



Конгресс EASD 2012 г. в Берлине – обзор основных тем

1–5 октября 2012 г. состоялась очередная, 48-я сессия конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Программы научных сессий включали наиболее актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также освещали современные подходы к диагностике и профилактике СД. В конгрессе участвовали представители 127 стран. Обзор основных научных тем конгресса EASD-2012 мы попросили сделать ведущего научного сотрудника ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н. Татьяну Васильевну НИКОНОВУ и врача-эндокринолога, к. м. н. Ольгу Сергеевну ДЕРЕВЯНКО.





48-я сессия конгресса EASD

Особый интерес вызвала лекция профессора Timothy Mark Frayling, посвященная достижениям в области генетических исследований СД 2 типа. Профессор Т. Frayling известен как один из ведущих ученых мира в области генетики СД 2 типа, в частности, он изучал роль половых гормонов при СД 2 типа и генетическую связь между массой плода при рождении и развитием СД 2 типа. Вместе с коллегами Т. Frayling впервые описал 6 активирующих гетерозиготных миссенс-мутаций в гене KCNJ11, ассоциированных с перманентным неонатальным СД у 29 пациентов. Этот ген кодирует субъединицу Kir6.2 – один из компонентов АТФ-зависимых калиевых каналов, – которая входит в состав рецептора сульфонилмочевины. Ранее было известно, что инактивирующая мутация в гене KCNJ11 ведет к развитию гиперинсулинизма в детском возрасте.

Наибольшее внимание в докладе было уделено важности исследования генотипа и систематизации имеющихся на сегодняшний день данных. Было рассмотрено влияние полиморфизма генов на молекулярные механизмы, выработку мелатонина, возникновение аутоиммунного воспаления, адипокины, секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ). Каждый из перечисленных факторов, в свою очередь, оказывает влияние на жировой обмен, секрецию инсулина, инсулинорезистентность, которые в конечном итоге могут привести к развитию СД 2 типа и ожирения.

В настоящее время в развитии исследований при СД 2 типа основными являются следующие направления: 1. Изучение белка альфа-кетоглутаратзависимой диоксигеназы FTO (fat mass and obesity-associated – фермент, отвечающий за объем жировой массы тела и склонность к ожирению). В докладе были представлены результаты исследования, показавшего влияние этого белка на индекс массы тела (ИМТ) с ранних лет жизни.

2. Влияние уровня СССР у мужчин на риск развития СД 2 типа.

3. Роль гена адипонектина.

В заключение профессор Т. Frayling подчеркнул необходимость изучения генома вне зависимости от направления исследовательской деятельности – эксперименты на животных моделях, исследования на клеточном уровне, эпидемиология или клинические исследования.

На конгрессе обсуждался совместный консенсус ADA (American Diabetes Association – Американская диабетическая ассоциация) и EASD по сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с СД 2 типа, новые аспекты применения метформина, который остается препаратом первой линии в лечении СД 2 типа и наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом во всем мире. Метформин подавляет продукцию глюкозы печенью и увеличивает периферическую утилизацию глюкозы мышцами. Молекулярные механизмы действия метформина полностью не раскрыты,

однако известно, что метформин активирует аденозин-монофосфатзависимую протеинкиназу (AMP-sensitive kinase, AMPK). Докладывая на конгрессе результаты своей исследовательской работы, J.M. Kristensen отметил, что физическая нагрузка не влияет на AMPK-эффект метформина. Интестинальные эффекты метформина выражаются в замедлении всасывания глюкозы в кишечнике и предотвращении постпрандиальных пиков, ассоциированных с риском внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование Н. Kuwata показало, что метформин усиливает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), но не глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), при этом не отмечено прямой стимуляции высвобождения ГПП-1 из интестинальных L-клеточных линий. Метформин улучшает выживаемость L-клеток, уменьшая их апоптоз, потенциально модулируя сигнальные пути AMPK. Кроме того, лечение метформином увеличивает количество L-клеток *in vivo*, независимо от приема ситаглиптина.

