

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ АППЕТИТ, У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА ВЫШЕ 35



© Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю.

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Роль гормонов пищевого поведения в регуляции аппетита хорошо изучена, но их связь с различными типами пищевого поведения не установлена.

ЦЕЛЬ. Изучение частоты различных типов пищевого поведения, чувства голода/насыщения по визуальной аналоговой шкале и уровня лептина и гормонов ЖКТ (грелина и глюкагоноподобного пептида-1), участвующих в регуляции аппетита, жирового и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование включало 35 человек с ожирением ($ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$) и сахарным диабетом 2 типа (СД2), медиана индекса массы тела (ИМТ) $40,1 [36,5; 49,6] \text{ кг/м}^2$, возраста 58 [52,5; 64] года, на стабильной терапии. Всем пациентам определяли инсулин, индекс НОМА-IR и НОМА- β , лептин, грелин, глюкагоноподобный пептид-1, С-пептид, уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и липидов. Всеми пациентами были заполнены опросники, характеризующие пищевое поведение и выраженность чувства голода/насыщения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с СД2 и ожирением выявлена высокая частота комбинации различных типов пищевого поведения (54,3%), в изолированном виде чаще всего встречался ограничительный тип пищевого поведения (40%). Выявлена тенденция к различиям в уровне гормонов, регулирующих аппетит, которая не достигла достоверных различий, у пациентов с различными типами пищевого поведения. Отмечена большая частота адекватного снижения уровня грелина после еды у пациентов с ограничительным типом пищевого поведения. Взаимосвязь уровня гормонов, регулирующих аппетит, с чувством голода и насыщения была довольно слабой, что может быть проявлением резистентности к ним у пациентов с выраженным ожирением и сахарным диабетом 2 типа. В то же время существенной оказалась связь уровня грелина с параметрами, характеризующими функциональное состояние β -клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выраженность резистентности к лептину и грелину коррелирует между собой у пациентов с СД2 и ожирением; выраженность резистентности к грелину связана с функциональным состоянием бета-клеток; постпищевой уровень грелина может иметь разнонаправленные изменения у пациентов с СД2 и ожирением, и адекватное его снижение более характерно для больных с ограничительным типом пищевого поведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, сахарный диабет 2 типа, пищевое поведение, грелин, лептин, глюкагоноподобный пептид-1.

CHARACTERISTICS OF EATING BEHAVIOR AND THE LEVEL OF HORMONES REGULATING THE APPETITE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND BODY MASS INDEX MORE THAN 35

© Tikhonenko E.V., Tsoy U.A., Vasilieva E.Yu., Babenko A.Yu.

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND. The role of the hormones in eating behavior in the regulation of appetite has been well studied, but their relationship with various types of eating behavior has not been established.

AIMS. To study the frequency of different types of eating behavior, hunger/satiety feeling estimated by the visual analog scale and levels of leptin and gastrointestinal tract hormones that are involved in appetite regulation, fat and carbohydrate metabolism (ghrelin and glucagon-like peptide 1) in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity.

MATERIALS AND METHODS. The study included 35 people with obesity ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) and diabetes mellitus type 2 (T2DM) who received the stable sugar-lowering therapy, the median body mass index (BMI) was $40,1 [36,5; 49,6] \text{ kg/m}^2$, the median age was 58 [52,5; 64] years. Blood tests for insulin, leptin, ghrelin, glucagon-like peptide-1, C-peptide, glucose, glycated hemoglobin and lipids profile were done in all cases, also HOMA-IR and HOMA- β were calculated. All patients completed questionnaires determining eating behavior type and hunger/satiety feeling severity.

RESULTS. In patients with T2DM and obesity a high frequency of combination of different types of eating behavior were found, it was 54,3%. Among the isolated types, restrictive eating behavior was more common – in 40%. In patients with



different types of eating behavior the tendency to difference in the level of hormones regulating appetite was found, but it was not significant. High frequency of an appropriate reduction of postprandial ghrelin level was found in patients with restrictive type of eating behavior. Correlation between the level of hormones regulating appetite and hunger/satiety feeling was weak, it might reflect the resistance to these hormones in patients with severe obesity and T2DM. At the same time the relationship between the ghrelin level and the β -cells functional state parameters was significant.

CONCLUSIONS. The severity of leptin and ghrelin resistance correlated with each other in T2DM and obesity patients; the severity of ghrelin resistance was associated with the beta cells functional state; according to our data postprandial ghrelin level may have opposite changes in patients with T2DM and obesity and its adequate reduction is more common for patients with restrictive type of eating behavior.

KEYWORDS: obesity, type 2 diabetes mellitus, eating behaviors, leptin, ghrelin, glucagon-like peptide-1.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время одной из ведущих причин эпидемии ожирения считается дисрегуляция в системе пищевого поведения (ПП).

Согласно Голландскому опроснику пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) можно выделить 3 типа нарушения ПП, характеризующихся следующими особенностями:

- экстернальное – реакция больного не на внутренние, гомеостатические стимулы к приему пищи, а на внешние стимулы;
- эмоциогенное – стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт;
- ограничительное – преднамеренные усилия, направленные на достижение или поддержание желаемого веса путем самоограничения питания.

