

## 54-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета

1-5 октября в Берлине прошел 54-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, в работе которого приняли участие члены нашего общества. В ходе конгресса наряду с глубоким анализом теоретических вопросов развития сахарного диабета и его осложнений рассматривались прикладные и практические вопросы.

Отдельная секция конгресса рассматривала итоги 40 летнего мониторинга когорты пациентов с диабетом, включенных в Великобританское проспективное исследование диабета (UKPDS). Коллеги, принимавшие участие в исследовании, отметили, что

- 50% пациентов с СД 2 на момент начала исследования имеют различные осложнения заболевания (поздняя диагностика);

- гипергликемия является независимым фактором риска коронарной болезни сердца;

- адекватный гликемический контроль обеспечивает снижение риска микрососудистых осложнений приблизительно на 25%, а макрососудистых – на 15%;

- подтвердили актуальность компенсации заболевания с момента выявления для обеспечения долгосрочного позитивного прогноза (объяснение феномена лучших исходов включает понимание роли «метаболической памяти», которая фиксирует внутриклеточные метаболические нарушения, не исчезающие после достижения компенсации). Приведенные результаты были получены при использовании метформина, актуальность которого не снижается с годами, производных сульфонимочевины (в исследовании был использован глибенкламид) и инсулинотерапии без подключения современных возможностей лечения СД 2 типа. На основании результатов этого исследования и других (ADVANCE, VADT, ACCORD, PROactive) были построены различные математические модели прогнозирования рисков прогрессии заболевания. В заключение было отмечено, что все модели весьма приближительны, но в ряде случаев могут быть вредны и полезны.

Интерес вызвали сообщения об использовании современных технологий для мониторинга уровней гликемии при проведении инсулинотерапии. Наиболее часто используемый аппарат для мониторинга гликемии (Free Style Libra, не зарегистрирован в РФ), сегодня позволяет 800 000 пациентов в мире контролировать гликемию до 288 раз в сутки и получать данные в режиме реального времени в любой момент. При этом сделаны акценты на оптимизацию управления диабетом за счет понимания индивидуальных колебаний гликемии при использовании различных продуктов питания и на то, что уровень гликированного гемоглобина, являющегося достаточно современным критерием компенсации углеводного обмена при диабете, может быть «ложнонормальным»

при выраженной вариабельности гликемии. Также бесспорно доказаны преимущества помповой инсулинотерапии в условиях адекватной комплаентности пациентов.

В продолжение темы сахарного диабета 1 типа отмечено, что это заболевание существенно негативизирует прогноз, сокращая продолжительность жизни, что определяет исследования по оптимизации его ведения. Отмечено, что с увеличением длительности заболевания и возраста пациента регистрируется увеличение массы тела пациентов, инсулинорезистентности и др. кардиоваскулярных факторов риска. Перечисленные факты определяют исследования по использованию комбинированных подходов к лечению, когда к инсулинотерапии добавляют метформин, агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1, ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2, аналоги амилина.

На конгрессе были доложены результаты многоцентровых рандомизированных исследований по использованию различных агонистов рецептора глюкагон-подобного пептида 1, включая оральную форму, ингибиторов натриевого котранспортера глюкозы 2, ингибиторов дипептидил-пептидазы 4, продемонстрировавшие преимущества «новых» антигипергликемических препаратов. Представляют интерес для практического применения результаты исследования CARMELINA, в котором убедительно доказана безопасность ингибитора дипептидил-пептидазы 4 линаглиптина в пациентов высокого кардиального риска и хронической болезнью почек, отдаляя инициацию инсулинотерапии. Но наибольший интерес вызывают исследования ингибиторов натриевого котранспортера глюкозы 2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), которые обеспечивают не только снижение риска кардиальных негативных исходов (MACE), но и риска сердечной недостаточности и ренопротективный эффект. В тоже время активно обсуждались потенциально негативные влияния препаратов этого класса (урогенитальные инфекции, повышение риска кетоацидоза и ампутаций).

Перспективным направлением представляются исследования потенциала пептидов, проникающих через клетки (CCP-cell penetrating peptides) и позволяющих обеспечить усиление абсорбции пептидных молекул в желудочно-кишечном тракте, что м.б. основой для создания оральной форм препаратов инсулина, агонистов рецептора глюкагон-подобного пептида 1 и гастроинтестинального пептида.

