

© О. Голубничая, 2012
УДК 616.379 008.64 08

Ольга Голубничая
профессор



Европейская ассоциация предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, Брюссель, Бельгия; Радиологическая клиника Боннского университета, Бонн, Германия

Время для новых законодательных мер по сахарному диабету: смена парадигмы – от запоздалых интервенций к предиктивной, превентивной и персонализированной медицине

Потери от широкой распространенности сахарного диабета в мире наглядно показывают неадекватность существующих подходов к его лечению, несмотря на большие, по сравнению с другими заболеваниями, расходы на обслуживание больных диабетом. Каждые 10 секунд один пациент погибает от осложнений этого заболевания. Таким образом, существует острая необходимость в высокоэффективных мерах, которые могли бы снизить распространенность диабета и улучшить отдаленные последствия и качество жизни диабетиков, что должно уменьшить связанную с ними экономическую нагрузку. Это требуют разработки нового подхода к диабету, который должен включать соответствующие законодательные меры, своевременную предиктивную диагностику, а также эффективную профилактику и разработку алгоритмов персонализированного лечения. Важнейшая роль в лечении (пре)диабета принадлежит эффективной коммуникации между теми, кто непосредственно оказывает медицинскую помощь, определяет политику в этих вопросах, занимается образованием и организует группы взаимопомощи больных (федерации диабетиков). Конечная цель Европейской ассоциации предиктивной, превентивной и персонализированной медицины состоит в том, чтобы способствовать этому процессу в Европе и во всем мире.

Ключевые слова: работники здравоохранения, стратегические направления, передовые технологии, навигационные диагностические системы, социоэкономические аспекты, образование

Предиктивная диагностика как основа персонализированной медицины: новая философия и новые стратегические направления в здравоохранении

Предиктивная, превентивная и персонализированная медицина основана на новой философии в здравоохранении, направленной на применение инновационных биотехнологий для предсказания патологических состояний у человека и на разработку своевременных профилактических мер и планирования индивидуализированной терапии. Преимущества такой

Rheinische Friedrich Wilhelms University of Bonn
Sigmund Reud Str. 25, 53105 Bonn, Germany
e mail: Olga.Golubnitschaja@ukb.uni bonn.de
www.epmanet.eu

медицины включают предотвращение большинства хронических заболеваний, индивидуализированные подходы к терапии и ее планированию, существенное улучшение качества жизни, разумное решение конкретных социальных, этических и серьезных экономических проблем, стоящих перед здравоохранением. Такой прогресс может быть достигнут высокопрофессиональным применением уже существующих биотехнологических подходов.

Предиктивная диагностика считается надежной системой навигации для целенаправленных профилактических мер и последующей разработки подходов к индивидуализированному лечению. Важнейшее значение в этом деле имеет коммуникация между профессионалами лечащими врачами, специалистами по биотехно-

логии, компьютерщиками, страховыми компаниями, политиками, образовательными учреждениями, которые совместно должны совершить смену парадигмы в пользу предиктивной медицины. Эта смена парадигмы может быть возможной только в результате хорошо скординированного выполнения следующих задач:

- адекватные инвестиции в создание новых технологий;
- разработка минимально инвазивных и неинвазивных средств диагностики;
- организация обмена знаниями между структурами, участвующими в биомедицинских исследованиях, и биотехнологической промышленностью для производства передовых диагностических средств;
- обеспечение качества внедрением международных стандартов для технологий и приборов и их патентирования и лицензирования;
- адекватное профессиональное обучение высоким технологиям в медицине;
- эффективное управление здравоохранением, внедрение обязательных правил и четких указаний для медицинского страхования в интересах больных;
- меры обеспечения конфиденциальности сведений о больных и баз данных;
- распространение соответствующей информации среди работников и клиентов здравоохранения.

Глобальная концепция сдвига парадигмы в сторону персонализированной и предиктивной медицины недавно была представлена в книге, где впервые мнения по этому вопросу высказали 60 ведущих экспертов из 16 стран [1]. Описанные выше координированные меры должны быть нацелены на решение увеличивающихся проблем здравоохранения и на снижение сопутствующей им экономической ноши, которая все больше отягощает мировое сообщество.

Миссию европейского координатора в этой области осуществляет Европейская ассоциация предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (ЕПМА, www.eptanet.eu).

Концепции инновационных европейских и международных проектов, которые представлены ЕПМА для дальнейшего рассмотрения комиссиям Европейского союза, Европейскому парламенту, ВОЗ и органам ООН, разработаны консорциумом ведущих профессионалов (участие не ограничено Европой).

Первая встреча представителей ЕПМА с вице-секретарем ООН в Женеве С. Орджоникидзе произошла 8 декабря 2009 г. Была изложена миссия и задачи ЕПМА в области предиктивной, превентивной и персонализированной медицины. Участники встречи выразили солидарность в том, что смена парадигмы в пользу предиктивной, профилактической и индивидуальной медицины возможна только в результате координированных действий, нацеленных на решение множающихся проблем здравоохранения и связанной с ними экономической нагрузки, которая все больше отягощает страны во всем мире. Это новая философия в здравоохранении и основа медицины будущего для персонализированного медицинского обслуживания.

Практическое внедрение инновационных технологий в пользу предиктивной диагностики, целенаправленных профилактических мер и персонализированного лечения пациентов в европейской системе здравоохранения является центральной идеей Ассоциации. Страницы международного журнала «ЕРМА Journal» предоставляют форум для профессионалов, где можно обсуждать наиболее эффективные технологии и инновационные подходы новой концепции медицины.

