

<https://doi.org/10.17116/terarkh201789104-11>

© Коллектив авторов, 2017

Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке?

М.В. ШЕСТАКОВА^{1,2}, И.А. СКЛЯНИК^{1,2}, И.И. ДЕДОВ^{1,2}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация

У практикующего врача существует широкий спектр сахароснижающих препаратов для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), с помощью которых можно длительное время контролировать уровень глюкозы в крови в пределах нормальных или приближенных к нормальным значений. Однако остается вопрос, существуют ли способы достижения не просто удовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови, но ремиссии (или даже полного излечения) СД 2-го типа? В обзоре представлены современные данные о понятии «ремиссия» СД 2-го типа, описаны пути ее возможного достижения немедикаментозными средствами, медикаментозными препаратами, а также хирургическим путем. Представлены механизмы развития ремиссии СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; ремиссия; снижение массы тела; гастроинтестинальные гормоны; метаболическая хирургия.

Is it possible to achieve sustained remission or cure of type 2 diabetes mellitus in the 21st century?

M.V. SHESTAKOVA^{1,2}, I.A. SKLYANIK^{1,2}, I.I. DEDOV^{1,2}

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

A practitioner has a wide range of the hypoglycemic drugs for type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment, which can be used within a normal or near-normal range for long-term glycemic control. However, the question remains whether there are ways to achieve not only satisfactory glycemic control, but also T2DM remission (or even complete cure). The review presents an update on the concept of T2DM remission and describes the ways of its possible achievement with non-drug and drug treatments and surgery. The mechanisms of T2DM remission are given.

Keywords: diabetes mellitus, diabetes remission, weight loss, gastrointestinal hormones, metabolic surgery.

АД — артериальное давление
БЖ — бандажирование желудка
БПШ — билиопанкреатическое шунтирование
ГИП — глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ГШ — гастрощунтирование
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
СГКД — сверхгипокалорийная диета
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
УТК — уровень глюкозы крови
ХС — холестерин
ЭЦ — энергетическая ценность
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

Сахарный диабет (СД) 2-го типа и ожирение — два социально значимых заболевания, распространенность которых в XXI веке приняла пандемические масштабы. Ожирение, как правило, предшествует развитию СД 2-го типа, являясь самым мощным фактором риска развития СД. В последние десятилетия наметилась крайне тревожная тенденция, свидетельствующая, что темпы прироста числа больных СД 2-го типа стали существенно опережать темпы прироста числа лиц с ожирением и избыточной массой тела. Так, по данным ВОЗ, за последние 35 лет

число людей с избыточной массой тела увеличилось в 2 раза (с 857 млн в 1980 г. до 2 млрд в 2015 г. [1]), а больных СД 2-го типа — в 4 раза (с 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2015 г.) [2]. И пока позитивных тенденций, свидетельствующих о снижении темпов прироста этих двух пандемий, не отмечается ни в одной стране мира!

Другой вопрос, волнующий мировую медицинскую общественность и самих пациентов — можно ли вернуть к норме нарушенный углеводный обмен, можно ли излечить СД 2-го типа? До недавнего времени медицинский

Сведения об авторах:

Скляник Игорь Александрович — аспирант Института диабета ФГБУ ЭНЦ Минздрава России; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077

Дедов Иван Иванович — д.м.н., проф., акад. РАН директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Контактная информация:

Шестакова Марина Владимировна — д.м.н., проф., акад. РАН; директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ Минздрава России; 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11; e-mail: nephro@endocrin-centr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015

мир мог говорить лишь о контроле уровня глюкозы в крови (УГК) при СД 2-го типа. Действительно, когда у пациента диагностирован СД, дальнейшая стратегия направлена на нормализацию УГК путем изменения образа жизни и назначения пероральной и/или инъекционной сахароснижающей терапии. Однако отмена этой терапии неизбежно вновь приводит к повышению УГК и развитию симптомов декомпенсации углеводного обмена. Так возможна ли стойкая ремиссия СД 2-го типа в наше время и каким образом ее можно достичь?

Определение ремиссии СД. Впервые термин «ремиссия СД 2-го типа» описан в 2009 г. в консенсусе Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association — ADA). Ремиссия СД 2-го типа — сохранение нормогликемии при полной отмене сахароснижающей терапии (таблетированной или инъекционной) [3]. Критерием оценки контроля УГК служит уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который у здоровых людей не превышает 5,7%.

В данных рекомендациях ADA длительная ремиссия (более 5 лет) приравнивается к излечению, однако в рекомендациях Международной федерации диабета (IDF) от 2011 г. более осторожно относятся к понятиям «ремиссия СД» и «излечение СД», предпочитая использовать критерии нормализации метаболического профиля в целом, включая липидный обмен и артериальное давление (АД) [4].

