

Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию

¹Левит Ш., ²Филиппов Ю.И., ²Горелышев А.С.

¹Институт эндокринологии и метаболизма, Медицинский центр Шеба, Тель-Авив, Израиль

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет — гетерогенная группа заболеваний, объединяемая многими характерными чертами, но, очевидно, требующая различных терапевтических подходов к лечению. В настоящем обзоре обсуждаются ключевые патогенетические особенности сахарного диабета 2 типа, обуславливающие выбор целей лечения и определяющие формирование оптимальной терапевтической тактики. Сформулирована и патогенетически обоснована новая «гравичесентрическая» концепция лечения сахарного диабета 2 типа, во многом отличающаяся от принятого в настоящее время подхода.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, масса тела, ожирение, инсулин, инкретины, бариатрическая хирургия, сердечно-сосудистая смертность, ремиссия.

Type 2 diabetes mellitus: time to change the concept

¹Levit S., ²Philippov Yu.I., ²Gorelyshev A.S.

¹Institute of Endocrinology and Metabolism, Sheba medical center, Tel-Aviv, Israel

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Diabetes mellitus is a heterogeneous group of diseases that, although unified by a number of characteristics, require a differential therapeutic approach. Current review discusses key pathogenic features of type 2 diabetes mellitus that determine therapy goals and options in management. We further enunciate and pathogenetically substantiate a new "gravicentric" concept for treatment of type 2 diabetes mellitus that differs in many ways from the common contemporary approach.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, body mass, obesity, insulin, incretins, bariatric surgery, cardiovascular mortality, remission

«В медицине нет конфликта интересов, укорененного глубже, чем нежелание менять свои представления».

Джон С. Юдкин

Поразительно, но сегодня, спустя уже более века с момента разработки первых методов лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), это заболевание не только остается одной из крупнейших всемирных проблем, но эпидемия его приобретает все большее распространение и характер пандемии.

Парадокс очевиден: с одной стороны, государства и крупные игроки фармацевтического рынка тратят миллиарды долларов ежегодно, ведя «войну с диабетом», с другой стороны, эта болезнь становится лишь тяжелее, моложе и активно распространяется по всему миру [1].

С учетом традиционного представления о СД как о прогрессирующем и неизлечимом заболевании, трудно понять степень фрустрации клиницистов и обывателей, с точки зрения которых нет никакого «света в конце туннеля».

«Что-то не так с нашим представлением о СД?» — в наши дни эта мысль становится все более очевидной. В противном случае, как объяснить отсутствие существенных успехов? Множество исследований, особенно последнего времени (например, ACCORD, ADVANCE, VADT) заставляют нас задуматься о том, что сама современная концепция СД2 несостоятельна. В самом

деле: ни одно из этих исследований не выявило существенных преимуществ агрессивного гликемического контроля с позиций сердечно-сосудистого прогноза, несмотря на снижение рисков микрососудистых осложнений [2–5].

Более того, недавно опубликованный масштабный метаанализ [6] убедительно показал: интенсивное снижение HbA_{1c} не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность в сравнении с обычным режимом компенсации углеводного обмена. Вместо этого было продемонстрировано снижение риска микрососудистых осложнений на фоне увеличения риска гипогликемии.

Остается вопрос: возможно ли некое альтернативное представление и иной подход к лечению этого сложнейшего синдрома под названием «СД2»?

История проблемы

Вторая половина XX века, несомненно, является «историческим» периодом в развитии диабетологии. Примечательно, что всего столетие назад единственным методом лечения СД2 было длительное голодание (т.е. ограничение потребляемых калорий) в сочетании с употреблением чистого алкоголя (с целью блокады глюконеогенеза печенью). И как бы это ни звучало, но складывается впечатление, что старые клиницисты понимали патогенез СД2 намного лучше нас.

Сахарный диабет 1 типа

Современному поколению врачей трудно в это поверить, но вплоть до 1993 г., когда были опубликованы результаты исследования DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) [7], не существовало консенсуса относительно интенсифицированного лечения СД 1 типа. Во многих странах, включая Европу и США, эндокринологи не осознавали преимуществ строгого гликемического контроля и, соответственно, не предпринимали попыток достичь его у своих пациентов. Заметим, что российская (советская) эндокринологическая школа была пионером концепции строгого контроля при СД 1 типа [8].

Сахарный диабет 2 типа

Эйфория, связанная с торжеством глюкоцентрической теории («победи сахар — спаси пациента») и концепции жесткого гликемического контроля, вскоре привела к экстраполяции этих представлений на правила лечения СД2. К большому удивлению, результаты исследования UKPDS (U.K Prospective Study), опубликованные в 1998 г., оказались весьма скромными: несмотря на существенное снижение риска микрососудистых осложнений, значимого улучшения кардиоваскулярного прогноза в группе пациентов с хорошим гликемическим контролем выявлено не было [9]. Результаты UKPDS и других исследований, опубликованных с конца XX века, наводят на мысль о том, что правила ведения СД 1 типа некорректно использовать для СД2. Тем не менее, в последние 10 лет многие авторитетные специалисты в области диабетологии продолжают с упорством настаивать на «интенсификации» лечения СД2. Довольно трудно понять глубинную мотивацию коллег, продолжающих по сей день как заклинание твердить о необходимости «интенсификации» во всех возможных случаях. Говоря словами Д. Юдкина, их упорство приобретает «религиозный» оттенок ввиду накапливающихся свидетельств несостоятельности «теории интенсификации» [10].

Сахарный диабет 2 типа: мифы и реальность

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной высокой смертности пациентов с СД2, однако до сих пор неясно, имеет ли интенсивный гликемический контроль преимущества перед традиционным подходом с точки зрения снижения сердечно-сосудистой смертности при СД2 [6, 11].

Сегодня мы можем наблюдать настоящий «переворот» в методиках лечения СД и в понимании глубинных процессов, определяющих его патогенез. Современная диабетология преобразилась вследствие трех событий:

- развития инкретин-ориентированной терапии;
- внедрения систем непрерывного мониторинга гликемии (CGM — Continuous Glucose Monitoring);
- зарождения бариатрической хирургии.

Однако, глядя на последний консенсус EASD по лечению СД2, можно подумать, что время остановилось — в нем слишком мало подлинной новизны, и слишком

многое остается неясным [12]. Создается впечатление, что авторы пытаются понемногу отойти от глюкоцентрической теории и заменить ее концепцией «персонифицированной медицины». «Данные, которыми мы можем руководствоваться, весьма ограничены во всем, кроме применения метформина» — может ли такая фраза быть достаточной для формирования лечебной тактики у практикующих эндокринологов в XXI веке? Еще одна позиция из этого же консенсуса гласит: «Комбинированная сахароснижающая терапия, включающая 1–2 пероральных или инъекционных препарата, представляется целесообразным подходом, направленным на минимизацию побочных эффектов в тех случаях, когда это возможно». Какой же вывод должен сделать практикующий врач из подобной рекомендации?

Чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим ключевые мифы, бытующие о СД2.

Первый миф: «подчинение терапии потребностям пациента»

По рекомендациям консенсуса EASD, «в идеале, программа лечения должна быть построена индивидуально для каждого пациента, чтобы обеспечить соответствие инсулинотерапии его (или ее) диетическим предпочтениям и привычной физической нагрузке, а также преобладающим, по данным CGM, гликемическим трендам; ожидаемый сахароснижающий эффект должен быть сбалансирован таким образом, чтобы оставаться удобным для пациента». Однако СД2 во многом и является следствием неадекватных пищевых предпочтений и неактивного образа жизни пациента. Разумно ли подчинять лечебную программу и, в том числе, инсулинотерапию нездоровому образу жизни?