Передовые методы выявления (пред)диабета как наилучшая модель своевременного предотвращения болезни и персонализированной терапии

Один из наилучших примеров острой необходимости смены парадигмы медицины дает постоянно растущее число диабетических больных, которые представляют серьезную проблему здравоохранения в большинстве индустриальных стран и стран крупных популяций. Сахарный диабет часто приводит к тяжелым осложнениям: ретинопатия, нефропатия, тяжелая ишемия, деменция и рак. Медицина диабета связана с широким спектром проблем, в том числе необходимостью популяционного скрининга и целенаправленных профилактических мер, с этическими и экономическими проблемами, распространением необходимой информации, которые все еще ждут решения в каждом из своих аспектов. Как было отмечено [2], на сегодняшний день осознано следующее:

- эпидемические масштабы болезни;
- начало развития диабета 2-го типа уже в молодости и юношестве;
- постоянно растущее число тяжелых осложнений сахарного диабета.

Сахарный диабет 2-го типа в историческом плане характеризуется как заболевание, связанное со старением организма. По новым данным, у 30 % пациентов сахарный диабет 2-го типа регистрируется во втором десятилетии жизни, т. е. в юношестве [3]. Несбалансированное питание и широкое распространение пунктов быстрого питания (фаст-фуда), а также нерегулярная и низкая физическая активность в детстве вносят вклад в распространение ожирения в молодости. Как результат, средний возраст, когда диагностируют сахарный диабет 2-го типа у молодых, составляет 12–14 лет [4].

Несмотря на прогресс в индивидуализированной инсулиновой терапии, ставшей обычным начало диабета 2-го типа в юношестве приводит к драматическим последствиям, связанным с ранними тяжелыми осложнениями. Хронические дегенеративные процессы, захватывающие жизненно важные органы, хорошо известны как вторичные осложнения сахарного диабета. Они обычно развиваются по каскадной схеме, создавая нечто подобное эффекту «падающего домино» [5]. Пролиферативная диабетическая ретинопатия привлекает растущее внимание как ранний индикатор индивидуальной предрасположенности к развитию каскада хронических осложнений, являющихся причиной заболеваемости и смертности при диабете.

Последние годы ознаменовались получением новых знаний о предрасположенности диабетиков к раковым заболеваниям. Крупные популяционные исследования свидетельствуют о повышенном риске рака печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, пищеварительного тракта и эндометрия у больных сахарным диабетом, причем в этиологии заболевания выявлены половые, возрастные и этнические особенности [6, 7]. Хотя молекулярные механизмы патогенеза вторичных осложнений требуют дальнейшего изучения, проведенные широкомасштабные исследования весьма способствовали пониманию всей сложности каскадной патологии. В клетках, выделенных из тканей больных сахарным диабетом, выявлены значительные повреждения ДНК [8], что вполне можно объяснить нарушениями гомеостаза глюкозы и инсулина. Из этих результатов следует нарушение равновесия между ростом разрушающих радикалов кислорода и снижением способности к reparации ДНК. Пока повреждения в клетках можно восстановить, целостность соответствующих клеточных популяций остается ненарушенной. Однако когда число повреж-

денных клеток достигает критического уровня, запускаются два потенциально опасных процесса, зависящих от качества контроля клеточного цикла: либо массивная гибель клеток, либо пролиферация поврежденных клеток. В первом случае происходит дегенерация тканей, во втором повышается предрасположенность к предраковым состояниям и развитию опухолей. Соответственно, хорошо известны и нейродегенеративные изменения в поврежденных органах, и предрасположенность диабетиков к раковым заболеваниям [9]. На ранних стадиях эти изменения можно отслеживать аналитическими методами и использовать как навигационные признаки для целенаправленных профилактических мер в группах повышенного риска.

С учетом высокого риска и большой распространенности вторичных осложнений, а также индивидуальной предрасположенности к повреждению тех или иных органов, сахарный диабет представляет собой наилучшую модель для применения предиктивной диагностики, направленной на определение превентивных мер и персонализированного лечения. В общем, существует три уровня медицины диабета [2]:

- 1-й — предикция предрасположенности в раннем детстве;
- 2-й — предикция раннего/преждевременного старения и предиабета;
- 3-й — предикция диабетических осложнений.

Первый уровень — общая предрасположенность к диабету: постнатальная диагностика, профилактические меры на ранних этапах жизни, персонализированное лечение, профессиональное образование и просвещение населения

Растет число свидетельств того, что в распространенность сахарного диабета по всему миру могут вносить значительный вклад некоторые экзогенные и эндогенные факторы. Например, очевидным является значение экономических аспектов в сравнительно высокой распространенности сахарного диабета в развивающихся странах [6, 10]. Далее, проводимые в настоящее время популяционные исследования по перинатальной и ранней постнатальной диагностике ясно показывают, что в развивающихся странах чаще, чем в других, новорожденные страдают асфикссией — самой главной причиной детской смертности до 5 лет, а также краткосрочных и долгосрочных осложнений, включая диабет [11]. При этом уровень образования родителей обратно коррелирует с частотой рождения детей с асфикссией.

Какова связь между диабетом и самой распространенной перинатальной патологией — асфиксие? Молекулярно-биологический анализ в моделях перинатальной асфиксии на животных ясно демонстрирует сильную предрасположенность новорожденных с асфиксиею к тяжелым долгосрочным последствиям, таким как сахарный диабет, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и раковые заболевания [12]. Далее, диабетогенные эффекты продемонстрированы для атипичных антипсихотических препаратов (таких как ингибитор обратного захвата серотонина метилфенидат), которые часто назначают для лечения гиперактивности/дефицита внимания (ГАДВ) у детей и подростков [13, 14]. Это расстройство является одним из последствий асфиксии. В отдельных случаях признаки диабета 2-го типа наблюдали уже через несколько дней после лечения антипсихотическими препаратами [15, 16].

