

Оценка эффективности различных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением

Е.С. Малолеткина[✉], MaloletkinaE@mail.ru, О.Ю. Гурова, И.В. Глинкина, М.В. Амосова, Ж.Ж. Шыман, И.А. Хайкина, М.Ф. Калашникова, В.В. Фадеев

Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

Резюме

Введение. При сахарном диабете 2-го типа (СД2) происходит неизбежное снижение секреторных резервов β-клеток поджелудочной железы, что требует на определенных этапах инициации инсулинотерапии. В настоящее время работ, оценивающих отдельно особенности инсулинотерапии пациентов с СД2 и морбидным ожирением (МО), не проводилось. **Цель.** Сравнить эффективность разных схем инсулинотерапии у пациентов с СД2 и МО.

Материалы и методы. В 24-недельное проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование включено 140 пациентов с СД2 и МО. Пациенты разделены на 4 группы: 1-я – базисно-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином (n = 40); 2-я – прандиальный инсулин в комбинации с метформином (n = 40); 3-я – базальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином (n = 30); 4-я – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином (n = 30). Исходно, через 12 и 24 нед. оценивался уровень HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак и в течение дня, масса тела, суточные дозы инсулина, частота гипогликемий, суточная альбуминурия.

Результаты. Через 24 нед. лечения статистически значимой разницы в достигнутом уровне HbA_{1c} между группами не выявлено (p = 0,65); в 3-й и 4-й группах лечения наблюдалось статистически значимое снижение массы тела, суточных доз инсулина и количества гипогликемий по сравнению с 1-й и 2-й группами лечения (p = 0,029, p < 0,001 и p < 0,001 соответственно); также зарегистрировано снижение суточной альбуминурии на 27% за период исследования по сравнению с 1-й и 2-й группами лечения (p = 0,044).

Выводы. Назначение иНГЛТ-2 в сочетании как с базальным, так и с прандиальным инсулином у пациентов с СД2 и МО имеет преимущества перед базисно-болюсной схемой и режимом множественных прандиальных инъекций, несмотря на сопоставимую эффективность.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, морбидное ожирение, инсулинотерапия, иНГЛТ-2, прандиальный инсулин

Для цитирования: Малолеткина Е.С., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., Шыман Ж.Ж., Хайкина И.А., Калашникова М.Ф., Фадеев В.В. Оценка эффективности различных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением. *Медицинский совет.* 2022;16(10):62–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-62-74>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison efficacy of different regimens of insulin therapy in patients with type 2 diabetes and morbid obesity

Ekaterina S. Maloletkina[✉], MaloletkinaE@mail.ru, Olesya Y. Gurova, Irina V. Glinkina, Maria V. Amosova, Zhanmedet Zh. Shyman, Irina A. Khaykina, Marina F. Kalashnikova, Valentin V. Fadeev

Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. In type 2 diabetes mellitus, an inevitable decrease in the secretion of β-cells of the pancreas occurs, which requires the initiation of insulin therapy. Currently, there have been no studies evaluating the features of insulin therapy in patients with diabetes type 2 and morbid obesity.

Objective. To compare the effectiveness of different insulin therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus and morbid obesity.

Materials and methods. 140 patients with diabetes type 2 and morbid obesity were included in a 24-week prospective, non-blinded, randomized clinical study. The patients were divided into 4 groups: 1 – received basic-bolus insulin therapy in combination with metformin (n = 40); 2 – used prandial insulin in combination with metformin (n = 40); 3 – basal insulin in combination with empagliflozin and metformin (n = 30); 4 – received prandial insulin in combination with empagliflozin and metformin (n = 30). Initially, after 12 and 24 weeks, the level of HbA_{1c}, fasting plasma glucose and during the day, body

weight, daily insulin doses, frequency of hypoglycemia, and albumin in daily urine were assessed.

Results. After 24 weeks of treatment, there was no statistically significant difference in the achieved HbA1c level between the groups ($p = 0.65$); in groups 3 and 4, there was a statistically significant decrease in body weight, daily doses of insulin and frequency of hypoglycemia compared to the first and second treatment groups ($p = 0.029$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively); also registered a decrease in albumin in daily urine by 27% during the study period compared with the first and second treatment groups ($p = 0.044$).

Conclusions. Administration of iSGLT-2 in combination with both basal and prandial insulin in patients with diabetes type 2 and morbid obesity has advantages over the basic-bolus regimen and the regimen of multiple prandial injections, despite the comparable efficacy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, morbid obesity, insulin therapy, iSGLT-2, prandial insulin

For citation: Maloletkina E.S., Gurova O.Y., Glinkina I.V., Amosova M.V., Shyman Zh.Zh., Khaykina I.A., Kalashnikova M.F., Fadeev V.V. Comparison efficacy of different regimens of insulin therapy in patients with type 2 diabetes and morbid obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(10):62–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-62-74>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой хроническое заболевание, которое в настоящее время приобрело масштабы всемирной эпидемии. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2019 г. 463 млн человек в мире страдают сахарным диабетом, а, по прогнозам, к 2045 г. ожидается увеличение этого показателя на 51% (700 млн человек)¹. Около 80% пациентов с СД2 имеют ожирение и/или избыточный вес, распространенность морбидного ожирения (МО) при СД2 в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, и составляет 16% [1, 2]. В реальной клинической практике сочетание СД2 и МО представляет собой проблему, которая обусловлена более низкой эффективностью проводимой сахароснижающей терапии и плохим достижением компенсации углеводного обмена в долгосрочной перспективе [2].

С учетом имеющихся сведений о патогенезе СД2 с увеличением продолжительности заболевания происходит неизбежное снижение секреторных резервов β -клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, рано или поздно потребует инициации инсулинотерапии. В настоящее время работ, оценивающих отдельно особенности лечения пациентов с СД2 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), в которых категория пациентов с МО либо являлась критерием невключения в РКИ, либо исключалась из последующего анализа полученных результатов [3, 4].

Цель исследования – сравнить эффективность разных схем инсулинотерапии, включая варианты комбинированной терапии базальным или прандиальным инсулином в сочетании с препаратами класса ингибиторов НГЛТ 2-го типа, у пациентов с СД2 и МО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии

Критерии включения: пациенты с ранее установленным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» и продолжительностью заболевания более 5 лет; возраст > 18 лет; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²; уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 7,5\%$ на фоне проводимой интенсифицированной инсулинотерапии или комбинированной сахароснижающей терапии; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 45 мл/мин, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: беременность; СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²; тяжелая соматическая патология (ХСН III–IV ф.к., тяжелая почечная и печеночная недостаточность); перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем за 6 мес. до скрининга или за период наблюдения; предшествующая терапия препаратами класса иНГЛТ-2; отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Было проведено открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование на базе клиники эндокринологии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Период наблюдения за пациентами составил 24 нед. (6 мес.). По результатам открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел пациенты были разделены на четыре группы лечения: 1-я группа ($n = 49$) – базисно-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином (ББИТ + М); 2-я ($n = 48$) – прандиальный инсулин в сочетании с метформином (ПИ + М); 3-я ($n = 38$) – базальный инсулин в сочетании с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (БИ + Э + М); 4-я группа ($n = 39$) – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (ПИ + Э + М).

Всем пациентам проводились клинические (сбор анамнеза, оценка антропометрических данных – рост, масса тела, ИМТ) и лабораторные исследования (гликированный гемоглобин, глюкоза плазмы натощак, креатинин,

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium; 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition>.

