

КРАВЧУН Н.А., КАЗАКОВ А.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

НОВЫЕ ДАННЫЕ С XXI КОНГРЕССА МЕЖДУНАРОДНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



С 4 по 8 декабря 2011 г. в Объединенных Арабских Эмиратах (Дубай) проходил XXI Конгресс Международной диабетической федерации (IDF).

В день открытия конгресса состоялся симпозиум компании Novo Nordisk (Дания) под названием «Новые аспекты метаболической науки и терапии». В ходе симпозиума ведущие диа-

бетологи обсуждали новейшие возможности терапии сахарного диабета (СД) и ожирения. Первая секция симпозиума была посвящена влиянию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на чувство насыщения и метаболизм в целом. Во второй части было представлено новое направление в лечении СД 2-го типа — терапия инкретинами. Хотим поделиться полученными новыми сведениями относительно проблем ожирения у больных с СД 2-го типа и современных подходов к их решению, а также новых перспектив терапии СД 2-го типа.

С приветственным словом к участникам симпозиума обратился д-р Кен Фуджиока (Ken Fujioka), руководитель исследовательского центра питания, метаболизма и коррекции веса клиники Scripps (Калифорния, США), который подчеркнул важность и актуальность обсуждаемых проблем.

Секция 1

Ожирение и предиабет: тесная взаимосвязь

Профессор Ник Файнер (Лондон, Великобритания), консультант больницы Лондонского университета по вопросам ожирения и бариатрии, член совета Международной ассоциации по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity — IASO). Его исследования посвящены фармакологическим и хирургическим аспектам лечения ожирения.

Ожирение определяется индексом массы тела, а степень его тяжести — окружностью талии и функциональными возможностями пациента. Предиабет является промежуточным метаболическим состоянием между

нормальным и диабетическим гомеостазом глюкозы, который характеризуется тощаковой гипергликемией, нарушенной толерантностью к глюкозе или их комбинацией. Проф. Н. Файнер отметил тесную связь патофизиологических основ этих двух состояний, их влияние на состояние здоровья и исходы своевременной или запоздалой их коррекции.

Избыток жира в организме ассоциирован с состоянием хронического воспаления, опосредованного адипоцитокинами, продуцируемыми жировой тканью. Предиабет не только увеличивает риск развития диабета, но и ассоциирован с неблагоприятными последствиями со стороны здоровья, которые традиционно приписывают СД. К этим нарушениям наряду с макро- и микрососудистыми осложнениями и увеличением риска сердечно-сосудистых событий относится также повышение летальности от онкологических заболеваний. Таким образом, ожирение и предиабет являются синергическими факторами повышенного риска развития СД и его осложнений.

Играет ли ГПП-1 роль в развитии чувства насыщения в нормальной физиологии?

Нильс Вранг (Копенгаген, Дания), руководитель биотехнологической компании «Губра», доцент факультета биологических наук Университета Копенгагена, Дания. Последние 15 лет посвятил изучению физиологии ГПП-1 и его влияния на регуляцию гомеостаза и аппетита.

ГПП-1 продуцируется L-клетками подвздошной кишки и определенными клетками головного мозга (группой нейронов в части мозгового ствола, которые принимают импульсы от блуждающего нерва). L-клетки секретируют ГПП-1 после приема пищи (в ответ на стимуляцию макронутриентами), а ГПП-1, в свою очередь, потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина (инкретиновый эффект). Новейшие данные свидетельствуют о том, что ГПП-1 может также играть роль в формировании чувства насыщения после приема пищи, однако точные механизмы этого процесса остаются неизвестными. Клетки мозгового ствола, продуцирующие ГПП-1, используют его как нейротрансмиттер в процессах регуляции приема пищи. На данное время установлено, что прием пищи мо-

жет активировать эти нейроны и что высвобождение ГПП-1 в головном мозге приводит к уменьшению объема съеденной пищи. Этот факт указывает на то, что ГПП-1-система ствола головного мозга и ГПП-1-рецепторы, локализованные в головном мозге, участвуют в регуляции аппетита.

Не так давно появившиеся в распоряжении эндокринологов препараты — агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид и экзенатид) не только улучшают гомеостаз глюкозы, но и приводят к снижению массы тела. Это свидетельствует о способности агонистов ГПП-1, введенных на периферию, активировать центральную систему ГПП-1-рецепторов, расположенных в нейронах, ответственных за регуляцию приема пищи и снижение веса. Было бы логично предположить, что периферическая и центральная системы ГПП-1 тесно связаны друг с другом, но данные, полученные автором, явно указывают на неточность этого предположения. В ходе симпозиума обсуждалась роль периферической и центральной ГПП-1 в регуляции аппетита и степень влияния периферической ГПП-1-системы на центральную систему рецепторов ГПП-1 в регуляции приема пищи и снижении веса.