Как можно использовать эти знания для целевой профилактики? Родителей надо просвещать о факторах риска и потенциальных последствиях для того, чтобы они принимали все меры к предотвращению асфиксии. Если у новорожденного была зафиксирована асфиксия, следует прибегнуть к дополнительным диагностическим подходам для оценки степени поражения органов и потенциальных последствий этого поражения и регенерации. В настоящее время разрабатываются перспективные неинвазивные методы анализа крови, делающие возможной более точную диагностику и надежный прогноз патологии (диабет, рак и т. д.), развитие которых возможно в дальнейшей жизни [12]. Просветительные меры должны учитывать хорошо известные патогенетические эндогенные и экзогенные факторы, в том числе экологические, генетические, имеющие отношение к диете, образу жизни, стрессу, инфекциям, профессии, физической активности [10, 17–19]. Врачи должны быть хорошо осведомлены об антипсихотических средствах и соблюдать осторожность, назначая диабетогенные препараты [15]. Особенная осторожность требуется при лечении ГАДВ у детей и подростков с учетом возможности повышенной предрасположенности к диабету. Для индивидуализации лечения рекомендуется мониторинг соответствующих параметров (индекса массы тела, уровня глюкозы в крови).

Второй уровень: предиабет у взрослых

Одним из важнейших факторов развития патологических процессов, в том числе диабета, явля-

ется старение. В частности, особое беспокойство вызывает раннее и преждевременное старение, поскольку оно способствует процессам, предшествующим целому ряду заболеваний. Раннее старение имеет разные причины и обычно является результатом взаимодействия генетических, эпигенетических и внешних факторов.

К числу хорошо известных причин преждевременного старения относятся синдром Дауна, нарушение регуляции генов, обеспечивающих долголетие, нарушение взаимодействий хромосомного и митохондриального геномов, факторы окружающей среды и неадекватные реакции на стресс. Общим результатом действия этих факторов является дисбаланс между реактивными радикалами кислорода и активностью механизмов детоксикации, способствующий повреждению органов [20].

Активность механизмов детоксикации неизменно снижается с возрастом. Однако степень этого снижения у каждого своя, и ее можно оценить неинвазивными методами измерения индукции активности супероксиддисмутазы (СОД) на стресс, например при действии параквата на лейкоциты в реакции *in vitro*. Результаты этого теста подтверждают ключевую роль раннего старения в проявлении основных патологических состояний, таких как диабет 2-го типа [21]. Как отмечалось ранее [2], важным при рассмотрении профилактики раннего старения в связи с предиабетом является следующее.

- На 5-м, 6-м и 7-м десятке лет жизни демонстрируется наибольшее разнообразие в реакциях на стресс. Эти группы представляют особый интерес для исследований целевой профилактики раннего старения.

- Некоторые индивиды на 6-м десятке лет имеют показатели, свойственные сорока- или даже тридцатилетним людям, а другие имеют показатели, более соответствующие 80–90 годам, и представляют собой группу риска развития возрастной патологии. Конкретную предрасположенность следует проверять специальными предиктивными диагностическими методами.

- Индивиды на 10-м десятке лет жизни могут демонстрировать лучшие показатели здоровья, чем на 8-м десятке. Эта группа может дать нам новые знания об особенностях метаболизма, защищающих от преждевременного старения.

Применение тестов, предназначенных для предикции преждевременного старения, не требует особых затрат, но очень полезно для предикции заболеваний, связанных со старением организма, включая сахарный диабет.

Из недавних инновационных исследований по диабету следует более точное определение диабетического фенотипа на молекулярном уровне, которое может помочь в определении диабетогенных генов или продуктов генов на предиабетических стадиях, секретируемых специфических для поджелудочной железы белков/пептидов, с которыми связаны аномалии секреции инсулина при диабете 2-го типа и которые могут служить предиктивными маркерами дисфункции β -клеток на стадии преддиабета [22]. Этот анализ позволил идентифицировать более 100 секретируемых белков, которые можно подразделить на пять подклассов: 1-й гормоны и родственные им молекулы; 2-й ингибиторы протеаз; 3-й белки секреторных везикул; 4-й белки клеточной адгезии и внеклеточного матрикса и 5-й ферменты секреции. Среди всех идентифицированных белков только панкреатический полипептид Y (PPY) был определен как специфический для поджелудочной железы. Необходима разработка дополнительных стратегий выявления и идентификации других специфических панкреатических биомаркеров и характеристик дефицита секреции инсулина. Поскольку трудно отыскать какой-либо один идеальный биомаркер (если он вообще существует), решение проблемы может опираться на комбинаторную мощь группы биомаркеров, каждый из которых в отдельности может иметь ограниченную чувствительность и специфичность. Разработка алгоритмов индивидуализированного медицинского обслуживания тесно связана с идентификацией набора молекулярных мишней, которые могут служить основой ранней диагностики преддиабета, выбора терапии и мониторинга заболевания, которые все вместе приведут к определению персонализированных подходов к лечению [23].

В настоящее время для лиц с выраженной предрасположенностью к раннему старению/обширным возрастным патологическим процессам, вообще, и преддиабету, в частности, рекомендуются следующие профилактические и терапевтические меры.

- Образ жизни следует детально обсуждать со специалистами для разработки индивидуального питания и оптимизации физической и другой активности с учетом всех стрессорных факторов, в том числе экологических [24].
- Возможна целевая метаболическая коррекция [5].
- Возможны генная терапия и альтернативные формы индивидуализированной терапии [25].

Третий уровень: предсказание и персонализированное лечение для замедления и предотвращения вторичных осложнений диабета

Хроническая дегенерация сосудов как раннее проявление каскада осложнений

Вдобавок к процессам старения, при диабете существует вероятность обширного повреждения многочисленных органов. Тяжелые осложнения, которые могут развиваться вторично по отношению к диабету, представляют собой главную причину заболеваемости и смертности среди больных диабетом. По данным мировой статистики, сахарный диабет является сейчас четвертой по численности причиной смерти [26], в частности из-за фатальных осложнений [27]. Поскольку наши знания о вторичных осложнениях диабета сейчас неполные, реальные цифры смертности от диабета, вероятно, значительно выше, чем зарегистрировано. Ставшее обычным начало диабета 2-го типа в раннем взрослом возрасте приводит к драматическим последствиям, связанным с ранним развитием тяжелых осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, тяжелая ишемия, деменция, диабетическая стопа и т. д.