Пищевое поведение находится под контролем сложной системы, которая включает центральные и гуморальные звенья регуляции [1]. В обеспечении центральных механизмов ключевую роль играют кора и зоны вознаграждения в лимбической системе («гедоническая» регуляция), в которых анализируются стимулы, поступающие из окружающей среды, как пищевые (внешний вид, вкус, запах пищи), так и непищевые (эмоциональный дискомфорт, стресс) [2], и гипоталамус, стимуляция вентромедиальных ядер которого сопровождается снижением аппетита, а стимуляция латеральных ядер – усилением [3]. Ведущую роль в обеспечении гуморальной (гомеостатической, периферической) регуляции играют гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и жировой ткани (ЖТ) [4]. Известно более 20 гормонов, в различной степени вовлеченных в регуляцию ПП и обладающих орексигенными или анорексигенными эффектами [4, 5]. Среди гормонов, обладающих орексигенным действием, ведущую роль играет грелин, а наиболее значимыми анорексигенными гормонами являются гормон ЖКТ глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и гормон ЖТ лептин. Не вызывает сомнений важная роль нарушения эффектов этих гормонов в дисрегуляции системы ПП и развитии гиперфагии, характерной для пациентов с ожирением [4]. К настоящему времени получены данные, подтверждающие роль этих гормонов во взаимодействии между гомеостатическим и гедоническим путями регуляции аппетита. Показано, что лептин влияет на ощущение вкуса и лимбическую систему награды [7], а грелин стимулирует мезолимбический дофаминергический путь и увеличивает потребление сладких продуктов [7, 8].

Грелин – нейроэндокринный гормон ЖКТ (преимущественно дна желудка) [7, 8], который стимулирует се-

крецию гормона роста [7], голодную моторику желудка, аппетит и обеспечивает положительный энергетический баланс, что сопровождается прибавкой веса [8]. Грелин, действуя как антагонист лептина, регулирует синтез и секрецию нейропептидов гипоталамуса, обеспечивающих регуляцию центров голода и насыщения (нейропептид Y (NPY) и агутин-связанный пептид (AgRP)), стимулируя чувство голода [7]. У здоровых людей без ожирения уровень грелина максимально повышается натощак (примерно в два раза), может сохраняться повышенным в первые 20 мин после начала еды и снижается в постпищевой период на 35–55%, достигая максимума снижения примерно через час после начала еды и сохраняя это максимальное снижение в течение 150–250 минут [8]. Уменьшение уровня грелина после еды зависит от ее калорийности и состава: его уменьшение более значительно после жирной еды по сравнению с углевод- или белоксодержащей. Содержание пищевых волокон также влияет на постпищевую динамику уровня грелина [9]. Этот факт требует стандартизации питания при изучении уровня грелина в различных клинических ситуациях. Кроме того, на продукцию грелина влияют температура окружающей среды и продолжительность сна. Уровень грелина натощак существенно снижен у большинства пациентов с ожирением и отрицательно коррелирует с ИМТ, количеством жира в организме (% жировой массы) и уровнями инсулина и лептина натощак [8, 10]. Между тем, в различных работах имеются противоречивые данные о динамике постпищевой уровня грелина у людей с ожирением. Adamska E. и соавт. [5] отметили более выраженное уменьшение уровня грелина после еды у тучных людей. Однако в большинстве исследований отмечено недостаточное снижение грелина плазмы после еды или его отсутствие у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) [10, 11], что может способствовать увеличенному потреблению пищи из-за отсутствия своевременного появления чувства насыщения и формированию патологического ПП. Нельзя исключить, что у пациентов с различными типами нарушения ПП изменения уровня грелина после еды могут носить различный характер. СД2 – заболевание, также связанное с повышенным аппетитом. В патогенезе диабетической гиперфагии обсуждается роль гиперинсулинемии, дефицита ГПП-1 и изменения уровня грелина и лептина [12]. В экспериментальных моделях СД отмечено повышение уровня грелина и снижение лептина [7], однако при обследовании пациентов с СД без значимого ожирения уровень грелина не отличался существенно от здорового контроля [8], а у пациентов с ИР и ожирением был снижен [10]. Изучение изменения уровня грелина

при СД существенно осложняется тем, что уровень грелина взаимосвязан с уровнем глюкозы и инсулина [8, 10], а значит, на его уровень может влиять степень компенсации СД, характер терапии, выраженность ИР и/или дефицита инсулина.

ГПП-1 – инкретин, вырабатываемый в основном L-клетками ЖКТ и в меньшей степени – нейронами ЦНС. Под влиянием ГПП-1 понижается аппетит, замедляется эвакуация пищи из желудка, ингибируется выработка соляной кислоты и глюкагона, что ускоряет наступление чувства насыщения, повышается продукция инсулина глюкозозависимым путем [6, 13]. Рецепторы к ГПП-1 экспрессируются в ЦНС, гипоталамусе, в периферических нервных волокнах, в органах ЖКТ (поджелудочная железа) [13]. ГПП-1 ингибирует продукцию орексигенных гипоталамических нейропептидов NPY и AgRP и увеличивает экспрессию гена проопиомеланокортина (ПОМК) и его секрецию [13], ускоряя наступление чувства сытости. Вклад ГПП-1 в регуляцию ПП сложен, и его эффекты на аппетит осуществляются тремя путями: ГПП-1 из ЖКТ действует эндокринно и через афферентные волокна блуждающего нерва. ГПП-1, продуцируемый в ЦНС, оказывает действие нерецепторным путем, проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействуя на ядра *tractus solitarius*, область *postrema* и моторное ядро вагуса [6, 13]. У здоровых людей уровень ГПП-1 очень низкий натощак и быстро повышается после углевод- и жиросодержащей пищи [4]. У пациентов как с ожирением, так и с СД2 уровень ГПП-1, как правило, снижен [6, 13], а у пациентов с высокими степенями ожирения резко снижен не только базальный уровень ГПП-1, но и практически отсутствует его постпрандиальный прирост [4]. У большинства пациентов с СД2 снижена не только продукция ГПП-1, но и чувствительность к его физиологическим уровням [14].

