



Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета – 2014: обзор основных тем



С 15 по 19 сентября 2014 г. в Вене прошел ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета. По традиции на мероприятии были представлены последние научные достижения в области диабетологии, результаты международных исследований, намечены пути наступления на эту неинфекционную эпидемию века. В центре внимания на многих пленарных заседаниях и сателлитных симпозиумах вновь оказались проблемы, связанные с сахарным диабетом (СД) 2 типа: необходимость раннего вмешательства в целях профилактики СД, баланс между достижением гликемического контроля и риском гипогликемии, инсулинотерапия при СД 2 типа, перспективы новых классов антидиабетических препаратов.

Программа пленарных заседаний 50-й сессии конгресса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) включала наиболее актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также диагностики и профилактики данного заболевания.

Особый интерес вызвала лекция D. ACCILI 'The new biology of diabetes' («Новое о биологии сахарного диабета»), открывшая работу конгресса. В современной концепции развития СД 2 типа

рассматривается участие центральной нервной системы, энтероэндокринное взаимодействие, воспалительный процесс с участием различных интерлейкинов. Ключевую роль играют печень, инсулинорезистентность гепатоцитов, нарушение захвата глюкозы, избыточная продукция глюкозы печенью. Автор отметил двойную роль печени в развитии микро- и макрососудистых осложнений (глюкозо- и липозависимость), важную роль желчных кислот в снижении дислипидемии, холестерина, синтеза триг-

лицеридов, глюкагона. Согласно современной концепции одну из основных ролей в патогенезе играет транскрипционный фактор FOXO (транскрипционный фактор семейства forkhead box класса O), который контролирует продукцию глюкозы печенью, в частности G6-фазу. При диабете FOXOs снижает уровень белка PDX1, увеличивающего активность инсулинового ответа. Удаление одной аллели FOXO1 у мыши с СД приводит к изменению фенотипа на нормальный, в то время как гиперактива-



Здравоохранение сегодня

ция FOXO1 способна приводить к развитию данного заболевания. FOXO активируется глюкагоном, ингибируется инсулином.

По современной гипотезе развития СД причиной дисфункции бета-клеток является их дедифференциация, а не апоптоз. Следовательно, терапия СД 2 типа должна быть направлена на восстановление бета-клеточной дифференциации.

Значительная часть сообщений на конгрессе касалась терапии инкретинами. D.M. NATHAN в докладе 'Do we need GLP-based therapies?' («Нужны ли нам препараты ГПП-1?», ГПП – глюкагоноподобный пептид) отметил: «В условиях пандемии сахарного диабета 2 типа спросить, нужна ли нам терапия инкретинами, все равно что спросить, нужны ли нам зонтики в дождь. Без них мы, конечно, останемся живы, но промокнем». Однако инкретиновый «зонтик» изрядно стоит. Именно в связи с применением инкретинов расходы США на СД с 2007 по 2012 г. выросли на 41%.

На симпозиумах 'The present and future of diabetes care' («Настоящее и будущее терапии сахарного диабета») и 'Investigating the different dimensions of DPP-4 inhibitors' («Изучение различных аспектов действия ингибиторов ДПП-4», ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4) было отмечено, что помимо имеющих агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 разрабатываются новые препараты CJC-1134PC – эксендин, конъюгированный с альбумином (применяется раз в неделю), вдыхаемый ГПП-1, созданный с помощью техносферы (МКС-253), и ГПП-1-трансферрин (GLP-1-Tf).

Разрабатываются также эксенатид, который будет вводиться с помощью осмотической помпы, и трансдермальный и пероральный семаглутид.

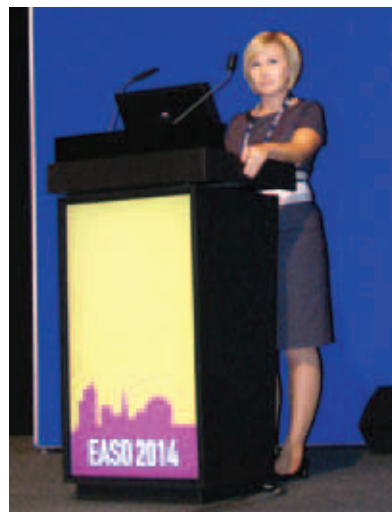
Следующее поколение в программе применения инкретинов при СД 2 типа и ожирении – коагонисты рецептора ГПП-1/

рецептора ГИП (рецептор глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида). Снижение веса, гликемические эффекты коагонистов значительнее, чем у ГПП-1.