В нескольких сессиях обсуждалась взаимосвязь СД и рака. При этом многими авторами принимается во внимание характер антигликемической терапии. В ряде опубликованных исследований показано снижение риска развития онкологических заболеваний (раков определенных локализаций) при приеме метформина. В работе датских исследователей Р. De Meys и соавт. впервые показано, что метформин является прямым антагонистом митогенных эффектов инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и супермитогенного инсулинового аналога AspB10(X10), регулируя ингибиторы клеточного цикла циклин G2 и p27kip. Циклин G2 – атипичный циклин, который, в отличие от других циклинов, в большей степени блокирует, чем стимулирует развитие клеточного цикла. Повышенная экспрессия циклина G2 оказывает протективный эффект в отношении митогенного действия инсулина, ИФР-1 и X10. Инсулин, ИФР-1 и X10 подавляют уровень белков другого ингибитора клеточного цикла p27kip.

На конгрессе обсуждались результаты шестилетнего рандомизированного клинического исследования ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), направленного на оценку эффектов терапии инсулином гларгин, по сравнению со стандартной терапией, и влияние такой терапии на заболеваемость/смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследовании участвовали более 12 500 пациентов из 49 стран мира с нарушениями метаболизма, предшествующими СД, и с СД 2 типа с высоким риском развития ССЗ. 6264 участника получали инсулин гларгин, доза которого титровалась до нормализации уровня глюкозы крови натощак.

В ходе исследования было показано, что применение инсулина гларгин (препарат Лантус) не увеличивает риск развития кардиологических заболеваний по сравнению со стандартным лечением в течение

эндокринология



48-я сессия конгресса EASD

периода проведения исследования. Эффективность использования препарата Лантус для стабилизации уровня гликемии была схожей в течение всех шести лет. При этом был зафиксирован низкий процент случаев гипогликемии, а процент увеличения веса был незначительным.

В исследовании не было обнаружено какой-либо связи между применением инсулина гларгин и повышением риска развития любого онкологического заболевания. В исследовании ORIGIN изучалось применение инсулина гларгин в популяции, в которой инсулины, как правило, не используются, получены новые данные о потенциальных преимуществах и рисках начала терапии инсулином гларгин на более ранних этапах течения СД (средняя продолжительность болезни с момента постановки диагноза на момент включения в исследование составляла 5,8 лет).

Значительная часть сообщений касалась терапии инкретинами. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обычно хорошо переносятся. Прием этих препаратов не сопровождается гипогликемическими явлениями и увеличением массы тела. Однако представители этого класса ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин имеют некоторые ограничения применения. Они либо противопоказаны больным с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, либо таким пациентам требуется коррекция дозы

этих препаратов. Линаглиптин является новым представителем класса непептидомиметических ингибиторов ДПП-4. Он обладает высокой селективностью в отношении ДПП-4 по сравнению с другими представителями данного семейства ферментов; линаглиптин тормозит прогрессирование диабетической нефропатии в эксперименте у мышей. Фармакокинетика линаглиптина не зависит от функции почек, его экскреция происходит в основном с желчью через кишечник.

В секции под названием: «Что нового в лечении диабетической нефропатии?» было уделено большое внимание новому ингибитору ДПП-4 линаглиптину, представлены результаты исследований, демонстрирующие торможение развития диабетической нефропатии, а также снижение альбуминурии на фоне 52-недельной терапии линаглиптином.

В этой же секции были представлены данные о защитных свойствах метформина в отношении повреждающего действия метилглиоксаля и возникающих вследствие его осложнений СД.

На конгрессе были представлены данные рандомизированного исследования, в котором сравнивали линаглиптин и глимепирид у пациентов с латентным аутоиммунным СД у взрослых (latent autoimmune diabetes in adults, LADA). Известно, что у пациентов с LADA снижение функции бета-клеток происходит быстрее, чем при СД 2 типа. До настоящего времени не существует алгоритмов лечения LADA, при этом вследствие наличия аутоиммунитета препаратом выбора является инсулин. Однако в начале заболевания имеется период инсулинонезависимости, обусловленный остаточной секрецией инсулина вследствие медленной деструкции бета-клеток. Результаты исследования показали преимущество назначения линаглиптина, его положительное влияние на функцию бета-клеток.

