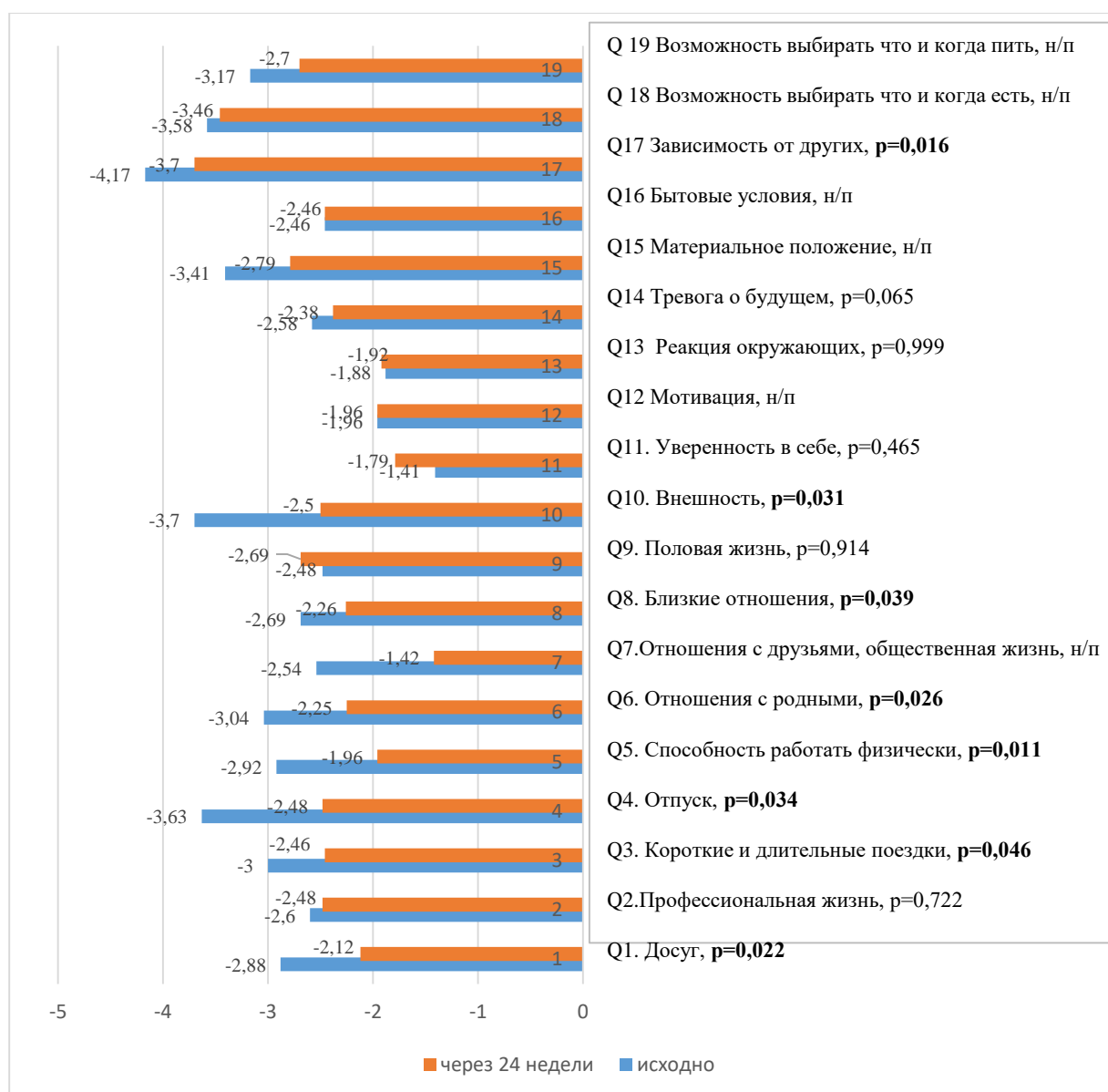


Рисунок 58 - Средневзвешанный балл по отдельным аспектам качества жизни (ADDQoL-19) в группе БИ+Э+М исходно и через 24 недели лечения

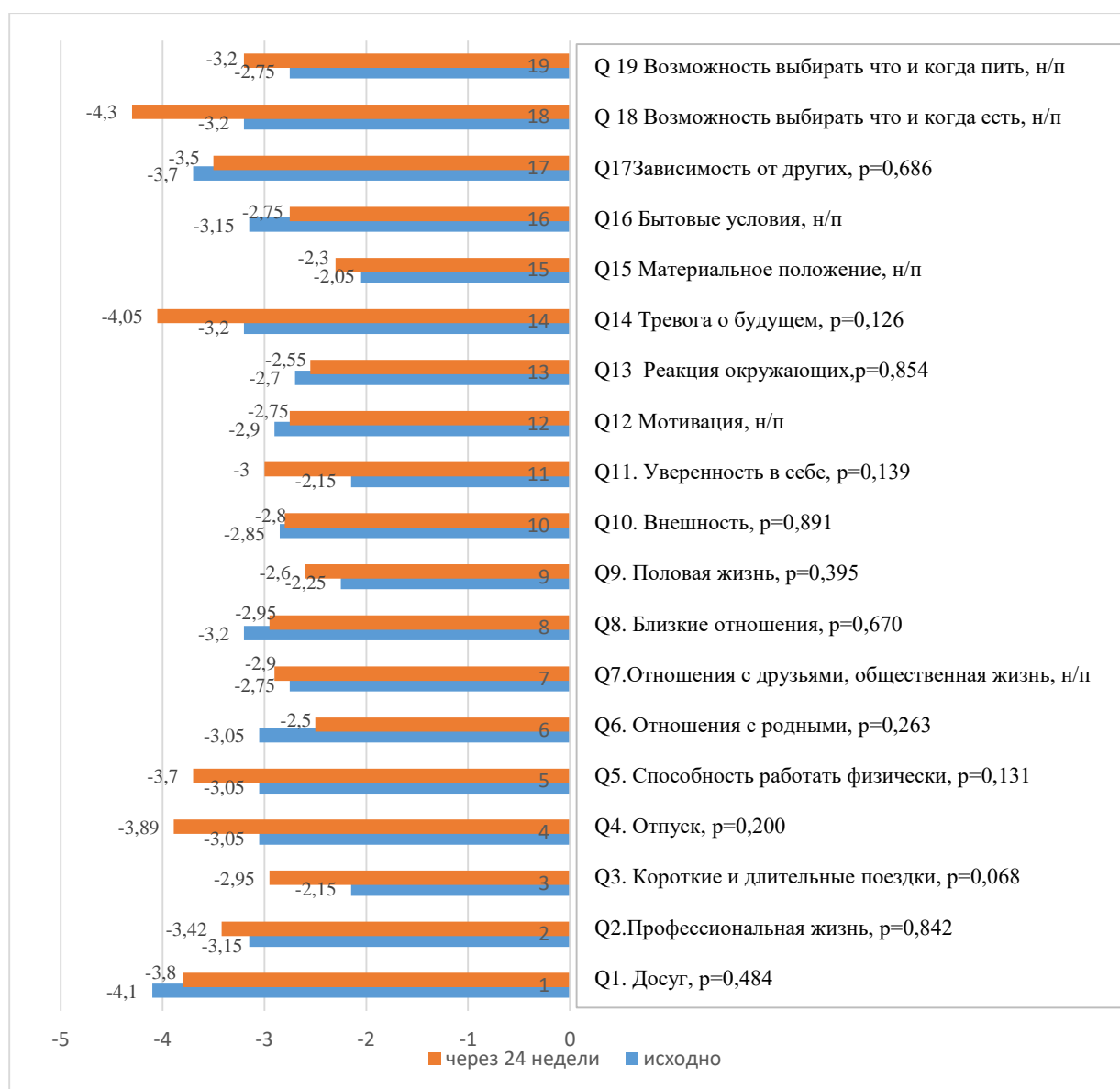


Рисунок 59 - Средневзвешанный балл по отдельным аспектам качества жизни (ADDQoL-19) в группе ПИ+Э+М исходно и через 24 недели лечения

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа посвящена сравнительному анализу эффективности различных режимов инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, а также изучению влияния этих схем лечения на клинико-метаболические показатели, пищевое поведение, когнитивные функции, качество жизни пациентов и степень удовлетворенности проводимым лечением. В ходе работы дополнительно проведена сравнительная оценка способов введения прандиального инсулина на гликемический контроль у пациентов с морбидным ожирением; изучено применение алгоритмов самостоятельной титрации инсулина.

