Конгресс ADA 2015 г. в Бостоне (США) – обзор основных тем

Никонова Т.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

С 5 по 9 июля 2015 г. в Convention Center в Бостоне (США) прошла юбилейная 75-я сессия ежегодного конгресса Американской Диабетической Ассоциации (ADA). Конгресс объединил более 14 000 участников из 124 стран. Программы научных сессий конгресса включали наиболее актуальные вопросы диабетологии: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению СД и его осложнений, результаты международных исследований антидиабетических препаратов, проблемы, связанные с диабетом 2 типа и ожирением, и многие другие.

Ключевые слова: сахарный диабет; Американская Диабетическая Ассоциация; конгресс

ADA Congress 2015 in Boston (USA) – an overview of the main topics

Nikonova T.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

From July 5 to July 9, 2015 in Convention Center in Boston (USA) there took place anniversary 75th session of the annual congress of the American Diabetic Association (ADA). The congress united more than 14000 participants from 124 countries. Programs of scientific sessions of the congress included the most topical issues of diabetology: modern approaches to diagnostics, prevention and treatment of DM and its complications, the results of the international researches of anti-diabetic preparations, problems connected with diabetes 2 types and obesity and many others.

Keywords: diabetes mellitus; American Diabetic Association; congress

DOI: 10.14341/DM20153110-113

О глядываясь на 75 лет назад, на год основания Американской диабетической ассоциации (АДА) во время Второй мировой войны, президент ADA, Samuel Dagogo-Jack, MD, во время своей президентской речи использовал военные термины, чтобы охарактеризовать нынешние усилия, предпринимаемые, чтобы понять диабет и помочь пациентам. «С мощными активами в нашем распоряжении, рано или поздно болезнь будет поддаваться под всепобеждающей силой науки», – сказал д-р Dagogo-Jack, профессор медицины и директор Отдела эндокринологии, диабета и метаболизма, директор Клинического Исследовательского Центра при научном центре здоровья Университета Теннесси. «Масштабность проблемы диабета растет в геометрической прогрессии. Военные действия против диабета должны вестись с возобновленной силой», – сказал д-р Dagogo-Jack, который назвал свое выступление «75 Years of Battling Diabetes – Our Global Challenge». Он также отметил «порочную связь» между увеличением благосостояния в различных странах и аналогичным увеличением распространенности диабета в этих странах. «Научное сообщество должно передать политикам по всему миру, что эта связь не является неизбежной», – сказал он. «Профилактика является ключом к борьбе с распространением диабета во всем мире», – сказал д-р Dagogo-Jack, добавив, что АДА помогает справиться с этой задачей.

Программы научных сессий конгресса включали наиболее актуальные вопросы диабетологии: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению СД и его осложнений, результаты международных исследований антидиабетических препаратов, проблемы, связанные с СД 2 типа (СД2) и ожирением.

На конгрессе были доложены результаты многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного с параллельными группами исследования по оценке частоты развития сердечно-сосудистых событий на терапии препаратом ситаглиптин – TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). Исследование TECOS проводилось с декабря 2008 года по декабрь 2014 года. В нем приняли участие более 14 000 пациентов старше 50 лет из 38 стран, в том числе из России. Средняя продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила три года. На конгрессе были доложены результаты еще одного крупного исследования – ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) – первого исследования с участием агониста ГПП-1 (ликсизенатида) у пациентов с СД2 и высоким риском кардиоваскулярных событий. В исследование были рандомизированы более 6000 пациентов из 49 стран, длительность диабета составила $9,3 \pm 8,2$ лет, в анамнезе у пациентов были перенесенный инфаркт миокарда (83% пациентов) и нестабильная стенокардия (17% пациентов).

Основной целью этих исследований была оценка сердечно-сосудистой безопасности применения препарата класса ингибиторов ДПП-4 – ситаглиптина по сравнению с обычным лечением без использования препарата ситаглиптин (исследование TECOS) и оценка сердечно-сосудистой безопасности применения препарата класса агонистов ГПП-1 ликсизенатида по сравнению с обычным лечением без использования препарата ликсизенатид (исследование ELIXA). Основной конечной точкой исследований был комбинированный показатель времени до достижения любого из следующих событий: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и нестабильной стенокардии, требующей госпитализации. Как свидетельствуют результаты этих международных исследований, ситаглиптин и ликсизенатид не увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2.