Также были приведены факты по обоснованности использования исследований в формате Real world data (RWD) и Real world evidence (RWE) для мониторинга безопасности и неблагоприятных событий в постмаркетинговом периоде и принятия регулирующих решений по использованию антидиабетических лекарственных средств. При проведении сравнения значимости рандомизированных клинических исследований сделано заключение, что такие исследования «зарегулированы», что может приводить к несколько отличным результатам в реальной клинической практике. Так, исследования RWE,

основанные на анализе RWD (баз данных), по использованию метформина продемонстрировали его безопасность при хронической сердечной недостаточности. Результаты RWE по эффективности использования ингибитора натриевого котранспортера глюкозы 2 типа (дапаглифлозин) были доложены из исследования CVD-REAL, включавшем анализ наблюдений более чем за 400.000 пациентов из 6 стран. Результаты исследования подтвердили доложенные ранее результаты по снижению риска смерти на 49% и риска госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности на 36%.

Главным и знаковым событием конгресса явилось представление согласованного консенсуса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской диабетологической ассоциации по управлению гипергликемией при сахарном диабете 2-го типа у взрослых.

Новые рекомендации включают в себя комплексный подход, так называемый «пациент-ориентированный цикл принятия решений по управлению гликемией при сахарном диабете 2-го типа», включающий оценку анамнестических, клиничко-лабораторных параметров у пациента, совместную разработку индивидуального плана лечения и мониторинга заболевания, а также согласованное принятие решение о необходимости изменения лечения. Указанный подход направлен на предупреждение осложнений заболевания и оптимизацию качества жизни пациентов.

Ключевыми компонентами самоуправления диабетом определены:

- Доказательность;
- Индивидуализация с учетом потребностей человека, включая язык и культуру;
- Наличие структурированной учебной программы, основанной на теории, со вспомогательными материалами;
- Обучение проводится подготовленными тренерами или преподавателями;
- Обучение в группах или индивидуально;
- Учитываются потребности местного населения;
- Поддерживает человека и их семью в развитии отношений, убеждений, знаний и навыков для самоуправления диабетом. Включая основные разделы: патофизиология и варианты лечения СД; использование ЛС; мониторинг, профилактика, выявление и лечение острых и хронических осложнений; решение психологических проблем; решение особых ситуаций (например, путешествие, пост);
- Доступность обучения в критические моменты (при диагностике, ежегодно, когда возникают осложнения, меняется лечение);
- Мониторинг состояния здоровья, качество жизни;
- Регулярный контроль качества лечения и самоконтроля.

Подходы к фармакотерапии гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа также претерпели существенные изменения в сторону усложнения. Препаратом 1 выбора остается метформин, использование которого определяется только

наличием противопоказаний. Для терапии второй линии рекомендовано выделение 4-х подгрупп:

I – пациенты с установленным атеросклеротическим кардиоваскулярным заболеванием или хронической болезнью почек, где лекарственными средствами второго выбора определены агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1 и ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 типа, а антигипергликемические препараты других классов рекомендуются к использованию как альтернативные препараты;

II – пациенты, для которых основным критерием является снижение риска гипогликемий; рекомендованы – ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1, ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 типа, тиазолидиндионы;

III – пациентам, для которых критерием выбора лечения является необходимость снижения или поддержания массы тела, оптимальными лекарственными средствами второго выбора определены агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1 и ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 типа, альтернативой лечения называется использование метаболической хирургии с целью не только снижения массы тела, но и оптимизации углеводного обмена;

IV – пациенты, в лечении которых, основным критерием является стоимость; рекомендовано применение препаратов сульфонилмочевины и глитазонов.

