

© Канорский С.Г., 2022

DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-7-16

## РЕВЕРСИЯ И РЕМИССИЯ — ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЦЕЛИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**С. Г. Канорский***ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия*

Снижение массы тела и изменение образа жизни способны привести к обратному развитию патофизиологических процессов, лежащих в основе сахарного диабета 2 типа, в том числе к достижению ремиссии болезни. Проведены поиск и анализ 9109 литературных источников из баз данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The CochraneLibrary по ключевым словам «diabetes remission», «diabetes reversal», «bariatric surgery», «very low-calorie diet», «low carbohydrate diet». В обзоре представлены и критически оценены современные возможности достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа с помощью бариатрической хирургии, медикаментозных препаратов, очень низкокалорийной и низкоуглеводной диет, физических упражнений.

**Ключевые слова:** обзор, сахарный диабет 2 типа, ремиссия, диета, медикаментозное лечение, бариатрическая хирургия

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Реверсия и ремиссия – перспективные цели для больных сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):7-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-7-16.

**Контактное лицо:** Сергей Григорьевич Канорский, kanorskysg@mail.ru

## REVERSION AND REMISSION ARE PROMISING TARGETS FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**S.G. Kanorskii***Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Weight loss and lifestyle changes can reverse the pathophysiological processes underlying type 2 diabetes, including achieving remission of the disease. A search and analysis of 9109 literature sources from the Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The CochraneLibrary databases was carried out for the keywords «diabetes remission», «diabetes reversal», «bariatric surgery», «very low-calorie diet», «low carbohydrate diet». The review presents and critically evaluates the current possibilities of achieving remission of type 2 diabetes mellitus with the help of bariatric surgery, medications, very low-calorie and low-carbohydrate diets, and exercise.

**Keywords:** review, type 2 diabetes, remission, diet, drug treatment, bariatric surgery

**For citation:** Kanorskii S.G. Reversion and remission are promising targets for patients with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):7-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-7-16.

**Corresponding author:** Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru

### Введение

В современных условиях ожирение и часто следующий за ним сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2) представляют собой взаимосвязанную неконтролируемую неинфекционную пандемию, охватившую многие страны мира [1]. СД2 (около 90% всех случаев СД) развивается в результате сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды, а нездоровое питание и отсутствие физической активности признаются наиболее значимыми факторами риска

его развития [2]. Первичным патофизиологическим дефектом при СД2 являются инсулинорезистентность печени, мышечной и/или жировой ткани, а также нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы. СД2 возникает, когда бета-клетки становятся неспособными компенсировать резистентность к инсулину, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе и гипергликемии, обычно ассоциирующейся с артериальной гипертензией и дислипидемией [3, 4]. Длительная гипергликемия сопровождается глюкозотоксичностью, которая вызывает

дисфункцию бета-клеток и уменьшение их массы, способствуя дальнейшему ухудшению течения СД2 [5]. СД2 требует пожизненного лечения, но инвалидизирующие и сокращающие жизнь осложнения наступают, несмотря проводимую терапию [6]. Без стратегических сдвигов к эффективным профилактическим действиям на глобальном уровне, согласно прогнозам, распространённость СД у взрослых (20–79 лет) в мире к 2030 г. составит 643, а к 2045 г. — 783 миллиона человек<sup>1</sup>.

В то время как медикаментозное лечение СД2 направлено на предотвращение или более позднее развитие сердечно-сосудистых осложнений [7, 8], потеря веса и изменение образа жизни способны привести к обратному развитию (реверсии) патофизиологических процессов, лежащих в основе СД2, в том числе к достижению ремиссии болезни [9].

С целью установления современных возможностей достижения ремиссии СД2, которые мало представлены в действующих рекомендациях по лечению этого заболевания, проведен поиск и анализ литературных источников в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The CochraneLibrary по ключевым словам «diabetes remission», «diabetes reversal», «bariatric surgery», «very low-calorie diet», «low carbohydrate diet». Использовались фильтры «clinical trial», «meta-analysis», «randomized controlled trial», «review», «systematic review», «5 years». Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о возможностях ремиссии СД2 при использовании нехирургических и хирургических методов. Отдельные исследования оценивались в отношении их пригодности для включения в обзор с учётом значимости для реверсии и ремиссии СД2. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор. После скрининга 9109 источников литературы отобраны и проанализированы 124 наиболее значимые статьи, доступные в полнотекстовом формате, из них в обзор вошли 57 наиболее цитируемых.