Лептин – гормон, который вырабатывается преимущественно в жировой ткани и в небольших количествах в слизистой дна желудка, скелетных мышцах, эпителии молочных желез [4]. Лептин обеспечивает афферентную сигнализацию в центральную нервную систему (ЦНС) о количестве ЖТ, подавляет активность нейропептид-Y-содержащих нейронов (центр голода) и стимулирует ПОМК-содержащие нейроны (центр насыщения). Специфическая транспортная система лептина позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая эффекты в ЦНС [6]. Повышение уровня лептина не только обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды, увеличивает термogenesis и скорость обменных процессов, но и тормозит глюконеогенез в печени, снижает утилизацию глюкозы тканями, вызывая инсулинорезистентность скелетных мышц и ЖТ. Таким образом, он участвует в регуляции не только адипостата, но и углеводного обмена. Лептин увеличивает экспрессию рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе, повышая чувствительность к нему и его продукцию в ЦНС [6]. У лиц с ожирением, как правило, уровень лептина в крови высок, что объясняется резистентностью к этому гормону [4]. Динамика уровня лептина при ожирении носит зависимый от пола характер, и уровень плазменного лептина повышается у тучных женщин гораздо больше, чем у мужчин [4].

Итак, оценка гормонов, регулирующих аппетит, осложнена, во-первых, тем, что на их уровень влияет целый ряд факторов (длительность сна, температура окружающей среды, стресс, пол и уровень половых гормонов, на постпищевой уровень – количество и характер еды). Во-вторых, у пациентов с ожирением может формироваться резистентность к ним. В литературе представлены данные о развитии резистентности как к ГПП-1 [13] и лептину [4], так и к грелину [10], коррелирующие с ИМТ. Поэтому при изучении их вклада в ПП требуется оценка не только тощакового уровня этих гормонов, прежде всего грелина, но и изменения их уровня в ответ на поступление пищи.

При ожирении развиваются выраженные изменения как в гормональной, так и в психоэмоциональной сфере, которые оказывают выраженное влияние на формирование патологического ПП [1]. Нарушение ПП может происходить под воздействием различных факторов (генетические нарушения, патология ЦНС, психологические особенности личности больного, социальные факторы, стресс), включая и дисбаланс гормонов, регулирующих аппетит. Высока вероятность того, что уровни этих гормонов у пациентов с ожирением могут различаться при разных типах нарушения ПП.

При экстермальном типе пищевого поведения (ЭТПП) различные внешние стимулы (реклама еды, вид накрытого стола) могут становиться ведущими для начала приема пищи вследствие нарушения чувствительности к гормонам аппетита [1]. При эмоциогенном типе нарушения ПП стимулом приема пищи является стресс, и, вероятно, при нем немалую роль играют гормоны стресса. Глюкокортикоиды (ГК) регулируют активность лептина, повышая его продукцию, но при этом снижая чувствительность к нему и уменьшая его эффекты [4].

Инсулин также является аппетитрегулирующим гормоном, проявляя свою активность в гипоталамусе в вентральной тегментальной зоне, где уменьшает медиатируемое через допаминергические нейроны потребление пищи и удовольствие от еды [4, 14]. ГК остро повышают продукцию инсулина, но при хроническом избытке ГК развивается ИР [15]. ГК способствуют уменьшению способности инсулина и лептина тормозить нейроны NPY/AGRP и подавлять аппетит [15]. Продукция грелина увеличивается в ответ на стресс [15], и при хроническом стрессе значительно увеличены грелин-медиатируемая активность NPY/AGRP, чувство голода и потребление пищи [15]. Прием пищи, особенно сладкой, уменьшает активность оси АКГГ-надпочечники, купируя ГК-медиатируемые проявления стресса и закрепляя эмоциогенный тип нарушения ПП.

Немногочисленные попытки оценить связь гормонов, регулирующих аппетит, с типами пищевого поведения предпринимались и ранее [16], однако четких представлений о том, как меняется их уровень при различных нарушениях ПП нет. Мы также не встретили в доступной литературе исследований, изучавших связь постпищевой уровень грелина с типом нарушения ПП у пациентов с СД2 и ожирением. Малоизученным остается влияние на тип нарушения ПП характера терапии СД2 (терапия, повышающая уровень инсулина, или терапия, повышающая чувствительность к инсулину), особенностей течения СД (выраженность ИР и сохранности резервной функции β -клеток).

ЦЕЛЬ

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение связи типа нарушения ПП с уровнем гормонов, регулирующих аппетит, и особенностями течения заболевания и лечения у пациентов с СД2 типа и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования – открытое, одномоментное, поперечное

При включении в исследование проводились:

- 1) исключение вторичных причин ожирения;
- 2) оценка соответствия пациентов критериям включения, подписание информированного согласия;
- 3) оценка питания по Опроснику для оценки характера питания (European Food Propensity Questionnaire), давались рекомендации по его коррекции для стандартизации питания включенных пациентов (умеренно гипокалорийное питание 25 ккал/кг (углеводы 45–55%, белки 15–20%, жиры 20–35%, клетчатка 35 г/сут));
- 4) через 3–4 дня после полноценного ночного сна (не менее 7 ч) при стандартной температуре помещения ($+22^\circ\text{C}$) – оценка запланированных показателей.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ (протокол №63 от 14.04.2014 г.).

