

Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации нарушений углеводного обмена

М.В. Амосова, к.м.н. О.Ю. Гурова, к.м.н. И.В. Глинкина, Е.С. Малолеткина, Д.м.н. В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить факторы, предопределяющие эффективность инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и морбидным ожирением (МО).

Материал и методы: в исследование включен 141 пациент с СД2 и МО. 61 пациент получал агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) в сочетании с базальным инсулином и метформином (группа 1), 40 пациентов — базальный инсулин в сочетании с препаратом из группы сульфонилмочевины и метформином (группа 2), 40 пациентов — базис-болюсную терапию с метформином (группа 3). Исходно и через 24 нед. всем пациентам проведены клиническое и лабораторное обследование, а также оценка когнитивного статуса, пищевого поведения, качества жизни при помощи опросников и качества сна методом полисомнографии.

Результаты исследования: когнитивные нарушения выявлены у 56,1% пациентов с СД2 и МО. Наличие и выраженность когнитивного снижения статистически значимо влияли на эффективность сахароснижающей терапии (ССТ): динамика гликированного гемоглобина через 24 нед. терапии у пациентов без когнитивных нарушений -1,1% (95% доверительный интервал (ДИ): -0,9; -2,2), с преддементными нарушениями -0,6% (95% ДИ: -0,5; -1,3), с деменцией -0,6% (95% ДИ: -0,2; -1,4) ($p < 0,001$). У 84,4% пациентов диагностировано нарушение пищевого поведения, в 67% случаев представленное сочетанием эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов. На фоне терапии АР ГПП-1 отмечена тенденция к улучшению качества жизни, исходно сниженного у всех пациентов. У 86,9% пациентов выявлен синдром обструктивного апноэ сна, тяжелая степень этого нарушения — у 61,5% пациентов.

Заключение: для персонализированного выбора ССТ у пациентов с СД2 и МО целесообразна оценка когнитивного статуса, особенностей пищевого поведения, качества сна. Высокая распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с СД2 и МО определяет приоритет назначения наиболее простых схем инсулинотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, морбидное ожирение, инсулинотерапия, АР ГПП-1, когнитивные нарушения, синдром обструктивного апноэ сна, нарушения пищевого поведения, качество жизни.

Для цитирования: Амосова М.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В. и др. Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации нарушений углеводного обмена. РМЖ. 2020;11:30–34.

ABSTRACT

Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity: factors for effective compensation of carbohydrate metabolism indicators

M.V. Amosova, O.Yu. Gurova, I.V. Glinkina, E.S. Maloletkina, V.V. Fadeev

Sechenov University, Moscow

Aim: to study the factors that determine the efficacy of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and morbid obesity (MO).

Patients and Methods: the study included 141 patients with DM2 and MO. 61 patients received GLP-1 receptor agonists in combination with basal insulin and Metformin (group 1), 40 patients received basal insulin in combination with sulfonylurea drug and metformin (group 2), and 40 patients received basal-bolus insulin therapy with metformin (group 3). Initially and after 24 weeks, all patients underwent clinical and laboratory examinations, as well as assessment of their cognitive status, eating behavior, life quality by questionnaires, and sleep quality by polysomnography.

Results: cognitive impairment was detected in 56.1% of patients with DM2 and MO. The presence and severity of cognitive decline significantly affected the effectiveness of hypoglycemic therapy: HbA1c dynamics after 24 weeks of therapy (95% confidence interval) in patients without cognitive impairment -1.1% (-0.9; -2.2), with pre-dementia states -0.6% (-0.5; -1.3), with dementia -0.6% (-0.2; -1.4) ($p < 0.001$). 84.4% of patients were diagnosed with eating disorders, represented in 67% of cases by a combination of emotiogenic, external and restrictive types. During GLP-1 receptor agonists therapy, there was a tendency to improve the life quality, initially reduced in all patients. Obstructive sleep apnea was detected in 86.9% of patients, with a severe degree of this disorder — in 61.5% of patients.