«Участие пациента в принятии решений может помочь в выборе оптимального метода лечения» гласит — консенсус. К сожалению, информация, предоставляемая пациентом, не всегда полна и вполне способна ввести лечащего врача в заблуждение [13].

Какие же объективные данные имеются в нашем распоряжении? Содержание HbA_{1c} является суррогатным показателем, не способным помочь в оценке сиюминутной ситуации. К сожалению, показатели самоконтроля гликемии также не вполне надежны, поскольку пациенты далеко не всегда следуют предписанному режиму самоконтроля, а в некоторых случаях нельзя исключить и преднамеренное искажение результатов [14]. При этом очевидно, что любое решение, принятое в отсутствие достоверных данных, в большинстве случаев окажется ошибочным. При таких обстоятельствах активное влияние пациента на тактику лечения может лишь ухудшить результат.

Реальность: большинство пациентов с СД2 не осведомлены о своих истинных потребностях — а некоторые из них и не стремятся исправить это положение. UKPDS доказало ценность обучения пациентов на примере группы традиционной терапии, показавшей неудовлетворительные результаты компенсации углеводного обмена.

Не вызывает сомнений необходимость адаптации терапии к образу жизни пациентов с СД 1 типа. В то же время, при СД2 ситуация диаметрально противоположна. Таким образом, позволяя пациенту с СД2 вмешиваться в тактику лечения, мы рискуем поместить его в порочный круг непрерывно интенсифицирующейся терапии, направленной на лечение непрерывно утяжеляющихся последствий неправильного образа жизни, в котором ятрогенные осложнения могут представлять серьезную или даже фатальную опасность (исследование ACCORD – печальный пример такого явления) [5].

Второй миф: «диабет – это неизлечимое прогрессирующее заболевание»

Современные данные говорят нам, что это не совсем так: на самом деле, процесс обратим. Еще интереснее то, что как теоретически, так и практически обратить его вспять можно на любой стадии. Например, назначив пациенту, пребывающему в состоянии глюкотоксичности, краткий курс интенсивной инсулинотерапии, мы поместим его β -клетки в состояние относительного «покоя» с высокой вероятностью восстановления их функции и ремиссии СД. Опять-таки, если с помощью агонистов рецепторов к глюкозоподобному пептиду-1 (ГПП-1) удастся добиться похудения, существует вероятность ремиссии или, во всяком случае, ликвидации зависимости от экзогенного инсулина (явление, которое можно описать как «отлучение от инсулина»).

Более того, в 80% случаев бариатрическая хирургия способна полностью избавить пациента от СД2. Говоря другими словами, СД2 не только «медленно прогрессирующее» заболевание, но еще «быстро регрессирующее», и вектор этого процесса целиком зависит от тактики лечения. С одной стороны, мы можем рекомендовать своему пациенту секретологию, способствуя апоптозу β -клеток и увеличению массы тела, превращая его состояние в «неизлечимый инсулинозависимый СД». С другой стороны, мы можем, используя современные способы диагностики и лечения, защитить его поджелудочную железу и восстановить толерантность к глюкозе.

Прогрессирующее снижение функции β -клеток в исследовании UKPDS

В 1995 г. были опубликованы результаты шестилетнего исследования UKPDS, из которых следовало, что, несмотря на лучший гликемический контроль в группе интенсивного лечения, во всех исследованных группах гипергликемия прогрессировала в течение всего периода наблюдения, что сопровождалось снижением функции β -клеток (рис. 1). За шесть лет секреция инсулина заметно сократилась у пациентов в группе изолированной диетотерапии (с 53% до 26%; $p < 0,0001$). На фоне лечения препаратами производных сульфонилмочевины в течение первого года исследования наблюдался подъем функциональной активности β -клеток (с 46% до 78%) с последующим падением до 52% к шестому году ($p < 0,0001$). Аналогичная схема наблюдалась у пациентов

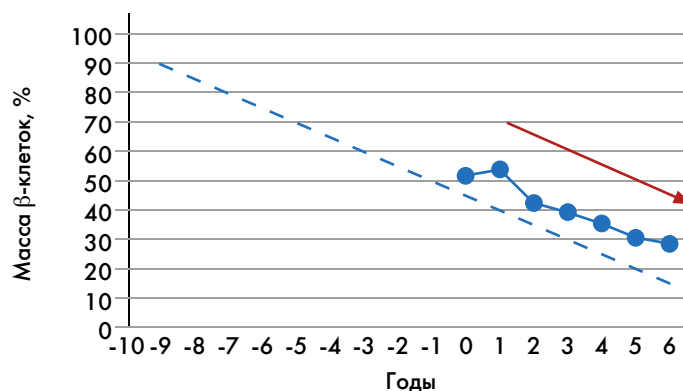


Рис. 1. Прогрессирующее снижение функции β -клеток, по данным исследования UKPDS (адаптировано) [15].

в группе метформина, однако, конечное функциональное состояние было близким к таковому в группе диетотерапии (с 66% до 38%) [15].

Возможности улучшения функции β -клеток

Одно из потенциальных преимуществ лечения препаратами агонистов инкретиннов заключается в возможности их влияния на функцию и, вероятно, массу β -клеток. Так, в экспериментальных исследованиях на мышах подтверждено стимулирующее влияние аналогов ГПП-1 в отношении β -клеток [16].

К настоящему времени хорошо изучена роль ГПП-1 в поддержании гомеостаза глюкозы у людей (рис. 2) [17–20]. ГПП-1 выделяется L-клетками тонкого кишечника в кровоток после приема пищи [17–20], снижает функциональную нагрузку на β -клетки и улучшает их секреторный ответ на стимуляцию глюкозой [17, 19]. ГПП-1 снижает потребность в инсулине (а, следовательно, и нагрузку на β -клетки):

- регулируя скорость опорожнения желудка, обеспечивая более равномерное поступление и всасывание пищи в кишечнике, что позволяет снизить пиковую концентрацию глюкозы в крови [17, 19];
- подавляя постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками островков Лангерганса, способствуя поддержанию регуляторного баланса между эффектами инсулина и глюкагона [20];
- уменьшая секрецию глюкагона, что также косвенно облегчает работу β -клеток благодаря снижению постпрандиального выделения глюкозы печенью [20];
- способствуя насыщению (укрепляя чувство удовлетворения от еды) путем воздействия на ЦНС, что ведет к сокращению объема потребляемой пищи [18].

Реальность

Прогрессирующее ожирение у многих пациентов с СД2 имеет ятрогенные причины. Но при этом, в настоящее время СД2 — отнюдь не «билет в один конец». Пациент имеет полное право знать о том, что СД2 может быть не только «медленно прогрессирующей», но еще и «быстро регрессирующей» болезнью.

Ремиссия сахарного диабета

Достижение ремиссии СД2 — приоритетная задача современной диабетологии, в достижении которой про-



Рис. 2. Роль ГПП-1 в регуляции гомеостаза глюкозы у человека.

двинулись многие научные коллективы, в том числе в Израиле. Так в одном из недавно опубликованных исследований показано, что краткосрочная помповая инсулинотерапия у 9 из 13 пациентов (69,2% случаев) с впервые выявленным СД2, не ответившим на диетотерапию, вызвала ремиссию заболевания и полное восстановление показателей углеводного обмена [21]. Нормальные показатели углеводного обмена были достигнуты в течение нескольких дней от начала помповой инсулинотерапии (суточная доза была в пределах $0,6 \text{ ЕД/кг массы тела} \pm 0,06$) и сохранялись от 9 до 50 месяцев и более (в среднем, $26 \pm 4,8$ мес) после ее завершения. Масса тела у всех пациентов на протяжении исследования оставалась неизменной, а показатели углеводного обмена сохранялись в пределах нормальных значений без какой-либо сахароснижающей терапии, за исключением диеты. У четырех пациентов (30,8%) в данном исследовании с помощью помповой инсулинотерапии не удалось достичь желаемого терапевтического эффекта. В целом результаты проведенного пилотного исследования говорят о потенциальной возможности краткосрочной интенсифицированной инсулинотерапии индуцировать ремиссию СД у пациентов с впервые выявленным СД2, не ответившим на диетотерапию.