исследование уровня С-пептида, суточная альбуминурия) исходно, через 12 и 24 нед. лечения. Исследование биохимических параметров крови проводилось при помощи автоматического биохимического анализатора Synchron CX9 (Beckman Coulter, США) по стандартным методикам с использованием соответствующих реактивов. Гликированный гемоглобин оценивался методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе D-10 (Bio-Rad, США). Уровень С-пептида определялся при помощи иммунохемилюминесцентной автоматической системы Immulite 2000 (Siemens, США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с МО оценивалась клиренсовым методом. Оценка суточной экскреции альбумина с мочой проводилась при помощи иммуноферментного анализа. Также нами оценивались показатели глюкозы плазмы натощак и в течение дня, количество гипогликемий, суточные дозы инсулина, исходя из анализа дневников самоконтроля пациентов.

Титрация доз инсулина. Титрация суточной дозы базального инсулина проводилась на основании показателей гликемии натощак и в течение дня на этапе вводного периода с учетом индивидуальных целевых значений гликемии пациентов. В дальнейшем коррекция дозы базального инсулина проводилась на основании дневников самоконтроля. Пациентам второй и четвертой групп лечения в качестве прандиального инсулина назначался аналог инсулина ультракороткого действия в комбинации с метформином. Начальная доза инсулина ультракороткого действия составляла 10 ЕД перед основными приемами пищи; в течение вводного периода доза болюсного инсулина подвергалась коррекции до достижения индивидуальных целевых значений гликемии. Пациенты всех четырех групп получали метформин в суточной дозировке 2000 мг (Метформин Канон, «НПО Фарм ВИЛАР, ООО» (Россия), №ЛП-001724 от 02.07.12 г.); в третьей и четвертой группе лечения пациенты получали эмпаглифлозин в суточной дозе 25 мг (Джардинс, Boehringer Ingelheim International, GmbH (Германия), №ЛП-002735 от 28.11.14 г.).

Этическая экспертиза. Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Пациентам исходно были разъяснены все процедуры клинического исследования, до проведения скринингового визита все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ проведен при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.23. 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 при помощи критерия Данна; для сравнения количественных переменных между двумя независимыми группами применялся критерий Манна – Уитни. Для выявления различий между

тремя и более зависимыми группами по количественному признаку применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 . Для анализа связи между различными численными признаками применялась ранговая корреляция Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В открытое рандомизированное проспективное 24-недельное клиническое исследование включено 174 пациента, из них 140 (109 женщин и 31 мужчина) окончили протокол лечения полностью и были включены в последующий анализ полученных результатов. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 лет (56; 64), длительность заболевания 13 лет (10; 16), масса тела 110 кг (98; 120), ИМТ 39 (36; 42) кг/м². В нашей работе к МО были отнесены пациенты с СД2, имеющие ИМТ ≥ 35 кг/м² [5]. У всех пациентов на фоне проводимой ранее интенсифицированной/комбинированной инсулинотерапии наблюдалось отсутствие компенсации углеводного обмена: HbA_{1c} 9,3% (8,3; 10,7); уровень глюкозы плазмы натощак 10 ммоль/л (8,9; 12), уровень глюкозы плазмы крови в течение дня 12 (10; 14) ммоль/л. Пациенты всех исследуемых групп исходно были сопоставимы по половозрастным и антропометрическим показателям, продолжительности заболевания, суточным дозам инсулина, остаточным секреторным резервам β -клеток поджелудочной железы, степени компенсации углеводного обмена, функциональному состоянию почек (табл. 1).

Далее после проведения рандомизации в каждой из групп была начата терапия.

Оценка показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением, получающих различные схемы инсулинотерапии

В условиях жесткого врачебного контроля в рамках проведения клинического исследования все четыре схемы инсулинотерапии показали свою эффективность. Продемонстрировано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} во всех группах в течение первых 12 нед. исследования с последующей тенденцией к выходу на плато этого показателя с 12-й по 24-ю нед. исследования в каждой из групп лечения (рис. 1). После окончания исследования через 24 нед. лечения статистически значимой разницы в достигнутом уровне HbA_{1c} между группами пациентов с СД2 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) ($H = 1,607$, $p = 0,658$). Медиана снижения уровня HbA_{1c} за весь период наблюдения также была сопоставима между исследуемыми группами: через 12 нед. 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%

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика возрастных, антропометрических, метаболических показателей пациентов, включенных в исследование*

● **Table 1.** Comparative characteristics of age, anthropometric, metabolic parameters of patients included in the study*

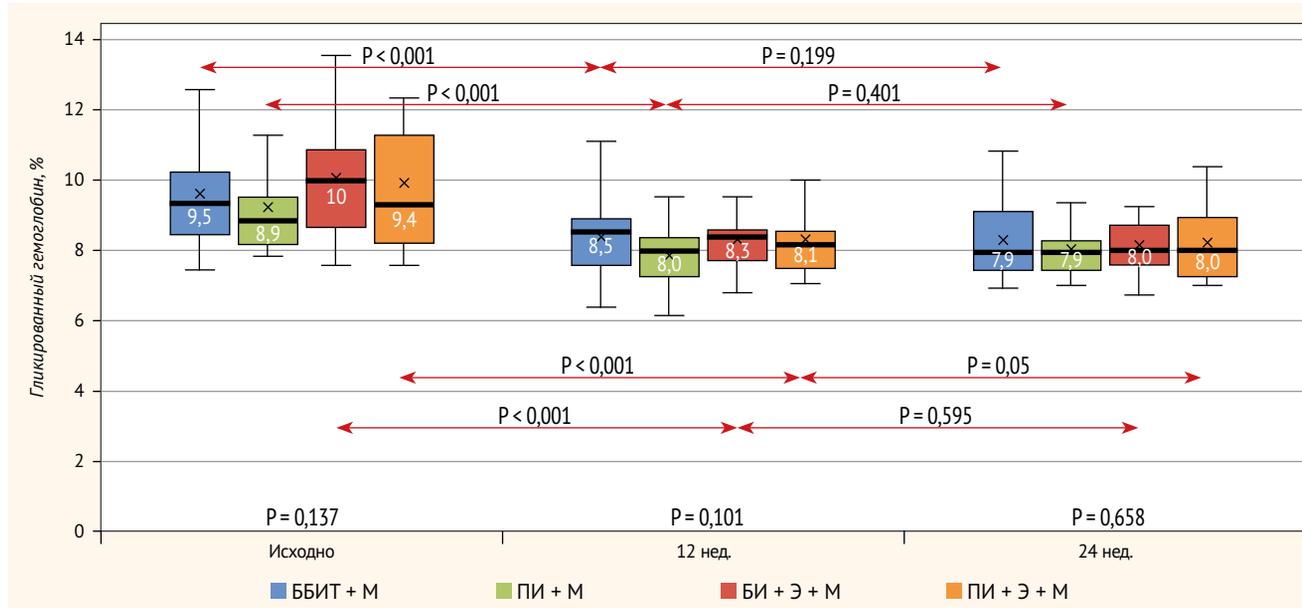
Показатели	Группа 1 ББИТ + М (n = 40)	Группа 2 ПИ + М (n = 40)	Группа 3 БИ + Э + М (n = 30)	Группа 4 ПИ + Э + М (n = 30)	p
Мужчины/женщины	6/34 (15/85%)	6/34 (15/85%)	11/19 (37/63%)	8/22 (27/73%)	0,094**
Возраст, лет	61 [57; 66]	60 [56; 63]	60 [54; 64]	57 [54; 62]	0,125
Масса тела, кг	108 [96; 118]	111 [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
HbA _{1c} , %	9,4 [8,5; 10,5]	8,9 [8,2; 9,5]	10,0 [8,8; 9,8]	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; 14,3]	11,0 [9,9; 14]	0,110
Стаж заболевания	14 [10; 20]	12 [10; 15]	13 [9; 16]	12 [9; 16]	0,313
СДИ, ЕД	66 [43; 80]	57 [41; 69]	67 [38; 95]	74 [48; 97]	0,235
С-пептид, пмоль/л	605 [465; 804]	599 [456; 751]	780 [537; 870]	735 [542; 785]	0,227
Креатинин, мг/дл	0,85 [0,72; 1,0]	0,75 [0,67; 0,95]	0,89 [0,71; 1,0]	0,84 [0,74; 0,99]	0,341
СКФ, мл/мин	80,5 [61,5; 94,5]	89 [79,7; 97]	80,5 [64; 97,5]	81 [74; 98,5]	0,409
Альбуминурия, мг/сут	50,5 [27; 86,7]	29 [14,5; 71,9]	43 [31; 78,4]	48,9 [21; 84,3]	0,319

* Критерий Краскела – Уоллиса. ** Критерий Хи-квадрат.