Conclusion: it is advisable to assess the cognitive status, eating behavior, and sleep quality to choose hypoglycemic therapy individually for patients with DM2 and MO. The high prevalence of cognitive impairment among patients with DM2 and MO determines the priority of prescribing the simplest insulin therapy regimens.

Keywords: *diabetes mellitus, morbid obesity, insulin therapy, GLP-1 receptor agonists, cognitive impairment, obstructive sleep apnea, eating disorders, life quality.*

For citation: *Amosova M.V., Gurova O.Yu., Glinkina I.V. et al. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity: factors for effective compensation of carbohydrate metabolism indicators. RMJ. 2020;11:30–34.*

ВВЕДЕНИЕ

Результаты клинических исследований по оценке эффективности сахароснижающих препаратов не рассматривают отдельно пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и морбидным ожирением (МО), которые имеют свои характерные особенности и отличия от общей группы. Таким образом, использование в клинической практике усредненных рекомендаций и алгоритмов для конкретных пациентов с МО представляется сложным и недостаточно эффективным. В реальной клинической практике в большинстве случаев встречаются пациенты с СД2 и МО, у которых не удается достичь компенсации углеводного обмена и снизить массу тела, несмотря на массивное и агрессивное назначение сахароснижающих средств, а также препаратов для снижения массы тела [1]. Выбор методов лечения пациентов с СД2 требует учета многочисленных сопутствующих факторов риска, модифицирующих друг друга. Высокий уровень коморбидности меняет картину заболевания и затрудняет диагностику, увеличивает тяжесть течения и ухудшает прогноз [2]. Очевидно, что выбор варианта сахароснижающей терапии (ССТ) у пациентов с СД2 и МО требует индивидуального подхода (вероятно, отличного от такового у пациентов с умеренным ожирением или его отсутствием): выбор как самого препарата, так и индивидуальных целевых значений гликемии с учетом коморбидных состояний, возраста, пожеланий пациента, типа нарушения пищевого поведения, доступных ресурсов и степени обеспечения медикаментами. При этом гликемия зачастую оказывается не самым важным фактором индивидуального прогноза. Понимание характерных особенностей пациентов с СД2 и МО сможет помочь в достижении целей лечения.

Цель исследования: изучить факторы, предопределяющие эффективность инсулинотерапии у пациентов с СД2 и МО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемые группы

Проведено исследование, состоявшее из двух частей: одномоментного поперечного исследования (скрининга) и открытого проспективного рандомизированного исследования. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет, наличие СД2, по поводу которого пациенты получали ССТ, включавшую базальный инсулин (БИ), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м². По классификации Национального института здравоохранения, к числу пациентов с МО были отнесены пациенты с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением (включая СД2), или при ИМТ >40 кг/м² вне зависимости от наличия осложнений [3, 4]. **Критерии исключения:** сахарный диабет 1 типа, острый панкреатит в анамнезе (в течение последних 5 лет), беременность, кормление грудью, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м².

В исследование был включен 141 пациент, находившийся на стационарном лечении в клинике эндокринологии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2015 по 2018 г. Анализ данных проведен в 2019 г. Включенные в исследование пациенты при помощи открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=61) получала агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) в сочетании с метформином и БИ; 2-я группа (n=40) — препарат из группы производных сульфанилмочевины (ПСМ) в сочетании с метформином и БИ; 3-я группа (n=40) — базис-болюсную инсулинотерапию (ББИТ) в сочетании с метформином.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, а также оценка когнитивных функций, качества жизни, пищевого поведения и особенностей сна.

Для оценки *когнитивных функций* применялась русскоязычная версия опросника MMSE (Mini-Mental State Examination — краткая шкала оценки психического статуса), с помощью которого оценивались ориентированность во времени и пространстве, восприятие, концентрация внимания, память, речь. Итоговый балл выводился путем суммирования результатов по каждому из пунктов: 28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения, 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов — тяжелая деменция [5].