Третий миф: «если показатели гликемического контроля не соответствуют целям лечения, необходимо интенсифицировать терапию» — к вопросу о полипрагмазии

Согласно предложенному EASD консенсусу, после назначения метформина «целесообразно дополнить терапию 1–2 препаратами (пероральными и/или инъекционными), стремясь, по возможности, минимизировать нежелательные эффекты» [22]. Следуя подобным рекомендациям, врачи неизбежно сталкиваются с необходимостью назначать множество лекарственных препаратов каждому пациенту, что резко противоречит принципам минимизации рисков нежелательных лекарственных взаимодействий в связи с полипрагмазией.

В качестве яркой иллюстрации значимости полипрагмазии в практике диабетологов можно привести отчет, опубликованный сотрудниками Кафедры ан-

тропологии Мичиганского государственного университета [23]. Группа исследователей проанализировала тактику ведения пациентов с СД2 и артериальной гипертензией в 44 клинических центрах Мичигана за период с 2009 по 2010 гг. При подготовке публикации проинтервьюированы 58 врачей, медицинских сестер и фельдшеров, проведено наблюдение 107 медицинских консультаций с участием 12 врачей из 6 клиник, а также опрошены 70 пациентов этих докторов. Шестидесять два пациента (89%) из этой когорты сообщили, что принимают одновременно несколько лекарств, причем 36 из 70 (51%) заявили, что получают ежедневно 5 препаратов и более, что полностью отвечает современным критериям полипрагмазии. Подобная практика назначения медицинских препаратов отражает общий мировой тренд: только в США объем назначений возрос в шесть раз с 1990 года. В то же время, число зарегистрированных FDA (Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) побочных эффектов утроилось за период между 1995 и 2005 гг. Наконец, ужесточение диагностических критериев, приводимых в клинических рекомендациях, увеличило популяцию, получающую лечение по поводу хронических заболеваний, в том числе и СД (и даже преддиабета), а также артериальной гипертензии.

Уместно процитировать фрагмент из интервью с семейным врачом, иллюстрирующий данную проблему: «Большинству из своих пациентов с впервые выявленным СД я объясняю, что с этого момента они должны будут принимать до 5 препаратов одновременно... С этим ничего нельзя сделать, ведь у таких пациентов действуют более жесткие нормы холестеринемии и артериального давления» [23].

В попытке проторить дорогу сквозь накопившиеся противоречия и балансировать между необходимостью назначения эффективного лечения хронических заболеваний каждому пациенту и всеми потенциальными рисками полипрагмазии, доктор Джон С. Юдкин, почетный профессор медицины Лондонского Университетского колледжа, создал своего рода «Десять заповедей диабетолога». Одна из «заповедей» гласит: «Да не преумножишь ты полипрагмазию. Нехорошо давать больному второе лекарство, когда тот уже получает одно, ибо тем ты увеличишь опасность нежелательных взаимодействий. Сие также смущает ум больного, еще более умножая риски. Посему новое лекарство грозит не только тем, что сказано в сопроводительной бумаге, но и взаимодействием с другими лекарствами — те же, кто принимает их много, часто совершает ошибки».

Четвертый миф: «увеличение массы тела — побочный эффект лечения»

О роли ожирения в развитии сахарного диабета 2 типа

Распространенность ожирения среди взрослого населения США составляла 15% в 1980 г., с тех пор этот показатель увеличился в два раза, среди детей — в три раза. Ожирение — спутник нищеты: треть американцев, зарабатывающих менее \$15 000 в год, имеют проблему с из-

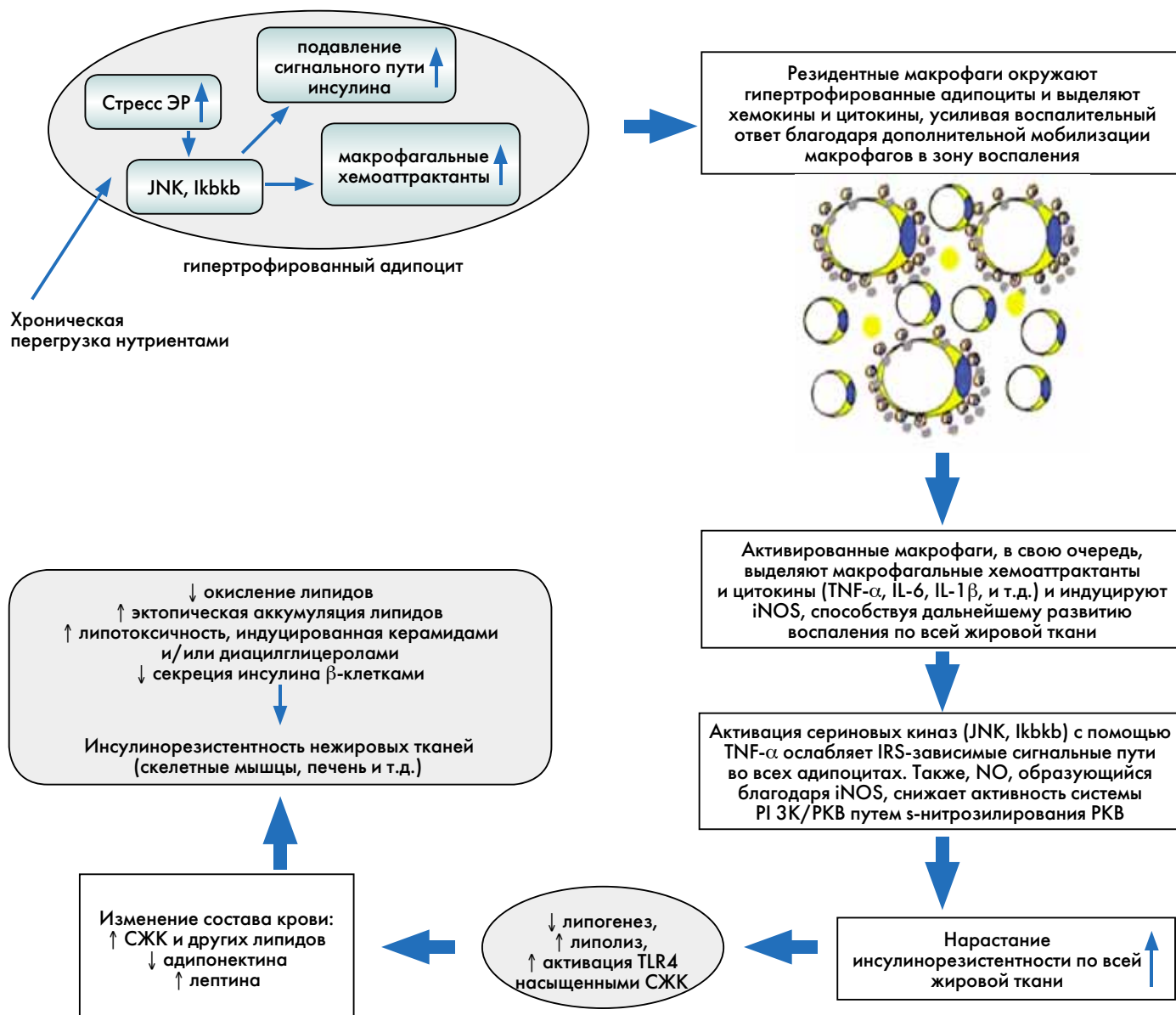


Рис. 3. Взаимосвязь между переизбытком калорий, ожирением и инсулинорезистентностью [28].