Продemonстрирована способность агонистов рецепторов ГПП-1 способствовать сохранению бета-клеток. Так, 15% островков, культивированных с ГПП-1, утратили свою 3D-структуру на пятый день, в контрольных культурах таких островков было 45%.

Е. FERRANNINI и V. FONSECA обсуждали вопросы безопасности применения пиоглитазона – риск развития хронической сердечной недостаточности, переломов, рака мочевого пузыря. Для снижения риска развития хронической сердечной недостаточности при применении тиазолидиндионов рекомендуется снизить дозу препарата, уменьшить потребление соли, не назначать блокаторы Ca^{2+} -каналов. Исследователи использовали базы данных крупной страховой компании Kaiser Permanente Northern California, согласно которым связь тиазолидиндионов и онкологии не подтверждена. Была представлена фиксированная комбинация ДПП-4 (алоглиптина) и пиоглитазона. Это препарат, действующий на основные дефекты, ассоциированные с развитием СД 2 типа. Он обеспечивает гликемический контроль с субмаксимальными дозами препаратов в комбинации, низкий риск развития гипогликемии, отсутствие прибавки массы тела, нейтральный или позитивный эффект на параметры липидов. Безопасность препарата в отношении сердечно-сосудистых заболеваний была продемонстрирована в исследованиях EXAMINE и PROactive.

На конгрессе обсуждались новые препараты – ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4) – ТАК-648 (Takeda). Возможно, он станет первым представителем нового класса препаратов для лечения СД 2 типа.



Выступление О.Н. Бондаренко (ЭНЦ)

Dr. N. McDONNELL отметил, что ингибитор ФДЭ-4 повышает уровень ГПП-1 в плазме, снижает уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), массу тела, способствует сохранению морфологии бета-клеток. Положительные эффекты ингибитора ФДЭ-4 продемонстрированы в 12-недельном исследовании у пациентов с СД 2 типа.

Были представлены новые комбинации инсулинов, в частности инсулина деглюдек с аспартом – IDegAsp, комбинация деглюдека с лираглутидом – IDegLira. Последний представляет собой фиксированную смесь 50 ЕД деглюдека и 1,8 мг лираглутида, способствует снижению потребности в инсулине, низкому риску тяжелых гипогликемий, дополнительному снижению HbA1c, отсутствию прибавки веса. В целом комбинация базального инсулина с агонистами рецептора ГПП-1 демонстрирует дополняющие эффекты и способствует снижению вариабельности гликемии.

R. DeFRONZO и соавт. доложили результаты исследования SCALE по применению лираглутида в дозе 3 мг для снижения массы тела пациентов с СД 2 типа и ожирением. Через 56 недель приема препарата в дозе 1,8 мг было отмечено снижение массы тела на 4,6%,

эндокринология



Постерный доклад О.С. Дервянко (ЭНЦ)

а в дозе 3 мг – на 5,9%, при этом HbA1c снизился на 1,1 и 1,3% соответственно.

Несколько докладов было посвящено латентному аутоиммунному диабету взрослых (latent autoimmune diabetes in adults – LADA). В совместном докладе исследователей из Швеции и Финляндии 'Low birth weight is associated with an increased risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes: results from ESTRID a Swedish case-control study' («Низкий вес при рождении связан с повышенным риском LADA и сахарным диабетом 2 типа: результаты шведского исследования "случай – контроль" ESTRID») были использованы данные ESTRID – популяционного исследования, проведенного в Швеции. Были проанализированы 116 случаев диабета LADA (возраст больных ≥ 35 лет, положительные антитела к глутаматдекарбоксилазе (ГДК)), 298 случаев СД 2 типа (возраст больных ≥ 35 лет, отрицательные антитела к ГДК) и 521 контрольный случай (без СД). Низкий вес при рождении ассоциировался как с повышенным риском развития LADA, так и с развитием СД 2 типа, неза-