Оценка *пищевого поведения* проводилась с использованием опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire — Голландский опросник пищевого поведения), который включает 33 вопроса для оценки 3 факторов пищевого поведения: экстернального, ограничительного и эмоциогенного [6].

Оценка *особенностей сна* проводилась на основании результатов заполнения опросников (анкета сна; анкета скрининга синдрома апноэ во сне) и полисомнографии. По результатам полисомнографии выделялись степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС): тяжелая: более 30 эпизодов апноэ/гипопноэ, средняя — 15–29 эпизодов апноэ/гипопноэ, легкая — от 5 до 14 эпизодов апноэ/гипопноэ, отсутствует — нет признаков обструктивного апноэ.

Оценка *качества жизни* проводилась при помощи опросника ADDQoL (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life — Аудит диабет-зависимого качества жизни), разработанного С. Bradley и прошедшего процедуру лингвистической и психометрической валидации для российской популяции. Опросник содержит 2 общих вопроса, 1 вопрос, подразумевающий открытый ответ, и 18 блоков вопросов о влиянии СД2 на ключевые показатели качества жизни. Показатели в каждом блоке распределены от -3 баллов (максимально негативное влияние) до +3 баллов (максимально позитивное влияние); 0 баллов свидетельствует об отсутствии влияния.

С целью оценки *удовлетворенности лечением* использовалась русскоязычная версия опросника DTSQ 9.6.06 (The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire — Опросник

удовлетворенности лечением диабета), включающего 8 вопросов, которые позволяют оценить показатели удовлетворенности лечением по шкале от 0 до 6 баллов (чем выше балл, тем выше удовлетворенность лечением).

В качестве основных *конечных точек* были приняты когнитивные нарушения и нарушения пищевого поведения, особенности сна, качество жизни и удовлетворенность лечением.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование включены только пациенты, добровольно подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с использованием описательной статистики и для количественных переменных представлена в виде медианы [1-й квартиль; 3-й квартиль], для категориальных переменных — в процентах. В качестве интервальных оценок для медиан использовались 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Для определения различий между связанными выборками (динамики изучаемых показателей) использовался тест Вилкоксона. Для определения статистической значимости различий между группами использовался тест Краскела — Уоллиса (нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при $p < 0,05$) с последующим применением *post-hoc* теста Данна (с использованием пошаговой коррекции *p*-значений по методу Холма).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе 1 завершили исследование 56 пациентов, в группе 2 — 40 пациентов, в группе 3 — 40 пациентов. Характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Когнитивные нарушения различной степени были выявлены у 56,1% (95% ДИ: 47,5–64,5) пациентов с СД2 и МО. Чаще всего встречались предметные когнитивные нарушения (44,6%), деменция была диагностирована у 11,5% пациентов.

Характеристика пищевого поведения пациентов с СД2 и МО. У подавляющего большинства пациентов — 84,4% (95% ДИ 77,3–89,9) выявлены нарушения пищевого поведения по данным опросника DEBQ.

При оценке структуры расстройств пищевого поведения обращает на себя внимание преобладание так называемой комбинированной формы расстройства (67,2% случаев), которая сочетает в себе признаки экстерального, ограничительного и эмоциогенного нарушения, что, в свою очередь, может приводить к неудачам поведенческой терапии ожирения, направленной на борьбу с определенными формами. В 13,4% случаев выявлено изолированное экстеральное нарушение пищевого поведения, в 11,8% — эмоциогенное, в 7,5% — ограничительное. Таким образом, пациенты с СД2 и МО склонны как к спонтанным приемам пищи, без ощущения физического чувства голода, так и к «срывам» из-за постоянной необходимости оценки питания.