В условиях хронической перегрузки питательными веществами, жировая ткань пребывает в состоянии стресса эндоплазматического ретикулума и выделяет хемоаттрактанты (MPC-1, M-CSF-1, MIF), что привлекает резидентные макрофаги к гипертрофированным адипоцитам. С ходом развития апоптоза последних, резидентные макрофаги усиливают воспалительный ответ, привлекая в жировую ткань другие макрофаги, секретирующие (а) новые хемоаттрактанты, цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1 β и др.), а также (б) индуцирующие iNOS. Сочетание этих факторов стимулирует воспалительный процесс во всей жировой ткани. Активация сериновых киназ (I κ B κ b и JNK) под воздействием TNF- α ведет к подавлению IRS-опосредованного сигнального пути во всех адипоцитах. Кроме того, монооксид азота (NO), синтезируемый iNO, в результате S-нитрозилирования PKB снижает активность сигнального пути PI 3K / PKB. Совокупность этих процессов приводит к распространению инсулинорезистентности на всю массу жировой ткани с последующим усилением липолиза и подавлением синтеза липидов. Выделяемые в результате свободные жирные кислоты (СЖК) также способны стимулировать TOLL-подобные рецепторы 4 типа, индуцируя хемокиновый и цитокиновый ответ, в свою очередь, усугубляя инсулинорезистентность, липолиз и воспаление. Повышение концентрации СЖК, других липидов и лептина в плазме крови в сочетании с падением концентрации адипонектина ведет к отложению жиров, развитию липотоксичности и инсулинорезистентности уже в нежировой ткани [28].

быточным весом, которая встречается лишь у четверти населения с достатком более \$50 000 в год. Несомненно, существует отчетливая параллель между ожирением и эпидемией диабета [24].

Ожирение приобретает пандемический размах среди всех возрастных категорий. Оно ассоциируется с мно-

жеством сопутствующих заболеваний: кардиоваскулярной патологией, СД2, артериальной гипертензией, некоторыми видами злокачественных новообразований, а также синдромом апноэ во сне. Как уже было отмечено выше, ожирение является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний, — добавим,

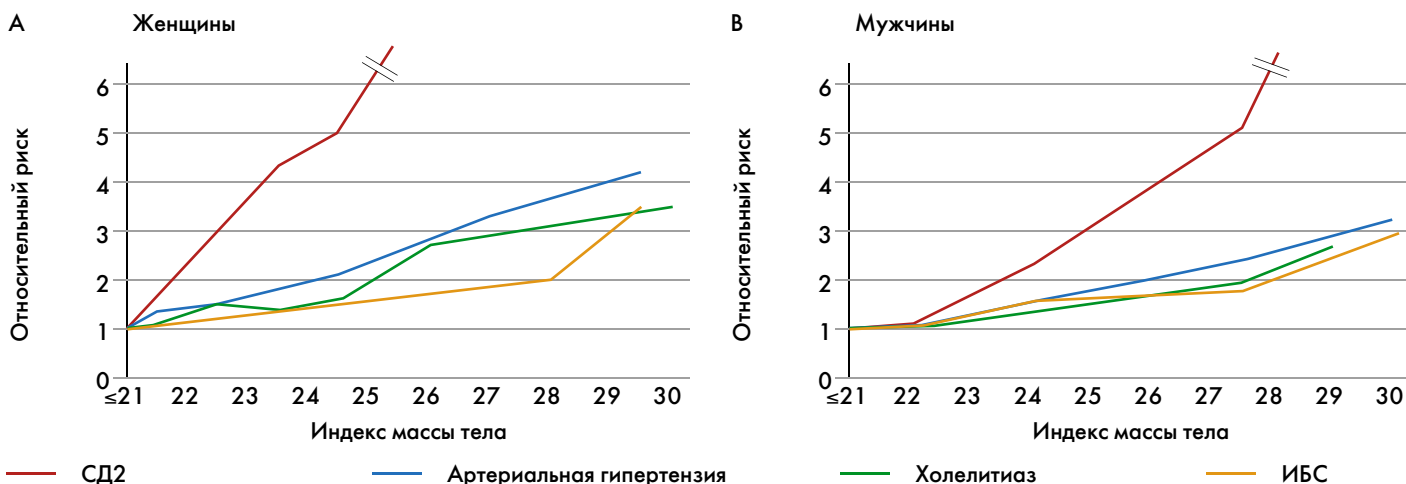


Рис. 4. Индекс массы тела и риск развития СД2 [30].

Увеличение ИМТ даже в пределах нормальных значений (21–24,9) ассоциируется с увеличением риска развития СД2, артериальной гипертензии, ИБС и холелитиаза. График А демонстрирует результаты наблюдательного исследования «Изучение здоровья медсестер» (Nurses' Health Study, женщины в возрасте от 30 до 55 лет) продолжительностью до 18 лет. На графике Б приведены данные аналогичного «Исследования здоровья медицинских работников» (Health Professionals Follow-up Study, мужчины в возрасте от 40 до 65 лет, наблюдавшиеся в течение 10 лет).

что не только у взрослых, но и у детей. Ожирение увеличивает заболеваемость и смертность и сокращает ожидаемую продолжительность жизни. За последние годы обращаемость за медицинской помощью и стоимость лечения заболеваний, ассоциированных с ожирением, резко возросли, но прогнозируется и дальнейший рост. Даже в отсутствие явной сопутствующей патологии, ожирение связано с целым рядом изменений в структуре и функции сердца, происходящих ввиду разрастания жировой клетчатки. Также ожирение поражает сердечно-сосудистую систему вследствие развития дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе, провоспалительной и протромботической предрасположенности, а также синдрома апноэ/гипоventилиции во сне.

В целом, избыток массы тела и ожирение являются предрасполагающими или причинными факторами целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ИБС, сердечная недостаточность и внезапная

смерть. Не удивляет решение Американской кардиологической ассоциации утвердить ожирение как независимый фактор риска смерти. Этот шаг должен повысить клиническую настороженность в отношении значимости избыточного веса и способствовать более решительному подходу к профилактике и лечению ожирения [25–27].

Ожирение обуславливает возникновение и прогрессирование инсулинорезистентности. Патогенетическая связь инсулинорезистентности и ожирения в настоящее время подробно изучена (рис. 3).

Ожирение влияет и непосредственно на риск развития СД2 (рис. 4). Доказано влияние увеличения массы тела как независимого фактора риска развития СД2 у женщин [29].

Роль ожирения при лечении сахарного диабета 2 типа

Искусство лечения СД2 состоит в способности поддерживать шаткое равновесие между снижением HbA_{1c} и увеличением массы тела. Важно помнить, что снижение