висимо от наследственности. При этом сильным фактором риска развития LADA и СД 2 типа являлось сочетание низкого веса при рождении (≤ 3 кг) и ожирения во взрослом состоянии (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

В еще одной совместной работе двух стран (Швеция, Финляндия) 'Family history of type 1 and type 2 diabetes and the risk of LADA-results from a population-based study of incident cases' («Семейный анамнез сахарного диабета 1 и 2 типа и риск LADA: результаты популяционного исследования новых случаев») использовались данные популяционного исследования, включавшего 264 случая LADA, 796 случаев СД 2 типа и 1047 контрольных случаев (без СД). Применялся подход «случай – контроль». Оценивались сведения о наличии СД у родственников первой и второй степени родства. Наличие наследственности по СД 1 и 2 типа ассоциировалось с повышенным риском развития LADA. При этом риск развития заболевания повышался при наличии наследственности и по СД 1 типа, и по СД 2 типа в одной семье. Не было отмечено разницы в наличии наследственности по СД 1 типа по мужской и женской линиям. У пациентов с LADA наследственность по СД 1 типа по сравнению с наличием наследственности по СД 2 типа была ассоциирована с более высокими титрами антител к ГДК и низким уровнем С-пептида.

Полученные данные свидетельствуют, что LADA является сочетанием СД 1 и 2 типа, в том числе по наличию генетических рисков. Особое внимание на конгрессе было уделено СД на фоне беременности. Помимо осложнений, связанных с макросомией плода, гипергликемия во время эмбриогенеза ассоциируется с повышенным риском врожденных пороков и выкидышей. При тщательном контроле концентрации глюкозы в период зачатия риск диабетической эмбриопатии

значительно снижается, но полностью не исключается. При плохом гликемическом контроле риск формирования пороков развития и выкидышей резко возрастает. Чаще всего возникают дефекты нервной трубки и пороки сердца.

Риски развития осложнений у детей при гестационном СД (ГСД) в настоящее время активно исследуются и обсуждаются, критерии диагностики ГСД пересматриваются во всем мире.

В докладе С. BILLIONNET (Франция), посвященном ГСД и прегестационному СД, была проведена оценка рисков в соответствии с типом СД у матери. Из 474 614 обследованных матерей 1257 (0,16%) имели СД 1 типа, 1896 (0,24%) – СД 2 типа и 51 701 (6,4%) – ГСД. У матерей при наличии СД 1 и 2 типа были достоверно повышены риски преждевременных родов, кесарева сечения, преэклампсии и эклампсии, макросомии, перинатальной смертности и асфиксии, респираторного дистресс-синдрома. При ГСД данные риски оказались значительно ниже.

В заключение С. Billionnet отметил, что риски осложнений высоки для пациенток с прегестационным СД, особенно 1 типа. Однако при ГСД достоверно повышается риск макросомии, с другими осложнениями значимой связи не выявлено.

В докладе А.М. EGAN (Ирландия), посвященном скринингу диабетической ретинопатии, были представлены данные исследования с участием 341 пациентки с прегестационным СД. Из них 233 (68%) имели СД 1 типа, 108 (32%) – 2 типа.

Особое внимание было уделено отсутствию адекватной диагностики диабетической ретинопатии при беременности: по результатам исследования у 26% женщин выявлено прогрессирование заболевания за сроки гестации, что говорит о необходимости оптимизации протоколов обследования у эндокринологов и офтальмологов.



Здравоохранение сегодня

В докладе В. PINTAUDI (Италия) было отмечено, что ГСД увеличивает риск развития СД 2 типа в 21,7 раза, при этом ГСД с исходом беременности в мертворождении – в 46,9 раза по сравнению с нормально протекающей беременностью. В. Pintaudi также представил данные о достоверно более высоком риске кардиоваскулярных осложнений у женщин с ГСД в анамнезе. В заключение он отметил, что таким пациенткам показано более частое наблюдение и строгий контроль.