Хронические дегенеративные процессы, поражающие жизненно важные органы, при сахарном диабете хорошо известны и подобны эффекту «падающего домино», развиваясь в определенной последовательности, как описано нами ранее [5]. Активная пролиферативная диабетическая ретинопатия считается ранним индикатором индивидуальной предрасположенности к каскаду тяжелых хронических осложнений, которые обычно развиваются в дальнейшем. Поэтому ранний/предиктивный диагноз диабетической ретинопатии является сигналом для немедленных профилактических мер и индивидуализированной терапии [28]. Диабетическая ангиопатия, поражающая сосуды, может быть самым ранним признаком диабетического каскада. Следовательно, имеет смысл проводить скрининг ретины в субпопуляциях высокого риска еще до выявления других осложнений диабета.

Диабетическая полинейропатия (ДПН)

Поскольку тема «Предиктивная, превентивная и персонализированная медицина в лечении нейродегенеративных заболеваний» регулярно обсуждается в специальных выпусках журнала «ЕРМА Journal», здесь мы дадим лишь краткий обзор самых важных аспектов ДПН.

- ДПН является распространенной формой периферической нейропатии, которая сопровождается ослаблением осязания, зрения, восприятия боли и атрофией головного мозга [29–31].

- Ретинопатия развивается у 30–50% больных диабетом [28]; это ведущая причина полной потери зрения.

- У больных с ретинопатией, угрожающей зрению, развивается множество сопутствующих заболеваний [32].

- Ранняя ретинопатия является надежным индикатором тяжелых диабетических осложнений в каскаде дегенеративных процессов в других органах. Следовательно, пролиферативная диабетическая ретинопатия часто сопровождается диабетической макулопатией, стенокардией, безболезненным инфарктом миокарда, инсультом, заболеваниями почек, язвами нижних конечностей [33–36].

- Существует связь между ДПН и другими известными нейродегенеративными заболеваниями:

- как диабет 1-го типа, так и рассеянный склероз являются аутоиммунными расстройствами со сходной этиологией [37];

- общей чертой сахарного диабета и болезни Паркинсона являются митохондриальные дисфункции [38, 39];

- сахарный диабет имеет некоторое отношение и к болезни Альцгеймера, которую рассматривают как диабет 3-го типа по причине резистентности головного мозга к инсулину [40–42];

- диабет не является фактором особого риска глаукомы [43].

Предрасположенность к раковым заболеваниям при диабете: факторы и индикаторы для диагностики

В последние годы получены новые знания о предрасположенности диабетических больных к раковым заболеваниям. В больших популяционных исследованиях продемонстрированы повышенные риск и смертность от рака печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, ободочной кишки, желудка, прямой кишки, эндометрия, яичников и шейки матки [6, 7]. Этиология рака при сахарном диабете остается не до конца понятной. Однако выяснено, что в развитие рака при сахарном диабете вносят вклад многие факторы, в том числе:

- стрессы для организма, связанные с метаболическими изменениями, нарушенным гомеостазом глюкозы, нарушенной эндокринной регуляцией, недостаточной детоксикацией и, соответственно, избыточной продукцией реактивных форм кислорода;

- митохондриальные дисфункции, сниженная продукция энергии и недостаточные reparативные способности организма, накопление повреждений в митохондриальной и хромосомной ДНК;

- высокий риск инфекций и повышение активности онкогенных вирусов и патогенных форм таких бактерий, как *Helicobacter pylori*.

Предрасположенности к раку при диабете был посвящен особый выпуск «ЕРМА Journal» [44].

Передовые диагностические подходы к предсказанию вторичных осложнений диабета

Первичной мишенью повреждений, вызываемых гипергликемией, являются эндотелиальные клетки, дисфункция которых приводит к осложнениям на уровне макро- и микрососудов. Соответственно, сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти диабетических больных, ответственной за 65% летальных исходов при диабете 2-го типа, а также причиной смертности и заболеваемости в связи с атеросклерозом коронарных артерий, застойной сердечной недостаточностью и внезапной остановкой сердца [35]. У значительной части диабетических больных развиваются также еще раковые и нейродегенеративные заболевания, как описано в предыдущих разделах. Однако важно, что не все больные диабетом испытывают тяжелые долговременные осложнения, независимо от контроля уровня глюкозы в крови. Например, у 20–40% диабетиков, в конце концов, развивается нефропатия, но не ясно, почему это происходит не у всех диабетиков. Тем не менее, различная подверженность хроническим осложнениям диабета свидетельствует о том, что, кроме гипергликемии, другие факторы (например, генетические) модулируют индивидуальный риск васкулярных осложнений. Все это подчеркивает важность индивидуального подхода к выявлению и лечению сахарного диабета. Именно поэтому идентификация эффективных диагностических маркеров и прогностических индикаторов, уникальных для сахарного диабета, представляет особую ценность для ранней диагностики и целевых профилактических и индивидуализированных терапевтических мер.

Потенциально полезным диагностическим подходом к раннему выявлению нефропатии при диабете может быть изучение белков мочи, но этот подход имеет ограничения, о которых следует помнить. С технической точки зрения, существенным ограничением является низкое содержание белков для анализа. Для решения

этой проблемы требуются безгелевые аналитические системы с предварительным фракционированием до анализа. Далее, анализ должен быть очень хорошо организован, особенно в смысле получения проб. Так, состав пептидов в начале и середине мочеиспускания у женщин разный [45]. Наконец, данные, получаемые таким образом, весьма сложны для интерпретации и оставляют много вопросов без ответов. Поскольку при диабете 2-го типа специфические изменения в плазме крови происходят в причинно-следственной цепи выше происходящих в большинстве органов [46], необходимо выяснить, какие изменения, выявляемые в моче, относятся к почкам, а какие к другим органам. Поэтому решение вопроса о предиктивных изменениях, свидетельствующих о начале вторичных патологических процессов, в том числе нефропатии, при диабете следует искать в белках плазмы крови, а не мочи [5].