В повседневной клинической практике основные проблемы в достижении компенсации углеводного обмена у пациентов с морбидным ожирением определяются наличием выраженной инсулинорезистентности, нарушениями пищевого поведения, сформировавшимися в течение длительного времени пищевыми привычками, включающие частые неконтролируемые приемы пищи, потребление высококалорийной пищи, отсутствие режима питания. Расстройства пищевого поведения способствуют увеличению времени пребывания пациентов в постпрандиальном состоянии и развитию хронической гипергликемии, что в свою очередь приводит к значительному увеличению суточных доз инсулина (в том числе за счет выраженной ИР). Интенсификация инсулинотерапии, как правило, ассоциирована с увеличением частоты развития гипогликемических состояний и способствует увеличению количества приемов пищи, содержащей простые углеводы. Кроме того, приводит к поддержанию хронической гиперинсулинемии и стимулирует аппетит, что в условиях имеющихся нарушений пищевого поведения ведет к увеличению количества приемов пищи и массы тела, способствуя усугублению уже существующей инсулинорезистентности и низкой эффективности сахароснижающей терапии. Так выглядит «порочный круг» сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением. Таким образом, одной из задач, стоявшей перед нами в ходе работы,

было изучение возможных путей изменения звеньев «порочного круга» у пациентов с СД-2 и МО, получающих инсулинотерапию.

По результатам нашей работы было установлено, что все изученные режимы инсулинотерапии потенциально эффективны в отношении влияния на углеводный обмен у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа (Δ HbA1c через 24 недели в группе ББИТ+М -1,2% [-2,1; -0,55]; -1,75% [-2,8; -0,8] в группе БИ+Э+М и -1,5% [-2,5; -0,56] в группе ПИ+Э+М и ПИ+М -0,9% [1,88; -0,5], $p=0,118$). Тем не менее, компенсация заболевания путем увеличения дозы инсулина при использовании базисно-болюсной схемы инсулинотерапии или режима множественным прандиальных инъекций инсулина приводила к увеличению массы тела, ИМТ, частоты гипогликемий в исследуемых группах, таким образом потенцируя звенья «порочного круга». Дополнительное же назначение препарата из группы ингибиторов НГЛТ-2 как к прандиальному, так и к базальному инсулину у пациентов с СД-2 и МО привело к снижению массы тела (-5 кг [-5,5; -2] в группе БИ+Э+М и -4 кг [-6; -2] в группе ПИ+Э+М), суточных доз инсулина (-21 ЕД [-42,5; +4,5] в группе БИ+Э+М и -23 ЕД [-47; +0,5] в группе ПИ+Э+М), способствуя уменьшению частоты гипогликемических состояний, тем самым модифицируя звенья «порочного круга», при этом обладая не меньшей эффективностью в снижении уровня HbA1c через 24 недели лечения по сравнению с пациентами, находящимися на базисно-болюсной инсулинотерапии. Полученные нами результаты в ходе проведенного исследования сопоставимы с данным литературы [140-143].

По результатам исследования Suzuki K и соавторов, в группах пациентов с СД-2 при добавлении тофоглифлозина к терапии базальным инсулином или базисно-болюсной инсулинотерапии через 24 недели лечения наблюдалось снижение уровня HbA1c (-0.76 % и -1.04 % соответственно), снижение суточных доз инсулина (-12,67 ЕД в группе базального инсулина в комбинации с тофоглифлозином и -2,56 ЕД в группе базисно-болюсной терапии в сочетании с тофоглифлозином), а также снижение массы тела -3,4 кг и -2,9 кг в группах соответственно [140]. Wilding и соавторы оценивали назначение дапаглифлозина в

суточной дозе 5-10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с СД-2 при добавлении к проводимой инсулинотерапии/таблетированным сахароснижающим препаратам. Авторы указывают, что через 104 недели наблюдения в группах пациентов, получающих терапию дапаглифлозином, наблюдалось снижение уровня HbA1c на -0,6% и -0,8% (для дапаглифлозина в дозировке 5 и 10 мг соответственно) по сравнению с группой плацебо (-0,4%); снижение массы тела на 0,9 кг для группы дапаглифлозин 5 мг и 1,4 кг для группы дапаглифлозин 10 мг/сут по сравнению с группой плацебо +1,8 кг; суточные дозы инсулина в группах пациентов с дапаглифлозином оставались стабильными, в то время как в группе плацебо к окончанию исследования отмечалось увеличение суточных доз инсулина на 18,3 ЕД [141]. По результатам работы Rosenstock и соав. при добавлении эмпаглифлозина в дозе 10 и 25 мг к базальному инсулину у пациентов с СД-2 также наблюдалось снижение уровня HbA1c, массы тела, суточных доз инсулина к окончанию исследования по сравнению с группой плацебо [142].

Данные мета-анализа РКИ, проведенного Tang и соавт, демонстрируют, что при добавлении препаратов группы иНГЛТ-2 к проводимой инсулинотерапии у пациентов с СД-2 отмечается снижение уровня HbA1c (-0.56 %; ДИ 95%: -0.67%; -0.44%), глюкозы плазмы натощак (-0.95 ммоль/л; ДИ 95%: -1.21; -0.70 ммоль/л), массы тела (-2.63 кг; ДИ 95%: -3.10; -2.16 кг), суточных доз инсулина (-8.79 ЕД/сут; ДИ 95%: -13.36; -4.22 ЕД/сут) по сравнению с плацебо [122]. Результаты другого мета-анализа РКИ оценивающих эффективность и безопасность добавления препаратов группы иНГЛТ-2 к инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом также свидетельствуют о снижении уровней HbA1c, глюкозы плазмы натощак, массы тела, суточной дозы инсулина, без увеличения риска развития гипогликемий [123].

Лучшее достижение гликемического контроля, в том числе без увеличения частоты гипогликемий, снижение веса и суточных доз инсулина у пациентов с СД-2, находящихся на инсулинотерапии в комбинации с ингибиторами НГЛТ-2, можно объяснить исходя из патогенетического механизма действия этого класса препаратов. Препараты класса ингибиторов НГЛТ-2 снижают почечный порог

реабсорбции глюкозы, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой и способствуя снижению глюкозы плазмы крови. Следовательно, у пациентов с уровнем глюкозы плазмы крови, превышающим почечный порог реабсорбции глюкозы, назначение препаратов иНГЛТ-2 будет обладать большим влиянием на гликемический контроль [144; 145]. В литературе обсуждаются два основных патогенетических механизма снижения массы тела на фоне терапии препаратами класса иНГЛТ-2: развитие глюкозурии с ежедневной потерей глюкозы до 50-85 г (250-300 ккал/сут), что способствует формированию энергодефицита [146; 147]; согласно мнению ряда авторов данная терапия способствует увеличению высвобождения глюкагона с сопутствующей стимуляцией липолиза и окисления липидов, наблюдаемое уже к 4 неделе лечения [148; 150]. Согласно результатам ряда клинических исследований к факторам, способствующим большему снижению массы тела у лиц с СД-2 при приеме препаратов иНГЛТ-2 относятся более высокое исходное значение ИМТ [151], более высокий исходный уровень HbA1c [152], большая продолжительность заболевания [153], также обсуждается возможное отсутствие влияние на массу тела при сниженном исходном уровне почечной фильтрации. Таким образом, более выраженная динамика массы тела по результатам нашей работы в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин по сравнению с ранее представленными результатами клинических исследований можно объяснить наличием у пациентов морбидного ожирения (ИМТ 39 кг/м²), большим стажем СД-2 типа, более выраженной степенью декомпенсации сахарного диабета.