Пути достижения ремиссии. Опираясь на основные механизмы развития СД 2-го типа, а именно инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей и снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, можно предположить, что соответствующая медикаментозная коррекция этих нарушений с помощью метформина и тиазолидиндионов (снижают ИР) или препаратов сульфонилмочевины (стимулируют секрецию инсулина) может вызывать ремиссию СД 2-го типа. Однако это не так! Результаты длительных проспективных международных исследований [5, 6] свидетельствуют, что со временем эффективность сахароснижающих препаратов уменьшается, УГК «ускользает» из-под контроля, и СД 2-го типа продолжает прогрессировать. Более того, препарат сульфонилмочевины и тиазолидиндионы приводят к еще большей прибавке массы тела, что крайне нежелательно для пациентов с СД 2-го типа.

Учитывая столь тесные патогенетические связи ожирения и СД 2-го типа ученые пришли к выводу, что ремис-

сию СД 2-го типа можно достичь только путем коррекции массы тела пациента.

В настоящее время есть несколько возможностей достичь снижения массы тела: изменение образа жизни (коррекция питания и физических нагрузок); медикаментозная коррекция; хирургическая коррекция.

Изменение образа жизни. Огромное внимание мирового сообщества привлекло исследование Look AHEAD (Action for HEAlth in Diabetes) [7]. Оно инициировано Национальными институтами здоровья США и проводилось в течение 11 лет в 16 научных центрах. В исследование включили 5145 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м². Возраст пациентов варьировался от 45 до 76 лет, длительность СД 2-го типа от 3 мес до 7 лет. Критериями исключения служили высокие уровни HbA_{1c} (>11%), АД (систолическое >160 мм рт.ст. или диастолическое >100 мм рт.ст.) или триглицеридов (>3,3 ммоль/л). Участников разделили на 2 группы по интенсивности изменения образа жизни: в 1-й группе (интенсивное вмешательство) с пациентами работала команда из диетолога, психолога, фитнес-тренера и других специалистов; во 2-й группе осуществлялось стандартное обучение контролю заболевания. Через 1 год в группе интенсивного вмешательства наблюдалось выраженное снижение массы тела (на 8,6%), что было сопряжено с достаточно высокой частотой ремиссии (11,5%). Однако в течение последующих 3 лет наблюдения у пациентов наблюдался постепенный набор массы тела (по сравнению с первым годом масса увеличилась на 3,9%), при этом в ремиссии осталось лишь 7,3% пациентов (рис. 1). Это свидетельствует, что возвращение массы тела приводит и к возвращению симптомов СД.

В контрольной группе снижение массы тела и распространенность ремиссии СД 2-го типа остались неизменными на протяжении всего исследования (0,7 и 2% соответственно).

Выделены следующие прогностические факторы достижения ремиссии СД 2-го типа: клинически значимая потеря массы тела в первый год; короткая известная длительность СД 2-го типа; отсутствие инсулинотерапии в анамнезе; низкий исходный уровень HbA_{1c}.

Другой вариант достижения ремиссии СД 2-го типа через изменение образа жизни и характера питания — это

Критерии ремиссии СД согласно консенсусу ADA (по [3])

Частичная ремиссия	— гипергликемия ниже диагностического порога для СД — HbA _{1c} <6,5%* — продолжительность не менее 1 года — отсутствие сахароснижающей терапии
Полная ремиссия	— УГК не выходит за рамки нормы для здорового человека — HbA _{1c} <5,7%* — продолжительность не менее 1 года — отсутствие сахароснижающей терапии
Длительная ремиссия (излечение)	— УГК не выходит за рамки нормы для здорового человека — HbA _{1c} <5,7%* — продолжительность не менее 5 лет — отсутствие сахароснижающей терапии

*При двух последовательных измерениях HbA_{1c} и более.

Критерии улучшения метаболического профиля согласно рекомендациям IDF

Нормализация метаболического профиля	HbA _{1c} <6% Отсутствие эпизодов гипогликемии Общий ХС <4 ммоль/л ХС ЛПНП <2 ммоль/л Триглицериды <2,2 ммоль/л АД <135/85 мм рт.ст.
Существенное улучшение метаболического профиля	Снижение массы тела более чем на 15% Снижение доз или отсутствие медикаментозной терапии Снижение уровня HbA _{1c} более чем на 20% ХС ЛПНП <2,3 ммоль/л АД <135/85 мм рт.ст. Снижение доз медикаментозной терапии