Одним из самых перспективных диагностических подходов для индивидуализированного лечения диабета считается определение специфичных для той или иной патологии ДНК в плазме [47, 48]. Предложены надежные способы предсказания эндотелиальной дисфункции при диабете с использованием маркеров в крови [49], а также прогностические мишени, специфичные для диабетической ретинопатии, определяемые по результатам исследования окислительного стресса и метаболитов, связанных с апоптозом [50].

Для предиктивной диагностики вторичных диабетических осложнений недавно был предложен неинвазивный подход, основанный на определении специфического для болезни набора экспрессии генов в лейкоцитах, выделенных из крови [51]. Этот подход предусматривает определение специфических для болезни и ее тяжести изменений в экспрессии генов в лимфоцитах *ex vivo* и определение активности металлопротеаз в сыворотке. При этом осуществляется точное определение профиля экспрессии конкретных генов в лимфоцитах, выделенных из свежих проб крови. Гены, которые, как предполагается, играют роль в патогенезе осложнений диабета 2-го типа, относятся к стрессовым белкам и связаны со следующими функциями: межклеточная коммуникация, межклеточная адгезия, апоптоз, канцерогенез, регуляция транскрипции, перестройка тканей и нейродегенерация. В настоящее время рассматривается возможность клинического применения этого теста с использованием нанотехнологий

гий, которые обеспечат, по возможности, более простую и недорогую процедуру [52].

Разработка индивидуализированных терапевтических подходов

В свете вышеизложенного, ранняя предиктивная диагностика с последующими целевыми превентивными мерами и индивидуализированной терапией должны значительно улучшить исходы вторичных осложнений при диабете. Прекрасным примером в этом смысле может быть передовой способ индивидуализированного офтальмологического обслуживания при использовании таких терапевтических подходов, как витреотомия [53, 54]. Техника витреотомии быстро совершенствуется, и клинические руководства должны это учитывать. Положительные эффекты продемонстрированы при новых методиках интравитреального введения лекарств. Однако пока еще не проведены рандомизированные исследования, которые могли бы служить основанием для совершенствования руководств по клинической практике. Значительная и умеренная потеря зрения при сахарном диабете, в сущности, предотвращается передовыми методами предиктивной диагностики и персонализированного лечения. Но совершенствование терапевтических подходов возможно только на основе понимания молекулярных и патофизиологических механизмов развития заболевания и при условии точного прогнозирования индивидуальных осложнений. Прогнозировать прогрессию ишемического повреждения сетчатки могут особенности взаимодействий трех вазоактивных систем ростового фактора сосудистого эндотелия (*VEGF*), простагландинов и оксида азота [39]. Что касается индивидуализированного лечения, то цель витреотомии достигается применением современных лекарственных средств, таких как антитела против *VEGF*. Алгоритм этой процедуры можно определять персонально в зависимости от типа и стадии диабетической ретинопатии. Более того, для лечения сосудистой дегенерации сетчатки предложены передовые подходы репаративной клеточной терапии [55].

Еще один пример дает прогнозирование и индивидуализированное лечение дегенерации клапанов аорты и их замена у больных диабетом. В среднем 20–30 % имплантированных биопротезов теряют свои функциональные свойства через 10 лет после операции. Судя по недавним сообщениям, до 50 % отказов биопротезов наблюдается на сроке 12–15 лет [56]. Эти цифры еще хуже у больных диабетом с риском

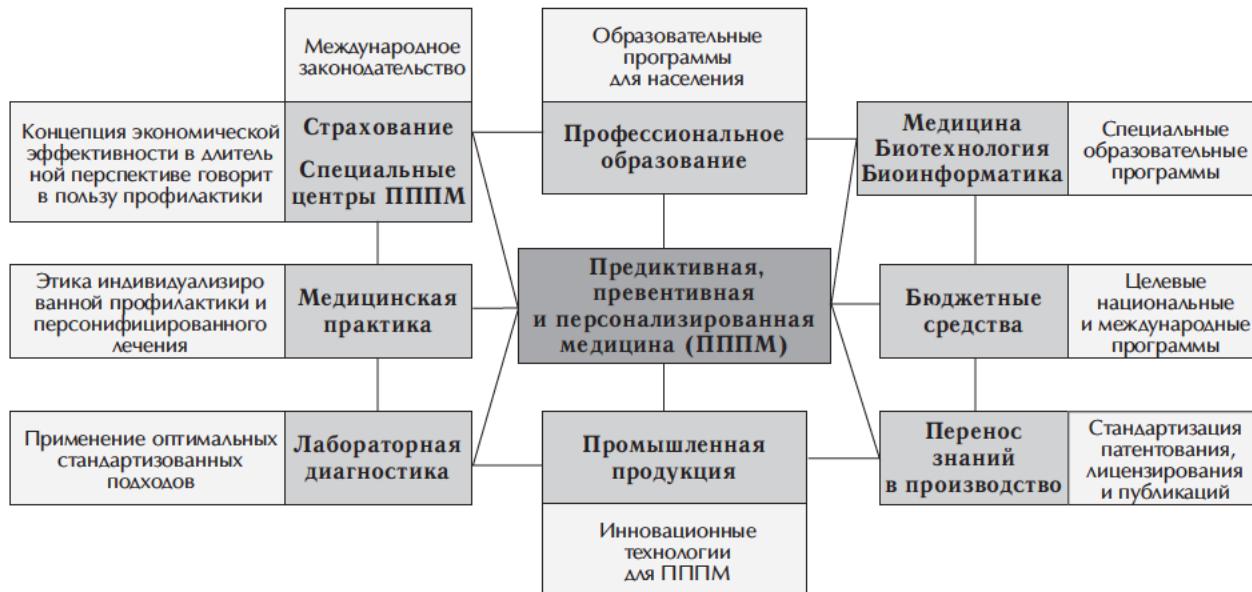
дегенерации как естественной ткани клапанов, так и ткани биопротезов [20]. Для предсказания прогрессивной дегенерации клапанов и необходимости скорейшей повторной имплантации проведен сравнительный анализ экспрессии некоторых потенциальных маркеров, продемонстрировавший их прогнозирующий потенциал, и возможных новых терапевтических мишней [57, 58]. Среди этих маркеров группа ферментов, разлагающих внеклеточный матрикс, продемонстрировала сильные изменения профиля экспрессии при изменениях геометрии клапанов, происходящей при ускоренной дегенерации биопротезов [36, 58]. Более того, активность таких ферментов, участвующих в перестройке этих тканей, как металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9, можно измерять неинвазивными способами в крови с помощью цимограм [5]. Ключевую роль в определении тяжести дегенерации играют индивидуальные реакции на стресс, качество контроля клеточного цикла, дисбаланс в белковых комплексах, участвующих в перестройке тканей. Это открывает хорошие перспективы для предиктивной диагностики, выявления новых терапевтических мишней и разработки индивидуализированных подходов к лечению больных диабетом [59].