Ввиду того, что данные препараты осуществляют свои эффекты вне зависимости от секреции или действия инсулина, в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, частота развития гипогликемий по результатам нашего исследования была ниже по сравнению с группой базисно-болюсной инсулинотерапии и группой множественных прандиальных инъекций, что также согласуется с литературными данными.

Дополнительным положительным эффектом на фоне терапии эмпаглифлозином в комбинации с базальным/прандиальным инсулином у

пациентов с СД-2 и МО по результатам проведенной работы является снижение суточной экскреции альбумина с мочой (на 27 % в группе БИ+Э+М и ПИ+Э+М) за 24-х недельный период наблюдения, что способствует снижению прогрессирования хронической болезни почек. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с ранее опубликованным работам. Так по данным других авторов регресс альбуминурии на фоне терапии иНГЛТ-2 может достигать 30-40 % [133; 134]. Столь многообещающие нефропротективные эффекты класса иНГЛТ-2, заключающиеся в профилактике и снижении прогрессирования почечного повреждения, подтверждаются и результатами крупномасштабных РКИ по оценке почечных исходов [154]. По результатам мета-анализа 15 РКИ (n=17540), выполненного А. Piperidou и соавт., у пациентов с СД-2, получающих терапию иНГЛТ-2, подтверждено статистически значимое снижение альбуминурии (-25,39 %, 95 % ДИ: -34,17; -16, 62) по сравнению с плацебо/сахароснижающими препаратами других классов [155]. Результаты другого мета-анализа 26 РКИ (n=14 929) также подтверждают снижение альбуминурии у пациентов с СД-2 на фоне лечения препаратами иНГЛТ-2 – 26,23%, 95% ДИ: -35,9-16,56, $p < 0,001$) [156]. Основным механизмом нефропротекторного действия ингибиторов НГЛТ 2 типа заключается в снижении внутриклубочковой гипертензии. Прием препарата этого класса способствует стимуляции натрийуреза (на фоне ингибирования НГЛТ - 2 типа), приводя к увеличению поступления ионов натрия к macula densa. Увеличение концентрации ионов натрия запускает механизм тубулогломерулярной обратной связи (за счет активации аденозинзависимых путей), тем самым способствуя сужению приносящей артериолы в почечном клубочке, вследствие чего и происходит снижение внутриклубочковой гипертензии [157].

Следует подчеркнуть, что частота нежелательных побочных явлений на фоне терапии эмпаглифлозином в сочетании с базальным/прандиальным инсулином у пациентов с СД-2 и МО была невысока: у 12,8 % (10) зарегистрирован урогенитальные инфекции (9 пациенток - вульвовагинит, 1 пациент – баланопостит), у 2,5 % (2) диагностирована инфекция верхних отделов

мочевыводящих путей (пиелонефрит); у одного пациента зафиксирован случай эугликемического кетоацидоза. В целом, по литературным данным частота развития урогенитальных инфекций у пациентов с СД-2, получающих терапию ИНГЛТ-2 колеблется от 5 до 15 % [158; 159], инфекций верхних отделов мочевыводящих путей от 2 до 5 % [158]. Таким образом, частота развития нежелательных побочных явлений в нашей работе сопоставима с литературными данными.

Следует подчеркнуть, что одной из нерешенных проблем в повседневной клинической практике остается недостижение приемлемых постпрандиальных значений гликемии у пациентов с морбидным ожирением и СД-2, несмотря на увеличение суточных доз инсулина. Причина этого не только в выраженной инсулинорезистентности (потребность в инсулине более 2 ЕД/кг массы тела), но и в изменении профиля действия инсулина у пациентов с выраженным ожирением, вследствие замедления абсорбции препарата из подкожного депо. В условиях ограниченных возможностей в использовании высококонцентрированных прандиальных инсулинов, обеспечивающих лучший сахароснижающий эффект у этой категории пациентов, вопрос о возможных вариантах улучшения профиля действия инсулина стандартной концентрации (100 ЕД в 1 мл) при введения больших доз остается открытым. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по технике инъекций инсулина, при использовании как человеческого инсулина, так и аналогов инсулина в высоких дозах рекомендовано рассмотреть вопрос о распределении необходимой дозы на две инъекции, которые выполняются в разные участки подкожно-жировой клетчатки последовательно: одна за другой [178; 179]. При этом порогового значения для разделения доз нет, обсуждается выполнение этих рекомендаций по технике введения препарата в ситуации, если единовременная доза составляет 40-50 ЕД [178]. Тем не менее данные рекомендации носят статус экспертного мнения, основанного лишь на клиническом опыте. При сравнительной оценке способов введения больших доз инсулина короткого действия на показатели углеводного обмена у пациентов с морбидным ожирением в ходе нашего исследования было установлено, что

введение дозы прандиального инсулина в две инъекции способствовало улучшению постпрандиального гликемического контроля и сопровождалось более выраженным снижением уровня HbA1c за 12 недельный период наблюдения, что вероятнее всего обусловлено ускорением абсорбции инсулина в подкожном жировом депо и улучшением его профиля действия по сравнению с введением больших доз прандиального инсулина в одной инъекции. Таким образом, пациентам с морбидным ожирением и СД-2, рекомендуется разделение дозы прандиального инсулина в две инъекции.

Результаты работы демонстрируют, что применение алгоритмов самостоятельной титрации инсулина на фоне инсулинотерапии в режиме множественных прандиальных инъекций у пациентов с СД-2 и МО может являться альтернативой базисно-болюсной схеме инсулинотерапии, так как не уступает в эффективности и безопасности последней.

В ходе работы проведена оценка нарушений пищевого поведения, было выявлено, что 90 % обследованных пациентов с СД-2 и МО имеют нарушения ПП, при этом наибольшая доля приходилась на смешанный (39 %) и ограничительный (33 %) типы ПП. Полученные результаты подтверждаются и данными других авторов. Так в небольшом когортном клиническом исследовании ($n=35$), посвященном изучению частоты типов ПП и уровню гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с СД-2 и морбидным ожирением (медиана ИМТ 40 кг/м^2) также преобладали смешанный - 54,3 % и ограничительный типы ПП - 40 % (этот вариант ПП чаще регистрировался у пациентов, получающих инсулин) [160]. Авторы другого клинического исследования, в задачи которого входило изучение распространенности и структуры нарушений ПП у пациентов с СД-2, также указывают на преобладание смешанного варианта ПП у пациентов с МО [161]. По результатам нашей работы, выявлена взаимосвязь между суточными дозами инсулина и типом ПП: с увеличением СДИ преобладал экстернальный тип ПП, снижение СДИ сопровождалось преобладанием ограничительного типа ПП. Таким образом, компенсация углеводного обмена у пациентов с морбидным ожирением путем увеличения суточных доз инсулина способствовала повышению реакции

пациентов на внешние стимулы к приемам пищи (накрытый стол, еда за компанию, реклама пищевых продуктов); снижение же суточной дозы инсулина (на фоне терапии препаратами группы инГЛТ-2) способствовало многочисленным кратковременным самоограничениям в приемах пищи с целью снижения массы тела. Вопрос влияния различных вариантов сахароснижающей терапии на ПП (регулируемое как гуморальными, так и центральными механизмами) у пациентов с СД-2 с выраженной инсулинорезистентностью и удовлетворительными секреторными резервами β -клеток поджелудочной железы, остается малоизученным и требует проведение дополнительных исследований с целью обеспечения оптимального подхода к выбору ССТ у этой категории пациентов. Нельзя исключить, что преобладание именно комбинированного типа нарушений пищевого поведения в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением приводит к отсутствию достижения компенсации углеводного обмена, так как создает существенные сложности в осуществлении когнитивно-бихевиоральной терапии ожирения.