Примечание. ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

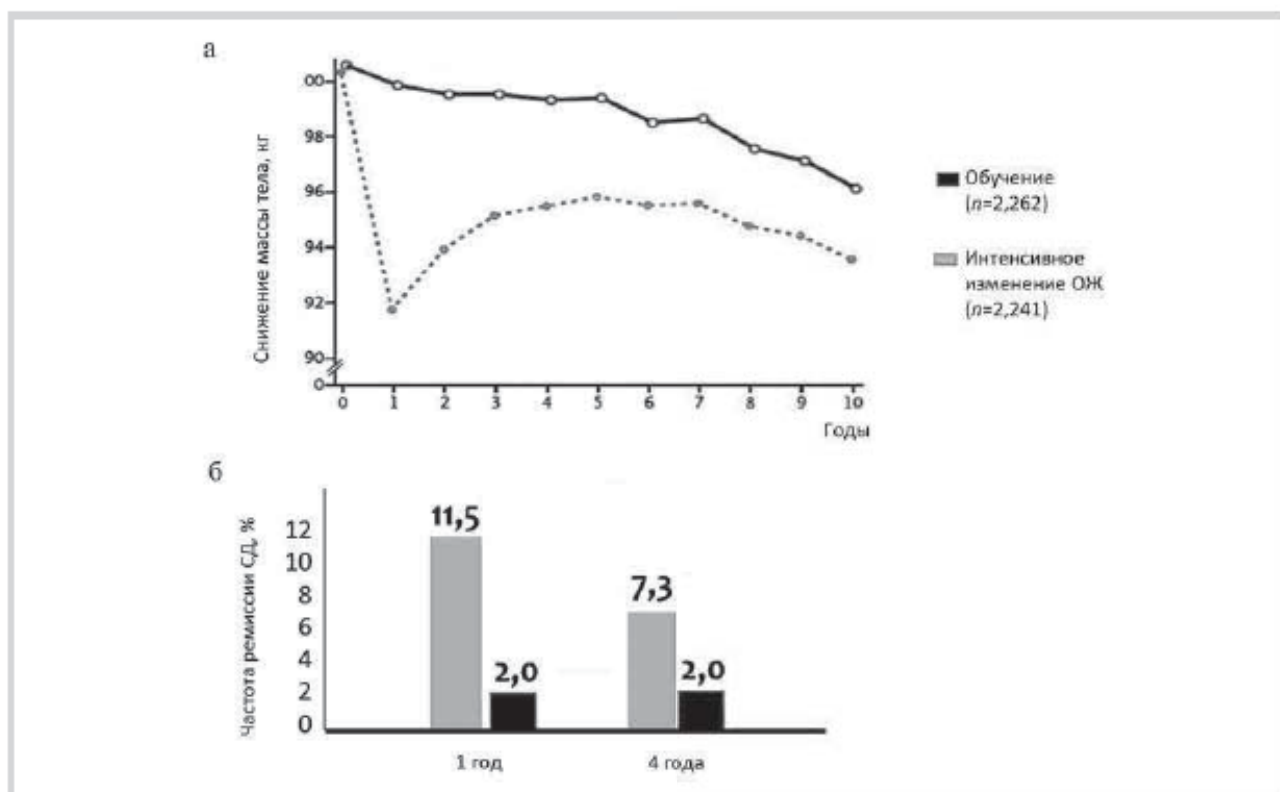


Рис. 1. Динамика снижения массы тела (а) и частота достижения ремиссии СД 2-го типа (б) у пациентов в исследовании Look AHEAD (по [7]).

ОЖ — образ жизни.

применение так называемой сверхгипокалорийной диеты (СГКД). В недавнем исследовании S. Steven и соавт. [8] 30 пациентам с СД 2-го типа и ИМТ >27–45 кг/м² назначена СГКД, а именно в течение 8 нед суточный рацион пациентов составлял 624–700 ккал, после чего они возвращались на привычную для них диету (около 2000 ккал) и придерживались ее в течение последующих 6 мес. В первые 8 нед соблюдения СГКД среднее снижение массы тела составило 14,2 кг. Ремиссия СД 2-го типа достигнута у 40% пациентов (уровень HbA_{1c} снизился с 7,1 до 5,8%). Удивительно, что в течение последующих 6 мес, несмотря на возвращение к привычной диете, масса тела оставалась сниженной и ремиссия по-прежнему сохранялась у 40% больных.

В исследовании E. Lim и соавт. [9], в котором участвовали 11 пациентов с СД 2-го типа, после снижения энергетической ценности (ЭЦ) рациона до 600 ккал/сут в течение 1 нед у всех пациентов нормализовался УГК в плазме крови натощак. Кроме того, снизилась печеночная ИР. Аналогичные результаты получены в похожем исследовании, в котором ЭЦ рациона снижена до 1000 ккал/сут [10].

Необходимо заметить, что, несмотря на впечатляющий полученный результат, СГКД имеет много ограничений и не может быть рекомендована всем больным без учета противопоказаний. Одним из самых распространенных побочных эффектов СГКД является образование камней в желчном пузыре [11]. При таком катастрофическом для организма дефиците калорий с целью восполнения энергии активизируется расщепление жиров. При этом возрастает секреция ХС печенью, что способствует

камнеобразованию в желчном пузыре. Другими нежелательными явлениями могут быть запор, тошнота, диарея. Кроме того, крайне сложно вести нормальный образ жизни и регулярную физическую активность, придерживаясь СГКД. В любом случае к данной диете необходимо относиться с крайней осторожностью, а пациент, которому назначена СГКД, должен находиться под постоянным наблюдением лечащего врача.

Медикаментозная коррекция массы тела. При неэффективности немедикаментозных методов снижения массы тела возможно применение фармакотерапии. В Российской Федерации для лечения ожирения зарегистрированы 3 препарата: сибутрамин 10 и 15 мг, орлистат 120 мг, лираглутид 3 мг.