Характеристика сна пациентов с СД2 и МО. При полисомнографии у 86,9% (95% ДИ: 75,8–94,2) участников исследования диагностирован СОАС. У большинства пациентов было тяжелое течение СОАС (60,7%): более 40 эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 ч ночного сна. На рисунке 1 — гипнограмма пациента с тяжелым течением СОАС, которая отражает типичную картину нарушений сна при МО. Время засыпания составило 40,0 мин. Общее время сна составило 5 ч 24 мин. Снижена представленность фазы быстрого сна (5,5%). Увеличено число пробуждений (63) и время бодрствования (2 ч 50 мин) в период сна. На фоне громкого храпа регистрируются множественные эпизоды расстройств дыхания во сне в форме апноэ и гипопноэ обструктивного характера (индекс апноэ/гипопноэ — 57,5 эпиз./ч при норме до 5 эпиз./ч), сопровождающиеся эпизодами десатурации (индекс десатурации — 63,0 при норме до 5 эпиз./ч).

Таблица 1. Характеристика участников исследования (Me [Q25; Q75])

Показатель	Все участники	Группа 1 (АР ГПП-1 + БИ + метформин)	Группа 2 (ПСМ + БИ + метформин)	Группа 3 (ББИТ + метформин)
Количество	141	61	40	40
Женский пол, n (%)	98 [69,5]	34 [55,7]	30 [75,0]	34 [85,0]
Возраст, лет	60 [56; 67]	58 [53; 66]	63 [57,8; 70,2]	61 [57; 66]
Масса тела, кг	105 [96; 118]	108 [99; 120]	98 [92,2; 110,2]	107,5 [96,5; 118]
ИМТ, кг/м ²	36,8 [35; 41,3]	37,5 [35; 42,5]	35,8 [35; 38]	38,2 [36; 43,1]
Стаж СД, лет	12 [9; 17]	11,5 [10; 16,2]	11 [6,5; 15]	14 [10; 20]
C-пептид, пмоль/л	542,5 [415; 678,5]	560 [405,5; 669,5]	512,5 [417,2; 613,5]	604,5 [474,2; 801,2]
HbA1c, %	9,3 [8,1; 10,3]	9,5 [8,6; 10,8]	8,2 [7,5; 9,6]	9,4 [8,5; 10,4]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,9 [8,6; 11,5]	10,1 [9; 12]	8,4 [7,5; 9,9]	10,9 [9,1; 12]
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	13,1 [12,1; 14,4]	13,5 [12,4; 14,8]	12,3 [10,1; 13,3]	13,8 [12,5; 14,5]
Суточная доза инсулина, Ед.	32 [18; 70]	30 [25; 42]	16 [12; 18,5]	85 [73,5; 100,5]