При оценке когнитивного статуса более чем у половины обследованных пациентов с СД-2 и МО наблюдались легкие когнитивные нарушения (по шкале MMSE - 57,8 %, по шкале MoCa – 58,6 %). Низкий когнитивный статус пациентов определял меньшую эффективность исследуемых режимов инсулинотерапии (более высокие уровни HbA1c через 24 недели лечения, большее количество гипогликемий через 12 недель лечения). В связи с чем при выборе варианта инсулинотерапии у этой категории пациентов имеет преимущество назначение базального инсулина в комбинации с эмпаглифлозином и метформином, как наиболее простой схемы в использовании.

В ходе работы проведена оценка качества жизни и удовлетворенности проводимым лечением у пациентов с СД-2 и МО. Результаты работы демонстрируют, что пациенты с СД-2 и МО, оценивают свое КЖ, связанное с наличием хронического заболевания, как низкое; при том, что КЖ в целом, не связанное с наличием СД-2, оценивалось как нейтральное или даже хорошее. Более низкий балл качества жизни наблюдался среди женщин по сравнению с

мужчинами. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы [162; 163; 164]. В работе Pichon-Riviere у пациентов с СД-2 и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), находящихся на инсулинотерапии, КЖ в целом оказалось достаточно высоким (средний балл на I обзорный вопрос по шкале ADDQoL составил $0,98 \pm 0,89$); в то время как качество жизни, связанное с наличием СД-2, оставалось низким (средний балл на II обзорный вопрос $-1,49 \pm 0,9$; средневзвешанный балл КЖ $-1,77 \pm 1,58$). Можно предположить, что более низкое КЖ, не связанное с наличием СД-2, по результатам нашей работы было связано с включением в исследование пациентов с морбидным ожирением и более высокой частотой коморбидных заболеваний у данной категории пациентов (артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна, остеоартрозы), способных повлиять на качество жизни в целом.

Терапия базальным инсулином в комбинации с метформином и эмпаглифлозином у пациентов с МО и СД-2 привела к увеличению средневзвешенного балла КЖ по опроснику ADDQoL-19 через 24 недели терапии, улучшая КЖ по большинству доменов шкалы. В данной группе терапии была выявлена взаимосвязь между КЖ и гликемическим контролем: более выраженное снижение уровня HbA1c через 24 недели терапии было ассоциировано с улучшением КЖ (увеличением средневзвешенного балла КЖ). По литературным данным сведения о взаимосвязи между гликемическим контролем и КЖ у пациентов с СД-2 противоречивы. Часть исследований показала, что улучшение гликемического контроля ассоциирована с лучшим КЖ [165; 166]. Авторы других работ существенной взаимосвязи между этими двумя составляющими не обнаружили [163; 167; 168]. По результатам эпидемиологического испанского исследования PANORAMA было показано, что пациенты с более плохим метаболическим контролем, частыми эпизодами гипогликемий и более сложными схемами лечения имели более низкое КЖ [166]. Наиболее выраженное отрицательное влияние СД-2 в исследуемых группах наблюдалось по следующим анализируемым доменам КЖ: «возможность выбирать что и когда есть и пить», «беспокойство о будущем», «зависимость от других лиц», это согласуется с

выводами других исследователей [163; 169; 170]. По данным Collins и соавт. в группе пациентов моложе 65 лет наличие СД-2 оказывает выраженное отрицательное влияние на домен «беспокойство о будущем» [169]. Согласно нашим результатам в группе пациентов с СД-2 и МО моложе 65 лет помимо влияния на домен «беспокойство о будущем», также наблюдалось достаточно выраженное влияние на домены «отпуск» и «досуг».

В нашей работе среди пациентов с СД-2 и МО, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, удовлетворенность проводимым лечением остается низкой (низкий средний суммарный балл по шкале DTSQ), несмотря на применения аналогов инсулина пролонгированного и ультракороткого действия с более безопасным профилем действия. Полученные нами данные отличаются от результатов российского эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, в котором пациенты (Me ИМТ составила 30,8 кг/м² в разных группах, только 8 % пациентов имели МО), получающие различные варианты сахароснижающей терапии, включая в 26 % случаев интенсифицированную инсулинотерапию, демонстрируют достаточно высокую удовлетворенность проводимым лечением, так средний суммарный балл по шкале DTSQ составил $32,3 \pm 6,4$ (Me 32 [30; 36]) [171]. И сопоставимы с результатами другого российского проспективного клинического исследования, проведенного в 2003г, показывающего низкую удовлетворенность проводимым лечением среди пациентов с СД-2, средний суммарный балл по шкале DTSQ составил $19 \pm 9,2$ (Me 19 [12; 26]) [172]. По результатам нашей работы у всех обследованных пациентов с СД-2 и МО степень удовлетворенности проводимым лечением увеличивалась на фоне снижения суточных доз инсулина, массы тела, уменьшения количества ежедневных инъекций инсулина. Назначение более сложных схем сахароснижающей терапии чаще ассоциировано с более низкой удовлетворенностью проводимым лечением среди пациентов с СД-2 [173]. Так наибольший балл по шкале DTSQ через 24 недели лечения в нашем исследовании демонстрировали пациенты, получающие одну инъекцию базального инсулина в сочетании с метформином и эмпаглифлозином, по сравнению с теми, кто получал

более сложные варианты инсулинотерапии. У пациентов с СД-2 и МО, назначение базального или прандиального инсулина в комбинации с метформином и эмпаглифлозином, через 24 недели терапии приводило к увеличению среднего суммарного балла по шкале DTSQ, что свидетельствовало в пользу повышения удовлетворенностью проводимым лечением. Результаты нашего исследования согласуются с данными зарубежных коллег об увеличении степени удовлетворенности проводимым лечением среди пациентов, получающих инсулинотерапию при дополнительном назначении препаратов класса иНГЛТ-2 [173; 174; 175], что связано с улучшением гликемического контроля, снижением суточных доз инсулина и снижением массы тела. В ходе нашей работы выявлена статистически значимая, но слабая обратная корреляционная связь между уровнем HbA1c, глюкозы и средним суммарным баллом по шкале DTSQ, что свидетельствует об увеличении удовлетворенности проводимым лечением при достижении гликемических целей. По результатам работ других авторов значимой корреляции между уровнем HbA1c и суммарным баллом по DTSQ у пациентов с СД-2 либо не выявлялось, либо наблюдалась незначительная связь данных показателей [175; 176; 177]. Таким образом, улучшение гликемического контроля не всегда становится тождественным степени удовлетворенности пациентов проводимым лечением.

Таким образом, при выборе варианта инсулинотерапии у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа и, следует учитывать характерные особенности течения заболевания, представленные выше, а также учесть возможные риски, ассоциированные с проводимым лечением, с целью выбора наиболее оптимального режима инсулинотерапии в каждом конкретном случае. Возможный алгоритм выбора режима инсулинотерапии представлен на Рисунке 60.



Рисунок 60 – Алгоритм выбора режима инсулинотерапии у пациентов с СД-2 и МО

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 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 и режимом множественных прандиальных инъекций, так как обладает сопоставимой эффективностью и меньшим риском гипогликемий, а также 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 ($r = -0.4$, $p < 0.01$) и уменьшения количества ежедневных инъекций ($r = -0.3$, $p < 0.01$). На фоне комбинации иНГЛТ-2 с базальным/прандиальным инсулином и метформином достигнуто повышение удовлетворенности лечением и качества жизни.