### Что такое ремиссия сахарного диабета 2 типа?

Чтобы понять концепцию ремиссии СД2, необходимо рассмотреть её определение. Первое определение предполагало, что ремиссия СД2

— это достижение уровня гликемии ниже показателя, позволяющего диагностировать СД, при отсутствии какой-либо фармакологической или хирургической его терапии. Предлагалось разделение ремиссии на частичную (достижение уровня гликемии ниже порогового значения для диагностики СД — гликированный гемоглобин [HbA1c] <6,5%) или полную (возвращение к нормальному гликемическому состоянию — HbA1c <5,7%). В обеих группах предполагалась продолжительность такого статуса >1 года, а в случае полной ремиссии в течение ≥5 лет при отсутствии фармакотерапии можно было констатировать длительную ремиссию [10]. В дальнейшем предлагалось считать ремиссией СД2 достижение гликемии ниже порогового значения, используемого для его диагностики, которое сохраняется в течение как минимум 6 месяцев после прекращения всех видов гипогликемизирующей терапии [11].

Согласно другому, более современному определению, ремиссия СД2 — это здоровое клиническое состояние, связанное с достижением уровня HbA1c ниже целевого порога, который сохраняется в течение минимум 6 месяцев, с непрерывным применением метформина и/или изменением образа жизни или без них при условии, что состояние не связано с сопутствующими заболеваниями, сопутствующей терапией или осложнениями. Эти же авторы предложили классификацию ремиссии СД2, основанную на метаболических, клинико-биохимических и фармакологических параметрах [12]:

- метаболическая ремиссия — устранение дефекта секреции инсулина или резистентности к инсулину;
- клиническая или частичная ремиссия — достижение уровня HbA1c ниже установленного для индивидуума целевого показателя;
- биохимическая или полная ремиссия — достижение уровня HbA1c ниже порогового значения для диагностики СД;
- фармакологическая ремиссия — отсутствие необходимости в какой-либо медикаментозной терапии.

Недавно в консенсусном документе международной группы экспертов ремиссией было названо устойчивое метаболическое улучшение при СД2 — возвращение уровня HbA1c до <6,5%, которое происходит либо спонтанно, либо после вмешательства и сохраняется в течение ≥3 месяцев при отсутствии обычной гипогликемизирующей терапии. Для определения ремиссии в качестве альтернативы HbA1c могут применяться уровень глюкозы в плазме крови натощак <7,0 ммоль/л или расчётный уровень HbA1c <6,5% на основе значений непрерывного мониторинга уровня глюкозы. При этом эксперты со-

<sup>1</sup> International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. Available from [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Доступ 22 июля 2022 года.

гласились с тем, что следует избегать термина «излечение» в контексте клинического ведения СД2 [13].

В общей популяции больных СД2 частота его ремиссии в настоящее время очень низка [14]. У большинства людей с СД2 наблюдается прогрессирование заболевания с ростом уровней глюкозы плазмы натощак и HbA1c, сопровождающееся увеличением использования лекарственных средств с течением времени. В этой связи способность остановить прогрессирование заболевания или достичь его ремиссии уже можно считать клинически значимой. Поэтому в исследованиях оценивают не только ремиссию, но и реверсию СД2, определяя её как возврат к нормогликемии без указания сроков её сохранения [13].

СД2 долгое время считался хроническим необратимым заболеванием, требующим постоянного титрования и добавления фармакотерапии с неуклонной прогрессией до зависимости от инсулина более, чем у 50% пациентов в течение 10 лет [15]. Однако накапливается научная информация о возможности новых принципов лечения болезни, в которых приоритет отдаётся обратному развитию (реверсии) и ремиссии СД2 [16]. Всемирная организация здравоохранения (WHO), Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), благотворительная Организация по борьбе с диабетом в Великобритании (Diabetes UK) признают, что СД2 является метаболически обратимым, по крайней мере, в течение определенного периода времени. В качестве способов достижения такого развития патологического процесса обычно рассматриваются низкоуглеводные диеты (НУД), очень низкокалорийные диеты (ОНКД), физические упражнения и бариатрическая хирургия.

### Бариатрическая хирургия

На протяжении более 30 лет известно, что бариатрическая хирургия (БХ) способна вызывать реверсию СД2 типа и изменять исходы лечения у пациентов с ожирением. Однако только в 2016 г. были приняты рекомендации, одобренные 45 национальными медицинскими обществами по всему миру, в которых предлагается использовать БХ для лечения СД2 у взрослых с индексом массы тела (ИМТ) >40 или >35 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [17]. В дополнение к раннему выраженному послеоперационному улучшению гликемии и чувствительности к инсулину, БХ вызывает изменения в выбросе желудочно-

кишечных гормонов, включая грелин, лептин, холецистокинин, пептид YY и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Последний, в дополнение к поддержанию эугликемии, может корректировать пищевое поведение через ось кишечник-мозг. Постпрандиальные уровни эндогенного ГПП-1 после БХ способны оказаться в 10–20 раз выше, чем до операции [18]. БХ ассоциируется с резкими изменениями микробиома кишечника от профиля, «вызывающего ожирение», к «худому» [19]. Точные нейроэндокринные механизмы, с помощью которых БХ реализует эффект улучшения гликемического профиля, ещё полностью не изучены. Предполагается, что его обеспечивает комбинация внезапного резкого снижения поступления энергии с пищей, изменения тонуса блуждающего нерва, выделения кишечных гормонов, центрального контроля аппетита, метаболизма желчных кислот, перепрограммирования метаболизма глюкозы в кишечнике и кишечного микробиома, что первоначально вызывает реверсию СД2 типа у 58–95% пациентов [20].

