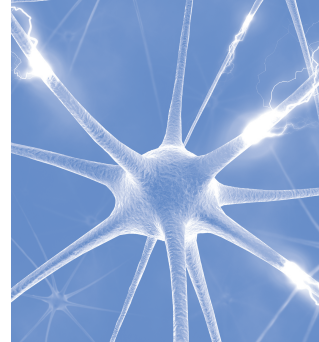


# Исследование антропометрических, метаболических параметров и когнитивных функций у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела при проведении терапии препаратом лираглутид 3 мг



Самойлова Ю.Г.,  
Матвеева М.В.,  
Олейник О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Российская Федерация

Ожирение считают одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения. Избыток жировой ткани, особенно висцеральной, связан со снижением когнитивных функций. В настоящее время существует возможность коррекции массы тела с помощью фармакотерапии и бариатрической хирургии в сочетании с изменением образа жизни. В качестве фармакотерапии в настоящее время для лечения ожирения в Российской Федерации зарегистрировано 4 препарата: сибутрамин, сибутрамин в сочетании с метформином, орлистат и лираглутид 3 мг. В связи с этим актуально изучение возможностей современных групп препаратов, в том числе инкретинового ряда, для коррекции избыточной массы тела, а также исследование показателей когнитивной функции на фоне снижения массы тела.

**Цель** – оценить влияние снижения массы тела у пациентов с ожирением при применении препарата лираглутид 3 мг на когнитивные функции.

**Материал и методы.** Обследованы 75 пациентов с ожирением, из них 43 женщины и 32 мужчины в возрасте 55–65 лет. Пациенты подписали информированное согласие протокола исследования, утвержденного ранее этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 5265 от 02.05.2017). Дизайн исследования (проспективного сравнительного) включал 2 визита: 1-й – знакомство с пациентом, сбор анамнеза, общий осмотр (антропометрия с расчетом индекса массы тела, измерение окружности талии), нейропсихологическое тестирование (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), назначение терапии лираглутидом 3 мг – 1 мл в начальной дозе 0,6 мг с последующей титрацией еженедельно до 3 мг. 2-й и 3-й визиты – через 3 и 6 мес с оценкой массы тела, индекса массы тела, забором крови для оценки биохимических параметров и проведением нейропсихологического тестирования. Из исследования выбыли 5 человек (3 женщины и 2 мужчины) в связи с нежеланием покупать лекарственный препарат (дороговизна), достижением желаемого результата и переходом на другое лекарственное средство. Нежелательных явлений не выявлено.

**Результаты.** В исследовании у пациентов с ожирением выявлен когнитивный дефицит – нарушения памяти и зрительно-конструктивных функций. При этом использование препарата лираглутид в максимальной дозе 3 мг уже в течение 6 мес привело к снижению массы тела. Кроме того, на фоне снижения массы тела было продемонстрировано улучшение когнитивных функций.

**Заключение.** Использование препарата лираглутид позволяет снизить массу тела и улучшить показатели углеводного обмена. Снижение массы тела считают важнейшим фактором улучшения когнитивных функций у пациентов с ожирением.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Ключевые слова:

ожирение;  
лираглутид;  
когнитивные  
нарушения

**Для цитирования:** Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А. Исследование антропометрических, метаболических параметров и когнитивных функций у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела при проведении терапии препаратом лираглутид 3 мг // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 4. С. 21–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-21-25>

**Статья поступила в редакцию** 02.10.2022. **Принята в печать** 28.11.2022.

## Anthropometric, metabolic parameters and cognitive functions investigation in patients with obesity treated with liraglutide 3 mg

*Samoilova Yu.G.,*

*Matveeva M.V., Oleynik O.A.*

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the

Russian Federation, 634050, Tomsk, Russian Federation

Obesity is one of the most serious public health problems. Excess adipose tissue, especially visceral tissue, is associated with decreased cognitive function. In this connection, it is relevant to study the possibilities of modern groups of incretin drugs for correction not only of excess weight but also for improvement of neuroplasticity.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of liraglutide 3 mg in obese patients. As well as to evaluate the impact of weight loss in these patients on cognitive functions.