5. Режим множественных прандиальных инъекций с применением алгоритмов самостоятельной титрации дозы инсулина не уступает по эффективности (HbA1c, гликемия в течение дня) и безопасности (частота гипогликемий сопоставима) базисно-болюсной схеме инсулинотерапии. У пациентов с СД-2 и МО, нуждающихся во введении больших доз прандиального инсулина, разделение 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, режим многократных инъекций прандиального инсулина, комбинация базального/прандиального инсулина с препаратом класса ингибиторов НГЛТ-2), у пациентов с МО и СД-2 выбор режима инсулинотерапии может определяться особенностями пищевого поведения пациента (наличие/отсутствие частых неконтролируемых приемов пищи, систематических приемов пищи в ночное время), а также индивидуальными особенностями когнитивного статуса.

2. С целью улучшения профиля действия относительно больших доз инсулина короткого действия ($> 16-20$ Ед) и обеспечения лучшего постпрандиального гликемического контроля у пациентов с СД-2 и МО, целесообразно обсуждение введения препарата в две инъекции.

3. Использование режима множественных прандиальных инъекций с применением алгоритмов самостоятельной титрации доз инсулина при СД-2 и МО может быть рекомендован в качестве альтернативного варианта базисно-болюсной схемы инсулинотерапии пациентам без когнитивных нарушений.

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

Список сокращений и условных обозначений

- арГПП-1** – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1
- АД** – артериальное давление
- АЛТ** – фермент аланинаминотрансфераза
- АСТ** – фермент аспартатаминотрансфераза
- ББИТ** – базис-болюсная инсулинотерапия
- ББИТ +М** – базис-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином
- БИ** – базальный инсулин
- БИ+Э+М** – базальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином
- ВОЗ** – всемирная организация здравоохранения
- ГЛУ** – инсулин глулизин
- ГПД** – глюкоза плазмы в течение дня
- ГПН** – глюкоза плазмы натощак
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ** – индекс массы тела
- иНГЛТ-2** –ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- ИР** - инсулинорезистентность
- ИТ** – инсулинотерапия
- КЖ** - качество жизни
- КПТ** - когнитивно-поведенческая терапия
- МАУ**- микроальбуминурия
- Me** – медиана
- МО** – морбидное ожирение
- НПП** – нарушения пищевого поведения
- ОБ**- окружность бедер
- ОТ** – окружность талии
- ПИ** - прандиальный инсулин
- ПИ+М** – прандиальный инсулин в комбинации с метформином
- ПИ+Э+М** – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином
- ПП** –пищевое поведение
- ППГ** - постпрандиальная гликемия
- ПСМ** - препараты класса сульфонилмочевины

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РПП – расстройство пищевого поведения

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СДИ – суточная доза инсулина

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТССП – таблетированные сахароснижающие препараты

ТССТ – таблетированная сахароснижающая терапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС-ЛПВП – холестерин – липопротеины высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеины низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ADA - (American Diabetes Association) Американская диабетическая ассоциация)

ADDQoL-19 – (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life-19) Аудит диабет-зависимого качества жизни, версия 19

C-max – наибольшая концентрация препарата в организме

DEBQ – (Dutch Eating Behavior Questionnaire) Голландский опросник нарушений пищевого поведения

DTSQ – (The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) опросник оценки удовлетворенности пациента лечением диабета

EASD – (European Association for the Study of Diabetes) Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета

EGP – скорость продукции эндогенной глюкозы

FDA – Food and Drug Administration

GIR – скорость инфузионного введения глюкозы

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

MMSE – (Mini-Mental State Examination) – краткая шкала оценки когнитивных функций

MoCa – (Montreal Cognitive Assessment) Монреальская шкала оценки когнитивных функций

95 ДИ – 95% доверительный интервал

НИН - (National Institute of Health) Национальный институт здравоохранения США

T-max – время наибольшей концентрации препарата в организм

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource]. – 10th Edition. – international diabetes Federation, 2021. – URL: <https://www.idf.org/e-library/welcome/copyright-permission.html>.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Weng W. et al. Treatment patterns and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus according to body mass index: findings from an electronic medical records database. // BMJ Open Diabetes Res Care. - 2017. – Vol. 27.- № 5. - P. e000382.
4. Дедов И.И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых: 3 пересмотр. / под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Шестаковой М.В. и др. // Ожирение и метаболизм. – 2018. - Т. 15. - № 1. - С. 53-70.
5. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
6. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-identifies-ideal-body-mass-index>
7. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике/Под ред. И.И.Дедова, М.В. Шестаковой. -М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2016. -576с. – ISBN 978-5-9956-0248-1.
8. Matthew C. Riddle. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 // Diabetes Care 2019. Vol. 42. - P. S81–S89.
9. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике/Под ред. И.И.Дедова, М.В. Шестаковой. -М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2016. -с. 373-397 – ISBN 978-5-9956-0248-1.
10. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. Выпуск 10 / под редакцией И. И. Дедова, М.В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2021. –Т. 24. - № S1.

11. Matthew C. Riddle. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 // *Diabetes Care* 2019. - Vol. 42. - P. S90–S102.
12. Polinski J.M. et al. Geographic patterns in patient demographics and insulin use in 18 countries, a global perspective from the multinational observational study assessing insulin use: understanding the challenges associated with progression of therapy (MOSA1c). // *BMC Endocr Disord.* - 2015. - Vol. 15. - P. 46.
13. Liebl A. et al. Clinical Outcomes After Insulin Initiation in Patients with Type 2 Diabetes: 24-Month Results from INSTIGATE. // *Diabetes Ther.* - 2012. - Vol. 3. - № 1. - P. 9.
14. Khunti K. et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. // *Diabetes Obes Metab.* - 2012. - Vol. 14. - № 12. - P. 1129-36.
15. Lasserson D.S. et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. // *Diabetologia.* - 2009. - Vol. 52. - № 10. - P. 1990-2000.
16. Brown J. B. et al. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 27. - № 7. - P. 1535-1540.
17. Nichols G.A. et al. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. // *J Gen Intern Med.* - 2007. Vol. 22. - № 4. - P. 453-458.
18. Kim S.G. et al. Delay of insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral hypoglycemic agents (analysis of patient- and physician-related factors): A prospective observational DIPP-FACTOR study in Korea. // *J Diabetes Investig.* - 2017. - Vol. 8. - № 3. - P. 346-353.
19. Strojek K. et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. // *Curr Med Res Opin.* - 2009. - Vol. 25. - № 12. - P. 2887-2894.

20. Raskin P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. // *Diabetes Care*. - 2005. - Vol. 28. - № 2. - P. 260-265.
21. Malone J.K. et al. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. // *Clin Ther*. - 2005. - Vol. 27. - № 7. - P.1112.
22. Scheen A.J. et al. Factors associated with reaching or not reaching target HbA_{1c} after initiation of basal or premixed insulin in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Metab*. - 2017. - Vol. 43. - №1. - P. 69-78.
23. Jacober S.J. et al. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. // *Diabetes Obes Metab*. - 2006. - Vol. 8. - № 4. - P. 448-455.
24. Kazda C. et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. // *Diabetes Complications*. - 2006. - Vol. 20. - № 3. - P. 145-152.
25. Robbins D.C. et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA_{1c} and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. // *Clin Ther*. - 2007. - Vol. 29. - № 11. - P. 2349-2364.
26. Kawamori R. et al. Effects of insulin glulisine as mono- or add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Obes Metab*. - 2009. - Vol. 11. - № 9. - P. 900-909.
27. Bretzel R.G. et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. // *Lancet*. - 2008. - Vol. 30. - № 372. - P. 9640.