ГПН – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л; ГПД – глюкоза плазмы в течение дня, ммоль/л; СДИ – суточная доза инсулина до включения в исследования; ЕД; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.

● **Рисунок 1.** Динамика HbA_{1c} в исследуемых группах терапии за 24-недельный период наблюдения

● **Figure 1.** Dynamics of HbA_{1c} in the study groups of therapy over a 24-week observation period



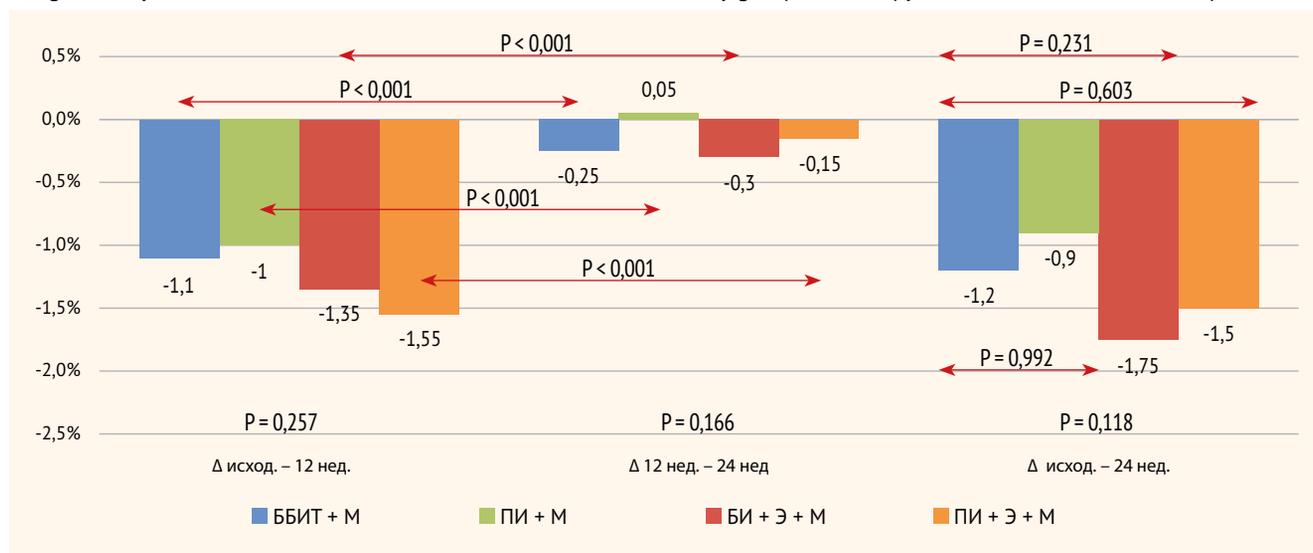
(-2,4; -0,83) в группе ПИ + Э + М (N = 4,04; p = 0,257); через 24 нед. лечения -1,2% (-2,1; -0,55) в первой группе, -0,9% (-1,88; -0,5) во второй группе, -1,75% (-2,8; -0,8) в группе БИ + Э + М и -1,5% (-2,5; -0,56) в группе ПИ + Э + М (N = 5,86; p = 0,118) (рис. 2).

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 нед. исследования

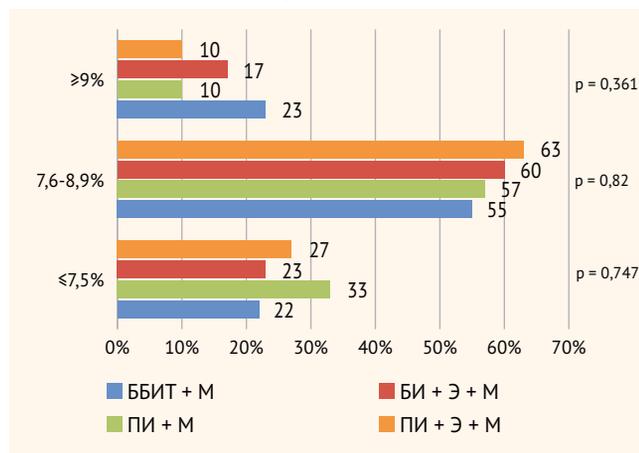
($\chi^2 = 1,453$, p = 0,747), так и по завершении ($\chi^2 = 1,225$, p = 0,693). Сравнительная оценка достигнутых уровней HbA_{1c} в группах лечения через 12 и 24 нед. исследования представлена на рис. 3, 4.

Различия в динамике глюкозы плазмы натощак между исследуемыми группами через 24 нед. исследования оказались статистически значимыми (N = 53,2, p = 0,001). Уровень глюкозы плазмы натощак был ниже в группах пациентов, получающих терапию базальным инсулином:

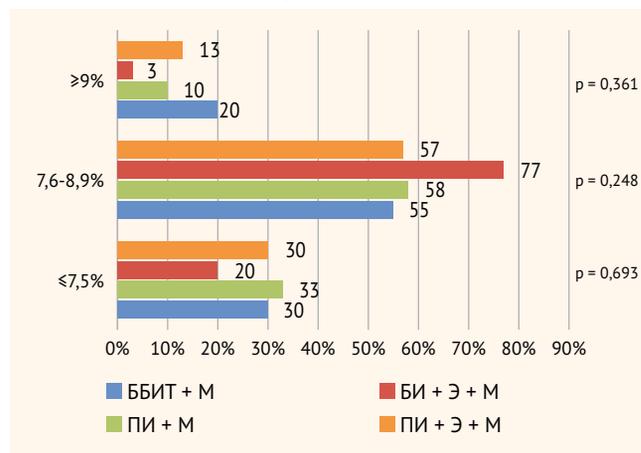
● **Рисунок 2.** Динамика снижения уровня HbA1c в исследуемых группах терапии за 24-недельный период наблюдения
 ● **Figure 2.** Dynamics of the decrease in the level of HbA1c in the study groups of therapy over a 24-week observation period



● **Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от достигнутых уровней HbA1c в группах лечения через 12 нед. исследования
 ● **Figure 3.** Distribution of patients according to achieved HbA1c levels in treatment groups after 12 weeks of the study



● **Рисунок 4.** Распределение пациентов в зависимости от достигнутых уровней HbA1c в группах лечения через 24 нед. исследования
 ● **Figure 4.** Distribution of patients according to achieved HbA1c levels in treatment groups after 24 weeks of the study