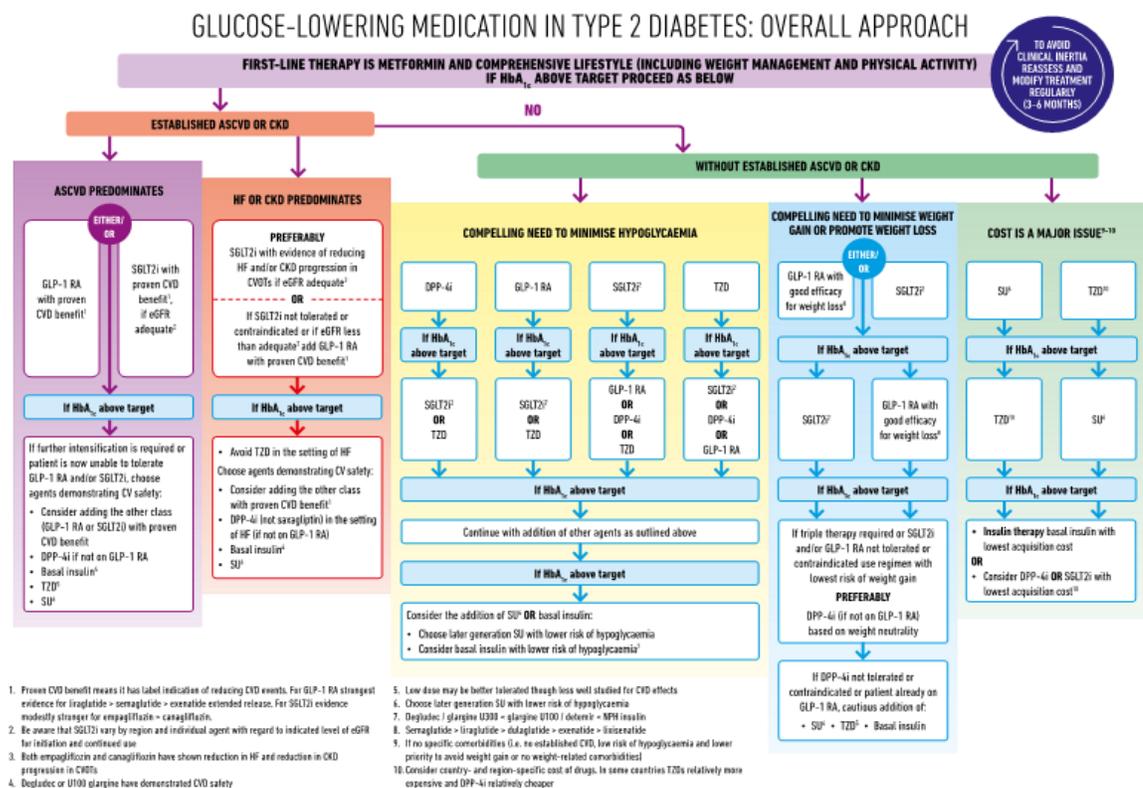
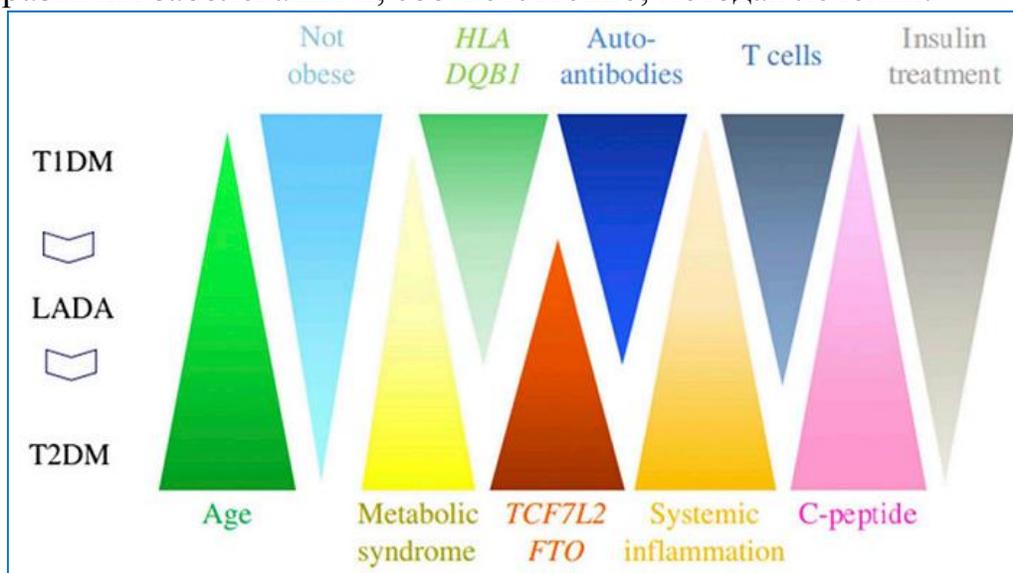


Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach

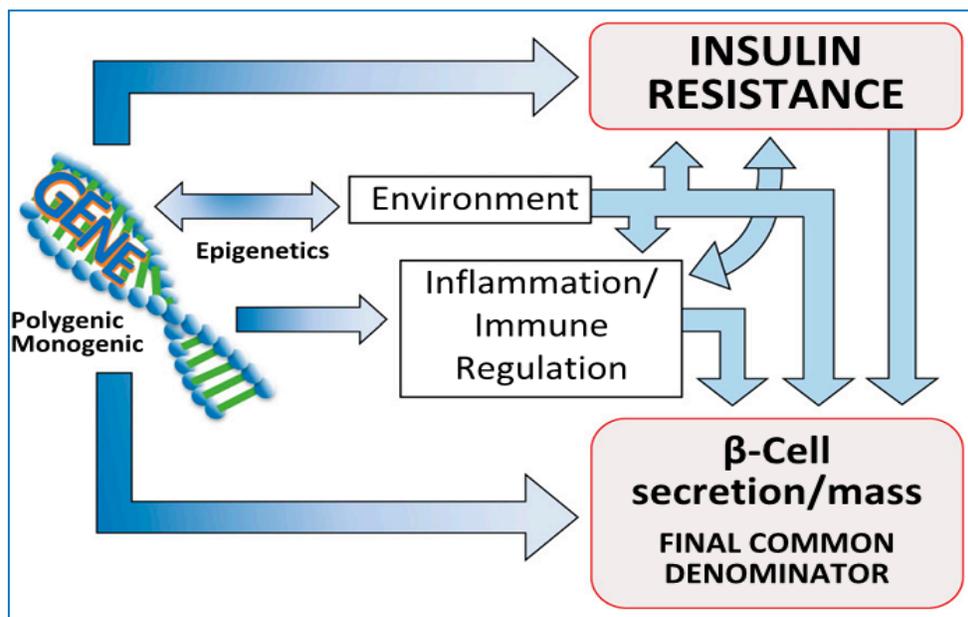
Существенным изменением подвергся и раздел инъекционной терапии, где препаратами первого выбора определены агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида I. Только при выраженной декомпенсации и уровне гликированного гемоглобина более 11% или наличии симптомов катаболизма (потеря массы тела, полиурия, полидипсия с наличием выраженного дефицита инсулина), а также при предполагаемом сахарном диабете 1-го типа рекомендовано назначение инсулина в качестве первой линии инъекционной терапии.

В ходе выступления «Диабет – разнообразное и гетерогенное заболевание» профессор James R.Gavin III затронул проблемные вопросы в отношении классификации сахарного диабета. Данная тема активно разрабатывается научной группой из Университета Пенсильвании (США) под руководством профессора Stanley S. Schwartz с 2016 года. Отмечается, что нынешняя система классификации обуславливает сложности в диагностике и лечении пациентов с сахарным диабетом, преимущественно вследствие отсутствия точности определений сахарного диабета 1-го типа, сахарного диабета 2-го типа и латентного аутоиммунного диабет взрослых (LADA). Кроме того, используемая классификация сахарного диабета была сформулирована достаточно давно, поэтому не базируется на известных в настоящее время патофизиологических механизмах развития заболевания и, соответственно, методах лечения.



Учитывая вышеизложенное, предложена альтернативная система классификации сахарного диабета.  $\beta$ -клеточная центрическая классификация сахарного диабета – это новый подход, который позволяет устранить существующую путаницу используемой системы. Классификация, ориентированная на состояние  $\beta$ -клеток, предполагает, что для всех типов СД финальной стадией является нарушение функции и массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Патофизиологической основой классификации является понимание того,

что взаимодействие между генетической предрасположенностью  $\beta$ -клеток с такими факторами, как инсулинорезистентность, восприимчивость к воздействию факторов окружающей среды, иммунной дисрегуляции/воспалению, приводят к формированию широкого спектра гипергликемических фенотипов в структуре СД.



Данные факторы, индивидуально или сочетано, способствуют развитию дисфункции и далее потере функции  $\beta$ -клеток через 11 наиболее известных патофизиологических путей:

- снижение инкретинового эффекта;
- повышение секреции глюкагона, вследствие дисфункции  $\alpha$ -клеток;
- повышение липолиза в жировой ткани;
- снижение утилизации глюкозы периферическими мышцами;
- повышение продукции глюкозы печенью;
- нарушение центральных механизмов регуляции пищевого поведения;
- нарушение микробиоты кишечника;
- иммунная дисрегуляция и нарушение провоспалительного статуса;
- повышение абсорбции глюкозы в желудке и кишечнике;
- повышение реабсорбции глюкозы почками;
- и финальный механизм – снижение секреции инсулина.

Понимание вышеизложенных механизмов развития заболевания, с точки зрения авторов, позволит в будущем обеспечить рациональный выбор для персонализированных методов лечения, и в частности индивидуализировать коррекцию гипергликемии в зависимости от риска гипогликемии, наличия или риска повышения массы тела, выраженной дисфункции  $\beta$ -клеток или нарушений пищевого поведения.

Информация подготовлена членом правления БОМО «Эндокринология и метаболизм» профессором Мохорт Т.В. и председателем БОМО «Эндокринология и метаболизм» профессором Шепелькевич А.П.