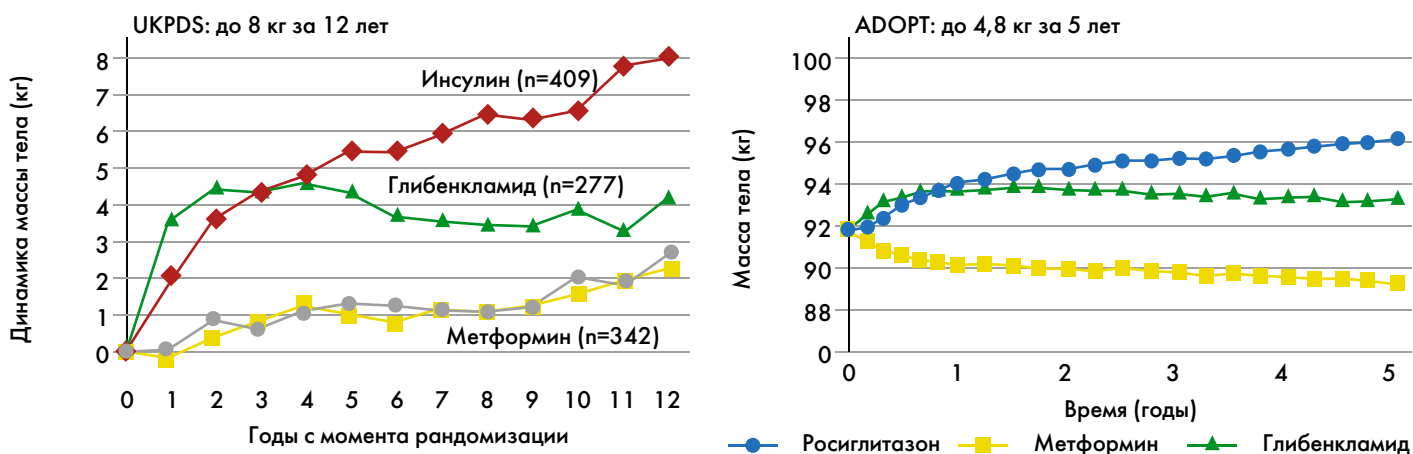
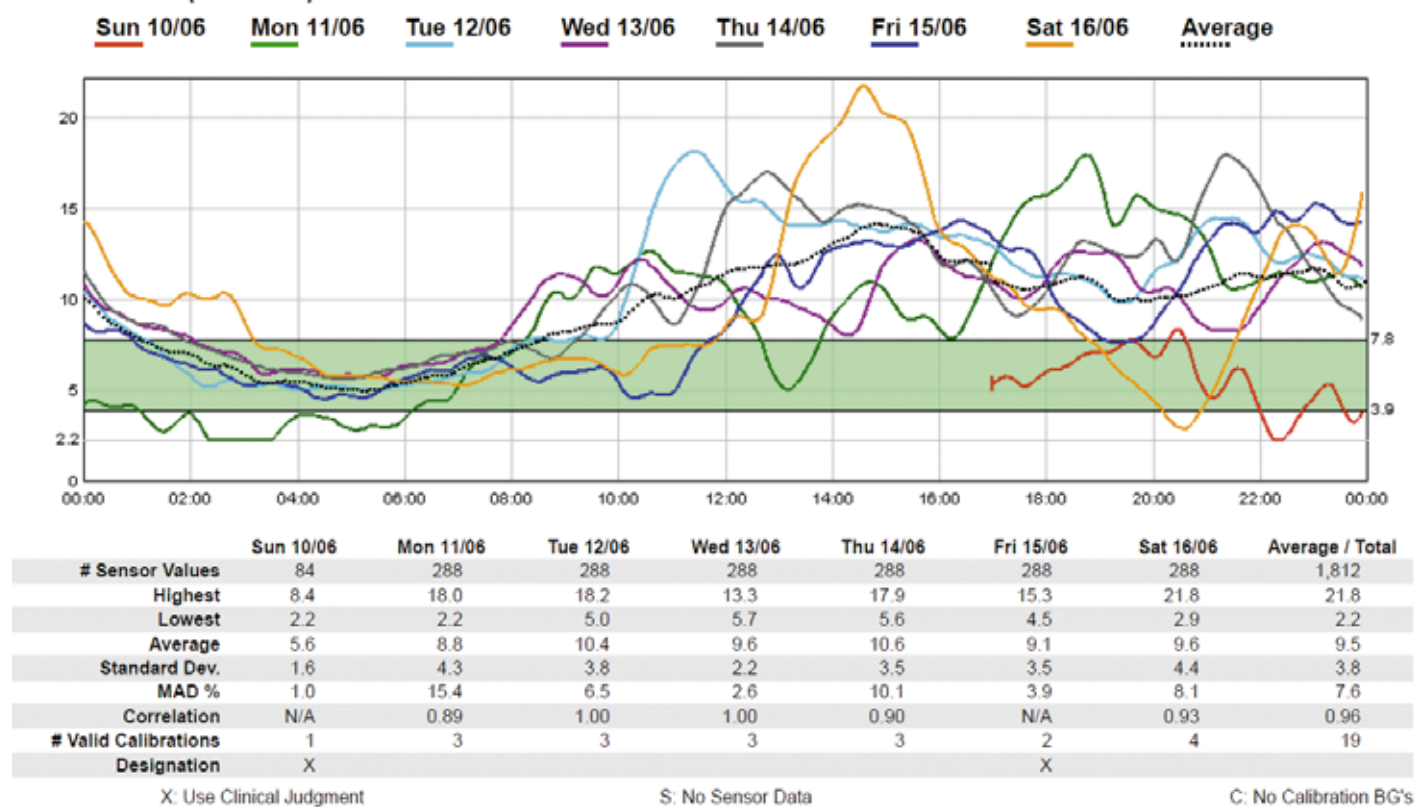


Рис. 5. Пациенты с сахарным диабетом набирают массу тела, независимо от состава терапии [32, 33].

Традиционная терапия (n=411); диетотерапия с сульфонилмочевеиной в последующем, далее инсулин и/или метформин при гликемии натощак >15 ммоль/л

Sensor Data (mmol/L)



Excursion Summary (mmol/L/day)

	Sun 10/06	Mon 11/06	Tue 12/06	Wed 13/06	Thu 14/06	Fri 15/06	Sat 16/06	Average / Total
# Excursions	4	3	1	2	1	2	4	17
# High Excursions	2	2	1	2	1	2	3	13
# Low Excursions	2	1	0	0	0	0	1	4
AUC Above Limit	0.02	2.46	3.26	2.09	3.21	2.20	2.60	2.51
AUC Below Limit	0.14	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.04

Duration Distribution (hh:mm)

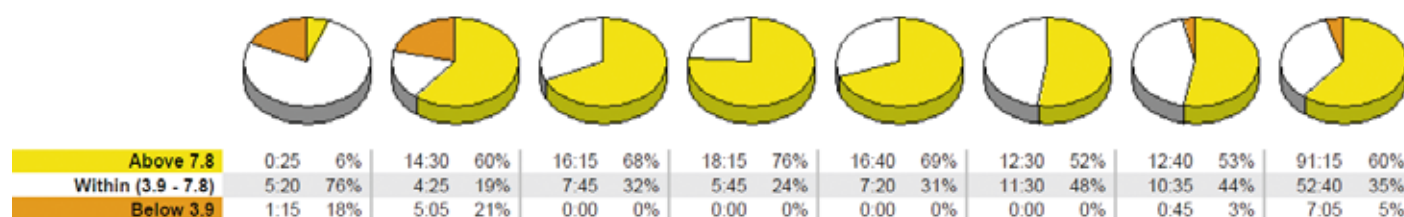


Рис. 6. Отчет профессионального непрерывного мониторинга гликемии 46-летнего пациента с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету и тяжелыми поздними осложнениями.