Обследование включенных в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания), физического осмотра с измерением антропометрических (возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет ИМТ) и клинических (АД, ЧСС, ЧД) параметров, оценки уровней С-пептида, инсулина, грелина, ГПП-1 и лептина натощак и грелина и С-пептида после стандартного завтрака, с расчетом показателей, отражающих выраженность ИР и состояние резервной функции бета-клеток, заполнения опросников. Для оценки ИР использовались индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) = $10 \times \text{Г0} / 22,5$ (норма $< 2,77$) и дополнительный маркер ИР, предложенный АТР III: отношение ТГ/ХС ЛПВП (норма $< 1,32$). Для оценки активности β -клеток использовались индекс НОМА- β = $20 \times 10 / (\text{Г0} - 3,5)$ – норма $< 180\%$ и степень прироста уровня С-пептида после стандартного углеводистого завтрака (норма $> 50\%$, или $> 9,9 \text{ нг/мл}$).

В исследовании были использованы опросники для оценки характера питания (European Food Propensity Questionnaire), Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), визуальная аналоговая шкала для регистрации ощущений аппетита VAS – Fasting state. Оценка уровня гормонов выполнялась иммуноферментным методом: грелина – на тест-системе RayBioTech (США), инсулина, ГПП-1 и лептина – на анализаторе ARCHITECT I 1000SR компании Abbott (США), С-пептида – на анализаторе Elycsys 2010 (табл. 1). Для пробы со стандартным завтраком готовился питательный раствор с использованием 190 мл чистой воды и 80 г смеси для энтерального питания Clinutren Optimum, определялись исходный уровень грелина и С-пептида и их уровень через 2 ч после употребления смеси.

Таблица 1. Референсные значения лабораторных показателей

Показатель	Единицы измерения	Референсные интервалы
Гликированный гемоглобин	%	$< 6\%$
Инсулин	пмоль/л	17,8–173,0
С-пептид	нг/мл	0,78–1,89
Грелин	пг/мл	8,502–16,6
ГПП-1	нг/мл	0,2–10
Лептин	нг/мл	Женщины 1,1–27,6 нг/мл, мужчины 0,5–13,8 нг/мл
Глюкоза	ммоль/л	3,3–6,1
Общий холестерин	ммоль/л	3,5–4,5
Холестерин ЛПНП	ммоль/л	менее 1,8
Триглицериды	ммоль/л	менее 1,7
Холестерин ЛПВП	ммоль/л	> 1 для мужчин, $> 1,2$ для женщин

Примечания: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

Референсные интервалы для основных исследуемых показателей представлены в таблице 1.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 и программы Statistica v.7.0. Описательные характеристики представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 процентилей). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых переменных. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся по Спирмену. Сравнение между различными группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с применением апостериорного критерия Стьюдента-Ньюмена-Келса. Для сравнения номинальных переменных использовался хи-квадрат (точный критерий Фишера). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 35 пациентов, страдающих СД2 и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) и соответствующим следующим критериям.

- 1) Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом СД2, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.
- 2) Наличие ожирения с ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ и более.
- 3) Уровень гликированного гемоглобина 7,5–9%.
- 4) Пациенты, получающие следующие комбинации сахароснижающей терапии: 1 – бигуаниды, 2 – бигуаниды+препараты сульфонилмочевины, 3 бигуаниды+инсулин.

- 5) Стабильные дозы сахароснижающих, антигипертензивных, гиполипидемических препаратов в течение 3 мес до включения.

Критерии не включения в исследование.

- 1) Пациенты с некомпенсированным гипотиреозом, эндогенным гиперкортицизмом, вторичным сахарным диабетом.
- 2) Наличие хронической сердечной недостаточности III–IV ФК, неконтролируемая артериальная гипертензия, перенесенные инфаркт или инсульт в течение последних 6 мес.
- 3) Наличие печеночной недостаточности, ХБП 3Б–5 ст.
- 4) Острые инфекционные заболевания.
- 5) Обострение хронических заболеваний.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2. По результатам опросников определялись тип ПП и выраженность чувства голода/насыщения утром натощак.

Основные результаты исследования

У включенных в исследование пациентов (9 мужчин и 26 женщин, возраст 58 [52,5; 64] лет) длительность СД2

Таблица 2. Характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр	Пациенты, n=35
Возраст, годы (Ме [25;75])	58 [52,5; 64]
Длительность сахарного диабета	10 [5,55; 19,9]
Масса тела, кг (Ме [25;75])	112 [107; 137]
ИМТ, кг/м ² (Ме [25;75])	40,1 [36,5; 49,6]
ОТ, см (Ме [25;75])	120 [116; 140]
САД, мм рт.ст. (Ме [25;75])	135 [120; 150]
ДАД, мм рт.ст. (Ме [25;75])	80 [75; 90]
ОХС, ммоль/л (Ме [25;75])	4,6 [3,9; 5,7]
ЛПВП, ммоль/л (Ме [25;75])	1,0 [0,8; 1,3]
ЛПНП, ммоль/л (Ме [25;75])	2,4 [2,0; 3,4]
ТГ, ммоль/л (Ме [25;75])	1,9 [1,5; 3,3]
Грелин натощак, пг/мл (Ме [25;75])	4,7 [0,2; 13,8]
Грелин через 120 мин после пробы, пг/мл (Ме [25;75])	5,9 [0,3; 36,0]
ГПП-1 натощак, нг/мл (Ме [25;75])	0,14 [0,07; 0,18]
Лептин натощак, нг/мл (Ме [25;75])	3328 [1300; 5400]
Глюкоза натощак, ммоль/л (Ме [25;75])	9,5 [7,4; 10,4]
HbA _{1c} , % (Ме [25;75])	8,6 [8,2; 9,0]
С-пептид натощак, нг/мл (Ме [25;75])	2,4 [1,9; 4,5]
С-пептид через 120 мин после пробы, нг/мл (Ме [25;75])	4,4 [3,3; 6,7]
НОМА-IR, (Ме [25;75])	5,9 [3,1; 9,0]
НОМА-β (Ме [25;75])	46,3 [26,8; 83,5]
ТГ/ХС-ЛПВП (Ме [25;75])	2,5 [1,1; 4,6]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; НОМА-β – индекс активности β-клеток