**Material and methods.** 75 obese patients, including 43 women and 32 men, aged 55–65 years, were examined. Patients signed an informed consent previously approved research protocol by the Ethical Committee of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (conclusion № 5265 dated 02.05.2017). The study design was prospective comparative and included three visits: First – familiarization with patients, collection of anamnesis, general examination (evaluation of waist circumference, weight), neuropsychological testing (Montreal Cognitive Assessment Scale), administration of liraglutide 6 mg – 1 ml therapy at initial dose of 0.6 mg with subsequent titration weekly to 3 mg. The second and third were administered after 3 and 6 months with evaluation of disease compensation, blood sampling, neuropsychological testing, and correction of therapy. 5 people (3 women and 2 men) dropped out of the study due to unwillingness to buy the drug (costliness), achievement of the desired result, and switching to another drug. No undesirable phenomena were detected.

**Results.** The study revealed cognitive deficits in the area of memory and visual-constructive functions in obese patients. The use of liraglutide at a maximum dose of 3 mg for 6 months resulted in weight loss. Also it was performed an improvement of cognitive functions in patients with successful weight loss taking liraglutide 3 mg.

**Conclusion.** The use of liraglutide allows effectively reduce body weight and improve carbohydrate metabolism parameters. Weight loss is the most important factor in improving cognitive function in obese patients.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Oleynik O.A. Anthropometric, metabolic parameters and cognitive functions investigation in patients with obesity treated with liraglutide 3 mg. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (4): 21–5. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-21-25> (in Russian)

**Received** 02.10.2022. **Accepted** 28.11.2022.

Ожирение в среднем возрасте ассоциировано со снижением когнитивных функций, что подтверждено в разных эпидемиологических исследованиях – Health Aging and Body Composition Study (Health ABC study), the Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA), the Neurological Diseases in Central Spain (NEDICES), the Women’s Health Initiative (WHI) [1]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) – модифицируемый фактор риска в случае некоторых неблагоприятных последствий для здоровья, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа и деменция [2]. Жировая ткань регулирует функции гиппокампа, ответственного за когнитивные способности, посредством высвобождения адипокинов, которые могут прямо или косвенно модулировать нейронную

пластичность и нейровоспаление [3]. Учитывая многофакторную этиологию когнитивных нарушений при ожирении, для оптимального профилактического эффекта могут потребоваться многокомпонентные вмешательства, направленные одновременно на несколько факторов риска и механизмов; так, исследования (FINGER, MAPT и PreDIVA) показали, что изменение образа жизни и снижение ИМТ способствуют улучшению познавательных функций у пожилых людей с повышенным риском развития деменции [4].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 относятся к классу противодиабетических препаратов, которые улучшают гликемию через несколько молекулярных путей, а также эффективно снижают массу тела, влияя на гипоталамические

### Keywords:

obesity; liraglutide; cognitive disorders

центры регуляции аппетита. Эффективное снижение массы тела на фоне применения препарата лираглутид 3 мг позволило зарегистрировать его для терапии ожирения. Последние данные свидетельствуют о том, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 также могут оказывать мультиорганный эффект, в том числе модулируя патофизиологические пути, ассоциированные с когнитивными расстройствами [5].

В нескольких доклинических и клинических исследованиях были продемонстрированы антиапоптотические, противовоспалительные, антиоксидантные и нейропротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [6–13]. Взаимосвязь ожирения с когнитивными нарушениями имеет важное значение, учитывая глобальное старение населения с когнитивными нарушениями и нейродегенеративными заболеваниями, предполагающими серьезное индивидуальное, общественное и финансовое бремя [6]. Оценка возможности улучшить когнитивные функции путем снижения массы тела имеет важнейшее значение, так как ожирение и избыточная масса тела считаются модифицируемыми факторами риска когнитивных нарушений.

**Цель** исследования – оценить влияние снижения массы тела на фоне применения лираглутида 3 мг на когнитивные функции у пациентов с ожирением.