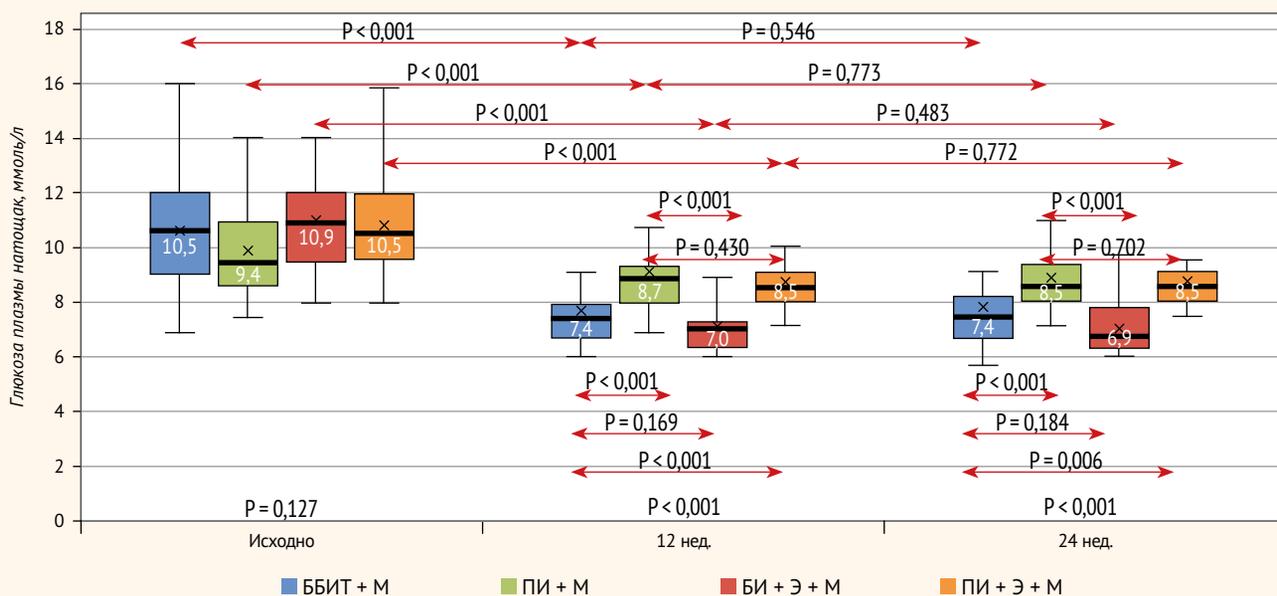
ББИТ + М 7,4 ммоль/л (6,8; 8,1) и БИ + Э + М 6,9 ммоль/л (6,4; 7,9), в группах пациентов, получающих терапию прандиальным инсулином, регистрировалась умеренная гипергликемия натощак: ПИ + Э + М 8,5 ммоль/л (8,1; 9,1), ПИ + М 8,5 ммоль/л (8,1; 9,3) (группа 1/группа 2, p < 0,001; группа 1/группа 3, p = 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) (рис. 5).

Уровень глюкозы плазмы в течение дня между исследуемыми группами лечения также статистически значимо различался по завершении исследования (N = 376, p = 0,001). Через 24 нед. 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,

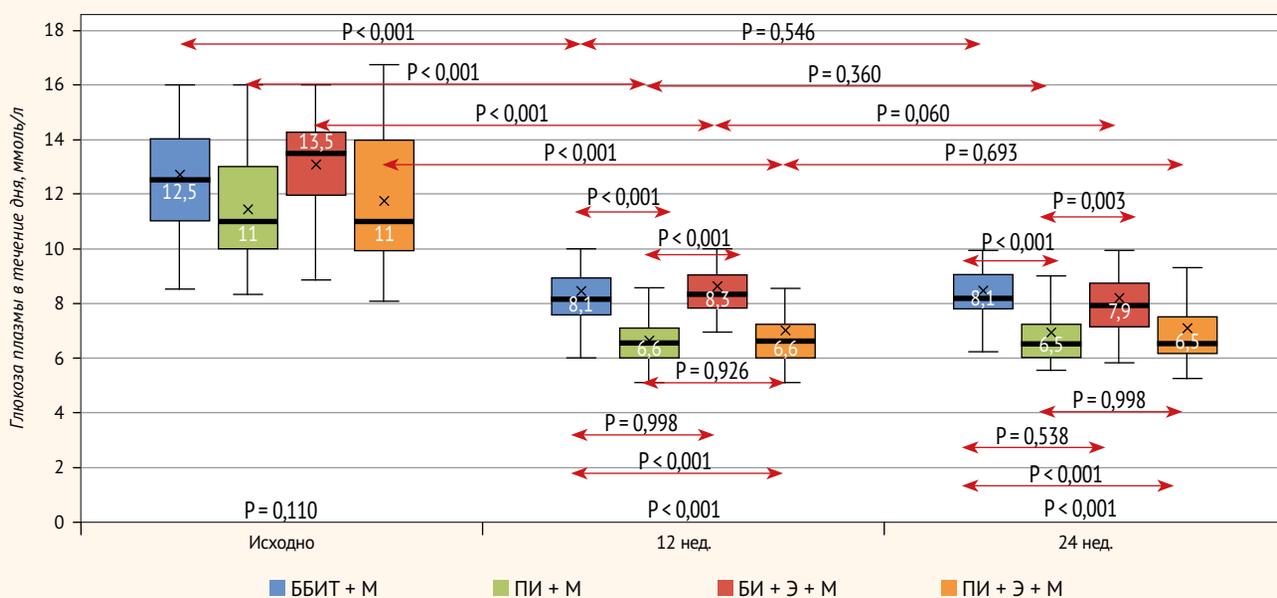
p = 0,003, группа 2/группа 4, p = 0,998, группа 3/группа 4, p < 0,001). Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения представлена на рис. 6.

В группах базисно-болюсной инсулинотерапии и множественных прандиальных инъекций инсулина через 24 нед. 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); N = 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 рис. 7. Разница в суточных дозах инсулина от старта исследования к его завершению для разных схем инсулинотерапии составила: ББИТ + М + 33 ЕД (+24; +51), в группе ПИ + М + 6 ЕД (+20,3; -23,5), БИ + Э + М -21 ЕД (-42; +4,5); ПИ + Э + М -23 ЕД (-47; +0,5) (N = 67,2, p < 0,001;

- **Рисунок 5.** Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в группах лечения исходно, через 12 и 24 нед.
- **Figure 5.** Dynamics of fasting plasma glucose levels in treatment groups at baseline, after 12 and 24 weeks



- **Рисунок 6.** Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения исходно, через 12 и 24 нед.
- **Figure 6.** Dynamics of plasma glucose levels during the day in the treatment groups at baseline, after 12 and 24 weeks