Хотя БХ обладает значительной способностью вызывать ремиссию СД2, она достигается не у всех пациентов и со временем эффективность процедуры может ослабевать. В ретроспективном когортном исследовании у 4434 взрослых больных с СД2, перенёвших шунтирование желудка, полная ремиссия в течение 5 лет после операции констатировалась в 68,2% случаев и продолжалась в среднем 8,3 года. Но у 35,1% пациентов наступал рецидив СД2 к 5 году наблюдения [21]. При длительном наблюдении за участниками проспективного когортного исследования SOS частота ремиссии СД2 у подвергшихся операции (n=2010) снижалась с 72,3% через 2 года до 38,1% через 10 лет и 30,4% через 15 лет, всё же оставаясь значительно выше, чем в контрольной группе (n=2037), — 6,5% через 15 лет. Благодаря этому в группе БХ удавалось снижать риск микрососудистых (относительный риск [ОР] — 0,44; 95% доверительный интервал [ДИ] — 0,34–0,56; p<0,001) и макрососудистых осложнений СД2 (ОР — 0,68; 95% ДИ — 0,54–0,85; p<0,001) [22].

Представляют интерес результаты рандомизированного исследования SLEEVEPASS, в котором проводилось сравнение 10-летних исходов наиболее популярных бариатрических операций — лапароскопического шунтирования желудка по методу Roux-en-Y (n=119) и лапароскопической рукавной резекции желудка (n=121) у взрослых пациентов со средним ИМТ 44,6 кг/м<sup>2</sup>. Несмотря на большее снижение массы тела после первого способа оперативного вмешательства, частота достижения ремиссии СД2 значительно не различалась (33% и 26% соответственно; p=0,63) [23]. В другом двойном слепом исследо-

вании у 114 взрослых с СД2 и ожирением также сопоставлялись лапароскопическое шунтирование желудка по методу Roux-en-Y и лапароскопическая рукавная резекция желудка. Первичная конечная точка (ремиссия СД2 через 5 лет, определявшаяся как уровень HbA1c <6% без использования гипогликемизирующих препаратов) существенно чаще регистрировалась после первого типа операции — у 47% против 33% пациентов ( $p=0,009$ ) при аналогичном риске осложнений [24].

Как и любое оперативное вмешательство, БХ ассоциируется с риском осложнений, хотя он сравнительно невелик. В рандомизированных клинических исследованиях уровень смертности в течение 30 дней составлял 0,08%, а после 30 дней — 0,31%, частота осложнений — 17%, повторных операций — 7% [25]. Значительные осложнения БХ включают несостоятельность анастомоза, кровотечение, эзофагит, демпинг-синдром, дефицит макро- и микронутриентов [26]. По данным крупного ретроспективного анализа, использование рукавной резекции желудка ( $n=79\ 813$ ) было связано со значительно более низкой частотой повторных госпитализаций в течение 30 дней (ОР — 0,77; 95% ДИ — 0,74–0,81) и снижением риска желудочно-кишечных кровотечений (ОР — 0,87; 95% ДИ — 0,78–0,98) по сравнению с шунтированием желудка по методу Roux-en-Y ( $n=114\ 435$ ). Однако рукавная резекция желудка сопровождалась повышенным риском повторной операции по сравнению с шунтированием желудка (ОР — 1,21; 95% ДИ, 1,08–1,35) [27]. Для каждого пациента эти риски необходимо сопоставлять с рисками, связанными с отсутствием лечения морбидного ожирения. В настоящее время продолжается поиск других медицинских вмешательств, способных оказывать эффект, сходный с таковым БХ, показанной только при морбидном ожирении, но без необходимости инвазивной анатомической перестройки.

### Медикаментозное лечение

Большинство руководств по лечению СД2 сосредоточены на фармакотерапии гипергликемии, а не на снижении массы тела, которое всегда являлось частью основного лечения [28]. При этом увеличение расходов на традиционное лечение СД2 в США не привело к улучшению исходов [29]. Между тем возможность реверсии СД2 с помощью фармакотерапии была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и с помощью препаратов с различным механизмом действия — стратегий, которые не были

приняты в качестве лечения первой линии.