Более того, в настоящее время проводятся интенсивные исследования молекулярных ме-

ханизмов развития патологических состояний для последующей разработки усовершенствованных диагностических средств и терапевтических подходов. Продемонстрировано возможное значение метаболических процессов с участием индоламин-2,3-диоксигеназы в эффективной диагностике и лечении диабета [60]. Для раннего выявления диабетической нефропатии и последующего мониторинга прогрессии этой патологии в условиях индивидуализированного лечения могут быть полезными профили провоспалительных цитокинов [61].

Неоспоримые преимущества для селективного по отношению к определенным органам лечения диабета и его вторичных осложнений создаются применением новых средств доставки лекарственных средств в целевые органы. Минимально инвазивные способы введения инсулина и улучшения секреции инсулина поджелудочной железой являются главной целью новых систем доставки лекарственных средств, которые являются крайне желательными для лечения больных диабетом 1-го и 2-го типа [62–65].

Следует отметить, что применением индивидуализированных терапевтических алгоритмов на основе хорошо апробированных общепринятых методик, как-то оптимизацией сроков процедур при лечении глазных осложнений диа-



Концепция интегративной медицины, коммуникации по вопросам предиктивной, превентивной и персонализированной медицины в целом и роль исследователей, работников здравоохранения, политиков, работников просвещения и организаторов групп взаимопомощи больных, непосредственно участвующих в обслуживании больных (пре)диабетом

бета, можно значительно улучшить послеоперационное восстановление, долгосрочные результаты и качество жизни больных после операции [66, 67].

Как ни удивительно, но в контексте передовых методов лечения диабета редко обсуждается проблема риска периодонтита. Этот вопрос рассмотрен в обзоре [68].

Итоги и перспективы

- Мировая статистика ясно показывает недостаточность существующих подходов к медицинскому обслуживанию больных диабетом. Экономическая нагрузка в связи с диабетом сравнима с таковой для всех других обычных заболеваний, вместе взятых.

- Каждые 10 секунд один больной в мире погибает от диабета и его осложнений.

- Вследствие эпидемических масштабов диабета, его тяжелых осложнений и большого числа сопутствующих заболеваний, медицинское обслуживание больных в настоящее время требует принятия срочных и высокоэффективных

мер по снижению распространения диабетических осложнений, улучшению долгосрочных результатов лечения и повышению качества жизни больных, а также снижения соответствующей экономической нагрузки.

- Для осуществления этих целевых мер требуется разработка новых законодательных мер для передовых способов лечения диабета, которые обеспечили бы своевременную предиктивную диагностику, эффективную профилактику и разработку индивидуализированных алгоритмов лечения.

- Огромное значение имеет эффективное сотрудничество между учеными, работниками здравоохранения, политиками, работниками просвещения, организаторами групп взаимопомощи больных (например, федерации больных диабетом), участвующих в разработке новых программ по диабету (*рисунок*).

- Усилия всемирных организаций, участвующих в этом процессе, должны быть хорошо скординированы для осуществления этой важной миссии.

Литература

1. Costigliola V., Gahan P., Golubnitschaja O. Predictive Medicine as the New Philosophy in Healthcare // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
2. Golubnitschaja O. Advanced Diabetes Care: Three Levels of Prediction, Prevention & Personalized Treatment // Curr. Diabet. Rev. 2010. Vol. 6. P. 42–51.
3. Rosenthal A. L., Joe J. R., Young R. S., Winter W. E. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 345–354.
4. Huang T. T., Goran M. I. Prevention of type 2 diabetes in young people: a theoretical perspective // Pediatr. Diabetes. 2003. Vol. 4. P. 38–56.
5. Golubnitschaja O. Clinical Proteomics in application to predictive diagnostics and personalized treatment of diabetic patients // Curr. Proteomics. 2008. Vol. 5. P. 35–44.
6. Cebioglu M., Schild H. H., Golubnitschaja O. Diabetes mellitus as a risk factor for cancer: stress or viral etiology? // Infect. Dis. Drug Targets. 2008. Vol. 8. P. 76–87.
7. Cebioglu M., Schild H. H., Golubnitschaja O. Diabetes mellitus as a Risk Factor for Cancer: Is Predictive Diagnosis Possible? // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive diagnostics and personalized treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
8. Frustaci A., Kajstura J., Chimenti C. et al. Myocardial cell death in human diabetes // Circulat. Res. 2000. Vol. 87. P. 1123–1132.
9. Golubnitschaja O. Diabetes mellitus // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
10. King H., Aubert R. E., Herman W. H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 1414–1431.
11. Peeva V., Golubnitschaja O. Birth Asphyxia as the Most Frequent Perinatal Complication // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
12. Yegiazaryan K., Peeva V., Morelli M. et al. Potential Targets for Early Diagnosis and Neuroprotection in Asphyxiated Newborns // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
13. Dunlop B. W., Sternberg M., Phillips L. S. et al. Disturbed glucose metabolism among patients taking olanzapine and typical antipsychotics // Psychopharmacol. Bull. 2003. Vol. 37(3). P. 99–117.
14. Groom M. J., Scerif G., Liddle P. F. et al. Effects of Motivation and Medication on Electrophysiological Markers of Response Inhibition in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Biol Psychiatry, PMID: 19914599, 2009.
15. Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus // An overview of the literature Pharmacopsychiatry. 2004. Vol. 37(1). P. 1–11.