Опустошение желудка и ГПП-1

Кен Фуджиока (Калифорния, США), руководитель исследовательского центра питания, метаболизма и коррекции веса клиники Scripps (Калифорния, США), занимается клинической практикой и научными изысканиями. Его исследования посвящены правильному питанию, лечению ожирения, а также осложнений ожирения и СД.

Бариатрическая хирургия может привести к существенному снижению веса и в некоторых случаях является решением проблемы СД 2-го типа. Бариатрические хирургические методы включают ограничительный, мальабсорбтивный и комбинированный. В результате бандажирования желудка (ограничительный метод) разрешение диабета развивается постепенно, параллельно с потерей веса и отмечается только приблизительно у 50 % пациентов. Однако после применения мальабсорбтивного или комбинированного метода разрешение диабета происходит почти мгновенно и отмечается у 84–95 % пациентов. Этот факт побудил к исследованию механизма, лежащего в основе этого явления.

ГПП-1 является гормоном кишечника, который вырабатывается из L-клеток в дистальных отделах тонкой кишки, и он, как известно, усиливает чувство насыщения и стимулирует секрецию инсулина. В проведенных исследованиях пища вводилась перорально или гастродуоденально и измерялся уровень глюкозы плазмы крови, инсулина и концентрация ГПП-1. В тех случаях, когда пища вводилась гастродуоденально, было отмечено значительное повышение уровня постпрандиальной глюкозы, такое же, какое обычно свойственно пациен-

там с СД 2-го типа. Функция β -клеток увеличивалась в 2 раза при пероральном поступлении пищи, а уровень ГПП-1 повышался приблизительно в 5 раз по сравнению с гастродуоденальным вариантом поступления пищи. Исследование показало, что увеличение уровня ГПП-1 играет очень важную роль в исходе хирургического вмешательства на желудке и именно этим могут быть объяснены разные результаты различных методик бариатрической хирургии при СД.

Секция 2

Что делать после того, как метформин перестает работать?

Ричард Претли (Барлингтон, США), профессор медицины, руководитель отдела диабета и нарушения метаболизма Медицинского университета Вермонта, США, член Американской диабетологической ассоциации и Общества по изучению ожирения.

Терапия метформином является лечением СД первой линии в комбинации с модифицированием образа жизни и диетой. Что мы должны сделать после того, как метформин перестает помогать в регуляции гликемии? Традиционно в этом случае к терапии были бы добавлены тиазолидиндион или сульфонилмочевина, но применение этих препаратов ассоциировано с прибавкой в весе и увеличением риска гипогликемии. Поэтому многообещающей альтернативой является терапия инкретинами.

Инкретины делятся на две группы: агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Препараты ДПП-4 уменьшают разрушение ГПП-1 и повышают уровень глюкозозависимого инсулиногенного пептида (ГИП). ДПП-4 обеспечивает хороший контроль гликемии без увеличения массы тела и с низким риском развития гипогликемии. Агонисты рецепторов ГПП-1 (в частности, препарат лираглутид) создают более высокую концентрацию ГПП-1 в плазме крови, что обеспечивает выраженную глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, снижение массы тела с минимальным риском гипогликемии. Благодаря однократному введению, лираглутид вызывает у больных значительно большую удовлетворенность терапией, чем препараты сульфонилмочевины или тиазолидиндионы.

Дальнейшая интенсификация: настоящее и будущее

Стивен Гоу (Оксфорд, Великобритания), профессор-консультант Оксфордского центра диабетологии, эндокринологии и метаболизма. Его исследования посвящены вопросам генетики, аутоиммунным процессам, мониторингу гликемии, стрессовой гипергликемии, скринингу СД и связи между СД и шизофренией.