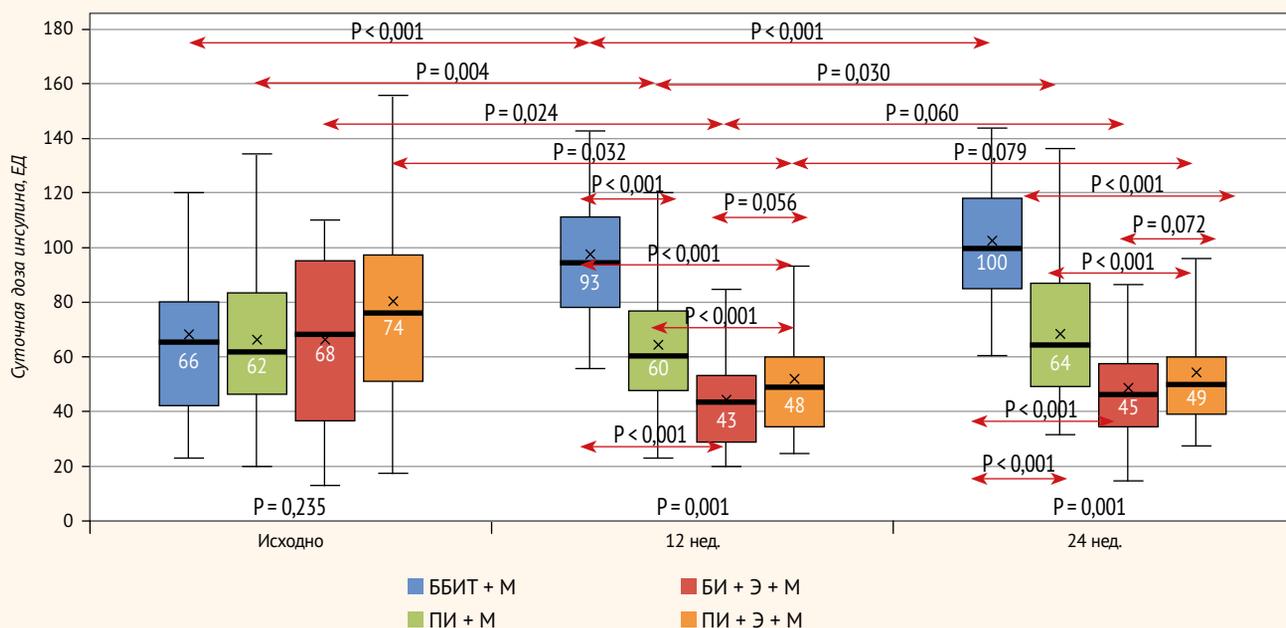
группа 1/группа 2, $p < 0,001$; группа 1/группа 3, $p < 0,001$; группа 1/группа 4, $p < 0,001$, группа 2/группа 3, $p = 0,012$, группа 2/группа 4, $p = 0,004$, группа 3/группа 4, $p = 0,072$).

Наибольшее количество инъекций инсулина в сутки через 24 нед. 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 ($N = 91,7$, $p = 0,001$; 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, $p < 0,001$).

В качестве оценки безопасности проводимой терапии оценивались эпизоды развития гипогликемических состояний. На этапе включения в исследования коли-

чество гипогликемий (за месяц, предшествующий включению в исследование) между группами было сопоставимо ($N = 3,846$, $p = 0,279$). При последующем наблюдении через 12 и 24 нед. 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 представлены в *табл. 2*. Следует отметить, что за время клинического исследования было зарегистрировано два эпизода тяжелых гипогликемий:

- **Рисунок 7.** Динамика суточных доз инсулина в группах лечения исходно, через 12 и 24 нед.
 ● **Figure 7.** Dynamics of daily insulin doses in treatment groups at baseline, after 12 and 24 weeks



один эпизод с потерей сознания в группе ББИТ + М; также один случай тяжелой гипогликемии, связанный с ошибочным повторным введением базального инсулина, в группе БИ + Э + М.

Особенности техники введения больших доз прандиального инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением

Еще одной нерешенной проблемой в повседневной клинической практике является отсутствие достижения приемлемых значений постпрандиальной гликемии у пациентов с СД2 и МО, несмотря на введение достаточного количества больших доз инсулина короткого действия. Для оценки

● **Таблица 2.** Эпизоды гипогликемических состояний в группах лечения за период наблюдения (Ме [25; 75]; (min; max))

● **Table 2.** Episodes of hypoglycemia in treatment groups during the observation period (Ме [25; 75]; (min; max))

Количество гипогликемий за месяц	Группа 1 ББИТ + М (n = 40)	Группа 2 ПИ + М (n = 40)	Группа 3 БИ + Э + М (n = 30)	Группа 4 ПИ + Э + М (n = 30)	Различия
гипогликемии исходно	2,0 [1; 4] (0; 6)	3,0 [0; 3] (0; 6)	3,0 [2; 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; 3] (0; 4)	$p = 0,001$ $p_1-p_2 = 0,102$ $p_1-p_3 = 0,005$ $p_1-p_4 = 0,046$ $p_2-p_3 = 0,001$ $p_2-p_4 = 0,032$ $p_3-p_4 = 0,161$

влияния способов введения относительно больших доз прандиального инсулина (>16–20 ЕД) на гликемический контроль у лиц с МО после 12-й нед. исследования пациенты группы множественных прандиальных инъекций были разделены на две подгруппы. Пациенты подгруппы А продолжали введение необходимых доз прандиального инсулина в одну инъекцию, пациенты подгруппы В выполняли введение необходимой дозы прандиального инсулина, предварительно разделив ее на две инъекции. Через 12 нед. наблюдения в подгруппе В уровень постпрандиальной гликемии был ниже по сравнению с подгруппой А. Различий в подгруппах по уровню HbA1c, глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня выявлено не было (табл. 3). Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении постпрандиального гликемического контроля в группе пациентов с СД2 и МО при введении условно 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.

Динамика антропометрических показателей в группах лечения

При динамической оценке антропометрических показателей через 24 нед. 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

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика показателей гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением при использовании разных методик инъекции прандиального инсулина

● **Table 3.** Comparative characteristics of glyceemic control parameters in patients with diabetes mellitus type 2 and morbid obesity using different methods of prandial insulin injection

Показатели	Одна инъекция инсулина (n = 20)	Две инъекции инсулина (n = 20)	Сравнение (критерий Манна – Уитни), p
HbA1c _{иск.}	7,6 [7,2; 8,1]	8 [7,6; 8,3]	0,088
HbA1c _{12 нед.}	8 [7,5; 8,5]	7,9 [7,4; 8,1]	0,258
HbA1c _{12 нед. – иск.}	+0,5 [+0,2; +0,6]	-0,2 [-0,05; -0,5]	0,001
ГПН _{иск.}	8,4 [7,9; 8,9]	8,9 [8,4; 10,2]	0,061
ГПН _{12 нед.}	8,6 [8,1; 10,1]	8,4 [8,1; 8,9]	0,421
ГПД _{иск.}	6,1 [5,9; 6,9]	6,7 [6,2; 7,3]	0,236
ГПД _{12 нед.}	6,8 [6,2; 7,9]	6,3 [6; 7,3]	0,196
ППГ _{иск.}	12 [10,5; 13]	13 [11,5; 13]	0,093
ППГ _{12 нед.}	11 [10; 12]	10 [9; 10]	0,006
ППГ _{12 нед. – иск.}	-1 [-2; 0,5]	-3 [-4; -2]	0,001

● **Таблица 4.** Сравнительная характеристика антропометрических показателей между группами лечения через 12, 24 нед.

● **Table 4.** Comparative characteristics of anthropometric data between treatment groups after 12, 24 weeks

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)	Различия
Масса тела _{12 нед.} , кг	108 [98; 119]	112 [111; 121]	107,5 [97; 115]	115 [102; 124]	p = 0,306
Масса тела _{24 нед.} , 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 _{12 нед.} , 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 _{24 нед.} , кг/м ²	39 [36,4; 43,8]	40,5 [39; 43]	36 [34; 40]	37,2 [35; 39]	p = 0,000 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

между группами лечения за период наблюдения представлена в табл. 4. Медиана снижения массы тела оказалась максимальной в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, по сравнению с группами ББИТ + М и ПИ + М: через 12 нед. 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 нед. 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).