Показано [12, 13], что и сибутрамин, и орлистат улучшили контроль УГК (что коррелировало со снижением массы тела). Лираглутид в дозе 3 мг также улучшает течение СД 2-го типа (однако стоит обратить внимание, что препарат в дозе 3 мг зарегистрирован именно для лечения ожирения, но не СД). Более того, получены данные, что лираглутид 3 мг может быть использован для профилактики СД 2-го типа у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [14], и это открывает дополнительные возможности в использовании препарата. Однако ремиссии СД 2-го типа не описано ни для одного препарата.

Хирургическая коррекция массы тела. Раздел хирургии, занимающийся лечением ожирения, называется «бариатрическая хирургия». В настоящее время мы понимаем бариатрическую хирургию в более широком смысле — как хирургическое вмешательство, направленное на нормализацию метаболизма. В связи с этим у данного раздела хи-

рургии появилось другое название — «метаболическая хирургия».

Существуют 3 вида бариатрических операций: рестриктивные операции, цель которых уменьшение объема желудка (бандажирование желудка — БЖ, рукавная резекция желудка); мальабсорбтивные операции, суть которых состоит в снижении всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В настоящее время в чистом виде почти не применяются в связи с высокой частотой развития осложнений; комбинированные операции, при использовании которых сочетаются оба принципа — рестрикция и мальабсорбция (гастрошунтирование — ГШ, билиопанкреатическое шунтирование — БПШ).

Не вызывает сомнений, что бариатрические операции вызывают значительные метаболические улучшения, и потеря массы тела является одним из важнейших факторов, влияющих на улучшение гомеостаза глюкозы. Однако вопрос заключается в дополнительном вкладе независимых эффектов от снижения массы тела, воздействующих на гомеостаз глюкозы. К идее о наличии таких эффектов мы приходим, наблюдая за пациентом в раннем послеоперационном периоде, когда через несколько дней независимо от потери массы тела происходит значительное улучшение течения СД 2-го типа.

Достижение ремиссии СД 2-го типа после бариатрической операции варьирует от 30 до 98% [15, 16] и зависит от типа операции, продолжительности заболевания и критериев, используемых для определения ремиссии. Как правило, частота ремиссии является наибольшей при операциях, сочетающих в себе рестриктивный и мальабсорбтивный компоненты (80–90% в первый год). При этом почти у 40% больных СД остается в состоянии ремиссии даже спустя 15 лет наблюдения. Высокая эффективность бариатрической хирургии в улучшении течения СД 2-го типа или достижении его ремиссии позволила внести этот

метод лечения в международные и национальные рекомендации о терапии СД 2-го типа [17, 18].

Для дальнейшего раскрытия механизмов, приводящих к ремиссии СД 2-го типа, необходимо понимание сути анатомических изменений при комбинированных бариатрических операциях. ЖКТ при ГШ реконструируют таким образом, что из акта пищеварения «выключается» большая часть желудка (в том числе его дно) и двенадцатиперстная кишка. При БПШ также происходит резекция и уменьшение объема желудка, после чего оставшаяся часть желудка соединяется с проксимальными отделами подвздошной кишки. При этом пути продвижения пищеварительных соков и пищи разъединяются: желчь и секрет поджелудочной железы отводятся по билиопанкреатической петле, пища из желудка — по алиментарной петле сразу в дистальный отдел подвздошной кишки. Таким образом нормальный процесс пищеварения начинается только в конечных отделах тонкой кишки, когда соединяются билиопанкреатическая и алиментарная петли (рис. 2).

Механизмы ремиссии СД после метаболической хирургии. Печеночные эффекты. Синтез глюкозы печенью происходит путем глюконеогенеза. Множество сигналов воздействуют на продукцию глюкозы печенью, в том числе обмен питательных веществ, уровень панкреатических гормонов и нервная регуляция. Хорошо известно, что у пациентов с СД 2-го типа нарушено влияние данных факторов. Ранее считалось, что главной причиной нарушения метаболизма глюкозы в печени при СД 2-го типа и ожирении является нарушение печеночного инсулинового сигнала. Однако доклинические исследования показали, что регуляция продукции глюкозы печенью во многом зависит не столько от активации печеночного инсулинового сигнала, сколько от воздействий на внепеченочные мишени. К. Rebrin и соавт. [20] первыми показали, что нарушение продукции глюкозы печенью связано с ингиби-