Показано, что интенсивная инсулиноterapia в течение 2–3 недель в дебюте СД2 (в идеале до 2 лет от начала болезни) может вызывать гликемическую ремиссию, при которой пациенты способны поддерживать нормогликемию без гипогликемизирующих препаратов. По данным метаанализа, краткосрочная интенсивная инсулиноterapia значительно улучшала функцию бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывая ремиссию у 46% пациентов через 12 месяцев и у 42% — через 24 месяца [30]. Этот эффект не зависел от потери веса, пациенты не применяли ОНКД или НУД. Важной предпосылкой механизма лечебного эффекта кратковременной интенсивной инсулинотерапии считали редифференцировку бета-клеток, которая способна изменить патофизиологию при раннем СД2 и его естественное течение [31]. Очевидными недостатками интенсивной инсулинотерапии для достижения ремиссии СД2 являются высокий риск гипогликемии и, по меньшей мере, отсутствие пользы в отношении снижения веса.

Более двух десятилетий известен орлистат — препарат для лечения ожирения, являющийся специфическим ингибитором желудочно-кишечных липаз длительного действия, практически не всасывающийся в кишечнике. Орлистат имитирует механизм действия, эффекты и отдаленные результаты, отмечавшиеся при ограничении калорийности пищи, без фактического ограничения ее потребления. У больных СД2 с ожирением отмечалось улучшение гликемического контроля при использовании орлистата, что объясняли повышением чувствительности к инсулину, более медленным и неполным перевариванием жиров пищи со снижением уровня незатерифицированных жирных кислот в плазме после еды, уменьшением висцеральной жировой ткани, а также стимуляцией секреции ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) [32]. Применению орлистата препятствуют очень часто возникающие побочные эффекты: маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, диарея. Попытки использовать для их устранения диету с низким содержанием жиров и начинать лечение с более низкой дозы не оказывают существенного влияния на приверженность к терапии, которая остается низкой.

Сахароснижающие препараты более новых классов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонисты ГПП-1, вызывают снижение массы тела, но вторые в значительной степени [33]. Агонисты ГПП-1 лираглутид и семаглутид первоначально были разработаны для лечения СД2 и продолжают при-

меняться по этому показанию. Однако в последнее время подкожное введение 1 раз в неделю более эффективно снижающего вес семаглутида [34] стали использовать для коррекции ожирения. ГПП-1 уменьшают аппетит, воздействуя на рецепторы ГПП-1 в гипоталамусе, регулирующие потребление пищи, задерживают опорожнение желудка, что создает отрицательный баланс энергии в организме и способствует снижению веса [35].

Для лечения ожирения разработаны более высокие дозы ГПП-1. В двойном слепом рандомизированном исследовании у взрослых с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и СД2 (HbA1c 7–10%) оценивалась эффективность и безопасность подкожного введения семаглутида 1 раз в неделю в дозах 2,4 мг или 1,0 мг (доза, одобренная для лечения СД2) или плацебо. Через 68 недель среднее снижение массы тела в группе семаглутида 2,4 мг (n=404) составляло 9,6%, семаглутида 1,0 мг (n=403) — 7,0% против 3,4% в группе плацебо (n=403). В конце исследования участники, получавшие высокую дозу семаглутида, имели средний уровень HbA1c 6,4% (соответствует преддиабету и, следовательно, ниже порога для диагностики СД2). При использовании препарата в дозе 1,0 мг средний уровень HbA1c составлял 6,6% (все еще СД2), а при приеме плацебо — 7,8%. Наиболее частыми побочными эффектами высокой дозы семаглутида были легко или умеренно выраженные желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, диарею и запор, о которых сообщили 87,6% участников работы [36].

Новый двойной аналог ГПП-1/ГИП тирзепатид в дозах 5 мг, 10 мг или 15 мг подкожно 1 раз в неделю оценивался в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы SURPASS-1 у 478 взрослых больных СД2 (средние исходный уровень HbA1c — 7,9%, ИМТ — 31,9 кг/м<sup>2</sup>). При использовании дозы 15 мг 51,7% участников работы достигли уровня HbA1c <5,7% (нормогликемия), а средняя потеря веса составляла 9,5 кг (11,0%) за 40 недель. В группах лечения тирзепатидом не отмечалось тяжелой гипогликемии (<3 ммоль/л). Наиболее часто регистрировавшиеся нежелательные явления были связаны с желудочно-кишечным трактом, имели лёгкую или среднюю степень тяжести, обычно возникали в период повышения дозы. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составляла менее 7% в каждой группе лечения тирзепатидом [37]. В открытом сравнительном 40 недельном исследовании у 1879 взрослых больных СД2 (средний исходный уровень HbA1c — 8,28%) тирзепатид в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг превосходил семаглутид в дозе 1,0 мг подкожно 1 раз в неделю по влиянию на уровень HbA1c и снижение мас-

сы тела. Целевой уровень HbA1c <5,7% (нормогликемия) достигался у 27–46% пациентов, получавших тирзепатид, и у 19% — в группе семаглутида. Желудочно-кишечные нежелательные явления в группах тирзепатида и семаглутида в основном были лёгкой или средней степени тяжести (тошнота — 17–22% против 18%; диарея — 13–16% против 12%; рвота — 6–10% против 8% случаев соответственно) [38].