После постановки диагноза СД 2-го типа пациенту рекомендуются модификация образа жизни, диета и назначается метформин. Однако более 50 % пациентов, которые принимают метформин, в конечном счете нуждаются в инсулине. Совместный консенсус ADA/EASD по лечению СД 2-го типа рекомендует использование базального инсулина в том случае, если не удастся достигнуть адекватного гликемического контроля при терапии метформином. Однако на этом этапе, когда функция β -клеток не вполне утрачена, добавление к терапии лираглутида или экзенатида может предотвратить их гибель. По сравнению с инсулином эти препараты обеспечивают лучший гликемический контроль без риска увеличения массы тела или развития гипогликемии. Комбинация инсулина гларгин с экзенатидом приводит к снижению уровня гликозилированного гемоглобина, массы тела и уменьшению выраженности гипогликемии. Такой же отличный результат был получен при комбинированной терапии метформином и лираглутидом с последующей интенсификацией инсулином детемир при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

ГПП-1 и снижение веса: исследования продолжаются

Арне Аструп (Копенгаген, Дания), профессор медицины, руководитель отдела питания, предупреждения и лечения ожирения и нарушения аппетита факультета биологических наук Университета Копенгагена, Дания. 20-летний опыт изучения метаболизма, ожирения и правильного питания.

В настоящее время имеются многочисленные доказательства участия ГПП-1 в регуляции аппетита и энергетических расходов в человеческом организме. Мета-анализ многочисленных исследований подтвердил, что внутривенная инфузия ГПП-1 снижает энергетическую потребность у пациентов с ожирением. Как известно, диета с высоким содержанием белка увеличивает чувство насыщения, и этот эффект, как оказалось, также является заслугой ГПП-1. Изменение уровня ГПП-1 после приема пищи исследовалось у людей, находящихся на диете с высоким, средним и низким содержанием белка. При этом был выявлен высокий уровень насыщения в группе людей на диете с высоким содержанием белка.

В исследованиях было установлено, что агонисты ГПП-1-рецепторов, такие как экзенатид и лираглутид, способствуют снижению веса пациента и уменьшению объема потребляемой пищи. Применение экзенатида приводит к снижению массы тела у пациентов с ожирением, избыточным весом и синдромом поликистоза яичников. Этот препарат также способствует быстрому развитию чувства насыщения у пациентов с синдромом Прадера — Вилли. У больных с ожирением и/или предиабетом прием экзенатида в течение 52 недель способствовал снижению веса на 5,1 кг по сравнению с 1,6 кг у пациентов из группы

плацебо. Однако при этом такое побочное явление, как тошнота, отмечали 25 % пациентов.

При исследовании применения лираглутида было отмечено значительное снижение веса пациентов с меньшей частотой побочных явлений. Лираглутид в дозе 1,2–3,0 мг сравнивали с группой плацебо или орлистата в течение 104 недель у 564 пациентов с ожирением без диабета. После 52 недель в группе лираглутида потеря в весе составила 7,8 кг (плацебо — 2,0 кг, орлистат — 3,9 кг). В другом сравнительном исследовании лираглутид 3,0 мг в течение 52 недель в комбинации с диетой и физической нагрузкой способствовал снижению веса у 82 % пациентов. Лираглутид позволил пациентам снизить вес на 6,1 кг против 0,05 кг в группе плацебо (только диета и физические нагрузки). В то же время толерантность и безопасность применения лираглутида и плацебо были одинаковы.

ГПП-1 является эндогенным гормоном, который играет важную роль в регуляции аппетита и формировании чувства насыщения. Использование агонистов рецепторов ГПП-1 с целью лечения ожирения подлежит дальнейшему изучению.

Новые аспекты патофизиологии инкретин-регуляции

Филипп Кноп (Копенгаген, Дания), руководитель исследовательского центра диабета клиники Гентофте Университета Копенгагена, Дания. Его исследования посвящены патофизиологии СД 2-го типа, изучению действия глюкагона и инкретиннов.

Инкретины ГПП-1 и ГИП повышают глюкозозависимый выброс инсулина в ответ на прием пищи. У здоровых людей в ответ на прием глюкозы перорально инкретины увеличивают секрецию инсулина в зависимости от количества принятой глюкозы, поэтому они так важны для регуляции постпрандиальной гипергликемии. Известно, что у пациентов с СД 2-го типа значительно снижен этот эффект инкретиннов.

Причины дефицита инкретинных функций у пациентов с СД 2-го типа интенсивно изучаются, и уже проведенные исследования выявили, что снижение функции инкретиннов является результатом СД, а не наоборот. Также было установлено, что кратковременная дисрегуляция утилизации глюкозы приводит к снижению функции и эффективности инкретиннов. Но это обратимый процесс: у пациенток с гестационным диабетом во время третьего триместра беременности отмечается снижение эффективности инкретинной системы, однако после родов и нормализации гликемии все восстанавливается. В исследованиях также было выявлено восстановление нормального ответа β -клеток на стимуляцию инкретинами после нормализации гликемического профиля у пациентов с СД.

Получено 26.01.12 □