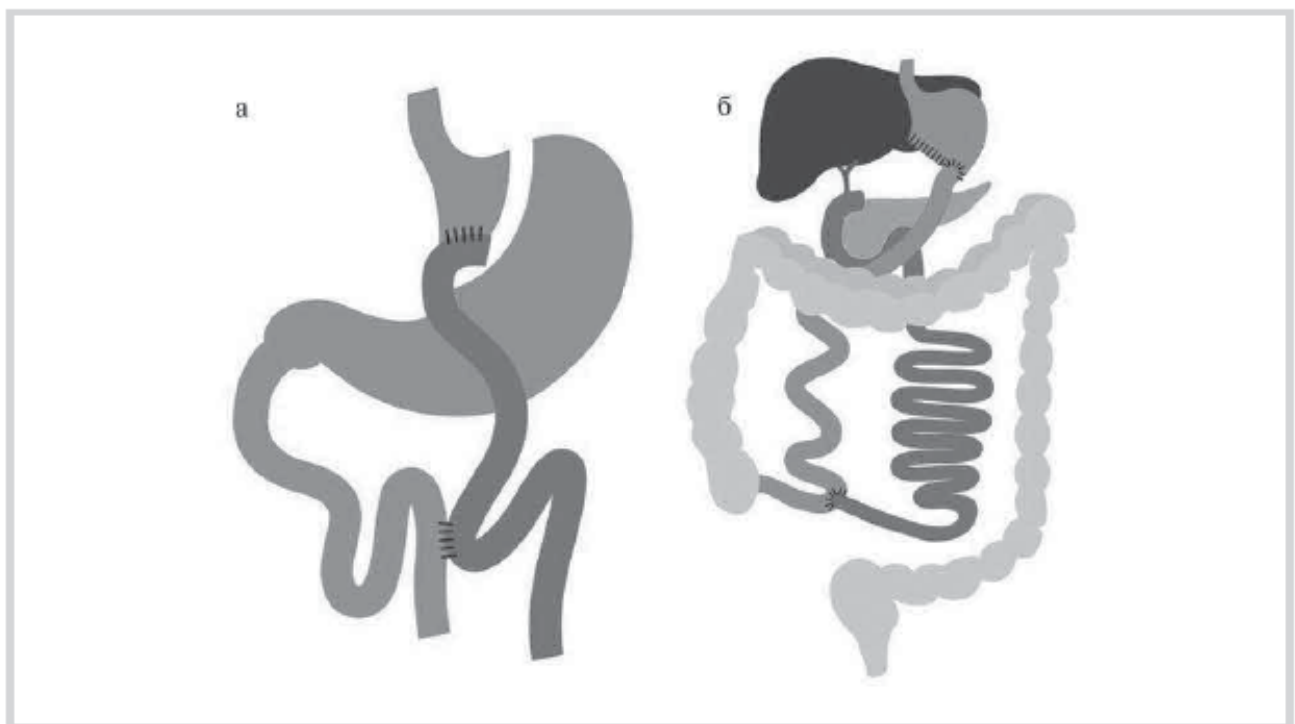


Рис. 2. Схематическое изображение ГШ (а) и БПШ (б) (по [19]).