В настоящее время ещё нет данных о возможности длительного сохранения ремиссии СД2, опосредованной аналогами ГПП-1/ГИП, после прекращения их применения. Согласно строгому определению ремиссии, ремиссия СД2 при продолжительном применении аналогов ГПП-1/ГИП может не рассматриваться в качестве ремиссии, если эти препараты считаются гипогликемизирующими, а не средствами для снижения массы тела [13].

### Диеты и физические упражнения

Диетотерапия СД2 направлена на улучшение гликемического контроля за счёт умеренного снижения массы тела. Умеренная потеря веса ( $\geq 5\%$  массы тела) значительно улучшает гликемический контроль, но обычно этого недостаточно для достижения ремиссии СД2 [29]. На фоне ДОНК у пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением раннее резкое снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак наступало до значительной потери веса даже при полном отсутствии фармакотерапии. Хотя достижение нормогликемии с помощью диеты при СД2 у больных с избыточной массой тела удавалось легко, для её поддержания (длительной ремиссии) требовалась устойчивая потеря веса, сложность сохранения которой отмечалась во многих исследованиях [39].

В исследовании Look AHEAD оценивалась вероятность достижения ремиссии СД2 у пациентов с избыточной массой тела под действием интенсивной программы повышения физической активности и снижения исходного веса. Через 4 года в группе активного вмешательства (n=2241) ремиссия (частичная или полная) отмечалась у 7,3% против 2,0% в группе стандартного консультирования (n=2262) (p<0,001). Непрерывная устойчивая ремиссия СД2 оказалась еще более редким явлением [40]. В то же время у участников исследования, которые потеряли  $\geq 10\%$  массы тела за 1 год, риск смерти через 16,7 года снижался на 21% (ОР — 0,79; 95% ДИ — 0,67–0,94; p=0,007) по сравнению с группой обычного ведения [41].

Участникам исследования DiRECT с длитель-

ностью анамнеза СД2 <6 лет и ИМТ 27–45 кг/м<sup>2</sup> отменяли сахароснижающие и антигипертензивные препараты, проводили полную замену диеты на специальные коктейли/супы (825–853 ккал/день в течение 3–5 месяцев), поэтапно повторно вводя обычную пищу (2–8 недель) с оказанием поддержки потери веса в течение 2 лет. Ремиссия СД2 (HbA1c <6,5% без гипогликемизирующих препаратов) в группе вмешательства наблюдалась в 46% случаев через 12 месяцев и в 36% — через 24 месяца [42]. Подобные результаты вскоре были получены в исследовании DIADEM-I [43].

Потеря веса была самым сильным предиктором ремиссии СД2 через 12 месяцев в исследовании DiRECT (скорректированное отношение шансов — 1,24;  $p < 0,0001$ ) и 24 месяца (скорректированное отношение шансов — 1,23;  $p < 0,0001$ ). Важнейшей особенностью, отличавшей достигавших от не достигавших ремиссии людей, было улучшение первой фазы секреции инсулина. Вероятно, существует точка, в которой функция бета-клеток снижается до уровня, от которого она уже не может восстановиться только при изменении образа жизни, даже если проводимые вмешательства всё ещё вызывают значительное клиническое улучшение [44].

В популяционной выборке взрослых с выявленным скринингом СД2 ( $n=867$ ) потеря веса  $\geq 10\%$  в начале траектории заболевания была связана с удвоением вероятности ремиссии через 5 лет. По сравнению с людьми, которые сохраняли прежний вес, у добивавшихся потери веса  $\geq 10\%$  после постановки диагноза СД2, причем без интенсивного вмешательства в образ жизни или экстремального ограничения калорийности пищи, отмечалась более высокая вероятность ремиссии в первый год (отношение шансов — 1,77; 95% ДИ — 1,32–2,38;  $p < 0,01$ ) и в последующие 5 лет (отношение шансов — 2,43; 95% ДИ — 1,78–3,31;  $p < 0,01$ ) [45]. Следовательно, ремиссии следует добиваться как можно раньше от момента диагностики СД2.