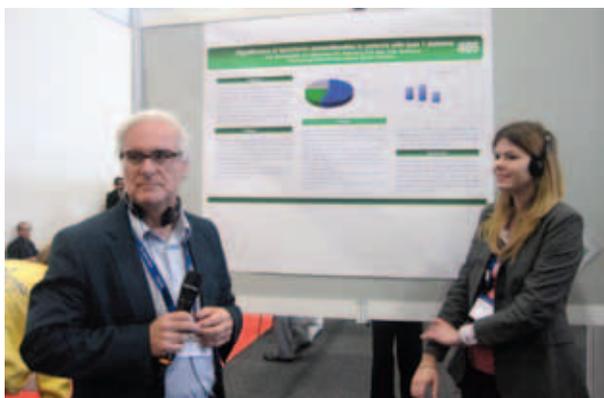
На конгрессе были также представлены результаты исследований применения аналогов ГПП-1 лираглутида у детей с СД 2 типа и семаглутида у взрослых пациентов с СД 2 типа.

Был представлен новый базальный инсулин ультрапродленного действия деглюдек, разработанный фирмой «НовоНордиск». Согласно результатам исследований, инсулин деглюдек у пациентов с СД как 1, так и 2 типов улучшает гликемический контроль при снижении риска ночных гипогликемий по сравнению с инсулином гларгин. Инсулин деглюдек – базальный инсулин, который после подкожного введения образует растворимые мультигексамеры, что приводит к ультрапродлонгированному профилю действия. Этот инсулин эффективен при непостоянных временных промежутках между инъекциями препарата.

Большое внимание было уделено влиянию вирус на бета-клетки поджелудочной железы. В своем докладе «Доказательство присутствия вирусной инфекции в поджелудочной железе у пациентов с СД 1 типа» Noel G. Morgan из Великобритании представил данные о наличии вирусного протеина (VP1) в остров-



Доклад
А. Ренежан
на симпозиуме
«Диабет и рак»



О.С. Деревянко
выступает
с постерным
докладом



48-я сессия конгресса EASD

ках поджелудочной железы как у детей, перенесших энтеровирусную инфекцию, так и у детей с недавним дебютом СД 1 типа без клинических признаков инфицирования энтеровирусами. По представленным данным, из 72 детей, больных СД 1 типа, у 44 был выявлен иммунореактивный вирусный протеин VP1 в островках поджелудочной железы, в то время как в группе контроля без СД только 3 человека имели минимальные признаки наличия VP1 в островках железы. В заключение Noel G. Morgan отметил, что активация вирусного ответа оставляет выраженный специфический след в островках поджелудочной железы, сохраняющийся длительное время.

Matthias von Herrath выступил с докладом под названием «Вирусные инфекции и сахарный диабет – польза или вред?». В докладе были представлены данные о том, что вирусные инфекции вызывают выраженное воспаление в островках поджелудочной железы и регулируют экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) 1-го класса и интерферонов. На примере моделей у животных с СД 1 типа, индуцированных вирусной инфекцией, было показано, что регулирование MHC 1-го класса бета-клетками является обязательным условием для их распознавания и уничтожения CD8⁺-Т-клетками-киллерами. M. von Herrath подчеркнул, что в островках поджелудочной железы человека при СД 1 типа экспрессия молекул MHC 1-го класса может наблюдаться даже в отсутствие воспалительной инфильтрации островка, а также спустя многие годы после постановки диагноза СД 1 типа. Также в своем докладе он представил данные о возможности предотвращения развития СД 1 типа в эксперименте под влиянием некоторых вирусов. При этом увеличивается экспрессия и активность регуляторных Т-клеток, усиливается апоптоз аутореактивных лимфоцитов.