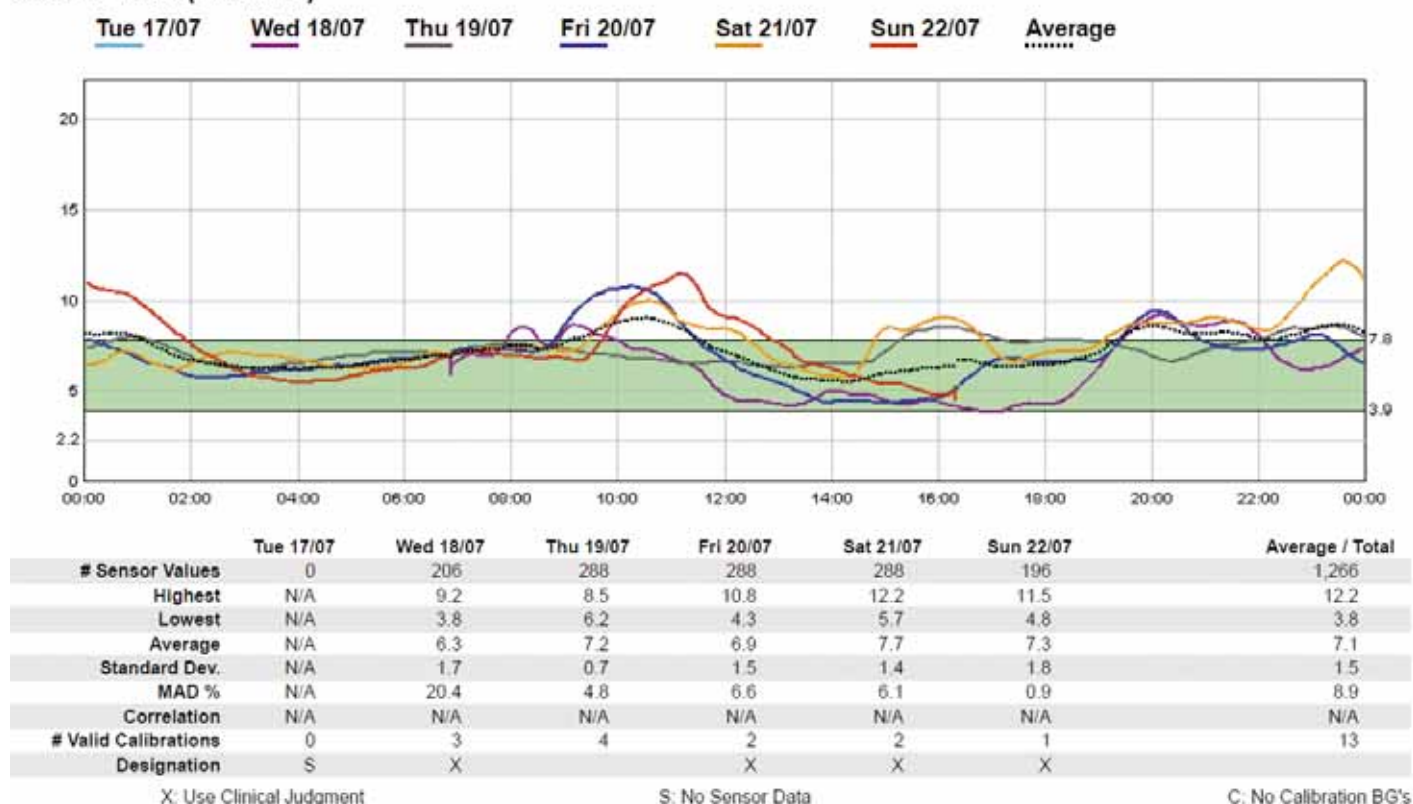
У пациента ожирение 2 степени (ИМТ = 33 кг/м²). Проводимое лечение: метформин по 1700 мг/сут; ситаглиптин по 100 мг/сут; репаглинид по 6 мг/сут; инсулин гларгин по 30 ЕД/сут. Последний известный показатель HbA_{1c} 9,6%. Совершенно очевидно, что этот пациент страдает от гипогликемий вследствие передозировки сахароснижающей терапии в вечерние и ночные часы и, напротив, значительных постпрандиальных подъемов гликемии в течение дня. Он не придерживается диеты и продолжает набирать вес.

HbA_{1c} на 1% сокращает кардиоваскулярный риск на 16–20%. В то же самое время, каждые 5 баллов по шкале ИМТ соответствуют увеличению этого риска почти на 30%. Таким образом, увеличение веса является ключевым элементом метаболического синдрома, а не простым «побочным эффектом» лечения, и удержание стабильной массы

тела (или снижение веса) следует рассматривать как принципиально важную терапевтическую задачу при СД [31].

Необходимо подчеркнуть, что причиной увеличения массы тела у пациентов с СД2 является не какая-то специфическая терапия, а абсолютно неадекватный образ жизни данной категории пациентов. Некорректно

Sensor Data (mmol/L)



Excursion Summary (mmol/L/day)

	Tue 17/07	Wed 18/07	Thu 19/07	Fri 20/07	Sat 21/07	Sun 22/07	Average / Total
# Excursions	0	3	3	3	3	1	13
# High Excursions	0	2	3	3	3	1	12
# Low Excursions	0	1	0	0	0	0	1
AUC Above Limit	N/A	0.18	0.08	0.29	0.54	0.61	0.33
AUC Below Limit	N/A	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Duration Distribution (hh:mm)

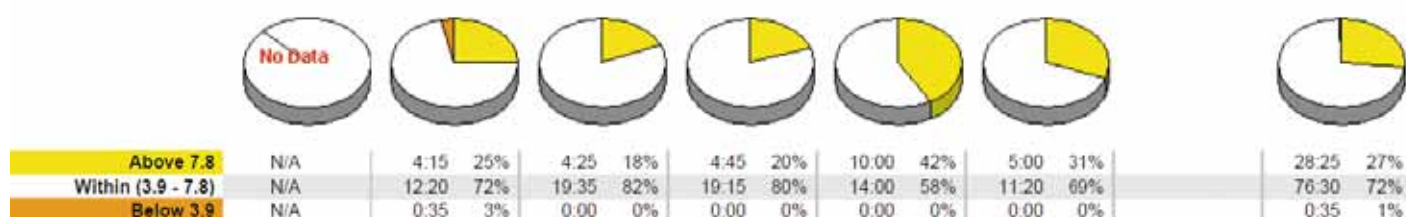


Рис. 7. Отчет профессионального непрерывного мониторингирования гликемии 58-летнего пациента, страдающего СД в течение 12 лет. За 4 года до исследования одновременно получал 2 препарата инсулина (суммарная суточная доза >150 ЕД), метформин, росиглитазон, глимепирид. Показатель HbA_{1c} 11,8% (независимо от этой сверхинтенсивной терапии). В течение последних трех лет пациент не получает инсулин, принимая лишь метформин по 2500 мг/сут и аналоги ГПП-1 курсами. HbA_{1c} 6,1% на момент исследования.

утверждать, что «большинство видов медикаментозного лечения СД2 со временем приводит к увеличению веса». Намного точнее сказать следующее: «какой бы ни была терапия СД2, пациент будет полнеть» (рис. 5).

Взаимосвязь лечения и динамики массы тела очевидна: по данным исследования UKPDS, какое бы лечение не получали пациенты, они неуклонно полнели [32]. Пациенты в группе инсулинотерапии показали наиболь-

шую динамику, набрав, в среднем, на 4 кг больше, чем все остальные. Последующие исследования подтвердили масштабы прибавки веса у пациентов на инсулинотерапии. Примером может послужить шестимесечное исследование, сопоставившее инъекции инсулина гларгин и инсулина НПХ один раз в день перед сном (в обоих случаях инсулинотерапия добавлялась к ПССП с целью дальнейшей компенсации СД). На момент своего завер-

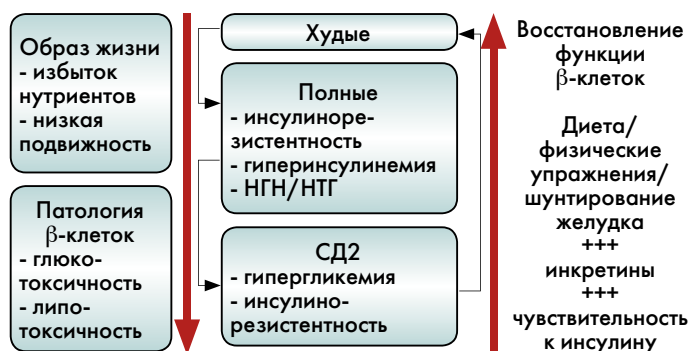


Рис. 8. Похудение «излечивает» СД2.