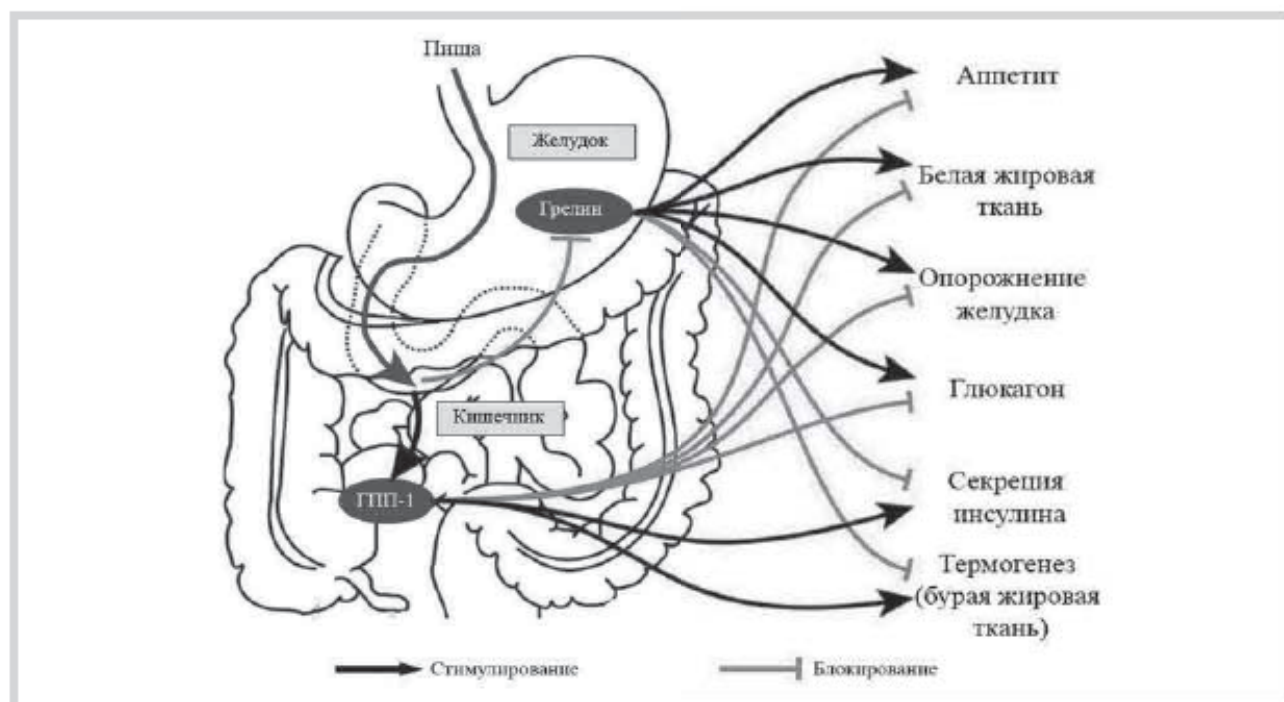


Рис. 3. Продиабетогенное действие грелина и антидиабетогенное действие ГПП-1 (по [39]).

рованием липолиза в белой жировой ткани, и это в свою очередь приводит к снижению поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень. По данным R. Peery [21], при избыточной продукции инсулина снижается уровень СЖК и глицерола в плазме, что приводит к снижению уровня ацетил-КоА в печени, ингибированию активности пируваткарбоксилазы и в конечном итоге нарушению продукции глюкозы печенью.

Несколько групп исследователей изучали влияние бариатрической хирургии на продукцию глюкозы печенью. Используя меченую глюкозу во время теста на толерантность к глюкозе, D. Bradley и соавт. [22] сравнили вклад абсорбции глюкозы и эндогенной продукции глюкозы в постпрандиальную циркуляцию глюкозы плазмы в крови после ГШ и БЖ. Авторы сообщили, что у пациентов после ГШ наблюдалось более быстрое всасывание глюкозы, которое приводило к чрезмерной секреции инсулина и ингибированию эндогенной продукции глюкозы. Однако у пациентов, подвергшихся БЖ, изменения в скорости всасывания глюкозы не наблюдались. Аналогичное снижение постпрандиальной продукции глюкозы печенью отмечено и у пациентов после вертикальной гастропластики; это указывает, что данное снижение тесно связано с быстрым транзитом пищи и всасыванием глюкозы в кишечнике после ГШ и вертикальной гастропластики [23].

Улучшение чувствительности печени к инсулину наблюдается не только во время перорального введения глюкозы, но и при проведении гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Показано, что чувствительность печени к инсулину значительно улучшается в ранний период после ГШ еще до существенного снижения массы тела [24]. Тем не менее чувствительность мышечной ткани к инсулину остается неизменной [24].

Эффекты снижения ЭЦ. Ограничение ЭЦ, наблюдающееся немедленно после операции по поводу ожире-

ния, также может объяснить быстрое и устойчивое улучшение метаболизма глюкозы у пациентов с СД 2-го типа. После БПШ средняя ЭЦ пищи составляет 105 ккал/сут в 1-й послеоперационный день и увеличивается до 475 ккал/сут через 4 дня [25]. В среднем в течение 1-й недели после операции потребление ограничивается 500 ккал/сут [26].

В ряде работ напрямую сравниваются эффекты от СГКД и бариатрических операций. В исследовании S. Jackness и соавт. [26] пациенты с СД 2-го типа, которые путем ограничения ЭЦ пищи добиваются снижения массы тела, сопоставимого с таковым после ГШ, демонстрируют аналогичные изменения в гомеостазе глюкозы, ИР, секреции инсулина. Это согласуется с данными других исследований, в которых также сравнивали эффекты ограничения ЭЦ (от нескольких дней до 3 нед) и ГШ [17, 28].

Данные исследования показывают, что диетологические ограничения являются крайне важным фактором в раннем послеоперационном улучшении метаболических показателей. Однако очевидно, что в долгосрочном периоде ограничение ЭЦ рациона почти неприменимо.

Изменение секреции гормонов гастроинтестинальной зоны (инкретинов). Инкретиновый эффект — хорошо известное явление, при котором пероральная нагрузка глюкозой вызывает больший инсулиновый ответ, чем введение эквивалентного количества глюкозы внутривенно. Этот эффект вызывается секрецией гормонов кишечника, названных инкретинами. Инкретиновый эффект составляет 50–70% постпрандиальной секреции инсулина. Известно, что у пациентов с СД 2-го типа инкретиновый эффект в ответ на пероральную нагрузку глюкозой снижен [29]. К гормонам ЖКТ, влияющим на секрецию инсулина, относят глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), грелин, пептид YY, холецистокинин, оксинтомодулин и ряд других пептидов.