Динамика метаболических показателей в группах лечения

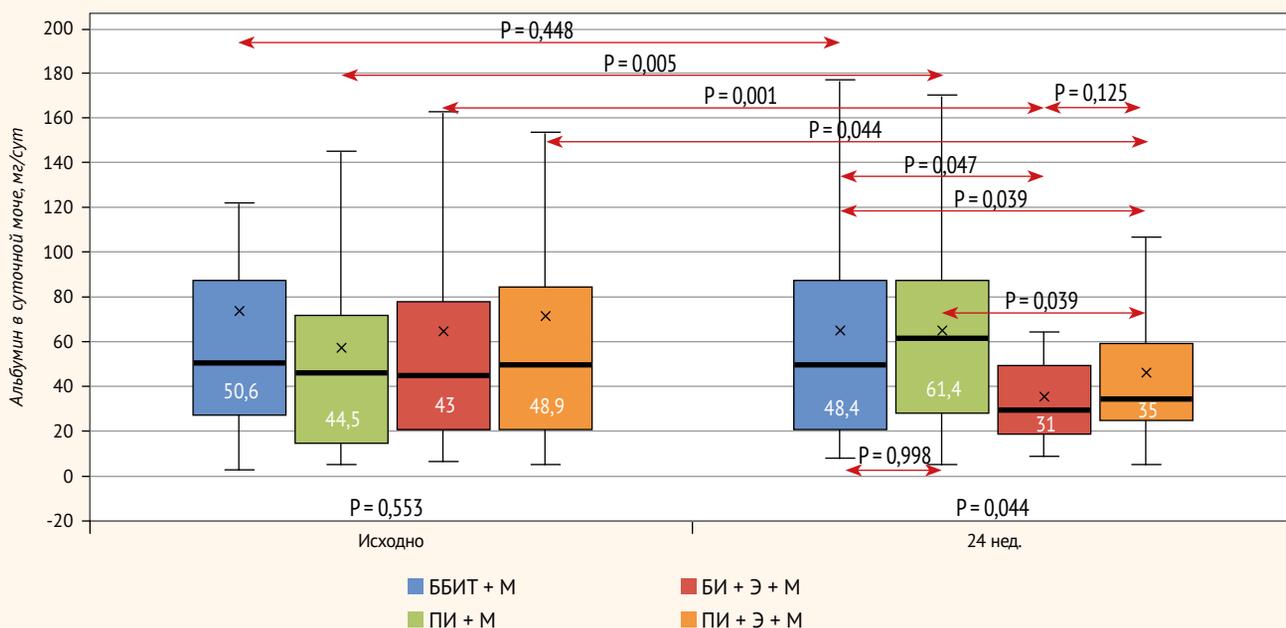
При оценке функционального состояния почек у пациентов с СД2 и МО, получающих различные режимы инсулинотерапии, через 24 нед. исследования выявлены статистически значимые различия в динамике суточной экскреции альбумина с мочой (N = 8,122, p = 0,044). Так, в группах ББИТ + М и ПИ + М по окончании исследования уровень суточной альбуминурии оказался статистически значимо более высоким: 48,4 мг/сут (21; 88) и 61,2 (30; 88) соответственно по сравнению с группами пациентов, получающих эмпаглифлозин: БИ + Э + М 31 мг/сут (18; 50) и ПИ + Э + М 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) (рис. 8). Динамика суточной экскреции альбумина с мочой за 24 нед. исследования оказалась следующей: в группе БИ + Э + М и ПИ + Э + М отмечалось снижение этого показателя за период исследования на -12,5 мг/сут (-39,3; -0,75) и на -10,6 мг/сут (-24,8; -3,7) соответственно, в то время как в группе ББИТ + М и ПИ + М зарегистрировано увеличение этого показателя на +3,4 мг/сут (-14,8; +3,4) и +7,9 мг/сут (-3,4; 28,5) соответственно (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).

Различий в уровне креатинина крови и СКФ между группами за период наблюдения не выявлено (табл. 5).

Анализ причин прекращения участия в клиническом исследовании/нежелательные явления

За первые 12 нед. клинического исследования участие в нем прекратило 34 пациента. Из них 10 пациентов отказались от участия в связи с трудностями по выполнению самоконтроля и невозможностью приезжать на динамический контроль; 10 пациентам (7 в группе ПИ + М и 3 в группе ПИ + Э + М) с учетом сохраняющейся гипергликемии натошак возобновлена терапия базальным инсулином; у 10 пациентов отмечался выраженный генитальный зуд на фоне терапии эмпаглифлозином, и пациенты самостоятельно прекратили прием препарата; у 2 пациентов развилась инфекция мочевыводящих путей с развитием пиелонефрита; 1 пациент (группа БИ + Э + М) перенес ОНМК на 3-й нед. исследования; у 1 пациента в группе ПИ + Э + М развился эугликемический метаболический ацидоз.

● **Рисунок 8.** Динамика суточной альбуминурии в группах лечения исходно и через 24 нед.
 ● **Figure 8.** Dynamics of albumin in daily urine in treatment groups at baseline and after and 24 weeks



Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования можно отнести небольшой размер выборки, непродолжительный период наблюдения за пациентами в рамках исследования, а также тот факт, что в исследование включались пациенты с МО только европеоидной расы.

Кроме того, в работе отсутствует в качестве группы сравнения вариант комбинированной инсулинотерапии, включающий базальный инсулин и препарат класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, который у пациентов с СД2 и МО способен модифицировать звенья порочного круга сахароснижающей терапии, оказывая максимальное влияние на пищевое поведение, способствуя достижению удовлетворительных показателей гликемического контроля и обеспечивая сердечно-сосудистую безопасность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лица с СД2 и МО в реальной клинической практике относятся к особой группе пациентов, трудно поддающейся компенсации углеводного обмена. Проблема в достижении компенсации углеводного обмена у этой категории пациентов определяется наличием выраженной инсулинорезистентности, нарушениями пищевого поведения, сформировавшимися в течение длительного времени пищевыми привычками (частые неконтролируемые приемы пищи, потребление высококалорийной пищи, отсутствие режима питания). Нарушения пищевого поведения способствуют увеличению времени пребывания пациентов в постпрандиальном состоянии и, как следствие, развитию хронической гипергликемии, что, в свою очередь, способствует интенсификации лечения, приводя к значительному увеличению суточных доз инсулина. Интенсификация инсулинотерапии, как правило,

ассоциирована с увеличением частоты развития гипогликемических состояний и способствует увеличению количества приемов пищи, содержащей простые углеводы. Кроме того, интенсификация лечения путем увеличения суточных доз инсулина приводит к поддержанию хронической гиперинсулинемии и стимулирует аппетит, что в условиях имеющихся нарушений пищевого поведения способствует дальнейшему набору массы тела пациентов, усугубляя уже существующую инсулинорезистентность и определяя низкую эффективность проводимой терапии. Так, выглядит порочный круг сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и МО.

Согласно результатам нашей работы в условиях врачебного контроля все исследуемые схемы инсулинотерапии (базисно-болюсная; многократные инъекции прандиального инсулина; комбинация базального/прандиального инсулина с препаратами ингибиторов НГЛТ-2) в равной степени эффективны в плане достижения целевых показателей гликемического контроля. Однако добавление препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2 как к прандиальному, так и к базальному инсулину у пациентов с СД2 и МО приводило к снижению массы тела, суточных доз инсулина, способствуя снижению частоты гипогликемических состо-

● **Таблица 5.** Динамическая оценка функционального состояния почек в группах лечения через 24 нед.

● **Table 5.** Dynamic assessment of renal function in treatment groups after 24 weeks

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
Креатинин, мг/дл	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,99]	0,88 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	0,775
СКФ, мл/мин	67,5 [61; 78,3]	75 [63,3; 81]	76,5 [65,7; 92,3]	75 [66; 88,2]	0,06

аний, тем самым модифицируя звенья порочного круга. Полученные нами результаты в ходе проведенного исследования сопоставимы с данными литературы [6–9].

