

Новости с конгресса Американской диабетической ассоциации

Г.Р. Галстян

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

С 6 по 10 июня 2008 г. в г. Сан-Франциско состоялась очередная 68-я научная сессия Американской диабетической ассоциации. Центральное место в работе конгресса было уделено вопросам взаимоотношения интенсивного контроля гликемии и сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете. Конгресс ознаменовался представлением результатов сразу нескольких крупных международных рандомизированных контролируемых исследований, где во главу угла ставился именно вопрос возможного влияния уровня гликемического контроля на частоту развития и исходы сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Это исследования: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Значимость этих исследований определяется не только длительностью наблюдений (в среднем около 5 лет) и количеством пациентов, принявших в них участие (более 10 000 в исследовании ADVANCE, более 9 000 в исследовании ACCORD и около 1700 в VADT), но, прежде всего, контингентом больных. В отличие от исследования UKPDS, где в исследование включались пациенты с впервые выявленным СД 2, во всех трех исследованиях это были пациенты с длительностью заболевания в среднем 9–10 лет, имеющими один и/или более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Во всех трех исследованиях интенсивный контроль гликемии осуществлялся с применением комбинированной терапии с учетом достижения целевых значений по уровню гликированного гемоглобина ниже 6,5–7%. В исследованиях ADVANCE и ACCORD благодаря специальному дизайну удалось выделить две линии – интенсивного гликемического контроля и контроля артериального давления. Таким образом, появилась возможность изолированной оценки влияния достижения близкого к нормогликемии состояния и контроля артериального давления на конечные сердечно-сосудистые точки. Согласно данным, полученным в исследовании ADVANCE, где в интенсивной группе более 2/3 больных достигли целевого параметра гликированного гемоглобина менее 6,5%, было отмечено снижение риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии без возрастания риска сердечно-сосудистой и/или общей летальности, а также снижение комбинированного показателя частоты макрососудистых и микрососудистых явлений на 10%. Данное сокращение частоты сосудистых осложнений произошло, прежде всего, за счет снижения на 21% риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии. В отношении макрососудистых явлений была отмечена тенденция к уменьшению числа нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, сердечно-сосудистой летальности, однако данная тенденция не носила значимого характера. Наиболее важным результатом данного крупного исследования явилось то, что интенсивный контроль гликемии не сопровождался увеличением ни сердечно-сосудистой, ни общей летальности, что имело место в группе интенсивного гликемического контроля в исследовании ACCORD. Так, в группе интенсивного контроля было отмечено возрастание частоты гипогликемических эпизодов и риска развития тяжелых гипогликемий. Тем не менее, данный показатель оказался значительно более низким, чем в аналогичных исследованиях подобного рода, например, UKPDS. Общая частота зарегистрированных эпизодов гипогликемий в группе интенсивного наблюдения составила 0,7 случаев на 100 больных в год против 0,4 в группе стандартного контроля гликемии. Таким образом, результаты всех трех исследований

ADVANCE, ACCORD и VADT убедительно показали роль гликемического контроля в предотвращении микрососудистых осложнений сахарного диабета. Данные, полученные в ходе исследования ACCORD, где было отмечено увеличение смертности среди пациентов группы интенсивного контроля, требуют дальнейшего изучения и анализа. По крайней мере, на сегодняшний день, нет убедительных данных, которые бы указывали на возрастание риска сердечно-сосудистой летальности при достижении контроля гликемии, максимально близкого к нормогликемии. Ни вид лечения (инсулинотерапия, комбинированная сахароснижающая терапия, отдельно взятые сахароснижающие препараты – розиглитазон) не ассоциированы с увеличением частоты летальных исходов. Не было отмечено взаимосвязи между сердечно-сосудистой летальностью и частотой гипогликемических эпизодов. По мнению большинства экспертов, принимавших участие в дискуссии по возможному влиянию контроля гликемии и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, оптимизация гликемического контроля имеет огромное значение у больных сахарным диабетом с учетом возможности сокращения частоты хронических осложнений диабета. В отношении макрососудистых осложнений следует учитывать многофакторный характер их развития и соответственно учитывать огромные преимущества антигипертензивной и антилипидемической терапии в предотвращении сердечно-сосудистых явлений. Учитывая опыт исследования VADT, в котором принимали участие преимущественно пациенты старшего пожилого возраста, достижение целей по гликемическому контролю должно осуществляться менее агрессивно.