ГПП-1. Изменение анатомии ЖКТ при ГШ и БПШ приводит к значительным изменениям секреции инсулина [23, 30, 31]. Обе операции связаны с более быстрым и выраженным подъемом уровня инсулина в плазме крови через 10–45 мин после приема пищи [22]. Показано, что улучшение гомеостаза глюкозы, которое происходит после операций еще до клинически значимого снижения массы тела, связано со значительным увеличением секреции ГПП-1 после приема пищи [32–34]. ГПП-1 секретируется вместе с пептидом YY в дистальной части тонкой кишки L-клетками после их стимуляции питательными веществами (в большей степени углеводами и жирами). Более выраженную постпрандиальную секрецию ГПП-1 после мальабсорбтивных вмешательств может объяснить ускоренный транзит питательных веществ в дистальные отделы пищеварительного тракта [35]. Более того, вероятно, некоторые анатомические изменения происходят уже после бариатрической операции. В исследовании M. Muthureu и соавт. [36] показано, что после проведения ГШ у крыс через 10–11 мес увеличивается общее количество энтероэндокринных клеток. Это связано с гиперплазией и гипертрофией слизистой оболочки кишечника, подвергающейся воздействию питательных веществ. Однако это не может до конца объяснить резкое увеличение секреции ГПП-1 в первые дни после бариатрических операций, когда пероральный прием пищи ограничен.

Следует отметить, что улучшение функции β -клеток после ГШ наблюдается только при пероральной стимуляции глюкозой. Действительно, в исследовании R. Dutia и соавт. [37] показано, что спустя 3 года после ГШ, несмотря на полную клиническую ремиссию СД 2-го типа и нормализацию функции β -клеток, оцениваемую при пероральных тестах, в случае внутривенного введения глюкозы ответ β -клеток остается сравнимым с дооперационным.

Грелин. Это гормон, повышающий аппетит, секретируется энтероэндокринными клетками, располагающимися в основном в дне желудка и двенадцатиперстной кишке. Максимальная концентрация грелина в плазме достигается во время голодания, в то время как после приема пищи снижается. Грелин является единственным пептидом гастродуоденоинтестинальной зоны, экзогенное введение которого человеку связано с повышенным употреблением пищи [38]. Помимо повышения аппетита действие грелина связано с ускоренным накоплением белого жира, ускорением опорожнения желудка, ингибированием секреции инсулина. Изменение анатомии гастроинтестинальной зоны при БПШ (удаление дна желудка) приводит к резкому снижению содержания грелина в плазме крови, с чем связано уменьшение его диабетоген-

ных воздействий [39]. Противоположные действия грелина (продиабетогенное) и ГПП-1 (антидиабетогенное) представлены на рис. 3.

ГИП. В отличие от ГПП-1 при исследовании секреции ГИП после бариатрических операций получены противоречивые результаты [34, 40]. Как правило, уровень ГИП в плазме снижается или остается неизменным [33], в связи с чем маловероятно, что ГИП играет большую роль в изменениях метаболизма глюкозы после бариатрических операций.

Другие гормоны гастроинтестинальной зоны. После бариатрических операций также происходят изменения в концентрации в плазме гастроинтестинальных гормонов, оказывающих влияние на транзит пищи в ЖКТ, аппетит, чувство насыщения: пептид YY, холецистокинин, окситомодулин, глюкагоноподобный пептид-2. Однако убедительных данных, подтверждающих существенное влияние на течение СД 2-го типа, после бариатрических операций не получено [41].

Заключение

Можно с уверенностью утверждать, что эндокринология и диабетология входят в новую эпоху. Говорить об излечении СД 2-го типа пока еще рано, но ремиссия заболевания все чаще рассматривается как вероятный исход лечения больных СД 2-го типа. В настоящий момент возможность достижения ремиссии СД связывают не столько с успехами фармакологического управления углеводным обменом, сколько с оптимальной коррекцией избыточной массы тела путем изменения пищевого поведения или хирургического вмешательства. Краткосрочная ремиссия СД 2-го типа возможна при изменении образа жизни в 10–40% случаев, однако удержать ее на долгие годы крайне сложно. В то же время стойкая и длительная ремиссия СД достижима в 30–98% при бариатрической (метаболической) хирургии. Именно такие операции позволили ученым по-новому взглянуть на механизмы развития ремиссии СД и оценить роль и других факторов, не связанных со снижением массы тела, а именно гормонов инкретинового ряда (ГПП-1, ГИП, грелина) и ИР печени.

Понимание того, что ремиссия СД 2-го типа возможна, открывает перспективы к детальному изучению ее механизмов, что может привести к появлению новых более эффективных лекарственных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №14-35-00026)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. «WHO Fact sheet, Updated June 2016». Accessed May 11, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311>
2. WHO, «Global report on diabetes», World Health Organization, Geneva, 2016.
3. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How Do We Define Cure of Diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133–2135. <https://doi.org/10.2337/dc09-9036>
4. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bar-

iatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628–642.