С заключительным докладом в сессии о роли вирусов в патогенезе СД 1 типа выступил Heikki Hyöty, рассказавший о перспективах вирусной вакцинации (prospects for a preventive virus vaccine). Были представлены ссылки на эпидемиологические исследования, подтверждающие связь между энтеровирусной инфекцией и СД 1 типа, доказательств тесноты энтеровирусов к островкам поджелудочной железы человека. Докладчик подчеркнул, что для создания вакцины против СД 1 типа необходимо выявить диabetогенные серотипы энтеровирусов. В настоящее время имеются данные о существовании более 100 серотипов энтеровируса, часть из которых имеет связь с СД 1 типа, особенно сильную, по полученным данным, – вирусы Коксаки группы В. Была проведена параллель с вирусом полиомиелита, 3 серотипа которого поражают мотонейроны и приводят к параличу. Эффективная и безопасная вакцина против полиомиелита была создана и успешно применяется с 1950 г. По результатам проведенного исследования, cbv1-серотип был признан диabetогенным, в то время как cbv3 и cbv6 – про-

тективными. Эти данные были получены при исследовании финской популяции. Диabetогенность серотипа cbv1 подтверждена в исследованиях, проведенных и на других популяциях. Развитие вакцинации против энтеро- и ротавирусов может препятствовать развитию СД 1 типа у пациентов группы риска.

Несколько устных и постерных сессий были посвящены интервенционным исследованиям при СД 1 типа. Перспективным направлением в иммунотерапии СД 1 типа является изучение применения вакцин на основе белков теплового шока (heat-shock proteins, Hsp). Белки теплового шока – это класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при повышении температуры или при других неблагоприятных для клетки факторах, в связи с чем их также называют стресс-белками.

Белки теплового шока являются аутоантигенами и участвуют в развитии аутоиммунного воспаления поджелудочной железы. Исследования, проведенные на NOD-мышьях, определили Hsp60 как антиген бета-клеток, что в дальнейшем привело к выделению наиболее иммуногенной части белка, состоящего из 24 аминокислотных остатков, – p277. DiaPep277 (Andromedabiotech, Израиль) – синтетический пептидный аналог p277 на основе белка теплового шока. Доказана безопасность DiaPep277 в доклинических испытаниях и в I фазе клинических испытаний на здоровых добровольцах. Было проведено несколько клинических исследований II фазы.

Наиболее эффективной дозой признана доза 1,0 мг DiaPep277, которая и оценивается в III фазе исследований, начатой в 40 клиниках по всему миру – в Европе, Израиле и Южной Африке. На сессии EASD были доложены результаты III фазы исследований. Критериями включения являлись возраст пациентов от 16 до 45 лет, длительность установленного диагноза СД 1 типа не более 3 месяцев, уровень С-пептида более 0,22 нмоль/л. В общей сложности было рандомизировано 457 пациентов с впервые выявленным СД 1 типа. Исследуемые получали всего 9 инъекций по 1,0 мг DiaPep277 или плацебо в течение 21 месяца. На настоящий момент исследование завершено, достигнута первичная конечная точка. Затем последовало расширение исследования в Израиле. В фазу расширения включали пациентов, которые завершили предыдущее исследование и у которых при этом сохранилась остаточная функция бета-клеток.

Не менее перспективным направлением в иммунотерапии СД 1 типа является изучение применения моноклональных антител (мАТ). Существует несколько препаратов моноклональных антител к CD3, механизм действия которых, в конечном счете, сводится к подавлению пролиферации и дифференцировки Т-клеток.

На конгрессе подводились итоги первого года двухлетнего исследования Protégé, в котором изучалось влияние препарата теплизумаб (анти-CD3 мАТ-

эндокринология



48-я сессия конгресса EASD

Выступление
S. Inzucchi на
пресс-конференции,
посвященной
Консенсусу
ADA/EASD



[ОКТ3-CD3-гамма-1(Ala-Ala)] на развитие заболевания у больных с недавно диагностированным СД 1 типа. В исследование было включено 513 пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания не более 12 недель. Было продемонстрировано, что два 14-дневных курса теплизумаба способствуют сохранению секреции инсулина, особенно у пациентов с длительностью СД не более 6 недель. Показана безопасность препарата.