На конгрессе обсуждались вопросы возможных побочных эффектов иДПП-4 на фоне одновременного приема иАПФ, в частности повышение периода полураспада брадикинина и субстанции P, что приводит к повышению проницаемости сосудов и повышению сердечного ритма. Был проанализирован и доложен эффект совместного применения иДПП-4 алоглиптина и иАПФ по результатам исследования EXAMINE. Сердечно-сосудистые исходы не отличались в группе алоглиптина по сравнению с плацебо у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

Активно обсуждались вопросы влияния на функционирование и наличие бурой и бежевой жировой ткани (возможная точка приложения в лечении ожирения и СД2). На конгрессе была представлена серия докладов под общим названием «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, что было доложено Ha-Won Jeong, PhD, University of South Carolina.

Bruce M Spiegelman, PhD, Dana-Farber Cancer Institute, представил информацию 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.

Жировая ткань является одной из самых мощных регулирующих тканей в организме человека. Она означает намного больше, чем просто жир и ожирение. «Ни одна другая ткань не была оклеветана так долго», – сказал Philipp E. Scherer, награжденный в этом году медалью Бантинга за научные достижения. «Ожирение вызвано долгосрочным положительным энергетическим балансом, а не жировой тканью. Метаболическая приспособляемость зависит от способности организма к увеличению в объеме жировой ткани по мере необходимости. Именно качество жировой ткани имеет значение, а не количество». Д-р Шерер назвал адипоцит «профессиональной»

секреторной клеткой. Он производит факторы, участвующие в воспалении, энергетическом гомеостазе и ремоделировании внеклеточного матрикса. В зависимости от белка и тканей-мишеней, факторы, продуцируемые в адипоцитах, могут быть антиапоптозными, проангиогенными, антиатерогенными, противовоспалительными и пролипогенными.

Во время сессии *Modifiers of Metabolism and Insulin Resistance – Hidden in Plain Sight*, эксперты становились на общих и часто непризнанных факторах, влияющих на чувствительность к инсулину. «Мы нечасто думаем о таких факторах, как стресс, ограничение сна и циркадные ритмы, как о факторах, которые могут повлиять на научные данные и результаты испытаний», – сказал Dr. Bergman, ассоциированный профессор медицины университета Колорадо. (Associate Professor of Medicine at the University of Colorado Anschutz Medical Campus.) «Мы также склонны забывать, что люди живут в основном в постпрандиальном состоянии, и обмен веществ при этом отнюдь не прост. Потребление железа может также повлиять на чувствительность к инсулину, что мы не всегда учитываем». Избыточный вес все чаще отмечается у больных с СД 1 типа (СД1). Kristen J. и соавт. доложили о снижении массы тела, процентного содержания жира и общей жировой массы у подростков 12–19 лет с СД1, с длительностью заболевания больше года при комбинации инсулинотерапии и приема метформина. Один из симпозиумов конгресса «Triple G – Genes, Gut, and Glucose» был посвящен взаимодействию генетики, состояния желудочно-кишечного тракта (гормоны, кишечная микрофлора) и глюкозы, что не менее важно, чем каждый фактор в отдельности. Доктор Tooraj Mirshahi представил новые результаты многолетней работы медицинского центра Geisinger 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, разовьется ремиссия СД2 после проведенной бариатрической операции.

Исследователи использовали данные обследования более чем 3000 пациентов, перенесших бариатрические операции, с целью улучшить прогностические возможности алгоритма DiaRem. Цель – выявить как частые, так и редкие генетические варианты, связанные с полной ремиссией СД2 после бариатрической операции. Другие результаты исследования включали оценку потери веса, изменения в сердечно-сосудистой системе, функции печени и изменения функции других систем органов.

В дополнение к стандартным данным электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов, медицинский центр Geisinger также имеет обширный биобанк образцов сыворотки, взятых до и после операции, а также образцов тканей, собранных во время операции. Благодаря высокому уровню составления информированных согласий бариатрических пациентов, исследователи имеют возможность выбирать дизайн проводимых вмешательств.