По результатам исследования К. Suzuki et al. в группах пациентов с СД2 при добавлении тофоглифлозина к терапии базальным инсулином или базисно-болюсной инсулинотерапии через 24 нед. 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 и -2,9 кг в группах соответственно [6]. J. Wilding et al. оценивали назначение дапаглифлозина в суточной дозе 5–10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 при добавлении к проводимой инсулинотерапии/таблетированным сахароснижающим препаратам. Авторы указывают, что через 104 нед. 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 дапаглифлозина 5 мг и 1,4 кг для группы дапаглифлозина 10 мг/сут по сравнению с группой плацебо +1,8 кг; суточные дозы инсулина в группах пациентов с дапаглифлозином оставались стабильными, в том время как в группе плацебо к окончанию исследования отмечалось увеличение суточных доз инсулина на 18,3 ЕД [7]. По результатам работы J. Rosenstock et al. при добавлении эмпаглифлозина в дозе 10 и 25 мг к базальному инсулину у пациентов с СД2 также наблюдалось снижение уровня HbA1c, массы тела, суточных доз инсулина к окончанию исследования по сравнению с группой плацебо [8].

Данные метаанализа РКИ, проведенного Y. Tang et al., демонстрируют, что при добавлении препаратов группы иНГЛТ-2 к проводимой инсулинотерапии у пациентов с СД2 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%: -13,6; -4,22 ЕД/сут) по сравнению с плацебо [10]. Результаты другого метаанализа 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 [11].

Лучшее достижение показателей гликемического контроля, в т. ч. без увеличения частоты гипогликемий, снижение веса и суточных доз инсулина у пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии, в комбинации с ингибиторами НГЛТ-2 можно объяснить исходя из патогенетического механизма действия данного 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 [12, 13]. 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 [14, 15]. Согласно мнению ряда авторов, данная терапия способствует увеличению высвобождения глюкагона с сопутствующей стимуляцией липолиза и окисления липидов, наблюдаемому уже к 4-й нед. лечения [16, 17]. Согласно результатам ряда клинических исследований к факторам, способствующим большему снижению массы тела у лиц с СД2 при приеме препаратов иНГЛТ-2, относятся более высокое исходное значение ИМТ [18, 19], более высокий исходный уровень HbA1c [20], большая продолжительность заболевания [21], также обсуждается возможное отсутствие влияния на массу тела при сниженном исходном уровне почечной фильтрации. Таким образом, более выраженную динамику массы тела по результатам нашей работы в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин, по сравнению с ранее представленными результатами клинических исследований можно объяснить наличием у пациентов МО (ИМТ 39 кг/м²), большим стажем СД2, 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 СД2 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-недельный период наблюдения, что способствует снижению прогрессирования хронической болезни почек. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с ранее опубликованными работами. Так, по данным других авторов, регресс альбуминурии на фоне терапии иНГЛТ-2 может достигать 30–40% [22, 23]. Столь многообещающие нефропротективные эффекты класса иНГЛТ-2, заключающиеся в профилактике и снижении прогрессирования почечного повреждения, подтверждаются и результатами крупномасштабных РКИ по оценке почечных исходов [24]. По результатам метаанализа 15 РКИ (n = 17 540), выполненного А. Piperidou et al., у пациентов с СД2, 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 [25]. Результаты дру-

гого метаанализа 26 РКИ ($n = 14\,929$) также подтверждают снижение альбуминурии у пациентов с СД2 на фоне лечения препаратами иНГЛТ-2 – 26,23%, 95% ДИ: -35,9–16,56, $p < 0,001$) [26]. Основным механизмом нефропротекторного действия ингибиторов НГЛТ-2 заключается в снижении внутриклубочковой гипертензии. Прием препарата этого класса способствует стимуляции натрийуреза (на фоне ингибирования НГЛТ-2), 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 [27].

Одной из нерешенных проблем в повседневной клинической практике является отсутствие достижения приемлемых постпрандиальных показателей гликемии у пациентов с СД2 и МО, несмотря на постоянное увеличение суточных доз инсулина. Причиной этого является не только выраженная инсулинорезистентность (потребность в инсулине более 2 ЕД/кг массы тела), но и изменение профиля действия инсулина у данной категории пациентов вследствие замедления абсорбции препарата из подкожного депо. Известно, что основными факторами, которые могут влиять на абсорбцию инсулина после подкожного введения, являются: физико-химические свойства препарата; доза, концентрация и объем, введенный подкожно, место и глубина инъекции, температура в месте введения, локальное влияние на участок введения, а также подкожный кровоток жировой ткани [28]. Увеличение дозы инсулина обычно приводит к увеличению площади под фармакологической кривой и продолжительности действия аналогов инсулина пролонгированного и ультракороткого действия [29–32]. Место инъекции аналогов 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 [29, 33]. Большой объем подкожного жира может приводить к замедлению абсорбции инсулина и изменению профиля его действия [34]. Пациентам с СД2 и ожирением может потребоваться разделение суммарной дозы инсулина на две инъекции с целью ускорения действия препарата.

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 [35, 36]. При этом порогового значения для разделения доз нет, обсуждается выполнение данных рекомендаций по технике введения препарата в ситуации, если единовременная доза составляет 40–50 ЕД [37]. Тем не менее данные рекомендации носят статус экспертного мнения, основанного лишь на клиническом опыте.

Результаты нашей работы показали, что в группе пациентов с МО разделение дозы инсулина ультракороткого действия на две инъекции способно улучшить уровень постпрандиальной глюкозы крови и способствует более выраженной динамике снижения уровня HbA1c за 12 нед. наблюдения по сравнению с группой пациентов, выполняющих инъекцию инсулина в один участок. Наши результаты не противоречат другому клиническому исследованию [37]. Работа M. Saryusz-Wolska et al. продолжительностью 12 мес. представляла собой проспективное рандомизированное клиническое исследование. Авторы оценивали влияние на долгосрочный гликемический контроль у пациентов с СД2 разделения больших доз инсулина (≥ 60 ЕД) на две равные части и введение препарата в два симметричных участка подкожно-жировой клетчатки. В исследование был включен 31 пациент с продолжительностью заболевания 11 ± 4 года, ИМТ $34,3 \pm 5,2$ кг/м²; все включенные в исследование пациенты имели уровень HbA1c $> 8\%$. По результатам работы за весь период наблюдения отмечалось снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным значением в группе пациентов, выполняющих введение инсулина в две инъекции (исходно $10,3 \pm 1,8\%$; через 3, 6, 12 мес. $9,1 \pm 1,3\%$; $8,6 \pm 1,4\%$, $8,8 \pm 1,4\%$ соответственно, $p < 0,05$), в то время как в группе пациентов, продолжающих вводить необходимую дозу инсулина в одну инъекцию, статистически значимой динамики уровня HbA1c за период наблюдения не отмечено (исходно $10,0 \pm 1,6\%$; через 3, 6, 12 мес. – $9,7 \pm 1,5\%$; $9,9 \pm 1,8\%$; $10,4 \pm 1,7\%$ соответственно). Авторы указывают на отсутствие серьезных гипогликемических состояний в двух исследуемых группах [37].

Тем не менее с учетом малого количества работ по данной проблеме, а также небольшого объема выборки пациентов в данных исследованиях разрешение этой проблемы требует проведения дальнейших исследований по оценке эффективности данных вариантов техники инъекции инсулина в группах пациентов с ожирением.

Выводы

У пациентов с МО и СД2 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, т. к. обладает сопоставимой эффективностью и меньшим риском гипогликемий, а также сопровождается снижением массы тела и нефропротективным эффектом (снижение суточной альбуминурии).