В работе конгресса был предусмотрен симпозиум, посвященный новым сахароснижающим препаратам для лечения пациентов сахарным диабетом 2 типа, включая ингибиторы транспортера глюкозы и натрия 2 типа SGLT-2, активаторы глюкокиназы, антагонисты рецептора глюкагона и сиртуины. Профессор Роберт Генри представил данные по новому классу препаратов SGLT-2, основной механизм действия которых заключается в уменьшении реабсорбции глюкозы в почечных канальцах и увеличении экскреции ее с мочой. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа относительно здоровых лиц имеет место повышение обратного захвата глюкозы почками. Благодаря механизму действия нового класса препаратов сахароснижающий эффект достигается у большинства больных СД 2, вне зависимости от патогенетической причины развития заболевания. Данная группа препаратов находится на третьей стадии клинических испытаний.

Другим новым классом препаратов являются активаторы глюкокиназы. Известно, что глюкокиназа, является ферментом, играющим важную роль, как в осуществлении секреторной функции β -клеток, так и регуляции печеночной функции. Недостаток этого фермента приводит к нарушению секреции инсулина. Данные, представленные профессором Дэрил Граннэр и Джо Дэвисом свидетельствуют, что использование активаторов глюкокиназы способствует повышению утилизации глюкозы печенью и увеличению секреторной активности β -клеток. Препараты на основе данной субстанции находятся на первой стадии клинических испытаний.

Профессор Китт Петерсен представил данные по субстанции антагониста к рецептору глюкагона. Эти препараты блокируют сахароповышающее действие, отмечаемой у больных сахарным диабетом 2 типа повышенной продукции глюкагона. Данный класс препаратов также находится на первой стадии клинических испытаний.

В заключение были представлены данные по сиртуинам – соединениям, играющим важную роль в метаболических процессах и способствующим долгожительству. Препараты, созданные на основе резерватрола, соединения, активирующего сиртуины, рассматриваются также как новый класс препаратов для лечения пациентов сахарным диабетом 2 типа и находятся на второй стадии клинических испытаний.

На симпозиуме, посвященном проблемам диабетической стопы, было отмечено, что наиболее частыми причинами госпитализаций больных сахарным диабетом являются все на инфаркт миокарда, инсульт или гипергликемия, а инфицированные язвенные дефекты стоп. Основной задачей заседания явилось соединение классических представлений и подходов ведения пациентов с синдромом диабетической стопы с новейшими данными экспериментальных исследований. Так, профессором А. Заслофом был представлен доклад о возможности местного воздействия на инфекционное воспаление с использованием специальных антибактериальных пептидов. Впервые эти пептиды были обнаружены на поверхности кожи у лягушек. В настоящее время идет работа по созданию препаратов на основе антибактериальных пептидов, которые, по словам ведущего симпозиум профессора Д. Армстронга, могли бы в ряде случаев быть столь же эффективными, сколь пероральная антибактериальная терапия. Обсуждение проблемы инфицированных форм диабетической стопы было продолжено в докладе профессора П. Гринберга, который продемонстрировал, что одной из причин малой эффективности антибактериальной терапии является образование «био-пленки», состоящей из колоний микроорганизмов, препятствующей воздействию извне. Соответственно, выяснение структуры и составных элементов этой биопленки могло бы позволить найти средства ее разрушения. Для этого могли бы быть применены как механические, хирургические, так и другие методы физического воздействия.

Профессор Дэвид Синакор в своем докладе, посвященном диабетической остеопатии, отметил большое значение ранней диагностики остеопатий у больных сахарным диабетом. Диабетическая нейропатия, существенно снижая чувствительность у больных СД, делает потерю костной массы и формирование деформаций стопы незаметным для пациента. С этой точки зрения необходим регулярный контроль, диагностика состояния костного скелета с использованием методов ультразвуковой или рентгеновской денситометрии костных структур стопы.