«Около 40 процентов наших бариатрических пациентов имеют СД2, — объяснил доктор Mirshahi. — После желудочного шунтирования, многие из них достигают полной клинической ремиссии СД. Мы хотели бы выявить факторы, способствующие ремиссии после проведенной бариатрической операции. Наши исследования по геномике и генетике будут способствовать улучшению такого прогнозирования».

Гены также играют роль во вкусовых ощущениях. Восприятие вкуса является одним из основных факторов, определяющим риск развития ожирения, злоупотребления алкоголем, и множеством других факторов, связанных с сахарным диабетом и его осложнениями. Лица, которые несут ген *TAS2R38*, имеют большую чувствительность к горькому вкусу и имеют тенденцию быть более разборчивыми в своем выборе пищи. Те, кто не несут этот ген, употребляют более широкий ассортимент продуктов питания. Предварительные данные показывают, что вкусовой статус может быть связан с возможностью похудеть в программе потери веса. Генетические варианты «горьких» генов могут быть связаны с изменениями глюкозы во время теста толерантности к глюкозе.

«Это отнюдь не черно-белый вариант генетической детерминации пищевого поведения, — сказала Nanette I. Steinle, MD, доцент университетской школы медицины штата Мэриленд и исполняющая обязанности руководителя отдела Эндокринологии и Диабета в административном Медицинском центре ветеранов в Балтиморе. — Культура, знакомство с различными продуктами и другие факторы играют роль в пищевом поведении. Также и внешние факторы, такие как успешная потеря веса и бариатрическая хирургия. Вкусовые рецепторы найдены не только на языке, они экспрессируются на всем протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Они играют важную роль в метаболическом ответе на питание. Например, они 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. LuQi, MD, PhD, доцент Гарвардской школы общественного здравоохранения, обсудил последние достижения в области генетики питания, генетические факторы, которые влияют на питание.

Другой ведущий сессии, Oluf Pedersen, MD, DMSci, директор Центра Фундаментальных Метаболических исследований Фонда «Ново Нордиск» и профессор в области молекулярного метаболизма и генетики в Университете Копенгагена, представил данные о взаимодействиях между кишечной микрофлорой и обменом веществ. Целая серия докладов конгресса была посвящена генетическим исследованиям в области диабетологии. В настоящее время благодаря полногеномным исследованиям

(GWAS) идентифицировано более 80 локусов, предрасполагающих к развитию СД2. В результате проведенного в Японии крупнейшего мета-анализа генетических исследований идентифицировано еще 7 новых локусов, ассоциированных с предрасположенностью к СД2.

Часть докладов на конгрессе была посвящена новым данным о базальных инсулиновых аналогах. Доложены результаты исследований IMAGINE с инсулином ВІІ (Peglispro). У пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, а также у пациентов с СД1, Peglispro значительно, чем инсулин Гларгин снижал уровень HbA_{1c} , вызывал меньше ночных гипогликемий и меньшую прибавку массы тела. ВІІ продемонстрировал меньшую интравариабельность и большую предсказуемость действия в сравнении с инсулином Гларгин. Были представлены данные о новом базальном инсулине длительного действия Hm12470 (HanmiPharmCo, Ltd), представляющем собой инсулиновый аналог, конъюгированный с негликозилированным ФС регионом фрагмента иммуноглобулина человека через непептидный мостик. Инсулин Hm12470 предназначен для подкожного введения один раз в неделю, ожидаемый период полужизни — 132 часа. В представленном исследовании инсулин Hm12470 продемонстрировал плоский профиль действия, отсутствие повышенного митогенного потенциала.

В ряде докладов был освещен опыт применения инсулина Гларгин U-300 (торговое название 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 3 раза больше. Поэтому, для одного и того же количества единиц инсулина Гларгин, вводимый объем инсулина Туджео составляет одну треть часть. Объем депонированного преципитата зависит от концентрации инъекционного раствора, однако количество единиц введенного инсулина остается постоянным. Таким образом, Туджео образует преципитат меньшего объема, чем Лантус. Ввиду того, что скорость высвобождения молекул инсулина Гларгин из депо пропорциональна площади депо препарата, меньший объем преципитата Туджео обеспечивает более медленное выделение инсулина Гларгин в сравнении с Лантусом, имеющим больший объем преципитата. В результате этого применение Туджео сопровождается более контролируемым, постепенным высвобождением инсулина и, соответственно, более равномерным и длительным снижением концентрации глюкозы в крови. Новая рецептура разработана с целью еще большего сглаживания пиков концентрации препарата, удлинения его действия и обеспечения более стойкого контроля концентрации глюкозы крови. Был приведен мета-анализ исследований эффективности и безопасности Гларгина U-300, его сравнения с инсулинами Гларгин U-100, детемир, НПХ и деглюдек. Было отмечено отсутствие существенной разницы в снижении HbA_{1c} и изменении массы тела при применении вышеперечисленных инсулинов, при этом было отмечено существенно меньше ночных гипогликемий.