## Методы

### Дизайн исследования

Пилотное обсервационное поперечное лонгитудинальное исследование. Включены пациенты с ожирением в возрасте от 50 до 65 лет, которые находились под наблюдением у эндокринолога амбулаторно в течение 6 мес. Всем пациентам проводили антропометрическое исследование. Кроме того, анализировали биохимические показатели, показатели гликемического профиля, а также проводили тестирование когнитивных функций. Гипотезой исследования было положительное влияние на когнитивные функции применения лираглутида и снижения массы тела. Проверку гипотезы осуществляли на основании полученных результатов и их статистического анализа.

### Критерии соответствия

**Критерии исключения:** органическое поражение головного мозга (опухоль, инсульт); употребление препаратов и веществ, изменяющих когнитивные функции (психотропные, наркотические вещества); хронический алкоголизм; состояние после тяжелых травм и операций, тяжелых инфекционных заболеваний в последние 6 мес до включения в исследование.

### Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 6 мес. Каждый пациент был осмотрен трижды. При 1-м визите в течение примерно 20 мин провели общий осмотр (оценка окружности талии), замеры роста и массы тела, забор крови на гликированный гемоглобин (HbA1c) и глюкозу, тестирование с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивной дисфункции (MoCA-теста). Также назначили терапию лираглутидом в дозе 0,6 мг с последующей титрацией до 3 мг. 2-й и 3-й визиты – через 3 и 6 мес с оценкой ИМТ, забором крови, проведением нейропсихологического тестирования и коррекцией терапии.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам был произведен забор венозной крови в количестве 5 мл для оценки показателей крови, характеризующих углеводный обмен. Также при посещении пациенты совместно с врачом заполняли опросник когнитивной дисфункции.

### Основной исход исследования

Для оценки исхода исследования использовали результаты динамики массы тела, индекса массы тела, HbA1c, глюкозы, показателей когнитивных функций.

### Анализ в подгруппах

**Клиническая характеристика пациентов.** Были обследованы 75 пациентов с ожирением, 43 женщины и 32 мужчины в возрасте 55–65 лет. Пациенты подписали информированное согласие. Из исследования выбыли 5 человек (3 женщины и 2 мужчины) в связи с нежеланием покупать лекарственный препарат (дороговизна), достижением желаемого результата и переходом на другой препарат. Нежелательных явлений выявлено не было.

### Методы регистрации исходов

Всем пациентам проводили оценку когнитивных функций с использованием теста MoCA, версия 7.3 Rus, который был разработан для скрининга умеренных когнитивных расстройств. Шкала определяет отклонение различных функций: внимания и памяти, исполнительных функций, концентрации, речи, зрительно-конструктивных навыков, счета, абстрактного мышления и ориентации. Время для выполнения исследования составляет примерно 10 мин. Максимально возможное количество баллов – 30. При наборе 26 баллов и менее верифицируется когнитивная дисфункция.

### Этическая экспертиза

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 5265 от 02.05.2017).

### Статистический анализ

Для определения размера выборки использовали формулу расчета минимального объема групп для сравнения показателя в двух независимых группах. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS Statistics 19.0.0 (Rus), разработчик IBM SPSS Inc. Проверку на нормальность распределения признака осуществляли с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (*X*), ошибки среднего значения (*m*), а также расчет квартилей (*Me*, *Q1–Q3*) для ненормально распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности по *t*-критерию Стьюдента для нормально и по *Z*-критерию Манна–Уитни для ненормально распределенных параметров, критерию Вилкоксона для зависимых данных. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в исследовании был принят равным 0,05. Качественные данные оценивали с помощью частотного анализа. Для определения достоверности различий использовался критерий  $\chi^2$

**Таблица 1.** Характеристика динамики показателей антропометрических данных у пациентов с ожирением

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит	$\chi^2$ Фридмана, значимость
Масса тела, кг	104,11 (98,66–109,56)	98,48 (93,35–103,62)	90,17 (85,25–95,09)	50,45, $p=0,001$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	38,4 (36,3–40,2)	36,5 (34,2–38,0)	33,4 (31,5–35,8)	48,3, $p=0,002$
Окружность талии, см	103,76 (101,1–106,42)	98,86 (96,22–101,5)	94,17 (91,26–97,09)	58,00, $p=0,05$
Гликемия натощак, ммоль/л	5,28 (4,66–5,89)	4,74 (4,16–5,33)	4,18 (3,85–4,71)	56,23, $p=0,05$
Средний уровень HbA1c	5,22 (5,15–6,05)	4,75 (4,17–5,96)	4,64 (4,34–5,93)	56,06, $p=0,06$

Пирсона. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовали коэффициент Спирмена.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Средний возраст пациентов составил 60 (55–63) лет, длительность заболевания – 9,5 (5–11,5) года. Из сопутствующих заболеваний у пациентов выявлены корригируемые препаратами артериальная гипертензия в 25% ( $n=15$ ) и дислипидемия – в 40% случаев ( $n=28$ ).