16. Starrenburg F. C., Bogers J. P. How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor binding profiles, humoral factors and transporter proteins // *Europ. Psychiat.* 2009. Vol. 24 (3). P. 164–170.
17. Nakano T., Ito H. Epidemiology of diabetes mellitus in old age in Japan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 1. P. 76–81.
18. Du Prcl J. B., Icks A., Grabert M. et al. Socioeconomic conditions and type I diabetes in childhood in North Rhine Westphalia, Germany // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. P. 720–728.
19. Placzkiewicz Jankowska E., Szybinski Z., Huszno B. Environmental factors in the development of type I diabetes – a new insight // *Przegl. lek.* 2007. Vol. 64. P. 175–179.
20. Golubnitschaja O. Cell cycle checkpoints: the role and evaluation for early diagnosis of senescence, cardiovascular, cancer, and neurodegenerative diseases // *Amino Acids*. 2007. Vol. 32. P. 359–371.
21. Niwa Y., Ishimoto K., Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: correlation with age and possible predictor of longevity // *Blood*. 1990. Vol. 76. P. 835–841.
22. Koehn J., Turhani D., Krapfenbauer K. Potential Predictive Biomarkers for the Dysfunction of 13 cells in Type 2 Diabetes // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
23. Koehn J., Krapfenbauer K. Advanced proteomics procedure as a detection tool for predictive screening in type 2 pre Diabetes // *The EPMA Journal* 1. 2010.
24. Lesgards J. F., Durand P., Lassarre M. et al. Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects // *Environm. Hlth Perspect.* 2002. Vol. 110. P. 479–486.
25. Harrison P. T. Application of gene therapy in diabetes care // *Infect. Dis. Drug Targets.* 2008. Vol. 8. P. 129–133.
26. Kowluru R. A., Chan P. S. Oxidative stress and diabetic retinopathy // *Exp. Diabet. Res.* 2007. 43603.
27. George B., Cebioglu M., Yegiazaryan K. Inadequate diabetes care: global figures cry for preventive measures and personalized treatment // *The EPMA Journal* 1. 2010. P. 13–18.
28. Josifova T., Schneider U., Henrich P. B. et al. Eye disorders in diabetes: potential drug targets // *Infect. Dis. Drug Targets.* 2008. Vol. 8. P. 70–75.
29. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14 (10). P. 953–961.
30. Said G., Baudooin D., Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length dependent diabetic polyneuropathy // *J. neurol.* 2008. Vol. 255 (II). P. 1693–1702.
31. Obrosova I.G. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments // *Neurotherapeutics*. 2009. Vol. 6 (4). P. 638–647.
32. Bailey C. C., Sparrow J. M. Co morbidity in patients with sight threatening diabetic retinopathy // *Eye (Lond.)*. 2001. Vol. 15 (Pt. 6). P. 719–722.
33. Kapalla M., Yegiazaryan K., Hricova M. et al. Combined analysis of biochemical parameters in serum and differential gene expression in circulating leukocytes may serve as an ex vivo monitoring system to estimate risk factors for complications in Diabetes mellitus // *Amino Acids*. 2005. Vol. 28. P. 221–227.
34. Javadi M. A., Katibeh M., Rafati N. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: a population based study // *BMC Ophthalmol.* 2009. Vol. 16. P. 9–12.
35. Mozaffari M. S., Abdelsayed R., SchafTer S. W. Diabetic Complications: Pathogenetic Mechanisms and Prognostic Indicators // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
36. Yegiazaryan K., Bauriedel G., Schild H. H. et al. Prediction of degeneration of native and bioprosthetic aortic valves: issue related particularities of diabetes mellitus // *Infect. Dis. Drug Targets.* 2008. Vol. 8. P. 88–99.
37. Handel A. E., Handunnetthi L., Ebers G. C., Ramago palan S. V. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis: common etiological features // *Nat. Rev. Endocr.* 2009. Vol. 5(12). P. 655–664.
38. Silva K. C., Rosales M. A., Biswas S. K. et al. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes // *Diabetes*. 2009. Vol. 58(6). P. 1382–1390.
39. Finsterer J. Treatment of mitochondrial disorders // *Europ. J. Pediatr. Neurol.* PMID: 19692274, 2009.
40. Moroz N., Tong M., Longato L. et al. Limited Alzheimer type neurodegeneration in experimental obesity and type 2 diabetes mellitus // *Alzheimers Dis.* 2008. Vol. 15(1). P. 29.
41. De la Monte S. M., Wands J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes evidence reviewed // *J. Diabet. Sci. Tech.* 2008. Vol. 2(6). P. 1101–1113.
42. De la Monte S. M., Longato L., Tong M. et al. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non alcoholic steatohepatitis // *Curr. Opin. Investig Drugs.* 2009. Vol. 10(10). P. 1049–1060.
43. Tan G. S., Wong T. Y., Fong C.W. et al. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* 2009. Vol. 127(10). P. 1354–1361.
44. Cebioglu M., Schild H. H., Golubnitschaja O. Cancer predisposition in Diabetics: Risk factors considered for predictive diagnostics and targeted preventive measures // *The EPMA Journal* 1. 2010. P. 130–137.
45. Schaub S., Wilkins J., Weiler T. et al. Urine protein profiling with surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 323–332.
46. Mayr M., Mayr U., Chung Y. L. et al. Vascular proteomics: linking proteomic and metabolic changes // *Proteomics*. 2004. Vol. 4. P. 3751–3761.
47. Gahan P. B. Circulating nucleic acids in plasma and serum: roles in diagnosis and prognosis in diabetes and cancer // *Infect. Dis. Drug Targets.* 2008. Vol. 8. P. 100–108.
48. Gahan P. B. Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum: Roles in Diagnosis and Prognosis // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
49. Abebe W., Mozaffari M. S. Endothelial Dysfunction in Diabetes: Potential Application of Circulating Markers for Advanced Diagnostic and Prognostic Tools // *The EPMA Journal* 1. 2010. P. 32–45.
50. Al Shabrawey M., Smith S. Prediction of Diabetic Retinopathy: Role of Oxidative Stress and Relevance of Apoptotic Biomarkers // *The EPMA Journal* 1. 2010. P. 56–72.