составила 10 [5,55; 19,9] лет, ИМТ 40,1 [36,5; 49,6] кг/м². Индекс НОМА-IR превышал нормальные значения (<2,77), и его медиана составила 5,9 [3,1; 9,0]. Пациентов с признаками абсолютной инсулинопении в обследованной группе не было. Несмотря на большую длительность СД2, индекс НОМА-β составил 46,3 [26,8; 83,5]. По характеру терапии пациенты распределились следующим образом: только сенситайзеры инсулина (метформин) получали 37,2% (n=13) обследованных, комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины – 31,4% (n=11) и комбинацию с инсулином – 31,4% (n=11).

Медиана уровня грелина натощак до лечения была 4,7 [0,2; 13,8] пг/мл, что ниже, чем у здоровых людей (табл. 1). Кроме того, в постпищевом статусе не отмечалось адекватного снижения уровня грелина по сравнению с исходным – 5,9 [0,3; 36,0] пг/мл, и изменение его уровня носило разнонаправленный характер у разных пациентов. Адекватное подавление (>35%) отмечалось у 42,9% (15/35), недостаточное снижение или без изменения – 28,6% (10/35), повышение – у 28,6% (10/35). При этом уровень грелина натощак слабо отрицательно коррелировал с массой тела ($r=-0,3$, $p<0,05$), ОТ ($r=-0,29$, $p<0,05$) и сильно положительно ($r=0,63$, $p<0,01$) – с уровнем лептина. Уровень грелина после стандартного завтрака также сильно положительно коррелировал с уровнем лептина ($r=0,41$, $p<0,01$), умеренно отрицательно – с уровнем С-пептида ($r=-0,35$, $p<0,05$) и был связан с полом ($r=-0,33$, $p<0,01$). У женщин уровень грелина после еды составил 4,02 [1,81; 16,78] пг/мл и был выше, чем его уровень натощак (3,33 [1,96; 4,20]), а у мужчин – 2,53 [2,10; 4,43] пг/мл ($p=0,002$ по сравнению с женщинами) и был ниже, чем натощак 2,81 [1,87; 7,91]. Также именно уровень грелина после еды был значимо взаимосвязан с наступлением чувства насыщения по результатам оценки VAS: между уровнем грелина после еды и количеством баллов при ответе на вопрос «насколько сытым вы себя чувствуете?» отмечалась отрицательная корреляционная связь ($r=-0,35$, $p<0,05$). Мы оценили связи отсутствия адекватного снижения уровня грелина после еды с другими параметрами и установили, что оно имело место у пациентов с более низким уровнем грелина натощак ($r=-0,47$, $p<0,01$): уровень грелина натощак у пациентов с адекватным подавлением грелина был 4,01 [3,47; 17,50] пг/мл, а у пациентов с неадекватным снижением или аномальным повышением – 2,19 [1,01; 3,44] пг/мл ($p=0,01$). Также была отмечена связь между показателями контроля гликемии и снижением грелина после еды: HbA_{1c} ($r=0,26$, $p<0,05$), глюкоза ($r=0,28$, $p<0,05$). Медиана гликемии у пациентов с адекватным снижением грелина составила 7,2 [6,8; 8,8] ммоль/л, а у пациентов с неадекватным ответом – 8,9 [7,65; 10,0] ммоль/л ($p=0,003$), а HbA_{1c} – 7,6 [6,8; 9,1] % и 8,4 [7,95; 10,5] % соответственно ($p=0,06$). Уровень С-пептида после пробы со стандартным завтраком был достоверно выше у пациентов с адекватным подавлением грелина (6,11 [4,79; 12,6] нг/мл), чем у пациентов с неадекватным ответом – 3,1 [2,63; 6,26] нг/мл ($p=0,008$), как и индекс НОМА-β (66,3 [37,4; 89,5] и 29,3 [16,3; 70,9] соответственно, $p=0,04$).

Уровень ГПП-1 1 был ниже референсных значений в целом по группе ($p=0,01$) и был слабо связан с выраженностью чувства голода: имелась слабая отрицатель-

ная корреляция между его уровнем и количеством баллов при ответе на вопрос «Насколько сильно вы хотите есть?» ($r=-0,31$, $p<0,05$).

Уровень лептина был резко повышен у всех обследованных больных ($p=0,002$). Уровень лептина сильно положительно коррелировал с возрастом ($r=0,44$, $p<0,01$), умеренно отрицательно коррелировал с массой тела ($r=-0,38$, $p<0,05$), ИМТ ($r=-0,35$, $p<0,05$) и объемом талии ($r=-0,32$, $p<0,05$). Из изученных гормонов, кроме грелина, уровень лептина положительно коррелировал с уровнем С-пептида ($r=0,37$, $p<0,05$). Между тем взаимосвязь уровня лептина с чувством голода/насыщения, по данным VAS, была довольно слабой: слабая положительная корреляция отмечалась с количеством баллов при ответе на вопрос «Насколько вы голодны?» ($r=0,22$, $p<0,05$) и слабая отрицательная корреляция – с количеством баллов при ответе на вопрос «Насколько вы сыты?» ($r=-0,27$, $p<0,05$).

