



Конгресс Американской диабетической ассоциации – 2015: обзор основных тем



С 5 по 9 июля 2015 г. в Бостоне (США) прошел ежегодный, 75-й конгресс Американской диабетической ассоциации. В ходе научных сессий были рассмотрены современные подходы к диагностике, профилактике и лечению сахарного диабета и его осложнений, представлены результаты международных исследований антидиабетических препаратов, подняты проблемы, связанные с сахарным диабетом типа 2 и ожирением.

Программа конгресса Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) была довольно разнообразной. Так, были представлены результаты многоцентрового плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного с параллельными группами исследования по оценке частоты развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) ситаглиптином – TECOS. Исследование TECOS проводилось с декабря 2008 г. по декабрь 2014 г. В нем приняли участие более 14 000 пациентов старше 50 лет из 38 стран, в том числе из России. Средняя продолжительность наблюдения – три года. На конгрессе были представлены результаты еще одного крупного исследования – ELIXA. Это первое исследование с участием агониста глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и высоким риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании были рандомизированы более 6000 пациентов из 49 стран, длительность СД – $9,3 \pm 8,2$ года, в анамнезе у участников перенесенный инфаркт миокарда (83% случаев) и нестабильная стенокардия (17% случаев).

Основной целью этих исследований было сравнить сердечно-сосудистую безопасность терапии ситаглиптином (исследование TECOS) и ликсисенатидом (исследование ELIXA) с обычной терапией (без ситаглиптина и ликсисенатида). Основной конечной точкой исследований – комбинированный показатель времени до достижения любого из следующих событий: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и нестабильной стенокардии, требующей госпитализации. Результаты исследований свидетельствуют, что ситаглиптин и ликсисенатид не увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2.

На конгрессе обсуждались вопросы возможных побочных эффектов ингибиторов ДПП-4 на фоне одновременного приема с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в частности повышения периода полураспада брадикинина и субстанции Р, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и сердечного ритма.

Был проанализирован эффект совместного применения ингибитора ДПП-4 алоглиптина и ингибиторов АПФ в исследовании EXAMINE. Сердечно-сосудистые исходы у пациентов с высоким



Здравоохранение сегодня

эндокринология

сердечно-сосудистым риском в группе алоглиптина и группе плацебо не различались.

Активно продолжают обсуждаться вопросы влияния на функционирование и наличие бурой и бежевой жировой ткани (возможная точка приложения в лечении ожирения и СД 2).

На конгрессе была представлена серия докладов «50 оттенков бежевого». Так, исследование на мышцах показало, что TRB3 ингибирует инсулиновый сигнал в бурой жировой ткани, результатом чего является ухудшение дифференцировки и функции бурых адипоцитов (Ha-Won Jeong, Университет Южной Каролины).

B. Spiegelman (Институт раковых исследований Дана-Фарбер) представил данные о том, что бежевые адипоциты содержат большее количество креатина по сравнению с бурыми адипоцитами, а футильный цикл фосфорилирования и дефосфорилирования креатина приводит к увеличению энергозатрат и теплопродукции.

Избыточная масса тела все чаще отмечается у больных СД 1. J. Kristen и соавт. сообщили о снижении массы тела, процентного содержания жира и общей жировой массы у подростков 12–19 лет с СД 1 (длительность заболевания больше года) при комбинации инсулина и метформина.

Один из симпозиумов конгресса был посвящен взаимосвязи генетики, состояния желудочно-кишечного тракта (гормоны, кишечная микрофлора) и глюкозы, что не менее важно, чем каждый фактор в отдельности. Доктор Т. Mirshahi представил новые результаты многолетней работы Медицинского центра Гейзингер по идентификации и обоснованию факторов, которые могут предсказать успех или неудачу бариатрической хирургии. Группа уже опубликовала алгоритм DiaRem, который может помочь выявить пациентов, у которых, скорее всего, наступит ремиссия СД 2 после проведенной операции.

Ученые проанализировали данные более чем 3000 пациентов, перенесших бариатрические операции, для улучшения прогностических возможностей алгоритма DiaRem. Цель – выявить как частые, так и редкие генетические варианты, связанные с полной ремиссией СД 2 после операции. Кроме того, оценивались снижение массы тела, изменения сердечно-сосудистой системы, функции печени и других систем и органов.

В дополнение к стандартным данным электронных медицинских карт пациентов Медицинский центр Гейзингер также владеет обширным био-банком образцов сыворотки, взятых до и после операций, а также образцов тканей, взятых во время операции. Благодаря высокому уровню составления информированных согласий бариатрических пациентов исследователи могут выбирать дизайн проводимых вмешательств.

«Около 40% наших пациентов имеют СД 2, – объяснил Т. Mirshahi. – После шунтирования желудка многие из них достигают полной клинической ремиссии заболевания. Мы хотели бы выявить факторы, способствующие ремиссии после проведенной бариатрической операции. Наши исследования по геномике будут способствовать улучшению такого прогнозирования».

Гены играют роль во вкусовых ощущениях. Восприятие вкуса является одним из основных факторов, определяющих риск развития ожирения, злоупотребления алкоголем и др. Например, носители гена TAS2R38 имеют большую чувствительность к горькому вкусу и более разборчивы в выборе пищи. Предварительные данные показывают, что вкусовой статус может быть связан с возможностью похудеть в случае участия в программе снижения массы тела. Генетические варианты «горьких» генов могут быть связаны с изменениями глюкозы во время теста на толерантность к глюкозе.