Серьезная критика ДОНК (например, той, что использовалась в исследовании DiRECT) заключается в том, что она не представляла собой блюда, приготовленные из натуральных цельных продуктов, а состояла из жидких заменителей на основе полностью обработанных продуктов, что может подвергать пациентов риску дефицита микронутриентов, требующего применения пищевых добавок с поливитаминами [46]. Долгосрочное поддержание сниженного веса лучше удается после более быстрой предыдущей потери веса [47], но проблема возрождения аппетита после возобновления нормальной диеты не решена окончательно. Эффективное снижение веса в краткосрочный период может сопровождать-

ся его поддержанием, если дополняется верной стратегией образа жизни в дальнейшем.

Не все пациенты с СД2 имеют избыточный вес или ожирение. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, какой диетический подход является наиболее подходящим для этой группы. Возможно, для пациентов с нормальным весом больше подходит НУД, так как им не требуется ограничение калорийности пищи.

Существует несколько различных определений НУД, в целом основанных на ограничении потребления углеводов до 20–130 г в день (что соответствует 6–26% от общего количества потребляемой энергии) [48]. При ограничении потребления углеводов, не только сахара, но также зерновых и крахмалистых овощей, СД2 может протекать легче [49]. НУД были одобрены Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета в качестве подходящей системы питания [50].

Ограничением литературных данных о НУД является отсутствие долгосрочных наблюдений, отчасти из-за сложности её поддержания в течение длительного времени. Основная проблема заключается в том, что её сторонники предлагают высокое потребление жиров, а это затрудняет широкое принятие НУД практикующими врачами. По-видимому, не существует универсальной стратегии выбора продуктов питания для всех людей, включая ограничение углеводов. Выбор диеты должен основываться на научных данных, служить достижению целей лечения, улучшению здоровья и качества жизни. Необходимо учитывать приемлемость диеты для конкретного человека, без которой нельзя надеяться на приверженность к ней.

Общепринято, что физические упражнения улучшают гликемический контроль. Однако многие больные СД2 не могут или не хотят заниматься физическими упражнениями. Ожирение само по себе может препятствовать выполнению физических нагрузок, например, если закономерно сопровождается заболеванием суставов. Назначение физических упражнений само по себе вряд ли будет эффективным лечением первой линии для достижения ремиссии СД2. Существует мало доказательств того, что пациенты с СД2 достаточно привержены назначенной программе физических упражнений, чтобы они оказали значительное влияние на течение заболевания [51].

Если есть надежда на приверженность, следует рекомендовать физические упражнения для поддержания достигнутой ремиссии СД2, когда прекращается применение строгой диеты и увеличивается потребление калорий. Предлагается стремиться к аэробной физической активности умеренной интенсивности (50–70% от мак-

симальной частоты сердечных сокращений) более 150 минут в неделю, разделенной на 3 дня в неделю, и без перерыва более, чем на 2 дня подряд без физических упражнений [52]. Существует множество форм упражнений, которые можно рекомендовать при СД2, но наиболее эффективными для снижения постпрандиальной гликемии и резистентности к инсулину представляются тренировки с отягощениями перед приемом пищи [53] и интенсивные интервальные упражнения [54]. В качестве альтернативы физическим упражнениям предлагаются устройства для нейромышечной электрической стимуляции, которые обеспечивают значительный расход энергии, но не требуют от малоподвижных людей активных движений. Достоинством этих устройств является возможность напрямую тренировать большие группы мышц без нагрузки на суставы и необходимости амплитудных движений туловища или конечностей, часто вызывающих боль [55].

### Необходимость учёта рисков и преимуществ

Снижение HbA1c до нормального уровня при использовании комбинаций гипогликемизирующих препаратов у пациентов с большой продолжительностью СД2 ассоциировалось с повышением смертности, вероятно, из-за желудочковой тахикардии, провоцируемой относительной гипогликемией [56]. О таких событиях не сообщалось у небольшой когорты людей, достигавших и поддерживавших уровень HbA1c <6,0% в результате соблюдения диеты [42]. Однако следует учитывать, что строгое ограничение калорийности пищи без учёта содержания питательных веществ и соблюдение несбалансированных диет могут иметь ряд нежелательных последствий [39]:

- быстрая потеря веса сопровождается значительным снижением артериального давления, что способствует постуральной гипотензии, особенно у пожилых людей с СД2, принимающих антигипертензивные препараты;
- строгая диета в сочетании с использованием гипогликемизирующих препаратов может приводить к гипогликемии;
- в отличие от специальных полноценных питательных смесей, соблюдение диеты может привести к дефициту витаминов и минералов;
- при использовании кетогенных диет возможна сердечная недостаточность и неврологические расстройства вследствие дефицита тиамина, а также дефицит поступления фолиевой кислоты, железа и магния;
- замена продуктов с высоким содержанием углеводов на красное или обработанное мясо повы-

шает содержание в крови уровней натрия, длинноцепочечных насыщенных жирных кислот и холестерина, потенциально увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний;

- высокое потребление белка ассоциируется с заболеваниями почек;
- на фоне кетогенных диет вероятно развитие метаболического кетоацидоза;
- резкое ограничение жиров в пище провоцирует желчнокаменную болезнь.