Уровень С-пептида был значимо связан с чувством голода и насыщения по данным VAS. Прямая корреляционная связь была обнаружена между уровнем С-пептида натошак и количеством баллов при ответе на вопросы «насколько вы голодны?» ($r=0,47$, $p<0,01$) и «сколько вы готовы съесть?» ($r=0,34$, $p<0,05$). Также имела слабая связь уровня С-пептида с массой тела ($r=0,28$, $p<0,05$) и ОТ ($r=0,36$, $p<0,05$) и более сильная с показателями, отражающими ИР: ТГ/ХС-ЛПВП ($r=0,41$, $p<0,01$) и НОМА-IR ($r=0,52$, $p<0,01$).

В обследованной группе преобладали пациенты со смешанным (2 или 3 из изученных) и ограничитель-

ным типом ПП, исключительно эмоционального типа не наблюдалось. Только ограничительный тип нарушения ПП имели 40% ($n=14$), экстернальный – 5,7% ($n=2$) и смешанный – 54,3% ($n=19$) (из них ограничительный + экстернальный – 2 человека, экстернальный + эмоциональный – 2 человека и сочетание 3 типов – 15 пациентов). Следует отметить, что изолированный экстернальный тип ПП (ЭТПП) встречался очень редко (только 2 пациента (мужчины)), и эти пациенты имели адекватный контроль ($HbA_{1c} < 7\%$) на монотерапии метформином, индекс НОМА-IR был у них значимо ниже, чем у пациентов двух других групп при сопоставимой длительности СД (табл. 4). Учитывая маленький объем этой группы и невозможность в связи с этим адекватного статистического анализа, эти пациенты были исключены из дальнейшего описания.

ИМТ у пациентов с ограничительным типом ПП (ОТПП) был значимо выше, чем у пациентов со смешанным типом пищевого поведения (СТПП) ($p=0,04$). Следует также отметить имевшиеся различия в характере терапии между группами: процент больных, получавших монотерапию метформином, был сопоставим, однако в группе с ОТПП половина больных получала комбинацию с инсулином ($p=0,02$ с группой СТПП), а в группе СТПП было достоверно больше больных (42,1%), получавших комбинацию с препаратами СМ ($p=0,02$). При этом по результатам оценки визуальной аналоговой шкалы выраженность чувства голода была, напротив, выше у пациентов с СТПП ($p=0,04$). По уровню грелина натошак достоверной разницы между

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с различными типами пищевого поведения

Параметр/тип ПП	Ограничительный, n=14	Смешанный, n=19	p
Возраст, лет	58 [52,5;61]	56 [51;60,4]	-
Мужчины/женщины	2/12	4/15	-
Стаж СД, лет	17 [7,5;26]	8 [5;14,5]	0,02
HbA_{1c} , %	8,2 [7,15;10,65]	8,2 [7,1;9,4]	-
ИМТ до лечения	47,6 [42,5;55,8]	41,9 [40,1;50,7]	0,04
Индекс НОМА-IR	8,05 [5,13;14,79]	7,6 [4,2;10,3]	-
Индекс НОМА-β	61,6 [55,1;117,1]	39 [26,1;77,3]	0,03
% больных на ПСМ	3/14 (21,4%)	8/19 (42,1%)	0,02
% больных на Мф	4/14 (28,6%)	7/19 (36,8%)	-
% больных на ИТ	7/14 (50%)	4/19 (21,0%)	0,02
VAS: Насколько вы голодны?	10 [5;30]	24 [18;48,2]	0,04
VAS: Насколько вы сыты?	27 [17,5;72,5]	47 [19,2;75]	0,07
VAS: Насколько сильно вы хотите есть?	18 [6;61,5]	20 [15,8;70,5]	-
VAS: Сколько пищи вы могли бы сейчас съесть?	12 [6,5;43,5]	31 [19;67,3]	0,04
Лептин, нг/мл	4500 [2300,7;4920,8]	3200 [2756,8;4065,2]	0,08
Грелин н/т, пг/мл	3,33 [1,98;4,5]	2,87 [2,07;8,99]	-
Грелин п/е, пг/мл	3,34 [1,8;5,3]	4,02 [2,02;12,04]	-
% больных с адекватным снижением грелина п/е	57%	41%	0,04
ГПП-1 н/т, нг/мл	0,12 [0,11;0,15]	0,16 [0,11;0,19]	0,07
С пептид н/т, нг/мл	2,96 [1,7;4,4]	2,3 [1,9;5,7]	-
С пептид п/е, нг/мл	4,8 [3,8;6,9]	4,0 [3,1;11,8]	-

Примечания: ПП – пищевое поведение, ИМТ – индекс массы тела, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, Мф – метформин, ИТ – инсулинотерапия, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, н/т – натошак, п/е – после еды.