### Основные результаты исследования

#### Антропометрические данные

При оценке антропометрических показателей на 1-м визите окружность талии составила 103,76 (101,1–106,42) см, масса тела 104,11 (98,66–109,56) кг, при расчете ИМТ в среднем у всех пациентов отмечалась II степень ожирения. На 2-м визите через 3 мес отмечается снижение окружности талии в среднем на 4,9 см, а масса тела – 98,48 (93,35–103,62) кг. На 3-м визите через 6 мес зарегистрировано уменьшение массы тела до 90,17 (85,25–95,09) кг и окружность талии – до 94,17 (91,26–97,09) см; таким образом, пациенты перешли в категорию ожирения I степени. Средний уровень гликемии натощак имел тенденцию к снижению на фоне уменьшения массы тела и окружности талии от 5,28 (4,66–5,89) до 4,18 (3,85–4,71) ммоль/л в пределах референсных значений, средний уровень HbA1c не изменялся достоверно за весь период наблюдения (табл. 1).

#### Параметры когнитивных функций

Проводя нейропсихологическое тестирование при первичном приеме, зарегистрировано снижение когнитивных функций у пациентов с ожирением, средний балл составил 21 (норма более 26 баллов). При этом наибольший дефицит отмечается в заданиях на память и зрительно-конструктивные навыки (табл. 2).

На повторном осмотре через 3 мес (2-й визит) выявлено улучшение в целом когнитивных функций, в особенности зрительно-конструктивных навыков (см. табл. 2).

При проведении дисперсионного анализа сравнения групп выявлена положительная динамика в выполнении заданий на зрительно-конструктивные навыки, память, внимание, речь и абстрактное мышление (см. табл. 2).

#### Нежелательные явления

В исследовании нежелательные явления не зарегистрированы.

## Обсуждение

### Основной результат исследования

Проведенное исследование показало снижение когнитивных функций у пациентов с ожирением. Лечение лираглутидом в течение 6 мес показало положительную динамику в снижении массы тела. На фоне снижения массы тела отмечалось улучшение когнитивных функций.

### Обсуждение основного результата исследования

В исследовании определяли влияние снижения массы тела у пациентов, получающих лираглутид 3 мг, на динамику когнитивных нарушений. Через 6 мес терапии у пациентов со сниженными когнитивными функциями и неудовлетворительными показателями углеводного обмена зарегистрирована, помимо уменьшения окружности талии и массы тела, позитивная динамика в отношении когнитивных функций. В экспериментальных моделях ожирения и инсулинорезистентности уже после 4 нед лечения лираглутидом отмечено уменьшение проявлений ожирения, а также улучшение функций памяти и обучения [14, 15]. Представленные данные раскрывают еще один положительный эффект снижения массы тела у пациентов с ожирением. Полученные результаты свидетельствуют о важной потенциальной возможности эффективного контроля массы тела у людей с ожирением и риском развития деменции.

### Ограничения исследования

Недостаточное количество пациентов, отсутствие группы плацебо, динамического наблюдения после 6 мес наблюдения.

## Заключение

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало положительную динамику в улучшении когнитивных функций у пациентов с ожирением на фоне эффективного контроля массы тела и тенденцию к снижению уровня гликемии



**Таблица 2.** Динамика параметров Монреальской шкалы когнитивных функций у пациентов с ожирением

Параметр	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Альтернирующий путь (1 балл)	1 (0; 1)*	1 (1; 1)	1 (1; 1)
Куб (1 балл)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
Часы (3 балла)	2 (1; 3)*	3 (3; 3)	3 (3; 3)
Называние (3 балла)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)
Внимание (6 баллов)	4 (3; 5)*	5 (4; 6)*	6 (6; 6)
Отсроченное воспроизведение (5 баллов)	3 (2; 4)*	3 (2; 4)*	5 (4; 6)
Абстракция (2 балла)	1 (0; 2)*	2 (2; 2)	2 (2; 2)
Ориентация (6 баллов)	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (6; 6)
Сумма (30 баллов)	21 (16; 25)*	23 (22; 26)*	27 (26; 28)*

\* –  $p \leq 0,05$ .