На симпозиуме, посвященном СД и раку (Diabetes and cancer symposium: making sense of the data), было отмечено, что у лиц, страдающих СД, в особенности 2 типа, в большей степени, чем в популяции в целом, наблюдается повышенный риск развития рака определенных локализаций. Несколько статистических исследований показали, что СД ассоциирован с повышенным риском развития рака молочной железы, эндометрия, рака поджелудочной железы, мочевого пузыря, колоректального рака, а также с низким риском рака предстательной железы.

Трудности в интерпретации наблюдаемой ассоциации между диабетом и раком явились предметом презентации профессора Университета Альберта (Эдмонтон, Канада) Jeffrey A. Johnson («Сахарный диабет и заболеваемость раком: план оценки противоречий»). «Существующие данные свидетельствуют о том, что люди с сахарным диабетом 2 типа имеют повышенный риск развития некоторых типов рака», – отметил профессор Дж. Джонсон, возглавляющий Альянс по канадским исследованиям здоровья при сахарном диабете (Alliance for Canadian Health Outcomes Research in Diabetes, ACHORD) на базе Института сахарного диабета Альберта в Эдмонтоне. Он добавил, что эти ассоциации могут быть обусловлены рядом прямых и косвенных механизмов. Наблюдательные исследования все чаще сообщают о наличии таких связей, в том числе исследования потенциальной роли гипогликемической терапии, однако исследователи сталкиваются с рядом методологических трудностей. Например, одна из основных сложностей в проведении фармакоэпидемиологического исследования возникает в том случае, когда есть дополнительные причины риска развития рака у лиц, получающих один препа-

рат в сравнении с другим. Например, если препарат чаще назначается курильщикам, а курильщики более склонны к развитию рака легких, то может быть выявлена сильная ассоциация приема этого препарата с раком легких.

Профессор Дж. Джонсон – учредитель Международного консорциума наблюдательных исследований сахарного диабета и рака – осветил методологические трудности в интерпретации наблюдаемой связи между диабетом и раком и предложил возможные пути совершенствования дизайна наблюдательных исследований. «Кроме того, становится ясно, что риск развития рака изменяется с течением времени, таким образом, необходимо учитывать изменение во времени риска развития онкологических заболеваний, а также изменения в сахароснижающей терапии с течением времени», – заключил Дж. Джонсон.

Некоторые сложности в исследовании связи между терапией СД и риском развития онкологических заболеваний были рассмотрены профессором Н.М. Colhoun (UK). Н.М. Colhoun подчеркнула, что лучшим способом оценить, влияет ли терапия СД на риск возникновения рака, являются рандомизированные контролируемые исследования. Тем не менее большинство сахароснижающих препаратов не проходили подобных достаточно масштабных испытаний, чтобы можно было сделать заключение о значимом повышении частоты встречаемости определенных типов рака. Именно поэтому доказательства риска необходимо получить в наблюдательных исследованиях. Такие наблюдательные исследования требуют тщательной разработки и правильной интерпретации. Так, нередко время, в которое препарат не принимался, рассматривается как время приема препарата, что приводит к погрешности в оценке эффекта лечения. Отсутствие учета различий в не связанном с приемом препаратов риске заболевания раком у лиц, получавших лечение, и у тех, кто лечения не получал, может приводить к неверному толкованию результатов и выявлению ложной причинно-следственной связи между воздействием препарата и возникновением рака.

Темой доклада А.-S. Sejling из Университета Копенгагена (Дания) была гипогликемия и смертность больных СД. Было проанализировано влияние легкой и тяжелой гипогликемии на смертность в течение 12 лет в когорте из 265 больных с СД 1 типа. В течение периода наблюдения умерли 39 человек, что составило 15% пациентов; ни в одном случае не было отмечено прямой связи между гипогликемией и смертью. Смертность ассоциировалась с длительностью СД, возрастом пациента, принадлежностью к мужскому полу.

Другими основными темами конгресса EASD-2012 были сахарный диабет и острый коронарный синдром; старение и резистентность к инсулину; терапевтическое применение стволовых клеток при осложнениях сахарного диабета; нейроэндокринный контроль гомеостаза глюкозы и многие другие. 🌐