28. Bastyr E. J. et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. // *Diabetes Care*. - 2000. - Vol. 23. - № 9. - P.1236-1241.
29. Hirao K. et al. Six-month multicentric, open-label, randomized trial of twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 versus multiple daily injections of insulin aspart in Japanese type 2 diabetic patients. // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2008. - Vol. 79. - № 1. - P. 171-176.
30. Yamashiro K et al. Comparison of thrice-daily lispro 50/50 vs thrice-daily lispro in combination with sulfonylurea as initial insulin therapy for type 2 diabetes. // *Diabetes Investig*. - 2010. - Vol. 1. - № 4. - P. 149-153.
31. Holman R.R. et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. // *N Engl J Med*. - 2007. - Vol. 357. № 17. - P. 1716-1730.
32. Holman R.R. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. // *N Engl J Med*. - 2009. - Vol. 361. - № 18. - P. 1736-1747.
33. Paul S.K. et al. Weight gain in insulin-treated patients by body mass index category at treatment initiation: new evidence from real-world data in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab*. - 2016. - Vol. 18. - № 12. - P. 1244-1252.
34. Watson L. et al. Weight and glycaemic control in type 2 diabetes: what is the outcome of insulin initiation? // *Diabetes Obes Metab*. - 2011. - Vol. 13. - № 9. - P. 823-831.
35. Raccach D. et al. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough--what next? // *Diabetes Metab Res Rev*. - 2007. - Vol. 23. - № 4. - P. 257-264.
36. Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Obes Metab*. - 2008. - Vol. 10. - № 2. - P. 76-82.
37. Davidson M.B. et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. // *Endocr Pract*. - 2011. - Vol. 17. - № 3. - P. 395-403.
38. Rodbard H.W. et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (Full STEP Study): a

randomised, treat-to-target clinical trial. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2014. - Vol. 2. - № 1. - P. 30-37.

39. Raccach D. et al. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study. // *Diabetes Metab.* - 2012. - Vol. 38. - № 6. - P. 507-514.

40. Umpierrez G.E. et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. // *Diabetes Care.* - 2013. - Vol. 36. - № 8. - P. 2169-2174.

41. Riddle M. C. et al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. // *Diabetes Obes Metab.* - 2014. - Vol.16. - № 5. - P. 396-402.

42. Jin S.M. et al. Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. // *Diabetes.* - 2016. - Vol. 8. - № 3. - P. 405-413.

43. Vora J. et al. Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). // *Diabetes Obes Metab.* - 2015. - Vol.17. - № 12. - P. 1133-1141.

44. Gracia-Ramos A.E. et al. Premixed Insulin Analogue Compared with Basal-Plus Regimen for Inpatient Glycemic Control. // *Diabetes Technol Ther.* - 2016. - Vol. 18. - № 11. - P. 705-712.

45. Gagnon-Auger M. et al. Dose-dependent delay of the hypoglycemic effect of short-acting insulin analogs in obese subjects with type 2 diabetes: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. // *Diabetes Care.* - 2010. - Vol. 33. - № 12. - P. 2502-2507.

46. Morello C.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. // *Int J Gen Med.* - 2011. - Vol. 4. - P. 827-835.

47. Plank J. et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. // *Diabetes Care*. - 2005. - Vol. 28. - № 5. - P. 1107-1112.
48. Becker R. H. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. // *Clin Pharmacokinet*. - 2008. - Vol. 47. - № 1. - P. 7-20.
49. Lindholm A. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. // *Clin Pharmacokinet*. - 2001. - Vol. 40. - № 9. - P. 641-659.
50. Gin H. et al. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. // *Diabetes Metab*. - 2005. - Vol. 31. - № 1. - P. 7-13.
51. Barnett A. H. How well do rapid-acting insulins work in obese individuals? // *Diabetes Obes Metab*. - 2006. - Vol. 8. - № 4. - P. 388-395.
52. Porcellati F. et al. Differential effects of adiposity on pharmacodynamics of basal insulins NPH, glargine, and detemir in type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Care*. - 2011. - Vol. 34. - № 12. - P. 2521-2523.
53. Vora J. P. et al. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry. // *Diabetes Care*. - 1992. - Vol. 15. - № 11. - P. 1484-1493.
54. Klein O. et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab*. - 2007. - Vol. 9. - № 3. - P. 290-299.
55. Wang Z. et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33. - № 7. - P. 1555-1560.
56. Bilz S. et al. Comparison of the dose-response pharmacodynamic profiles of detemir and glargine in severely obese patients with type 2 diabetes: A single-blind, randomised cross-over trial. // *PLoS One*. - 2018. - Vol. 13. - № 8. - P. e0202007.
57. Lane W. S. et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? // *Endocr Pract*. - 2009. - Vol. 15. - № 1. - P. 71-79.
58. Rodbard H.W. et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: a

meta-analysis of 5 randomized begin trials. // *Endocr Pract.* - 2014. - Vol. 20. - № 4. - P. 285-292.

59. Reutrakul S. et al. Clinical use of U-500 regular insulin: review and meta-analysis. // *J Diabetes Sci Technol.* - 2012. - Vol. 6. - № 2. - P. 412-420.

60. Lane W. S. Use of U-500 regular insulin by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes and severe insulin resistance. // *Endocr Pract.* - 2006. - Vol. 12. - P. 251-256.

61. Garg R. et al. U-500 insulin: why, when and how to use in clinical practice. // *Diabetes Metab Res Rev.* - 2007. - Vol. 23. - № 4. - P. 265-268.

62. Heise T. et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. // *Diabetes Obes Metab.* - 2014. - Vol. 16. - № 10. - P. 971-976.

63. Mikhail N. Insulin U-500, the Practical Solution for the treatment of Patients with High Insulin Requirements. // *Curr Diabetes Rev.* - 2021. - Vol. 17. - № 1. - P. 26-29.

64. Scheen A. J. et al. Le médicament du mois. Insuline basale dégludec (Tresiba®) [Basal insulin degludec (Tresiba®)]. // *Rev Med Liege.* - 2019. - Vol. 74. - № 4. - P. 226-232.

65. Schloot N. C. et al. Concentrated insulins in current clinical practice. // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2019. - Vol. 148. - P. 93-101.

66. Hood R.C. Why Do Some Concentrated Insulins Maintain Their Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Profile? // *Diabetes Technol Ther.* - 2017. - Vol. 19. - № 4. - P. 203-205.

67. Painter N. A. et al. An Overview of Concentrated Insulin Products. // *Diabetes Spectr.* - 2016. - Vol. 29. - № 3. - P. 136-140.

68. Ovalle F. et al. Understanding concentrated insulins: a systematic review of randomized controlled trials. // *Curr Med Res Opin.* - 2018. - Vol. 34. - № 6. - P. 1029-1043.

69. Korsatko S. et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. // *Clin Drug Investig.* - 2013. - Vol. 33. - № 7. - P. 515-521.

70. Heise T. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab.* - 2012. - Vol. 14. - № 10. - P. 944-950.
71. Gough S. C. et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. // *Diabetes Care.* - 2013. - Vol. 36. - № 9. - P. 2536-2542.
72. Timothy S. R. et al. Higher concentration insulins: an overview of clinical considerations. // *Postgraduate Medicine.* - 2017. - Vol. 129. - № 5. - P. 554-562.
73. Bruce B. et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL and Insulin Degludec 100 U/mL in Patients with Type 2 Diabetes (Begin: Compare). // *Endocrine Practice.* - 2014. - Vol. 20. - № 8. - P. 785-791.
74. Becker R. H. et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. // *Diabetes Care.* - 2015. - Vol. 38. - № 4. - P. 637-643.
75. Bolli G. B. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucoselowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). // *Diabetes Obes Metab.* - 2015. - Vol. 17. - № 4. - P. 386-394.
76. Riddle M. C. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). // *Diabetes Care.* - 2014. - Vol. 37. - № 10. - P. 2755-2762.
77. Yki-Jarvinen H. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). // *Diabetes Care.* - 2014. - Vol. 37. - № 12. - P. 3235-3243.
78. Ritzel R. et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/mL versus

glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab.* - 2015. - Vol. 17. - № 9. - P. 859–867.

79. Klonoff D. Accuracy and Injection Force of the Gla-300 Injection Device Compared With Other Commercialized Disposable Insulin Pens. // *Journal of Diabetes Science and Technology.* - 2016. - Vol. 10. - № 1. - P. 125-130.