«Это отнюдь не черно-белый вариант генетической детерминации пищевого поведения, – отметила N.I. Steinle (Университет Мэриленда). – Культура, знакомство с различными продуктами и другие факторы играют роль в пищевом поведении. Так же, как и внешние факторы: успешное снижение массы тела и бариатрическая хирургия. Вкусовые рецепторы найдены не только на языке, они экспрессируются на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Они играют важную роль в метаболическом ответе на питание. Например, влияют на продукцию и секрецию инсулина, так же как другие гормоны, которые обеспечивают обратную связь с мозгом, чтобы регулировать чувство насыщения. Вкусовые рецепторы участвуют во многих метаболических путях, которые регулируют то, что мы едим, и сколько мы едим. И есть генетические факторы, которые влияют на функцию вкусовых рецепторов».

Гены также играют роль в метаболизме продуктов и определяют эффекты (хорошие и плохие) различной пищи при диабете. Lu Qi (Гарвардская школа общественного здравоохранения) представил последние достижения в области генетики питания, генетические факторы, которые влияют на питание.

Другой ведущий сессии, О. Pedersen (Центр фундаментальных метаболических исследований фонда «Ново Нордиск», Университет Копенгагена), представил данные о взаимодействии между кишечной микрофлорой и обменом веществ.

Целая серия докладов конгресса была посвящена генетическим исследованиям в области диабетологии. В настоящее время полногеномным исследованиям (GWAS) идентифицировано более 80 локусов, ассоциированных с предраспо-



В настоящее время применяются два вида терапии инкретинами: агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4. Результаты исследования не поддерживают концепцию совместного применения агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4

ложенностью к СД 2. В результате проведенного в Японии крупнейшего метаанализа генетических исследований идентифицировано еще семь таких локусов.

Часть докладов на конгрессе была посвящена базальным инсулиновым аналогам. Представлены результаты исследований IMAGINE с инсулином BIL (peglispro). У пациентов с СД 2, ранее не получавших инсулин, а также у пациентов с СД 1 peglispro значительно, чем инсулин гларгин снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), вызывал меньше ночных гипогликемий и меньшую прибавку массы тела. BIL продемонстрировал меньшую интра-индивидуальную вариабельность и большую предсказуемость действия по сравнению с инсулином гларгин.

Были представлены данные о новом базальном инсулине длительного действия Hm12470 (Hanmi Pharm Co, Ltd). Это инсулиновый аналог, конъюгированный с негликозилированным FC-регионом фрагмента иммуноглобулина человека через непептидный мостик. Инсулин Hm12470 предназначен для подкожного введения один раз в неделю, ожидаемый период полувыведения – 132 часа. Инсулин Hm12470 показал плоский профиль действия, отсутствие повышенного митогенного потенциала.

Ряд докладов был посвящен опыту применения инсулина гларгин U-300 (Туджео), который представляет собой инновацию на основе инсулина гларгин U-100. Несмотря на то что препараты Туджео и Лантус содержат одно и то же активное вещество – инсулин гларгин, его концентрация в препарате Туджео в три раза выше. Поэтому для одного и того же количества единиц инсулина гларгин вводимый объем Туджео составляет одну треть часть. Объем депонированного преципитата зависит от концентрации инъекционного раствора, однако количество единиц введенного вещества остается постоянным. Таким образом, Туджео образует преципитат меньшего объема, чем Лантус. В виду того что скорость высвобождения молекул инсулина гларгин из депо пропорциональна площади депо препарата, меньший объем преципитата Туджео обеспечивает более медленное выделение по срав-

нению с Лантусом, имеющим больший объем преципитата. В результате применение Туджео сопровождается более контролируемым, постепенным высвобождением инсулина и, следовательно, более равномерным и длительным снижением концентрации глюкозы в крови. Новая рецептура разработана с целью еще большего сглаживания пиков концентрации препарата, продления его действия и обеспечения более стойкого контроля концентрации глюкозы в крови. Был также проведен метаанализ исследований эффективности и безопасности гларгина U-300 – сравнение с инсулинами гларгин U-100, детемир, НПХ и деглюдек. Отмечено отсутствие существенной разницы в снижении уровня HbA1c и изменении массы тела при применении вышеперечисленных инсулинов, однако более низкая частота ночных гипогликемий при применении Туджео.

В настоящее время применяются два вида терапии инкретинами: агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4. М.А. Nauck и соавт. изучили эффективность совместного применения этих двух видов терапии: ситаглиптин в дозе 100 мг был добавлен к терапии лираглутидом в дозе 1,2 мг и метформином – 2044 ± 266 мг. Отмечено повышение концентрации ГПП и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида после стандартного теста со смешанной жидкой пищей, без существенного изменения концентрации С-пептида, иммунореактивного инсулина, глюкагона и глюкозы, что, вероятно, объясняется максимальной стимуляцией рецепторов ГПП-1 только лираглутидом. Полученные данные не поддерживают концепцию совместного применения агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4.

Ряд докладов был посвящен механизмам, рискам и исходам диабетической нефропатии. Темой выступления М. Niewczas и соавт. стали метаболиты детерминанты, ассоциированные с риском и протекцией прогрессирования поздней диабетической нефропатии при СД 1. Ученые выявили пять новых метаболитов, продемонстрировавших протективный эффект у пациентов с протеинурией (по сравнению с пациентами без протеинурии).

Другими основными темами конгресса ADA – 2015 были гипогликемии и состояние головного мозга, диабетическая ретинопатия, методы ее предупреждения, стратегии, направленные на предотвращение атеросклероза у пациентов с СД 1, моногенные формы СД, митохондриальная дисфункция – насколько это важно в развитии инсулинорезистентности, концепции терапии диабетической дислипидемии, эпидемиология диабетических осложнений, проблемы диабетической нейропатии, роль воспаления в развитии макроангиопатий. ❁

Подготовила Т.В. Никонова