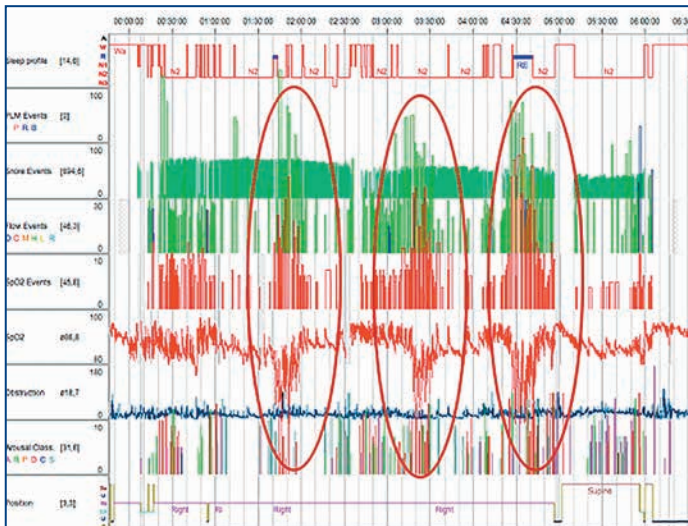


Рис. 1. Гипнограмма пациента с тяжелым СОАС. Выделены эпизоды апноэ/гипопноэ

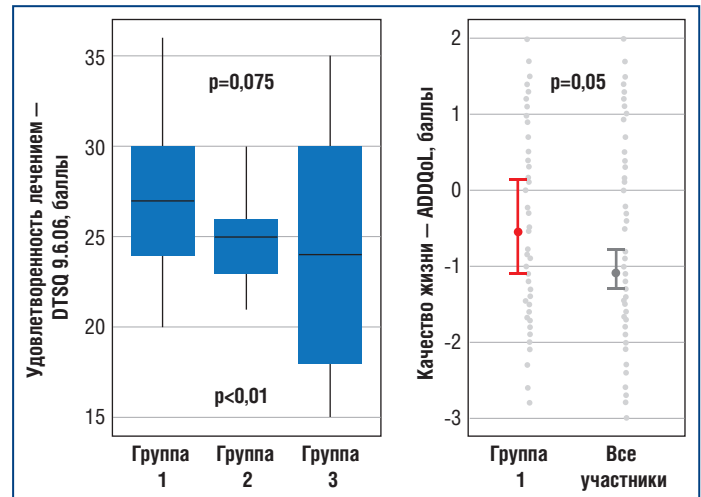


Рис. 2. Оценка удовлетворенности лечением по опроснику DTSQ 9.6.06 (слева) и оценка качества жизни по опроснику ADDQoL (справа)

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СД2 И МО, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ

Исходный уровень HbA1c статистически значимо не отличался в группах с различным когнитивным статусом ($p=0,268$) (табл. 2). Через 24 нед. исследования уровень HbA1c во всех 3 группах снизился и достиг 8,0% [7,2; 8,7], 8,9% [8,1; 10,0] и 9,0% [7,7; 10,0] соответственно (табл. 2).

Однако динамика HbA1c различалась в зависимости от наличия и степени выраженности когнитивных нарушений. Пациенты без когнитивных нарушений имели статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA1c — 1,1% (95% ДИ: -0,9; -2,2) на фоне проводимой терапии по сравнению с пациентами с когнитивными нарушениями ($p<0,001$). Пациенты с когнитивными нарушениями имели более высокие показатели HbA1c через 6 мес. терапии ($p=0,004$). Таким образом, наличие когнитивных нарушений является фактором, затрудняющим достижение компенсации нарушения углеводного обмена у пациентов, получающих различные схемы инсулинотерапии.

Мы не выявили влияния типов пищевого поведения на эффективность инсулинотерапии у всех пациентов с СД2 и МО. Вместе с тем следует отметить, что терапия АР ГПП-1 в сочетании с БИ независимо от типа нарушения пищевого поведения приводила к статистически значимому выраженному снижению уровня HbA1c, при этом среди пациентов с ограничительным типом нарушения пищевого поведения было выявлено статистически значимо большее снижение уровня HbA1c по сравнению

с пациентами с другими типами нарушений пищевого поведения: динамика уровня HbA1c через 24 нед. — 2,1% (95% ДИ -1,1; -2,0).

В нашем исследовании были изучены субъективные показатели удовлетворенности лечением в 3 группах (рис. 2).

Применение БИ в сочетании с АР ГПП-1 (группа 1) было ассоциировано с более высокой удовлетворенностью пациентов лечением, составлявшей 27 баллов [24; 30] ($p<0,001$ при сравнении с другими группами). При этом статистически значимых отличий между пациентами, получавшими БИ в сочетании с ПСМ (группа 2) или ББИТ (группа 3), не обнаружено: оценка удовлетворенности составляла 25 баллов [23; 26] и 24 балла [18; 30] соответственно ($p=0,752$).