шения оно выявило прибавку массы в 3,0 и 2,8 кг, в группе инсулина гларгин и инсулина НПХ соответственно [34].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ADOPT (4360 пациентов), было посвящено сравнительному анализу росиглитазона, метформина и глибенкламида, как препаратов стартовой терапии при СД2. Период наблюдения каждого пациента, в среднем, равнялся 4 годам. По итогам исследования было установлено, что на фоне приема росиглитазона чаще развивается отечный синдром и в большей степени увеличивается масса тела, нежели на фоне приема метформина или глибенкламида [33].

В целом, набор массы тела происходит в результате увеличения потребления калорий или сокращения их расхода. Конкретных причин может быть несколько.

- Нарушение углеводного обмена усиливает катаболизм, соответственно, улучшение степени компенсации СД приводит к снижению его интенсивности; если диету при этом должным образом не скорректировать, масса тела будет нарастать.
- Улучшение углеводного обмена устраняет глюкозурию, в результате чего организм теряет меньше калорий с мочой.
- В здоровом организме нарастание концентрации инсулина в крови подавляет аппетит благодаря воздействию на ЦНС. Вероятно, у пациентов с СД этот регуляторный механизм утрачен.
- Страх перед развитием гипогликемии может подталкивать пациента к дополнительным приемам пищи, что ведет к увеличению суточного потребления калорий.

Кроме того, инсулин может приводить к увеличению безжировой массы тела в силу своих анаболических эффектов. Реальность же такова, что из-за слепо наращиваемого объема терапии пациенты с СД2 становятся жертвами порочного круга: «повышение дозы – перекармливание – повышение дозы» (рис. 6 и 7).

Благоприятные эффекты похудения

Сегодня, в эпоху распространения бариатрической хирургии, имеются свидетельства несомненной пользы похудения для лечения всех компонентов метаболического синдрома. Так, исследование, проведенное на 100 000 медицинских сестер в возрасте от 30 до 55 лет, показало, что снижение массы тела более чем на 5 кг ассоциируется с пропорциональным снижением риска развития СД2. В Шведском Исследовании Ожирения (Swedish Obesity Study, SOS) шунтирование желудка и последующее похудение позволили добиться излечения СД2 у 69% пациентов: диагноз СД2 был снят у 72% пациентов спустя два года после операции [35]. В целом, по результатам проведенных исследований, ремиссия СД2 была достигнута у 76,8% пациентов, подвергшихся бариатрическим операциям [36].

Тем не менее, даже бариатрическая хирургия в настоящее время не дает идеальных результатов: «только» 36% (что, тем не менее, немало!!!) страдавших от СД2 на момент вмешательства сохранили нормальный углеводный обмен спустя 10 лет, в то время как в группе традиционной терапии эти цифры составили лишь 21% и 13%, соответственно (по данным исследования DPT) [37]. Таким образом, обусловленные СД2 нарушения функций β-клеток и чувствительности к инсулину обратимы при условии снижения массы тела (рис. 8) [38].

Современные представления о сахарном диабете

Пылкий глюкозоцентризм современной диабетологии

«СД2 – это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся гипергликемией и постепенно угасающей функцией β-клеток». Как ни удивительно,

Таблица 1

Влияние сахароснижающей терапии на степень сердечно-сосудистого риска

Лечение	Масса тела	Сердечно-сосудистая заболеваемость и/или смертность
Антигипергликемические препараты		
Метформин	↓ или не изменяется	↓↓
Ингибиторы α-глюкозидаз	не изменяется	↓
Тиазолидиндионы	↑	↑ или не изменяется
Ингибиторы ДПП-4	↓ или не изменяется	↓ (исследования продолжаются)
Аналоги ГПП-1	↓	↓ (исследования продолжаются)
Инсулин в физиологических дозах	не изменяется	↓
Гипогликемизирующие препараты		
ПСМ	↑	↑
Инсулин в сверхфизиологических дозах	↑↑↑	↑↑
Глиниды	↑	Недостаточно данных

↓ означает снижение. ↑ означает увеличение.

*Инсулин может быть классифицирован и как антигипергликемический, и как гипогликемизирующий агент в зависимости от дозы.

Таблица 2

Сравнение «глюкозоцентрической» и «гравичесентрической» концепций лечения СД2		
	«Глюкозоцентрическая» концепция	«Гравичесентрическая» концепция
Девиз	«Победа над гипергликемией – спасение пациента»	«Устранение ожирения – излечение от СД2»
Взгляд на ключевые механизмы патогенеза	Первичный дефект – гипергликемия и инсулинорезистентность; все прочие явления вторичны	Первичен избыток калорий в организме; все прочие явления вторичны
Определение «СД2 – это ...»	Медленно прогрессирующее неизлечимое заболевание	Реакция на хроническую пищевую перегрузку, следовательно, быстро регрессирующее и потенциально излечимое заболевание
Общий терапевтический подход	Общие принципы лечения СД 1 типа могут быть использованы для СД2	Правила ведения СД1 неприменимы при СД2
Взгляд на роль инсулинотерапии в лечении СД2	С учетом неуклонно прогрессирующего характера СД2, большинству пациентов, в конечном итоге, потребуется лечение инсулином	Инсулин не требуется большинству пациентов с СД2, во всяком случае – пожизненно
Обучение пациентов	Программа «как жить с СД»	Программа «как расстаться с СД»
«Главный враг»	Гипергликемия (HbA_{1c})	Ожирение (ИМТ)
Взаимосвязь тактики лечения и образа жизни	Подбор лечения в соответствии с привычками пациента	Коррекция образа жизни пациента сообразно оптимальному лечению
Взгляд на динамику ИМТ	Увеличение ИМТ – неизбежный побочный эффект лечения, не требующий изменения сахароснижающей терапии	За редким исключением, увеличение ИМТ в ходе лечения абсолютно неприемлемо и является поводом для коррекции сахароснижающей терапии

но эта фраза – единственное популярное и широко известное определение СД2. Но что если поискать другую точку зрения? Все мы хорошо знаем, на каком фоне развивается СД2: хроническое перекармливание и низкая физическая активность, порой граничащая с полной неподвижностью. И то, и другое заставляет людей полнеть. Мы также понимаем, что характерные для СД2 патологические изменения, а именно, инсулинорезистентность, гипергликемия, глюкозурия и метаболический синдром, «направлены» на снижение массы тела, во всяком случае, снижение темпов ожирения.

С этих патофизиологических позиций СД выглядит не более чем естественной реакцией организма на пищевую перегрузку. Другими словами, это способ, которым наше тело пытается защитить себя от «отравления» калориями. Действительно, наиболее эффективным решением проблемы набора веса «с точки зрения природы» является формирование инсулинорезистентности (если жировая ткань «не чувствует» инсулин, то он не усиливает липогенез) и постепенное снижение секреции инсулина β -клетками (меньшее количество инсулина меньше стимулирует липогенез). И это как раз то, что происходит с человеком, идущим по пути от нормогликемии к НТГ, нарушению гликемии натощак и, наконец, СД.

Таким образом, природа, «вынужденная выбирать» между ожирением с одной стороны, и гипергликемией – с другой, отдает «предпочтение» гипергликемии как «меньшему из двух зол». В ситуации перекармливания быстро растущая масса тела оказывается для организма более губительной, чем гипергликемия. И в таком случае гипергликемия является скорее маркером, нежели фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Сосредоточив все средства на компенсации гипергликемии, одновременно способствуя увеличению массы тела наших пациентов, мы, в конечном итоге, подталкиваем их к гибели, или, по крайней мере, поддерживаем среди них рост сердечно-сосудистой заболеваемости (см. ACCORD, ADVANCE и VADT).