80. de la Peña A. et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 U/mL relative to insulin lispro (Humalog®) 100 U/mL. // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2016. - Vol. 5. - № 1. - P. 69-75.

81. Gentile S. et al. A randomized, open-label, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin u-100 versus concentrated lispro insulin u-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence. // *Expert Opin Drug Saf.* - 2018. - Vol. 17. - № 5. - P. 445-450.

82. de la Peña A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose human regular U-500 insulin versus human regular U-100 insulin in healthy obese subjects. // *Diabetes Care.* - 2011. - Vol. 34. - № 12. - P. 2496-2501.

83. Hood R. C. et al. Two treatment approaches for human regular U-500 insulin in patients with type 2 diabetes not achieving adequate glycemic control on high-dose U-100 insulin therapy with or without oral agents: a randomized, titration to-target clinical trial. // *Endocr Pract.* - 2015. - Vol. 21. - № 7. - P. 782-793.

84. Painter N.A. et al. An Overview of Concentrated Insulin Products. // *Diabetes Spectr.* - 2016. - Vol. 29. - № 3. - P. 136-140.

85. Eby E. L. et al. Initiation of human regular U-500 insulin use is associated with improved glycemic control: a real-world US cohort study. // *BMJ Open Diabetes Research and Care.* - 2015. - Vol. 3. - № 1. - P. e000074.

86. Distiller L. A. et al. A 24-week, prospective, randomized, open-label, treat-to-target pilot study of obese type 2 diabetes patients with severe insulin resistance to assess the addition of exenatide on the efficacy of u-500 regular insulin plus metformin. // *Endocr Pract.* - 2014. - Vol. 20. - № 11. - P. 1143-1150.

87. Jones P. et al. The use of U-500 regular insulin in the management of patients with obesity and insulin resistance. // *Diabetes Obes Metab.* - 2013. - Vol. 15. - № 10. - P. 882-887.
88. Dailey A. M. Extreme insulin resistance: indications and approaches to the use of U-500 insulin in type 2 diabetes mellitus. // *Curr Diab Rep.* - 2011. - Vol. 11, № 2. - P. 77-82.
89. Davidson M. B. et al. U-500 regular insulin: clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. // *Diabetes Care.* - 2010. - Vol. 33. - № 2. - P. 281-283.
90. American Psychiatric Association. *Diagnostic An Statistical Manual of Mental Disorders* (5th Ed). – Washington. – 2013. - C235.
91. García-Mayor R.V. et al. Eating disorders in type 2 diabetic people: Brief review. // *Diabetes Metab Syndr.* - 2017. - Vol. 11. - № 3. - P. 221-224.
92. Abbott S. et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes: a systematic review. // *J Eat Disord.* - 2018. - Vol. 6. - P. 36.
93. O'Reardon J. P. Circadian eating and sleeping patterns in night eating syndrome. // *Obes Res.* – 2004. - Vol. 12. - P. 1789-1795.
94. Ercan A. et al. Obesity-related abnormal eating behaviors in Type 2 diabetic patients. // *Pak J Med Sci.* - 2013. - Vol. 29. - № 6. - P. 1323–1328.
95. Mannucci E. et al. Eating behaviour in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* - 2002. - Vol. 26. - P. 848–53.
96. Allison K. C. et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. // *Obesity.* - 2007. - Vol. 15. - № 5. - P. 1287–1293.
97. Nicolau J. et al. Eating disorders are frequent among type 2 diabetic patients and are associated with worse metabolic and psychological outcomes: results from a cross-sectional study in primary and secondary care settings. // *Acta Diabetol.* - 2015. - Vol. 52. - № 6. - P. 1037–1044.
98. García-Mayor R.V. et al. Eating disorders in type 2 diabetic people: Brief review. // *Diabetes Metab Syndr.* – 2017.- Vol. 11. - № 3. – P.221-224.

99. Herpertz S. et al. Relationship of weight and eating disorders in type 2 diabetic patients: a multicentre study. // *Int J Eat Disord.* - 2000. - Vol. 28. - № 1. - P. 68–77.
100. Herpertz S. et al. Comorbidity of diabetes and eating disorders. Does diabetes control reflect disturbed eating behaviour? // *Diab Care.* - 1998. - Vol. 21. - № 7. - P. 1110–6.
101. Herpertz S. et al. Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: a follow-up study. // *J Psychosom Res.* - 2001. - Vol. 51. - № 5. - P. 673–678.
102. Kenardy J. et al. Disordered eating in type 2 diabetes. // *Eating Behav.* - 2001. - Vol. 2. - № 2. - P. 183–192.
103. Çelik S. et al. Correlation of binge eating disorder with level of depression and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. // *Gen Hosp Psychiatry.* - 2015. - Vol. 37. - № 2. - P.116–119.
104. Herbozo S. et al. Dietary adherence, glycemic control, and psychological factors associated with binge eating among indigenous and non-indigenous Chileans with type 2 diabetes. // *Int J Behav Med.* - 2015. - Vol. 22. - № 6. - P. 792–798.
105. Hood M. M. et al. Night eating in patients with type 2 diabetes. Associations with glycemic control, eating patterns, sleep, and mood. // *Appetite.* - 2014. - Vol. 79. - P. 91-96.
106. Kernardy J. et al. Group therapy for binge eating in type 2 diabetes: a randomized trial. // *Diabet Med.* - 2002. - Vol. 19. - P. 234–239.
107. Uchendu C. et al. Effectiveness of cognitive-behavioural therapy on glycaemic control and psychological outcomes in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // *Diabetic Medicine.* - 2017. - Vol. 34. - № 3. - P. 328–339.
108. De Fronzo R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes.* - 2009. – Vol. 58. - № 4. - P. 773–795.
109. Pi-Sunyer F. X. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Postgrad Med.* – 2009. – Vol. 121. № 5. – P. 94-107.

110. Russell-Jones D. et al. Insulin-associated weight gain in diabetes — causes, effects and coping strategies. // *Diabetes Obes Metab.* — 2007. - Vol. 9. - № 6.- P. 799–812.
111. Wright E. M. et al. Active sugar transport in health and disease. // *J Intern Med.* — 2007. —Vol. 261. - № 1. — P. 32–43.
112. Rahmoune H. et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. - № 12. — P. 3427–3434.
113. Плахотняя В.М. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. / Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. // *Эффективная фармакотерапия.* — 2020. Т. 18. - № 2. — С. 42–54.
114. Chao E. C. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. // *Clin Diabetes.* - 2014. —Vol. 32. - № 1. — P. 4–11.
115. Stenlof K. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-week CANTATA-M study. // *Curr Med Res Opin.* -2014. — Vol. 30. - № 2. — P. 163–175.
116. Yang T. et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. // *Eur J Clin Pharmacol.* — 2015. — Vol. 71. - № 11. - P. 1325–1332.
117. Wilding J. P. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: A randomised trial. // *Int J Clin Pract.* — 2013. —Vol. 67. - № 12. — P. 1267–1282.
118. Forst T. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. // *Diabetes Obes Metab.* — 2014. — Vol. 16. - № 5. —P. 467–477.
119. Rodbard H.W. et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. // *Diabetes Obes Metab.* — 2016. - Vol.18. - № 8. — P. 812–819.

120. Rosenstock J. et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. № 7. – P. 1815-1823.
121. Inagaki N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. // *Cardiovasc Diabetol*. – 2016. – Vol. 15. – P. 89.
122. Tang H. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Diabetes Obes Metab*. – 2017. – Vol.19 - № 1. – P.142-147.
123. Yang Y et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. - № 21.- P. e6944.
124. Giugliano D. et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. // *Diabetes Care*. -2021. – Vol. 44.- № 6. – P. 1353-1360.
125. Sjöström C. D. et al. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. // *Diab Vasc Dis Res*. -2015. – Vol. 12. - № 5. – P. 352-358.
126. Baker W. L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. // *J Am Soc Hypertens*. – 2014. – Vol. 8. - № 4. - P. 262-75e9.
127. Zhao G. et al. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 231. - № 1. – P. 61-68.
128. Matthaie S. et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab*. – 2015. – Vol. 17. № 11. –P. 1075-1084.