### Заключение и выводы для практикующих врачей

Нынешний стандарт медицинской помощи мало помогает сдерживанию развития пандемии СД2. Поскольку социально-экономические издержки от распространения этого заболевания постоянно растут, общество больше не может позволить себе игнорировать пандемию болезни, во многом связанной с образом жизни, и приоритетным становится понимание важности достижения ремиссии СД2.

Результаты разнообразных терапевтических вмешательств (от диетических до хирургических) подтверждают, что пациенты с СД2 могут вернуться к нормогликемии, которая способна сохраняться длительное время. Общим свойством этих вмешательств является метаболическая коррекция, часто приводящая к реверсии и ремиссии СД2. Пока точно неизвестно, предотвращается ли прогрессирование макрососудистых и микрососудистых осложнений СД2 при длительной реверсии или ремиссии. Для получения ответов на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования.

Медицинское вмешательство, ориентированное на достижение ремиссии СД2, представляет собой новое направление и еще не является частью рутинной помощи таким больным. Этот вид медицинской помощи останется неосуществимым до тех пор, пока долгосрочные исследования не прояснят эффективность различных методик, а также их оптимальных сочетаний для достижения ремиссии СД2. Можно думать, что в будущем ремиссия будет рассматриваться как основная цель, особенно для пациентов с преддиабетом и недавно диагностированным СД2, которые представляют собой две группы, наиболее вероятно способные достичь длительной ремиссии с наименьшими усилиями. Даже при ведении больных с длительным анамнезом СД2 достижение стойкой ремиссии возможно при условии снижения массы тела на 15 кг и более.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and Diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):527-541. DOI: 10.1016/j.cnur.2021.07.008.
2. Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2022;874-875:503437. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2021.503437.
3. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6403. DOI: 10.3390/ijms22126403.
4. Zokaei A, Ziapour A, Khangahi ME, Lebni JY, Irandoost SF, Toghroli R, et al. Investigating high blood pressure, type-2 diabetes, dislipidemia, and body mass index to determine the health status of people over 30 years. *J Educ Health Promot.* 2020;9:333. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_514\_20.
5. Weir GC. Glucolipototoxicity,  $\beta$ -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes.* 2020;69(3):273-278. DOI: 10.2337/db19-0138.
6. Coles B, Zaccardi F, Ling S, Davies MJ, Samani NJ, Khunti K. Cardiovascular events and mortality in people with and without type 2 diabetes: An observational study in a contemporary multi-ethnic population. *J Diabetes Investig.* 2021;12(7):1175-1182. DOI: 10.1111/jdi.13464.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S125-S143. DOI: 10.2337/dc22-S009.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S144-S174. DOI: 10.2337/dc22-S010.
9. Singla R, Gupta G, Dutta D, Raizada N, Aggarwal S. Diabetes reversal: Update on current knowledge and proposal of prediction score parameters for diabetes remission. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(4):102452. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102452.
10. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133-2135. DOI: 10.2337/dc09-9036.
11. Nagi D., Hambling C., Taylor R. Remission of type 2 diabetes: A position statement from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and the Primary Care Diabetes Society (PCDS). *Br J Diabetes.* 2019;19:73-76. DOI: 10.15277/bjd.2019.221.
12. Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a Name? Redefining Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Ther.* 2021;12(3):647-654. DOI: 10.1007/s13300-020-00990-z.
13. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2438-2444. DOI: 10.2337/dci21-0034.
14. Captieux M, Fleetwood K, Kennon B, Sattar N, Lindsay R, Guthrie B, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Epidemiology of type 2 diabetes remission in Scotland in 2019: A cross-sectional population-based study. *PLoS Med.* 2021;18(11):e1003828. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003828.
15. Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clin Ther.* 2007;29 Spec No:1236-53. PMID: 18046925.
16. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients.* 2019;11(4):766. DOI: 10.3390/nu11040766.
17. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861-877. DOI: 10.2337/dc16-0236.
18. Larraufie P, Roberts GP, McGavigan AK, Kay RG, Li J, Leiter A, Melvin A, et al. Important Role of the GLP-1 Axis for Glucose Homeostasis after Bariatric Surgery. *Cell Rep.* 2019;26(6):1399-1408.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.047.
19. Anhê FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Can J Diabetes.* 2017;41(4):439-447. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.02.002.
20. Akalestou E, Miras AD, Rutter GA, le Roux CW. Mechanisms of Weight Loss After Obesity Surgery. *Endocr Rev.* 2022;43(1):19-34. DOI: 10.1210/endrev/bnab022.Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23(1):93-102. DOI: 10.1007/s11695-012-0802-1.
21. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23(1):93-102. DOI: 10.1007/s11695-012-0802-1.
22. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014;311(22):2297-2304. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
23. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, Hurme S, Juuti A, Juusela R, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients With Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022 Jun 22:e222229. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2229. Online ahead of print.
24. Murphy R, Plank LD, Clarke MG, Evennett NJ, Tan J, Kim DDW, et al. Effect of Banded Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy on Diabetes Remission at 5 Years Among Patients With Obesity and Type 2 Diabetes: A Blinded Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1503-1511. DOI: 10.2337/dc21-2498.
25. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275-287. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3654.
26. Alqunai MS, Alrashid FF. Bariatric surgery for the management of type 2 diabetes mellitus-current trends and challenges: a review article. *Am J Transl Res.* 2022;14(2):1160-1171. eCollection 2022.
27. Alalwan AA, Friedman J, Park H, Segal R, Brumback B, Hartzema A. Comparative Safety of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y: A Propensity Score Analysis. *World J Surg.* 2022 Jul 15. DOI: 10.1007/s00268-022-06664-0. Online ahead of print.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1): S113-S124. DOI: 10.2337/dc22-S010.