От чего умирали пациенты в исследовании ACCORD?

Группа интенсивной терапии набирала массу тела в два раза быстрее группы традиционного лечения (27,8% против 14,1% – прибавка более 10 кг в сравнении с исходным значением), что сопровождалось повышением кардиоваскулярного риска и смертности [5].

Таблица 1 отчетливо демонстрирует, что только антигипергликемические препараты, способствующие похудению или не влияющие на массу тела, способны улучшить прогноз по сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Обращает внимание корреляция между снижением веса и сердечно-сосудистой заболеваемостью/смертностью. Гипогликемизирующие средства, напротив, вызывают параллельное увеличение массы тела и сердечно-сосудистых рисков.

Гравичесентрическая концепция

Таким образом, продолжает расширяться массив данных в поддержку тезисов Д. Юдкина и соавт. о недостаточной эффективности применения только «глюкозоцентрического» подхода для лечения СД2. Вместе с ним (в дополнение или в качестве альтернативы) мы предлагаем использовать «гравичесентрическую» концепцию (от лат. *gravis* – «тяжелый»), основанную на теоретических, экспериментальных и клинических доказательствах эффективности использования современных фармакотерапевтических и хирургических средств лечения ожирения и СД2, а также принципов максимально возможного снижения рисков нежелательных лекарственных реакций в результате полипрагмазии.

Тезисно сформулировать основные принципы гравичесентрической концепции лечения СД2 можно следующим образом.

Правило «5 отрицаний». «Нет»:

- каскадному наращиванию фармакотерапии у полнющих пациентов;

- набору массы тела при любой разновидности лечения;
- гипогликемизирующим препаратам и ТЗД (предпочтение антигипергликемическим средствам);
- хронической инсулинотерапии у пациентов с морбидным ожирением;
- сверхфизиологическим дозам инсулина (более 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела в сутки).

Стратегические ориентиры

Таким образом, использование «гравитационной» концепции в клинической практике предполагает следование следующим целям:

- добиваться нормализации ИМТ у всех пациентов, особенно с впервые выявленным СД2;
- сокращать объем медикаментозной терапии у тех, кто уже получает несколько препаратов;
- использовать антигипергликемические, а не гипогликемизирующие препараты;
- в итоге – свести фармакотерапию к минимуму вплоть до ремиссии СД.

При этом врач должен разъяснить пациенту план лечения и смысл каждого действия. То, насколько удастся приблизиться к намеченной цели, целиком зависит от желания пациента и врача.

Заключение

Сегодня каждый эндокринолог – участник разгорающейся диабетологической «революции», которая ставит на надлежащие места все существующие ныне терапевтические подходы. С помощью современных фармакотерапевтических (инкретин-ориентированное лечение) и хирургических (бариатрические операции) методов, а также способов оценки качества лечения (СГМ), мы, наконец-то, не только приближаемся к пониманию сути событий, происходящих с больными СД, но и имеем возможность влиять на них наиболее эффективно и безопасно. Безусловно, практическая эффективность «гравитационного» подхода в сравнении с «глюкозоцентрическим» должна быть проверена в ходе длительных больших клинических рандомизированных исследований. В то же время, «гравитационный» подход к лечению СД2, который, вероятно, в итоге придет на смену «глюкозоцентрическому», уже сейчас способен помочь многим практикующим врачам значительно улучшить результаты лечения своих пациентов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с настоящей статьей.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas, Fifth Edition. 2011.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2545–2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2009; 360(2):129–139. DOI: doi:10.1056/NEJMoa0808431.
5. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2630–2633. DOI: 10.1056/NEJMe0804182.
6. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub2.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
8. Баранов ВГ. Руководство по внутренним болезням. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы МЕДИЗ; 1955.
9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317(7160):703–713.
10. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose control in type 2 diabetes—whose agenda? *The Lancet.* 2011; 377(9773):1220–1222. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61112-9.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009; 373(9677):1765–1772. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60697-8.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012 Jun;35(6):1364–1379. doi: 10.2337/dc12-0413.
13. Garg S, Hirsch IB. Self-monitoring of blood glucose. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010(166):1–10. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02271.x.
14. Филиппов ЮИ, Ибрагимова ЛИ, Майоров АО. Визуализация данных самоконтроля гликемии – ключ к повышению

- эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2012; 14(12):92–98.
15. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; 44(11):1249–1258.
 16. Stoffers D.A., Kieffer T.J., Hussain M.A., Drucker D.J., Bonner-Weir S., Habener J.F., Egan J.M. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. // *Diabetes*. 2000; 49(5):741–748.
 17. Drucker D.J. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 1998; 47(2):159–169.
 18. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998; 101(3):515–520. DOI: 10.1172/jci990.
 19. Nauck MA, Wollschlaeger D, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Willms B. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7–36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996; 39(12):1546–1553.
 20. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand*. 1997; 160(4):413–422.
 21. Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients by Transient Intensive Insulin Treatment. *Diabetes Care*. 1997; 20(9):1353–1356. DOI: 10.2337/diacare.20.9.1353.
 22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55(6):1577–1596. DOI: 10.1007/s00125-012-2534-0.
 23. Hunt LM, Kreiner M, Brody H. The Changing Face of Chronic Illness Management in Primary Care: A Qualitative Study of Underlying Influences and Unintended Outcomes. *The Annals of Family Medicine*. 2012; 10(5):452–460. DOI: 10.1370/afm.1380.
 24. Fat and getting fatter: U.S. obesity rates to soar by 2030. 2012 [cited 2012 26.10.2012]; Available from: <http://www.reuters.com/article/2012/09/18/us-obesity-us-idUS-BRE88H0RA20120918>.
 25. Eckel RH, Committee FfN. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96(9):3248–3250. DOI: 10.1161/01.cir.96.9.3248.
 26. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113(6):898–918. DOI: 10.1161/circulationaha.106.171016.
 27. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1998; 98(14):1472–1476. DOI: 10.1161/01.cir.98.14.1472.
 28. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: The role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19(2):146–152. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.10.010.
 29. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122(7):481–486.
 30. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for Healthy Weight. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(6):427–434. DOI: doi:10.1056/NEJM199908053410607.
 31. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(3):360–372. DOI: 10.1001/jama.287.3.360.
 32. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131):854–865.
 33. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(23):2427–2443. DOI: doi:10.1056/NEJMoa066224.
 34. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26(11):3080–3086. DOI: 10.2337/diacare.26.11.3080.
 35. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in Incidence of Diabetes, Hypertension and Lipid Disturbances after Intentional Weight Loss Induced by Bariatric Surgery: the SOS Intervention Study. *Obesity Research*. 1999; 7(5):477–484. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00436.x.
 36. Bult MJF, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158(2):135–145. DOI: 10.1530/eje-07-0145.
 37. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(26):2683–2693. DOI: doi:10.1056/NEJMoa035622.
 38. Kashyap SR, Louis ES, Kirwan JP. Weight loss as a cure for Type 2 diabetes: fact or fantasy? *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2011; 6(4):557–561. DOI: 10.1586/eem.11.42.
 39. Yudkin JS, Richter B, Gale EAM. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia*. 2010; 53(10):2079–2085. DOI: 10.1007/s00125-010-1864-z.

Левит Шмюэль

MD, PhD, Институт эндокринологии и метаболизма, Медицинский центр Шеба, Тель-Авив, Израиль

E-mail: shlevit@gmail.com

Филиппов Юрий Иванович

научный сотрудник, отделение программного обучения и лечения, Институт диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Россия

E-mail: yuriyivanovich@gmail.com

Горельшев Александр Сергеевич

аспирант, отделение программного обучения и лечения, Институт диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Россия

E-mail: sathandi@gmail.com