натошак с сохранением показателей HbA1c в пределах референсного диапазона. Оценка прямого воздействия лираглутида на когнитивные функции в рамках данной работы затруднительна из-за ограничений исследования (отсутствие группы сравнения). Кроме того, известно, что ожирение и нарушение гликемического статуса часто сочетаются, а дисгликемия, в свою очередь,

становится фактором риска как для когнитивных нарушений легкой и умеренной степени, так и для деменции. Полученные в этом исследовании данные открывают возможности для проведения интервенционных исследований с целью стабилизации гликемии у пациентов с ожирением и дисгликемией с помощью современных терапевтических подходов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Самойлова Юлия Геннадьевна (Iuliia G. SamoiloVA)\*** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра клинических исследований, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация

E-mail: [samoilova\\_y@inbox.ru](mailto:samoilova_y@inbox.ru)

<http://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

**Матвеева Мария Владимировна (Mariia V. Matveeva)** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация

E-mail: [matveeva.mariia@yandex.ru](mailto:matveeva.mariia@yandex.ru)

<http://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

**Олейник Оксана Алексеевна (Oxana O. Oleynik)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт Центра клинических исследований ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация

E-mail: [oleynikoa@mail.ru](mailto:oleynikoa@mail.ru)

<http://orcid.org/0000-0002-2915-384X>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Balasubramanian P., Kiss T., Tarantini S., et al. Obesity-induced cognitive impairment in older adults: a microvascular perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021; 320 (2): H740–61.
- Zonneveld M.H., Noordam R., van der Grond J., et al. Interplay of circulating leptin and obesity in cognition and cerebral volumes in older adults. *Peptides.* 2021; 135: 170424.
- Lee T.H., Yau S.Y. From obesity to hippocampal neurodegeneration: pathogenesis and non-pharmacological interventions. *Int J Mol Sci.* 2020; 22 (1): 201.
- Kivipelto M., Mangialasche F., Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14 (11): 653–66.
- Yaribeygi H., Rashidy-Pour A., Atkin S.L., et al. GLP-1 mimetics and cognition. *Life Sci.* 2021; 264: 118645. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118645>
- Dye L., Boyle N.B., Champ C., et al. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc.* 2017; 76 (4): 443–54.
- Bassil F., Fernagut P.O., Bezard E., et al. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Prog Neurobiol.* 2014; 118: 1–18.
- Grieco M., Giorgi A., Gentile M.C., et al. Glucagon-like peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1112.
- Yildirim Simsir I., Soyaltin U.E., Cetinkalp S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12 (3): 469–75.
- Femminella G.D., Frangou E., Love S.B., et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials.* 2019; 20 (1): 191.
- Mansur R.B., Lee Y., Subramaniapillai M., Brietzke E., et al. Cognitive dysfunction and metabolic comorbidities in mood disorders: a repurposing opportunity for glucagon-like peptide 1 receptor agonists? *Neuropharmacology.* 2018; 136 (pt B): 335–42.
- Li P.C., Liu L.F., Jou M.J., et al. The GLP-1 receptor agonists exendin-4 and liraglutide alleviate oxidative stress and cognitive and micturition deficits induced by middle cerebral artery occlusion in diabetic mice. *BMC Neurosci.* 2016; 17 (1): 37.
- Holscher C. Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes hold promise as a novel treatment strategy for Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2010; 5 (2): 109–17.
- Porter D.W., Kerr B.D., Flatt P.R., et al. Four weeks administration of Liraglutide improves memory and learning as well as glycaemic control in mice with high fat dietary-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12 (10): 891–9.
- Carranza-Naval M.J., Del Marco A., Hierro-Bujalance C., et al. Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 741923.

\* Автор для корреспонденции.