51. *Golubnitschaja O.* Method for early diagnosis of proliferative diabetic retinopathy. Int. Patent No. 06115230. 2. 2006.
52. *Golubnitschaja O.* Advanced Technologies for Prediction of Secondary Complications in Diabetes mellitus // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
53. *Josifova T., Henrich P. B., Schrader W.* Prevalence, Targeted Treatment and Prevention of Eye Disorders in Diabetes // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Scincne Publishers, 2009.
54. *Josifova T., Henrich B. P., Pleastina Boryan I.* Proliferative Diabetic Retinopathy: Predictive and Preventive Measures at Hypoxia Induced Retinal Changes // The EPMA Journal 1. 2010. P. 73–77.
55. *Li Calzi S., Neu M., Shaw L. C. et al.* Endothelial Progenitor Dysfunction in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: Treatment Concept to Correct Diabetes Associated Deficits // The EPMA Journal 1. 2010. P. 88–100.
56. *Schoen F. J., Levy R. J.* Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention // Ann thorac. Surg. 2005. Vol. 79. P. 1072–1080.
57. *Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Skowasch D. et al.* G. p21WAF1/CIP1 and 14-3-3 sigma gene expression in degenerated aortic valves: a link between cell cycle check points and calcification // Amino Acids. 2006. Vol. 31. P. 309–316.
58. *Yeghiazaryan K., Skowasch D., Bauriedel G. et al.* Could activated tissue remodeling be considered as early marker for progressive valve degeneration? Comparative analysis of checkpoint and ECM remodeling gene expression in native degenerating aortic valves and after bioprosthetic replacement // Amino Acids. 2007. Vol. 32. P. 109–114.
59. *Yeghiazaryan K., Skowasch D., Bauriedel G. et al.* Prediction of Degeneration of Native and Bioprosthetic Aortic Valves // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnos
- tics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
60. *Baban B., Penberthy W. T., Mozaffari M. S.* The potential Role of Indoleamine 2,3 Dioxygenase (IDO) as a Predictive and Therapeutic Target for Diabetes Treatment: A Mythical Truth // The EPMA Journal 1. 2010. P. 46–55.
61. *Elmarakby A. A., Abdelsayed R., Liu J. Y. et al.* Inflammatory cytokines as predictive markers for early detection and progression of diabetic nephropathy // The EPMA Journal 1. 2010. P. 117–129.
62. *Coelho J. F., Ferreira P., Gil M. H.* New approaches in drug delivery systems: application for diabetes treatment // Infect. Dis. Drug Targets. 2008. Vol. 8. P. 119–128.
63. *Coelho J. F. J., Ferreira P., Fonsca A. C. et al.* Advanced Drug Delivery Systems in Diabetes Treatment // In: Golubnitschaja O. (ed.). Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality. New York: Nova Science Publishers, 2009.
64. *Coelho J., Ferreira P., Alves P. et al.* Drug delivery systems: advanced technologies potentially applicable in personalized treatments // The EPMA Journal 1. 2010. P. 164–209.
65. *Sena C. M., Bento C. F., Pereira P. et al.* Diabetes mellitus: new challenges and innovative therapies // The EPMA Journal 1. 2010. P. 138–163.
66. *Zenoni S., Comi N., Fontana P.* Individualized treatment of proliferative diabetic retinopathy: optimal surgical timing improves long term outcomes // The EPMA Journal 1. 2010. P. 78–81.
67. *Schrader W. F., Josifova T.* The options to minimize the surgical trauma to treat ocular diabetic complications and to improve postoperative recovery and quality of life require an individualized approach // The EPMA Journal 1. 2010. P. 82–87.
68. *Hanes Ph. J., Krishna R.* Characteristics of inflammation common to both diabetes and periodontitis: are predictive diagnosis and targeted preventive measures possible? // The EPMA Journal 1. 2010. P. 101–116.

O. Golubnitschaja

European Association for Predictive, Preventive & Personalized Medicine, Brussels, Belgium;
Department of Radiology, Rheinische Friedrich Wilhelms University of Bonn, Bonn, Germany

Time for new guidelines in advanced diabetes care: Paradigm change from delayed interventional approach to predictive, preventive & personalized medicine

Global burden of diabetes mellitus clearly demonstrate inadequacy of current diabetes care measures: the costs of caring for patients with diabetes mellitus are the highest compared to other frequent pathologies. Nonetheless, for every 10 s one patient dies of diabetes related consequences. Thus, there is urgent need for highly effective measures that would lead to reduced prevalence, better long term outcomes and improved quality of life for diabetic patients reducing associated economic burden. Such targeted measures would require the creation of new guidelines for advanced diabetes care that would provide for regulation, for timely predictive diagnostics as well as an effective prevention and creation of individualized treatment algorithms. Effective communication among the research community healthcare providers, policymakers, educators and organized patient groups (Federations of Diabetics) is of paramount importance and essential for (pre)diabetes care. The ultimate mission of the «European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine» is to promote this process in Europe and across the globe.

Key words: healthcare providers, strategic trends, advanced technologies, navigating diagnostic systems, socioeconomical aspects, education