29. Wang L, Li X, Wang Z, Bancks MP, Carnethon MR, Greenland P, et al. Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999-2018. *JAMA*. 2021;326(8):704-716. DOI:10.1001/jama.2021.9883.
30. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):28-34. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8.
31. Wang H, Kuang J, Xu M, Gao Z, Li Q, Liu S, et al. Predictors of Long-Term Glycemic Remission After 2-Week Intensive Insulin Treatment in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2153-2162. DOI: 10.1210/jc.2018-01468.
32. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):361-371. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00970.x.
33. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev*. 2019;20(6):816-828. DOI: 10.1111/obr.12841.
34. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al.; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. DOI: 10.1001/jama.2021.23619.
35. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21. DOI: 10.1111/dom.13129.
36. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al.; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
37. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
38. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
39. Churuangsu C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*. 2022;65(1):14-36. DOI: 10.1007/s00125-021-05577-2.
40. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;308(23):2489-2496. DOI: 10.1001/jama.2012.67929.
41. Look AHEAD Research Group; Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bray GA, Cassidy-Begay M, Clark JM, Coday M, Egan C, et al. Effects of Intensive Lifestyle Intervention on All-Cause Mortality in Older Adults With Type 2 Diabetes and Overweight/Obesity: Results From the Look AHEAD Study. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1252-1259. DOI: 10.2337/dc21-1805.
42. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
43. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):477-489. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30117-0.
44. Thom G, Messow CM, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, McCombie L, et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med*. 2021;38(8):e14395. DOI: 10.1111/dme.14395.
45. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med*. 2020;37(4):681-688. DOI: 10.1111/dme.14122.
46. Mathew R, Rammya Mathew. Liquid diets offer promise, but we still need upstream solutions. *BMJ*. 2019;364:k5340. DOI: 10.1136/bmj.k5340.
47. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):726-736. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2.
48. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1-13. DOI: 10.1016/j.nut.2014.06.011.
49. Jayedi A, Zeraattalab-Motlagh S, Jabbarzadeh B, Hosseini Y, Jibril AT, Shahinfar H, et al. Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(1):40-56. DOI: 10.1093/ajcn/nqac066.
50. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.
51. Huebschmann AG, Glasgow RE, Leavitt IM, Chapman K, Rice JD, Lockhart S, et al. Integrating a physical activity coaching intervention into diabetes care: a mixed-methods evaluation of a pilot pragmatic trial. *Transl Behav Med*. 2022;12(4):601-610. DOI: 10.1093/tbm/ibac014.
52. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659-1679. DOI: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
53. Bittel AJ, Bittel DC, Mittendorfer B, Patterson BW, Okunade AL, Abumrad NA, et al. A Single Bout of Premeal Resistance Exercise Improves Postprandial Glucose Metabolism in Obese Men with Prediabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(4):694-703. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002538.
54. Eichner NZM, Gaitán JM, Gilbertson NM, Khurshid M, Weltman A, Malin SK. Postprandial augmentation index is reduced in adults with prediabetes following continuous and interval exercise training. *Exp Physiol*. 2019;104(2):264-271. DOI: 10.1113/EP087305.

55. Caulfield B, Crowe L, Coughlan G, Minogue C. Clinical application of neuromuscular electrical stimulation induced cardiovascular exercise. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:3266-3269. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6090887.
56. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.

#### Информация об авторах

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000 0003 1510 9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

#### Information about the authors

**Sergey G. Kanorskii**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000 0003 1510 9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

Получено / *Received*: 26.07.2022

Принято к печати / *Accepted*: 02.08.2022