<https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x>

5. UKPDS Group, «United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Pro». *Ann Intern Med*. 1998;128(3):165–175.

6. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1737-1743. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>
7. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2012;308(23):2489-2496. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.67929>
8. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*. 2016;39(5):808-815. <https://doi.org/10.2337/dc15-1942>
9. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-2514. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7>
10. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary Fat and Carbohydrates Differentially Alter Insulin Sensitivity During Caloric Restriction. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1552-1560. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.048>
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Very Low-Calorie Diets.; 2012. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/weight-control/very-low-calorie-diets/Pages/very-low-calorie-diets.aspx>
12. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care*. 2005;28(4):942-949. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.942>
13. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of Orlistat in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1123-1128. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1123>
14. Madsbad S, Lieberman G, Skjoth T, Lilleore S, DeFronzo R. Abstracts of 52nd EASD Annual Meeting. Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: results from the SCALE obesity and prediabetes trial. *Diabetologia*. 2016;59:1-581. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4046-9>
15. Ершова Е.В., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа после билиопанкреатического шунтирования. *Ожирение и метаболизм*. 2013;10(3):28-36. [Ershova EV, Yashkov YI. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obe Metab*. 2013;(3):28-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-3862>
16. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(8):465-477. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.84>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Курасва Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
18. Panuzi S, Mingrone G, Gaetano A, et al. Five-year outcomes after surgery and medical therapy for type 2 diabetes: a randomized clinical trial. In: *2nd Diabetes Surgery Summit — (DSS-II)*. UK: London; 2015.
19. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ*. 2014;349(9):g3961-g3961. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3961>
20. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest*. 1996;98(3):741-749. <https://doi.org/10.1172/JCI118846>
21. Perry RJ, Camporez J-PG, Kursawe R, et al. Hepatic Acetyl CoA Links Adipose Tissue Inflammation to Hepatic Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Cell*. 2015;160(4):745-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.012>
22. Bradley D, Conte C, Mittendorf B, et al. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and β cell function. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4667-4674. <https://doi.org/10.1172/JCI64895>
23. Bradley D, Magkos F, Eagon JC, et al. Matched weight loss induced by sleeve gastrectomy or gastric bypass similarly improves metabolic function in obese subjects. *Obesity*. 2014;22(9):2026-2031. <https://doi.org/10.1002/oby.20803>
24. Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Jørgensen NB, et al. Early Enhancements of Hepatic and Later of Peripheral Insulin Sensitivity Combined With Increased Postprandial Insulin Secretion Contribute to Improved Glycemic Control After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes*. 2014;63(5):1725-1737. <https://doi.org/10.2337/db13-1307>
25. Plourde C-È, Grenier-Larouche T, Caron-Dorval D, et al. Bilio-pancreatic diversion with duodenal switch improves insulin sensitivity and secretion through caloric restriction. *Obesity*. 2014;22(8):1838-1846. <https://doi.org/10.1002/oby.20771>
26. Jackness C, Karmally W, Febres G, et al. Very Low-Calorie Diet Mimics the Early Beneficial Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Insulin Sensitivity and Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2013;62(9):3027-3032. <https://doi.org/10.2337/db12-1762>
27. Lips MA, de Groot GH, van Klinken JB, et al. Calorie Restriction is a Major Determinant of the Short-Term Metabolic Effects of Gastric Bypass Surgery in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):834-842. <https://doi.org/10.1111/cen.12254>
28. Foo J, Krebs J, Hayes MT, et al. Studies in Insulin Resistance following Very Low Calorie Diet and/or Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2011;21(12):1914-1920. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0527-6>
29. Ahrén B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: Clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):195-201. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.03.001>
30. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: Mechanisms of Diabetes Remission and Role of Gut Hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4391-4399. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2538>
31. Falkén Y, Hellström PM, Holst JJ, Näslund E. Changes in Glucose Homeostasis after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery for Obesity at Day Three, Two Months, and One Year after Surgery: Role of Gut Peptides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2227-2235. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2876>
32. Martinussen C, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, et al. Immediate enhancement of first-phase insulin secretion and unchanged glucose effectiveness in patients with type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(6):E535-E544. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00506.2014>
33. Tsoli M, Chronaiou A, Kehagias I, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Hormone changes and diabetes resolution after bilio-

- pancreatic diversion and laparoscopic sleeve gastrectomy: a comparative prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):667-677. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.12.006>
34. Romero F, Nicolau J, Flores L, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. 2012;26(8):2231-2239. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2166-y>
 35. Manning S, Pucci A, Batterham RL. GLP-1: A Mediator of the Beneficial Metabolic Effects of Bariatric Surgery? *Physiology*. 2015;30(1):50-62. <https://doi.org/10.1152/physiol.00027.2014>
 36. Mumphrey MB, Patterson LM, Zheng H, Berthoud H-R. Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(1):e70-e79. <https://doi.org/10.1111/nmo.12034>
 37. Dutia R, Brakoniecki K, Bunker P, et al. Limited Recovery of Cell Function After Gastric Bypass Despite Clinical Diabetes Remission. *Diabetes*. 2014;63(4):1214-1223. <https://doi.org/10.2337/db13-1176>
 38. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5992-5992. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8111>
 39. Engelstoft MS, Schwartz TW. Opposite Regulation of Ghrelin and Glucagon-like Peptide-1 by Metabolite G-Protein-Coupled Receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(9):665-675. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.07.001>
 40. Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsley S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2014;40(2):87-94. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.11.003>
 41. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial. *Obes Surg*. 2012;22(5):740-748. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0622-3>

Поступила 16.05.17