При оценке качества жизни ADDQoL медианное значение баллов среди всех участников исследования через 6 мес. терапии составило -1,1 [-1,3; -0,76], в то время как в группе 1 в среднем оценка была несколько выше — -0,55 [-1,1; 0,15]. Таким образом, все пациенты с СД2 и МО исходно имели низкие показатели качества жизни, тем не менее на фоне лечения АР ГПП-1 была выявлена тенденция к его улучшению ($p=0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов с СД2 и МО были выявлены различной степени выраженности когнитивные нарушения, что может быть следствием как СД2, так и МО: высокие уровни ИМТ ассоциированы с более высокой распространенностью когнитивных нарушений [7–9]. Даже умеренное когнитивное снижение негативно влияет как на эффектив-

Таблица 2. Динамика уровня HbA1c в ходе исследования в зависимости от выраженности когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения	Уровень HbA1c, %			p
	Исходный, Ме [25;75]	Через 6 мес., Ме [25; 75]	Динамика HbA1c (95% ДИ)	
Отсутствуют	9,1 [8,1; 10,9]	8,0 [7,2; 8,7]	-1,1 (-0,9; -2,2)	<0,001
Преддементные	9,5 [8,6; 11,3]	8,9 [8,1; 10,0]	-0,6 (-0,5; -1,3)	0,004
Деменция	9,6 [7,9; 11,4]	9,0 [7,7; 10,0]	-0,6 (-0,2; -1,4)	0,004
	$p=0,268$	$p=0,004$	$p<0,001$	

ность и приверженность проводимой терапии (трудности в расчете дозы инсулина, контроля рациона питания, пропуск приема препарата и т. д.), так и на качество жизни пациентов [10]. Таким образом, у пациентов с когнитивными нарушениями предпочтение следует отдавать упрощенным схемам терапии, что повысит вероятность достижения целей лечения, и применять препараты без риска гипогликемии, ухудшающей когнитивные функции. Ряд исследований показал влияние АР ГПП-1 на функции нейронов и нейродегенеративные изменения, обусловленные диабетом и ожирением, у животных: продемонстрировано улучшение обучения и памяти. В настоящее время проводятся исследования влияния АР ГПП-1 на когнитивные функции у людей, в т. ч. с СД [11–14].

При оценке пищевого поведения у 71,7% пациентов с СД2 и МО, получающих инсулинотерапию, выявлены нарушения пищевого поведения, в большинстве случаев представленные комбинированной формой. Это сопоставимо с результатами ряда исследований [15, 16]. Нарушения пищевого поведения потенциально снижают эффективность любого варианта структурированной ССТ, тем не менее терапия АР ГПП-1 в комбинации с БИ привела к выраженному улучшению углеводного обмена у пациентов со всеми типами нарушений пищевого поведения, что является потенциально перспективным вариантом ССТ у пациентов с СД2 и МО.

В нашем исследовании у 86,9% пациентов с СД2 и МО выявлен СОАС, что сопоставимо с данными литературы [17]. У 2/3 пациентов выявлена тяжелая степень СОАС, ассоциированная с высоким риском внезапной сердечной смерти и дополнительным набором массы тела. Предполагают, что нарушение структуры сна с дефицитом его глубоких стадий приводит к снижению синтеза соматотропного гормона и тестостерона, нарушению регуляции секреции лептина, грелина и орексина, что способствует увеличению и дальнейшему усугублению абдоминального ожирения и утяжелению дыхательных нарушений, что создает «порочный» круг и может существенно затруднять лечение ожирения у пациентов с СОАС [18]. С учетом высокой распространенности нарушений сна при сочетании СД2 и МО требуется активное выявление этих нарушений у данной категории пациентов.

Пациенты с СД2 и МО характеризуются крайне низким качеством жизни и неудовлетворенностью лечением, что связано с большим количеством коморбидных патологий, низкой степенью компенсации нарушений углеводного обмена и выраженностью ожирения. Мы выявили тенденцию к повышению качества жизни и удовлетворенности лечением на фоне терапии АР ГПП-1 по сравнению с исходным уровнем, что, вероятно, ассоциировано с благоприятным влиянием АР ГПП-1 на массу тела и меньшим числом эпизодов гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с СД2 и МО — это индивидуум с несколькими коморбидными состояниями, ухудшающими течение друг друга и снижающими качество жизни. Своевременное выявление и понимание проблем пациента дает возможность персонализировать ССТ. У пациентов с СД2 и МО целесообразна оценка когнитивного статуса, особенностей пищевого поведения, нарушений сна и других состояний, которые могут существенным образом отразиться на эффективности ССТ. С этой целью помимо традиционных

клинических методов могут использоваться специализированные опросники (DEBQ, MMSE и др.) и специальные методики (полисомнография). Высокая распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с СД2 и МО предопределяет приоритет назначения наиболее простых схем инсулинотерапии. Примером приоритетной схемы ССТ может являться сочетание АР ГПП-1 с метформинном и БИ как более рациональное, эффективное и безопасное для пациентов указанной группы.