Как известно, в настоящее время применяются два вида терапии инкретинами: агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. Профессор Nauck M.A. и соавт. изучили эффективность совместного применения этих двух видов инкретинотерапии: ситаглиптин в дозировке 100 мг был добавлен к терапии лираглутидом в дозировке 1,2 мг и метформином – 2044 ± 266 мг. Было отмечено повышение концентрации ГПП и ГИП после стандартного теста со смешанной жидкой пищей, без существенного изменения С-пептида, инсулинорезистентности, глюкагона и концентрации глюкозы, что, вероятно, объясняется максимальной стимуляцией рецепторов ГПП-1 только лираглутидом. Полученные данные не поддерживают концепцию совместного применения ГПП-1 и ДПП-4.

Ряд докладов был посвящен механизмам, рискам и исходам диабетической нефропатии. Темой выступления Niewczas M. и соавт. было: «Метаболиты детерминанты, ассоциированные с риском и протекцией против прогрессирования поздней диабетической нефропатии при СД1». Авторы выявили 5 новых метаболитов, продемонстрировавших протективный характер в сравнении с пациентами без протеинурии. В докладе Watchu N. с соавт. «Агонисты IP-рецептора усиливают выработку инсулина и замедляют развитие альбуминурии посредством регуляции секреции нефрина» были представлены данные исследования на животных моделях, в ходе которого было продемонстрировано, что при введении агониста IP-рецептора Selexipag крысам с диабетом уровень глюкозы крови был значительно ниже, чем у животных, подвергающихся только физической нагрузке. Также было доказано, что Selexipag уменьшает фосфорилирование нефрина и таким образом замедляет развитие альбуминурии. Данное наблюдение демонстрирует первое описание фармакологического препарата, регулирующего структуру нефрина на посттрансляционном уровне, а также особенности его влияния на поджелудочную железу и почки.

В сессии по клиническим исследованиям ингибиторов SGLT2 множество докладов было посвящено перспективам комбинирования данных препаратов с ДПП4

и метформином у пациентов с СД2. В частности, в исследовании Matthaеi S. с соавт. «Рандомизированное двойное слепое исследование по добавлению дапаглифлозина к терапии у пациентов, получающих саксаглиптин и метформин» было показано значительное улучшение показателей гликемии (снижение HbA_{1c} с 10,5% до 6,5% за 24 недели) у пациентов, не достигавших компенсации на терапии метформином и саксаглиптином.

В рамках симпозиума, посвященного трансплантологии, были в том числе обсуждены вопросы, касающиеся оценки почечной функции у пациентов с трансплантированными островковыми клетками поджелудочной железы, а также влияние ДПП4 на уровень гликемии и концентрацию циклоспорина у пациентов с почечным трансплантатом. В докладе Tulilore O. с соавт. «Пятилетние исходы у пациентов с ХБП и без нее, перенесших трансплантацию островковых клеток поджелудочной железы» было отмечено значимое снижение скорости клубочковой фильтрации в обеих группах, что в первую очередь может быть связано с длительностью иммуносупрессивной терапии. Исследование Choe Y.E. с соавт. «Влияние ингибиторов ДПП4 на уровень гликемии и концентрацию циклоспорина у пациентов с сахарным диабетом после трансплантации почки» подчеркнуло преимущества использования вилдаглиптина по сравнению с ситаглиптином с целью достижения целевых показателей гликемии у данной категории пациентов.

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 СД1, моногенные формы СД, концепции терапии диабетической дислипидемии, эпидемиология диабетических осложнений, проблемы диабетической нейропатии, роль воспаления в развитии макроангиопатий и многие другие.

Информация о конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Никонова Татьяна Васильевна

д.м.н., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения больных сахарным диабетом, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация
E-mail: tatiana_nikonova@mail.ru