Липопротеинам и их роли в повышении риска развития сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом было уделено большое внимание в представленных на конгрессе работах. Сегодня имеются убедительные доказательства того, что нарушения липидного обмена и изменения липопротеинов имеются как у больных СД 2, так и СД 1. На первый взгляд средний уровень липопротеинов низкой плотности не намного отличается от такового у лиц без нарушений углеводного обмена. Однако при сахарном диабете имеют место изменения состава липопротеинов низкой плотности, их состава, плотности, устойчивости к окислению, а также высокой степени гликирования. Все это в значительной мере повышает их атерогенность. В сочетании со специфичным для СД 2 повышением уровня триглицеридов и пониженным содержанием липопротеидов высокой плотности, происходит существенная активизация процессов атерогенеза. Каждый из вышеназванных изменений является предиктором высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с мониторингом показателей липидов крови натощак, следует уделять внимание постпрандиальному уровню липидов крови как показателю липотоксического состояния. Соответственно, при комплексном воздействии на

факторы риска развития сосудистых осложнений меры по устранению дислипидемии, включая диетотерапию и медикаментозное лечение статинами и/или фибратами, имеют не меньшее значение, чем сахароснижающая и антигипертензивная терапия.

Свой взгляд на лечение больных сахарным диабетом 2 типа представил профессор Ральф де Фронзо, удостоенный чести прочесть мемориальную лекцию памяти Бантинга. Он представил данные собственных исследований, свидетельствующих, что к моменту постановки диагноза сахарный диабет 2 типа у пациентов обнаруживается 80% утрата функции β -клеток поджелудочной железы, а у лиц с нарушением гликемии натощак имеет место 50% сокращение массы β -клеток. Таким образом, с патогенетической точки зрения чрезвычайно важное значение при лечении пациентов СД 2 является сохранение секреторной активности β -клеток. В отличие от принятого ADA и EASD алгоритма лечения пациентов СД 2, где целевое значение гликированного гемоглобина составляет 7,0%, а препаратом стартовой терапии – метформин профессор де Фронзо считает необходимым достижение гликированного гемоглобина ниже 6,0% с использованием комбинированного медикаментозного лечения, которое включает препараты тиазолидиндионов, метформина и экзенатид. По данным исследований, представленных в последние годы, ни метформин, ни секретагоги не обладают способностью замедлить или остановить убывающую функциональную активность функции β -клеток. В то время как способность сохранения функции β -клетки показана в исследованиях с тиазолидиндионами, так же как имеются веские основания полагать, что такой способностью обладают аналоги глюкагонподобного пептида (GLP-1). Комбинация тиазолидиндионов и метформина позволяет достичь лучших показателей гликемического контроля. Таким образом, эффективное лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа требует комбинированного лечения с учетом множества патофизиологических нарушений, имеющих место при сахарном диабете 2 типа.

Обращение президента Американской диабетической ассоциации доктора Джона Буса носило оптимистический характер. Он привел данные по улучшению контроля диабета у взрослых больных за последние годы в США. Так, если в 1999–2000 гг. около 37% пациентов сахарным диабетом достигли показателя гликированного гемоглобина A_{1c} менее 7%, а в среднем этот показатель составил 7,8%, то 2003–2004 гг. почти 56% больных имели HbA_{1c} менее 7%, а средний показатель составил 7,2%. Значительный прогресс отмечается и в отношении снижения частоты хронических осложнений диабета. Значительно снизились частота терминальных нарушений функции почек, рост которых в 1984 г. составил 86%. С 1995 по 2003 гг. этот показатель снизился до 25%. По мнению президента, эти успехи являются результатом улучшения качества оказания помощи больным диабетом, эффективного использования обучающих программ, активного применения, разработанных в последние годы алгоритмов диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений. Много изменилось также в понимании патогенетических основ развития заболевания. Это позволило разработать новые препараты для лечения сахарного диабета. Вместе с тем, по мнению доктора Буса отмечается значительное увеличение расходов, связанных с ведением больных сахарным диабетом. Для преодоления чрезмерного повышения стоимости лечения больных необходима выработка обоснований применения тех или иных лекарственных средств или методов лечения. В основе правильного выбора должен лежать взвешенный подход, базирующийся на доказанных данных.