Литература

1. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. Сахарный диабет. 2017;4:270–278. [Galstyan G.R., Shestakova E.A., Sklyanik I.A. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? Diabetes Mellitus. 2017;20(4):270–278 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8726.
2. Курникова И.А., Уалиханова А.У., Мелешкевич Т.А., Кирьянова Л.В. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2018;2:118–127. [Kurnikova I.A., Ualihanova A.U., Meleshkevich T.A., Kiryanova L.V. Quality of glycemic control in assessment of requirement for insulin in patients with type 2 diabetes and comorbid pathology. Diabetes Mellitus. 2018;2(2):118–127 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9601.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;1:53–70. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). 2018;1:53–70 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
4. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults —The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res. 1998;6(Suppl 2):51S–209S.
5. Краткая шкала оценки психического статуса. (Электронный ресурс). URL: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/sermion_bloknot_mmse.pdf. Дата обращения: 18.07.2020. [Mini-Mental State Examination, MMSE. (Electronic resource). URL: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/sermion_bloknot_mmse.pdf. Access date: 18.07.2020.
6. Голландский опросник пищевого поведения. (Электронный ресурс). URL: <https://butakova.info/gollandskij-oprosnik-pishhevogo-povedeniya-debq/>. Дата обращения: 18.07.2020. [Dutch Eating Behavior Questionnaire. (Electronic resource). URL: <https://butakova.info/gollandskij-oprosnik-pishhevogo-povedeniya-debq/>. Access date: 18.07.2020.
7. Cukerman T. Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observation studies. Diabetologia. 2005;48:2460–2469.
8. Smith E., Hay P., Campbell L., Trollor J.N. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. Obes Rev. 2011;12(9):740–755. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x.
9. Prachayasakul W., Sanguanmoo P., Sivasinprasasn S. et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. Horm. Behav. 2015;72:68–77. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.023.
10. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015;4:18–25. [Levin O.S. Cognitive impairment in diabetes and metabolic syndrome. Modern therapy and psychiatry and neurology. 2015;4:18–25 (in Russ.)].
11. Athauda D., Polytynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. Drug Discov Today. 2016;21(5):802–818. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.01.013.
12. Cai H.Y., Holscher C., Yue X.H. et al. Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid beta protein-induced impairments in rats. Neuroscience. 2014;277: 6–13. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.02.
13. Fang Y., Jiang D., Wang Y. et al. Neuroprotection of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of oxidative stress, EAAT2, and apoptosis. Drug Dev Res. 2018;79:249–259. DOI: 10.1002/ddr.21439.
14. Filchenko I., Simanenkova A., Chifu S. et al. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats. Diab. Vasc. Dis. Res. 2018;15:567–570. DOI: 10.1177/1479164118788079.
15. Mannucci E., Tesi F., Ricca V. et al. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(6):848–853. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801976.
16. Stunkard A.J. Eating patterns and obesity. Psychiatr Q. 1959;33:284–295. DOI: 10.1007/BF01575455.
17. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивных апноэ во сне: современные представления и роль. Ожирение и метаболизм. 2005;1:2–7. [Poluektov M.G. Obstructive sleep apnea. Modern concepts and role. Ozhirenie i metabolism. 2005;1:2–7 (in Russ.)].
18. Ioja S., Chasens E.R., Ng J. et al. Obstructive sleep apnea in adults with type 1 and type 2 diabetes: perspectives from a quality improvement initiative in a university-based diabetes center. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1): e000433. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000433.