Л. СНАТЗИ и соавт. (Греция) представили данные о материнском ожирении, ГСД и связи с когнитивным и психомоторным развитием детей четырех лет.

До беременности 21% пациенток имели избыточную массу тела, 12,7% – ожирение, у 8% развился ГСД. Были представлены данные о возможной ассоциации ожирения у матери и сниженного когнитивного развития у детей в дошкольном возрасте. При этом влияние ГСД на развитие нервной системы ребенка установлено не было.

А.Н. XIANG и соавт. (США) представили данные о ГСД и риске развития аутизма у детей. Было исследовано 336 164 ребенка (26 897 (8%) от матерей с ГСД). Достоверной ассоциации ГСД и аутизма выявлено не было, однако отмечена взаимосвязь повышенного риска возникновения аутизма у ребенка с возрастом матери.

В секции по аутоиммунному СД данные по изучению роли вирусных инфекций в активации аутоиммунитета против островковых клеток представили Л. KRAMNA и соавт. U. UUSITALO доложил о возможности снижения аутоагрессии против островковых клеток с помощью раннего профилактического применения пробиотиков, однако отметил, что это касается лиц без генетического риска развития СД 1 типа. S.E. FLANAGAN и соавт. сообщили о впервые выявленной

мутации гена STAT3, вызывающей в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (энтеропатия, ревматоидный артрит и первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита) развитие СД 1 типа.

На устных и постерных сессиях были представлены работы сотрудников Эндокринологического научного центра (Россия, Москва), в частности О.Н. БОНДАРЕНКО и соавт. 'Clinical and ultrasonographic results of endovascular therapy in diabetic patients with critical limb ischaemia' («Клинические или ультразвуковые результаты эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией конечностей»), О.С. ДЕРЕВЯНКО и соавт. 'Autoimmune gastrointestinal markers in patients with type 1 diabetes mellitus' («Аутоиммунные желудочно-кишечные маркеры у пациентов с сахарным диабетом 1 типа») и Е.С. РЕПИНОЙ и соавт. 'Insulin-induced level of TNF- α early marker of type 1 diabetes mellitus' («Индукцированный инсулином уровень TNF-альфа: ранний маркер сахарного диабета 1 типа»). Доклады вызвали дискуссию и положительный резонанс. О.Н. Бондаренко доложила отдаленные результаты эндоваскулярного вмешательства на артериях нижних конечностей у больных СД и критической ишемией нижних конечностей. Представляют интерес данные, полученные по ранним и поздним осложнениям реваскуляризации, особенностям ультразвуковой диагностики у указанной категории пациентов.

О.С. Деревянко представила данные Эндокринологического научного центра о встречаемости аутоантител к органам желудочно-кишечного тракта у пациентов с СД 1 типа. Интересным является факт высокой частоты выявления антител у пациентов с отсутствием ярких клинических проявлений патологии же-



Секция Российской диабетической федерации. Слева направо: А.О. Емельянов (ЭНЦ), В.А. Петеркова (директор Института детской эндокринологии ЭНЦ), А.Ю. Майоров (ЭНЦ), В. Йоргенс (исполнительный секретарь EASD), Э. Болтон (президент EASD), Э.В. Густова (президент МДА), Ш. Карадениз (избранный президент IDF Europa)

лудочно-кишечного тракта, что свидетельствует в пользу необходимости скрининга асимптомно протекающих заболеваний. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии существенно улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов с СД 1 типа.

Изучение сочетания аутоиммунных заболеваний в настоящее время является приоритетным направлением исследований врачей разных специальностей.

Другими основными темами конгресса были диабетическая нефропатия (эпидемиология и генетика), механизмы и исходы нейропатии, диабетическая ретинопатия, диабетическая стопа, генетика СД 2 типа и его осложнений, гипертензия при диабете, диабет и рак, регуляция веса и ожирение, гены и биомаркеры СД 1 типа и т.д. ☼

Подготовили Т.В. Никонova,
О.С. Деревянко