группами с разными типами ПП не выявлено ($p=0,65$), имела тенденция к более высокому уровню лептина и более низкому уровню ГПП-1 в группе с ОТПП. Постпищевой уровень грелина значимо не различался у пациентов с разными типами ПП (табл. 3), но процент пациентов с адекватным снижением уровня грелина после еды был достоверно выше в группе с ОТПП ($p=0,04$). Уровень С-пептида натощак и после пищевой нагрузки не отличался существенно у пациентов с разными типами ПП, однако индекс НОМА- β оказался значимо выше у пациентов с ОТПП ($p=0,03$), несмотря на значительно больший стаж СД ($p=0,02$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль гормонов аппетита – грелина, лептина и ГПП-1 в формировании чувства голода и насыщения не вызывает сомнений и хорошо изучена. В то же время связь гормональных изменений при выраженном ожирении и СД2 с характером нарушения ПП находится на стадии изучения, и количество работ по данной теме немногочисленно. Большинство тучных людей находятся в состоянии хронического стресса и имеют эмоционально-аффективные расстройства, вносящие существенный вклад в формирование нарушений ПП [3, 15]. Между тем в исследованиях, изучивших распространенность различных вариантов нарушения ПП при СД2, отмечалась более низкая частота эмоциогенного типа нарушения ПП, в частности «пищевого пьянства», в этой группе по сравнению как с пациентами с СД1 типа [17], так и с ожирением без СД [11]. И напротив, ОТПП более характерен для пациентов с СД2 и ожирением, чем для пациентов с ожирением без СД [11]. Наше исследование, изучившее характер нарушения ПП у пациентов с выраженным ожирением в сочетании с СД2, выявило сходные тенденции: изолированный вариант эмоциогенного типа нарушения ПП не встречался, а самым частым был ОТПП. Более половины пациентов имели СТПП. В исследовании Л.А. Звенигородской и соавт. [18], изучивших частоту различных типов ПП у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом различного возраста, самым частым был ЭТПП (44% пациентов), самым редким оказался эмоциогенный тип ПП (20% обследованных), а ОТПП был у 36%. В обследованной нами группе более половины пациентов имели сочетание различных типов ПП, а в изолированном виде чаще всего встречался ОТПП, который был выявлен у 40% больных. Это может свидетельствовать о более сложном патогенезе нарушения ПП у пациентов с СД2, а также отражать различия в выборке и методологическом подходе. Так как в цитируемом исследовании смешанный тип ПП не упоминался, вероятно, авторы определяли тип ПП по доминирующему варианту. В этом исследовании также были проанализированы два из трех изученных нами гормонов, регулирующих ПП – лептин и грелин, но полученные результаты отличаются от полученных в нашем исследовании. Авторы этой работы отметили, что уровень грелина был значимо выше нормы у всех пациентов, и наиболее высокий уровень отмечался у пациентов с ОТПП. Между тем, в многочисленных исследованиях отмечается, что для пациентов с ожирением характерно развитие грелинорезистентности, и уровень грелина натощак у них обычно бывает низким [10], как это было и у паци-

ентов обследованной нами группы. Так же как и другие авторы, мы отметили отрицательную корреляцию уровня грелина натощак с ИМТ и параметрами, косвенно характеризующими висцеральное ожирение (ОТ, индекс НОМА-IR). При этом у обследованных нами пациентов значимых различий в уровне грелина натощак при разных типах ПП не было. Противоречия в полученных данных могут быть связаны с различиями обследованных групп. В исследование Л.А. Звенигородской и соавт. [18] преимущественно включались пациенты с избыточной массой тела и легкими степенями ожирения. В наше исследование были включены пациенты с более высокими степенями ожирения. Как было отмечено ранее, резистентность к грелину коррелирует с ИМТ, и более высокий уровень грелина в исследовании Л.А. Звенигородской может этим объясняться. Кроме того, на уровень грелина натощак могут оказывать влияние другие факторы. Так, снижение продолжительности сна на 2–3 ч меньше нормы (7 ч) в течение 2 сут. способно повысить выработку грелина более чем на 15%, а систематический дефицит сна повышает уровень грелина на 35% [19]. Мы акцентировали внимание пациентов на важности нормальной продолжительности сна перед обследованием, что позволило нивелировать воздействие данного фактора. Значение может иметь и температура окружающей среды – охлаждение приводит к повышению уровня грелина. У женщин репродуктивного возраста уровень грелина существенно различается в разные фазы менструального цикла, так как высокий уровень эстрадиола подавляет выработку грелина [20]. В нашем исследовании воздействие этих факторов также было учтено: пациенты проходили обследование при стабильной температуре воздуха, и среди обследованных было только 3 женщины репродуктивного возраста, которые обследовались в лютеиновую фазу менструального цикла для минимизации воздействия изменения уровня эстрадиола. Постпищевой уровень грелина не изучался в цитируемой работе [18], но по данным большинства представленных в литературе работ у пациентов с ожирением, ИР и СД2 имеется снижение амплитуды или отсутствие изменения уровня грелина после еды по сравнению с людьми с нормальной массой тела [10]. В нашем исследовании у большинства больных также отмечались нарушения постпищевой снижения уровня грелина, хотя изменения носили разнонаправленный характер. Адекватное снижение уровня грелина после еды было у 42,9% обследованных больных. Чаще адекватное снижение уровня грелина после еды отмечалось у больных с ОТПП (57%). Отсутствие адекватного снижения грелина после еды было ассоциировано с ухудшением чувства насыщения и худшим контролем гликемии в сочетании с более низким резервом β -клеток. Уровень лептина в обследованной группе существенно превышал норму, что совпадает с данными других исследований, демонстрирующих высокий уровень лептина у пациентов с ожирением [10]. Мы не выявили значимых различий в уровне лептина у пациентов с разными типами ПП. В исследовании Л.А. Звенигородской и соавт. [18] самый высокий уровень лептина был отмечен в группе с ЭТПП, которая не была включена в анализ в нашем исследовании из-за малочисленности. Также следует отметить, что пациенты нашей группы были существенно старше.

Известно, что уровень лептина меняется с возрастом, и нами эта связь также была отмечена.