129. Perkovic V. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. Vol. 6. -№ 9. –P. 691–704.
130. Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. - № 22. – P. 2117-2128.
131. Cahn A. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43. -№ 2. P. 468-475.
132. Cosentino F. et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142. - № 23. – P. 2205-2215.
133. Heerspink H. J. et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. // *Circulation.* - 2016. - Vol. 6. - № 134. - P. 752-72.
134. Thomas M. C. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. // *Ther Adv Endocrinol Metab.* - 2014. - Vol. 5. - № 3. - P. 53-61.
135. Domoff S. E. Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). // *Encyclopedia of Feeding and Eating Disorders.* – 2015. – Springer. - Singapore.
136. Гацких И.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа. / Гацких И.В. Веселовой О.Ф., Брикман И.Н. и др. // *Сахарный диабет.* - 2017. - Т. 20.- № 6. – С. 434-440.
137. Соловьева А. П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. / под ред. Соловьевой А. П., Горячева Д. В., Архипова В. В. // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* - 2018. – Т. 8. - № 4. - С. 218-230.
138. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. // *Diabetes Care.* - 1999. -Vol. 22. - № 3. - P. 530–532.

139. Киштович А. В. Апробация русскоязычной версии опросника удовлетворенности лечением диабета DTSQ. // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2015. – № 25-26. – С. 51–55.
140. Suzuki K. et al. Comparison of combined tofogliflozin and glargine, tofogliflozin added to insulin, and insulin dose-increase therapy in uncontrolled type 2 diabetes. // J Clin Med Res. - 2016. -Vol. 8. - № 11. - P. 805-814.
141. Wilding J. P. H. et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. // Diabetes, obesity & metabolism. - 2014. - Vol. 16. - № 2. - P. 124–136.
142. Rosenstock J. et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Diabetes, obesity & metabolism. - 2015. - Vol. 17. - № 10. - P. 936–948.
143. Sertbas M. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin on diabetic patients receiving high-doses of insulin. // Pakistan journal of medical sciences. - 2019. - Vol. 35. - № 2. - P. 399–403.
144. Yanai H. et al. An Effective Insulin Therapy in Combination With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors.// J Clin Med Res.- 2019. Vol.-11.- №1. –P. 76-79.
145. Thomas M.C. et al. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. //Diabetologia. – 2018. –Vol. 61. - № 10. –P. 2098-2107.
146. Lee P.C. et al. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. // Obes Rev. -2018.- Vol.19. -№ 12. –P. 1630-1641.
147. Abdul-Ghani M. A. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. // Diabetes. - 2013. - Vol. 62. - P. 3324–3328.
148. Ferrannini E. et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. // Diabetes. - 2016. - Vol. 65. - P.1190–1195.

149. Kashiwagi A. et al. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. // J Diabetes Investig. - 2017. - Vol. 8. - P. 416–427.
150. Sakai S. et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week phase III trials. // Clin Ther. - 2016. - Vol. 38. - P. 843–862.e9.
151. Shatskov A. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: outcome by body mass index// Poster presented at the American Diabetic Association 76th Scientific Sessions 2016.- New Orleans.
152. Iemitsu K. et al. Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with Ipragliflozin: interim analysis of the ASSIGNK study. // J Clin Med Res. - 2016. - Vol. 8. - P. 373–378.
153. Zhang L. et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. // Diabetes Obes Metab. - 2010. - Vol. 12. - P. 510–516.
- 154.** Мартынов С.А. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа./ под ред. Мартынова С.А., Шамхаловой М.Ш. // Эффективная фармакотерапия. – 2021. - Т. 17. - № 5. - С. 16–23.
155. Piperidou A. et al. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // J Hypertens. - 2019. - Vol. 37. - № 7. - P. 1334-1343.
156. Luo Y. et al. The Effects of Novel Antidiabetic Drugs on Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. // Clin Drug Investig. - 2018. - Vol. 38. - № 12. -P. 1089-1108.
157. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. // Сахарный диабет – 2016. – Т.19. - № 6. – С. 494-510.

158. Halimi S. et al. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. // *Diabetes Metab.* - 2014. - Vol. 6. - № 1. - P. S28-34.
159. Kaku K. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *Diabetes Obes Metab.* - 2013. - Vol. 15. - P. 432-40.
160. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю.. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м². // *Ожирение и метаболизм.* — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.30-38.
161. Амосова М.В. Эффективность различных прандиальных регуляторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением. Автореф. дис. кан. мед. наук. – Москва. -2020г. - С. 22
162. Unden A. L. Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. // *Gend Med.* - 2008. - Vol. 5. - P. 162-80
163. Pichon-Riviere A. et al. Quality of life in type 2 diabetes mellitus patients requiring insulin treatment in Buenos Aires, Argentina: a cross-sectional study. // *Int J Health Policy Manag.* - 2015. - Vol. 4. - № 7. - P. 475-80.
164. Wang H. F. et al. The quality of life of adults with type 2 diabetes in a hospital care clinic in Taiwan. // *Qual Life Res.* - 2013. - Vol. 22. - P. 577-84.
165. Depablos-Velasco P. et al. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. // *Endocrinol Nutr.* - 2014. - Vol. 61. - P. 18-26.
166. Hajos T. R. et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. // *Qual Life Res.* - 2012. - Vol. 21. - P. 1359-65.
167. Kuznetsov L. et al. Are changes in glycaemic control associated with diabetes-specific quality of life and health status in screen-detected type 2 diabetes patients? Four-

- year follow up of the ADDITION-Cambridge cohort. // *Diabetes Metab Res Rev.* - 2015. - Vol. 31. - P. 69-75
168. de Grauw W. J. et al. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? // *Br J Gen Pract.* - 2001. - Vol. 51. - P. 527-32.
169. Collins M. M. et al. Quality of life and quality of care in patients with diabetes experiencing different models of care. // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32. - P. 603-605.
170. Wee H. L. et al. Usefulness of the Audit of Diabetes-Dependent Quality-of-Life (ADDQoL) questionnaire in patients with diabetes in a multi-ethnic Asian country. // *Pharmacoeconomics.* - 2006. - Vol. 24. - P. 673-682.
171. Калашникова М.Ф. Анализ удовлетворенности лечением и приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. / Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. и др. // *Альманах клинической медицины.* – 2020. – Т. 48. -№ 7. –С. 476– 486.
172. Старостина Е. Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации [диссертация]. М.: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 2003. 396с.
173. Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in Diabetes Care: Importance of Patient-Reported Outcomes. // *Int J Environ Res Public Health.* - 2018. - Vol. 15. - № 5. - P. 947.
174. Ishihara H. Open-Label Study to Assess the Efficacy of Ipragliflozin for Reducing Insulin Dose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Therapy. // *Clin Drug Investig.* - 2019. - Vol. 39. - № 12. - P. 1213-1221.
175. Rodbard H.W. et al. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. // *Diabetes Care.* - 2017. - Vol. 40. - P. 171–180.
176. Ishii H. et al. The Japanese version of the diabetes treatment satisfaction questionnaire (DTSQ): Translation and clinical evaluation. // *J. Clin. Exp. Med.* -2000. - Vol. 192. - P. 809–814.

177. Hartman I. Insulin analogs: Impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. // Clin. Med. Res. - 2008. - Vol. 6. - P. 54–67.
178. Техника инъекции и инфузии при лечении сахарного диабета: методическое руководство/ Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М. [и др.]. –Москва, 2018. - с.61.
179. Frid A. H. et al. New Insulin Delivery Recommendations. // Mayo Clin Proc. - 2016. - Vol. 91. - № 9. - P. 1231-1255.