Кроме того, у пациентов с СД2 и МО, нуждающихся в введении относительно больших доз прандиального инсулина (> 16 – 20 ЕД), разделение дозы препарата на две инъекции обеспечивает лучший постпрандиальный гликемический контроль.



Поступила / Received 13.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

- Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B. et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 2011;174(1):22–34. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr048>.
- Weng W, Tian Y, Kimball E.S., Kong S.X., Bouchard J., Hobbs T.M. 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;5(1):e000382. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000382>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). *Сахарный диабет*. 2015;18(1):5–23. <https://doi.org/10.14341/DM201515-23>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Mayorov A.Y. et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):5–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM201515-23>.
- Riddle M.C., Barkis G., Blonde L., Boulton J.M., DiMenlio L.A., Gonder-Frederick L. et al. The Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1):226–232. <https://doi.org/10.2337/dc21-in01>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A. et al. Russian National Clinical Recommendations for Morbid Obesity Treatment in Adults. 3rd Revision (Morbid Obesity Treatment in Adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
- Suzuki K., Mitsuma Y., Sato T., Anraku T., Hatta M. 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;8(11):805814. <https://doi.org/10.14740/jocmr2741w>.
- Wilding J.P., Woo Y., Rohwedder K., Sugg J., Parikh S. Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):124–136. <https://doi.org/10.1111/dom.12187>.
- Rosenstock J., Jelaska A., Zeller C., Kim G., Broedl U.C., Woerle H.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 Obes Metab*. 2015;17(10):936–948. <https://doi.org/10.1111/dom.12503>.
- Sertbas M., Sertbas Y., Okuroglu N., Akyildiz A.B., Sancak S., Ozdemir A. Efficacy and safety of dapagliflozin on diabetic patients receiving high-doses of insulin. *Pak J Med Sci*. 2019;35(2):399–403. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.21>.
- Yang Y., Chen S., Pan H., Zou Y., Wang B., Wang G. 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;96(21):e6944. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006944>.
- Cho Y.K., Kim Y.J., Kang Y.M., Lee S.E., Park J.Y., Lee W.J. et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):882–892. <https://doi.org/10.1111/jdi.12787>.
- Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. An effective insulin therapy in combination with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Clin Med Res*. 2019;11(1):76–79. <https://doi.org/10.14740/jocmr3676>.
- Thomas M.C., Cherney D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098–2107. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>.
- Lee P.C., Ganguly S., Goh S.Y. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev*. 2018;19(12):1630–1641. <https://doi.org/10.1111/obr.12755>.
- Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes*. 2013;62(10):3324–3328. <https://doi.org/10.2337/db13-0604>.
- Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S., Astiarraga B., Heise T., Bizzotto R. 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;65(5):1190–1195. <https://doi.org/10.2337/db15-1356>.
- Kashiwagi A., Maegawa H. 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;8(4):416–427. <https://doi.org/10.1111/jdi.12644>.
- Sakai S., Kaku K., Seino Y., Inagaki N., Haneda M., Sasaki T. 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;38(4):843–862.e9. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.017>.
- Shatskov A., Rezvani G., Mansfield T. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: outcome by body mass index. In: American Diabetic Association 76th Scientific Sessions 2016. New Orleans, Louisiana, USA, 10–14 June 2016. Available at: <https://ada.scientificposters.com/apprizer.cfm?bKCOsb7hrplc2bVJSbe2aUU33p2%2BQ%-2FAWOznDBQz496Yir3QEmFsQzSStu2DQk2MncZ%2F5FtoTdxQ%3D>.
- Iemitsu K., Iizuka T., Takihata M., Takai M., Nakajima S., Minami N. et al. Factors Influencing Changes in Hemoglobin A1c and Body Weight During Treatment of Type 2 Diabetes With Ipragliflozin: Interim Analysis of the ASSIGN-K Study. *J Clin Med Res*. 2016;8(5):373–378. <https://doi.org/10.14740/jocmr2492w>.
- Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(6):510–516. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01216.x>.
- Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H., Husain M., Cherney D.Z. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>.
- Thomas M.C. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014;5(3):53–61. <https://doi.org/10.1177/2042018814544153>.
- Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(5):16–23. Режим доступа: https://umed.ru/articles/rol_ingibitorov_natrijglyukoznogo_kotransportera_2_v_zamedlenii_progressirovaniya_pochechnoy_nedosta.html.
- Martynov S.A., Shamkhalova M.Sh. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing of Renal Impairment Progression in Patients with Type 2 Diabetes. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(5):16–23. (In Russ.) Available at: https://umed.ru/articles/rol_ingibitorov_natrijglyukoznogo_kotransportera_2_v_zamedlenii_progressirovaniya_pochechnoy_nedosta.html.
- Piperidou A., Sarafidis P., Boutou A., Thomopoulos C., Loutradis C., Alexandrou M.E. 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;37(7):1334–1343. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002050>.
- Luo Y., Lu K., Liu G., Wang J., Laurent I., Zhou X. 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;38(12):1089–1108. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0707-4>.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494–510. <https://doi.org/10.14341/DM8216>.
- Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):494–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8216>.
- Gagnon-Auger M., du Souich P., Baillargeon J.P., Martin E., Brassard P., Ménard J. 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;33(12):2502–2507. <https://doi.org/10.2337/dc10-1126>.
- Morello C.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med*. 2011;4:827–835. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S26889>.
- Plank J., Bodenlenz M., Sinner F., Magnes C., Görzer E., Regittinig W. 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;28(5):1107–1112. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1107>.
- Becker R.H., Frick A.D. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):7–20. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847010-00002>.

32. Lindholm A., Jacobsen L.V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(9):641–659. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140090-00002>.
33. Gin H., Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab.* 2005;31(1):7–13. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70160-x](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70160-x).
34. Barnett A.H. How well do rapid-acting insulins work in obese individuals? *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(4):388–395. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00525.x>.
35. Frid A.H., Kreugel G., Grassi G., Halimi S., Hicks D., Hirsch L.J. et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1231–1255. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.010>.
36. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., Мисникова И.В., Черникова Н.А. *Техника инъекции и инфузии при лечении сахарного диабета.* М.; 2018. 61 с. Режим доступа: <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/mr102.pdf>.
37. Saryusz-Wolska M., Szymańska-Garbacz E., Pawłowski M., Loba J., Czupryniak L. Splitting high dose of insulin and injecting it in two sites improves blood glucose control. *Diabetologia.* 2011;54(1 Suppl):52. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2276-4>.

Информация об авторах:

Малолеткина Екатерина Станиславовна, аспирант кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения №2 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 19991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9881-5459>; MaloletkinaE@mail.ru

Гурова Олеся Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; gurova79@inbox.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>; irina_glinkina@rambler.ru

Амосова Мария Вадимовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>; mariaamosova@mail.ru

Шыман Жанмедет Жанкелдиулы, аспирант кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5407-0838>; zhanmedet@gmail.com

Хайкина Ирина Анатольевна, ассистент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3508-7559>; iakhaykina@gmail.com

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; marina_kalash@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; walfad@mail.ru

Information about authors:

Ekaterina S. Maloletkina, Postgraduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; Endocrinologist of the Endocrinological Therapeutic Department No. 2, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9881-5459>; MaloletkinaE@mail.ru

Olesya Y. Gurova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; gurova79@inbox.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>; irina_glinkina@rambler.ru

Maria V. Amosova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>; mariaamosova@mail.ru

Zhanmedet Zh. Shyman, Postgraduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5407-0838>; zhanmedet@gmail.com

Irina A. Khaykina, Assistant of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3508-7559>; iakhaykina@gmail.com

Marina F. Kalashnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; marina_kalash@mail.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; walfad@mail.ru