Несмотря на высокие уровни лептина его связь с выраженностью чувства голода и насыщения, по данным VAS, была довольно слабой, что еще раз демонстрирует наличие резистентности к лептину у пациентов с выраженным ожирением, ИР и СД2. Однако уровень лептина сильно положительно коррелировал с уровнем грелина в нашем исследовании, что совпадает далеко не со всеми исследованиями. Одни авторы также отмечали положительную взаимосвязь уровня грелина и лептина [18], в других работах отмечены разнонаправленные изменения их уровня при ожирении [20].

Подводя итог, мы можем отметить существенные отличия в частоте различных типов нарушения ПП у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом без СД2. Между тем, объем исследований, изучивших связь различных типов нарушения ПП с уровнем гормонов аппетита, невелик, и требуются дальнейшие исследования на больших выборках для уточнения ее структуры.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность резистентности к лептину и грелину коррелировала между собой у пациентов с СД2 и ИМТ > 35 кг/м², а выраженность резистентности к грелину также коррелировала с функциональным состоянием β-клеток. Постпищевой уровень грелина имел разнонаправленные изменения у пациентов с СД2 и ожирением, и адекватное его снижение было более характерно для больных с ОТПП.

У пациентов с различными типами нарушения пищевого поведения выявлена тенденция к различиям в уровне гормонов, регулирующих аппетит, которая не достигла достоверных различий в нашей группе, что может быть связано с небольшим числом обследованных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 17-75-30052.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kemps E, Herman CP, Hollitt S, et al. The role of expectations in the effect of food cue exposure on intake. *Appetite*. 2016;103:259-264. doi: 10.1016/j.appet.2016.04.026.
2. Travagli RA, Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(7):389-401. doi: 10.1038/nrgastro.2016.76.
3. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill JO, et al. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. *Advances in Nutrition*. 2015;6(4):474-486. doi: 10.3945/an.115.008268.
4. Engel JA, Jerlhag E. Role of Appetite-Regulating Peptides in the Pathophysiology of Addiction: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2014;28(10):875-886. doi: 10.1007/s40263-014-0178-y.
5. Adamska E, Ostrowska L, Górka M, Krękowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Gastroenterology Review*. 2014;2:69-76. doi: 10.5114/pg.2014.42498.
6. Ronveaux CC, Tomé D, Raybould HE. Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling. *The Journal of Nutrition*. 2015;145(4):672-680. doi: 10.3945/jn.114.206029.
7. Howick K, Griffin B, Cryan J, Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):273. doi: 10.3390/ijms18020273.
8. Shiya T. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(1):240-244. doi: 10.1210/jcem.87.1.8129.
9. St-Pierre DH, Rabasa-Lhoret R, Lavoie ME, et al. Fiber intake predicts ghrelin levels in overweight and obese postmenopausal women. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;161(1):65-72. doi: 10.1530/eje-09-0018.
10. St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, et al. Association of Acylated and Nonacylated Ghrelin with Insulin Sensitivity in Overweight and Obese Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007;92(1):264-269. doi: 10.1210/jc.2006-1603.
11. Mannucci E, Tesi F, Ricca V, et al. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Obes.* 2002;26(6):848-853. doi: 10.1038/sj.jco.0801976.
12. Inui A. Preface [Hot Topic: Medicinal Strategies in the Treatment of Obesity (Guest Editor: Akio Inui)]. *Current Medicinal Chemistry - Central Nervous System Agents*. 2003;3(3):1-2. doi: 10.2174/1568015033477767.
13. Covasa M, Swartz T. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 (Glp-1) in Eating Behavior. 2011:189-201. doi: 10.1007/978-0-387-92271-3_14.
14. Rask E, Olsson T, Soderberg S, et al. Impaired Incretin Response After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1640-1645. doi: 10.2337/diacare.24.9.1640.
15. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front. Psychol.* 2014;5. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00434.
16. Buss J, Havel PJ, Epel E, et al. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: Preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite*. 2014;76:84-94. doi: 10.1016/j.appet.2014.01.011.
17. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, et al. Eating disorders in patients with Type 1 diabetes: A meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2014;28(7):417-419. doi: 10.1007/bf03347221.
18. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №1. – С.24–27. [Zvenigorodskaya LA, Kucherenko TV. Tipy pishchevogo povedeniya i gormony pishchevogo povedeniya u bol'nykh s metwbolicheskim sindromom. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007;(1):24-27. (in Russ)]
19. Froguel P, Taheri S, Lin L, et al. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med.* 2004;1(3):e62. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062.
20. Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;305(11):R1215-R1267. doi: 10.1152/ajpregu.00446.2012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., доцент [**Alina Yu. Babenko** Sc.D.]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2, Akkuratova Street, 197341 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN-код: 9388-1077; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Тихоненко (Мельникова) Екатерина Вячеславовна, аспирант [Ekaterina V. Tichonenko, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-3218>; eLibrary SPIN-код: 1910-5991; e-mail: evtr06@mail.ru, **Цой Ульяна Александровна**, кандидат медицинских наук [Uliana A. Tsoi, PhD] ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; eLibrary SPIN-код: 3294-2857, e-mail: utsoi@mail.ru, **Васильева Елена Юрьевна** [Elena Yu. Vasilieva, MD] ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3185-3957>; eLibrary SPIN-код: 8546-5546, e-mail: elena-almazlab@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю.. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м². // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.30-38. doi: 10.14341/OMET2018130-38

TO CITE THIS ARTICLE:

Tikhonenko EV, Tsoy UA, Vasilieva EYu, Babenko AYu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35 kg/m². *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):30-38. doi: 10.14341/OMET2018130-38