

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Эффективность терапевтических вмешательств у беременных с гипергликемией, не соответствующей диагностическим критериям гестационного диабета или сахарного диабета 2 типа: результаты Кокрановского обзора

Ежегодно у значительного количества беременных выявляют гипергликемию, которая не соответствует диагностическим критериям гестационного диабета (ГД). В то же время она ассоциируется с рядом неблагоприятных исходов беременности. Доказано, что интенсивное лечение женщин с ГД улучшает прогноз для матерей и новорожденных, однако до настоящего времени мало известно о влиянии терапии на исходы беременности у женщин с гипергликемией, которая не отвечает диагностическим критериям ГД или СД 2 типа (далее по тексту – пограничный ГД).

С целью оценить эффективность различных терапевтических стратегий, которые применяются у беременных с пограничным ГД, был проведен обзор Кокрановского сотрудничества.

Поиск исследований проводили в базе данных Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register. Последний раз поиск осуществлен 30 сентября 2011 г.

В обзор включали рандомизированные и кластерно-рандомизированные (рандомизации подлежали не отдельные лица, а группы. – Прим. ред.) исследования, в которых сравнивали альтернативные стратегии ведения пациенток с пограничным ГД.

Критериям включения соответствовали 4 исследования с участием в общей сложности 543 женщин и их детей. Анализировались данные наблюдения только 521 женщины с их детьми. В 3 из 4 исследований риск систематической ошибки был от умеренного до высокого, только в 1 исследовании риск ошибки был от низкого до умеренного. В группе беременных, у которых применялись какие-либо терапевтические вмешательства по поводу пограничного ГД (как правило, консультирование относительно диеты и мониторинг метаболических показателей), была меньше вероятность развития макросомии, то есть массы тела ребенка при рождении >4 кг (3 исследования; 438 новорожденных; ОР 0,38; 95% ДИ 0,19-0,74) или крупных относительно гестационного возраста размеров тела новорожденного (3 исследования; 438 новорожденных; ОР 0,37; 95% ДИ 0,2-0,66), по сравнению с группой стандартного ведения беременных. Не было отмечено достоверной разницы между группами по частоте кесарева сечения (ОР 0,93; 95% ДИ 0,68-1,27) и оперативного вагинального родоразрешения (ОР 1,37; 95% ДИ 0,2-9,27).

Таким образом, данный обзор показал, что терапевтические вмешательства у беременных с пограничным ГД, включающие в том числе консультирование относительно диеты и мониторинг уровня глюкозы в крови, позволяют снизить риск макросомии и крупных относительно гестационного возраста размеров тела новорожденного без увеличения частоты кесарева сечения и оперативного вагинального родоразрешения. Важно подчеркнуть, что результаты этого обзора получены на основании данных всего 4 небольших рандомизированных исследований с умеренным и высоким риском систематической ошибки без оценки отдаленных исходов у женщин и их детей.

Han S. et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Jan 18; 1: CD009037

## Эффективность комбинированной терапии активной акромегалии каберголином и низкими дозами пегвисоманта

При адекватной титрации дозы пегвисомант нормализует уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у подавляющего большинства (до 97%) пациентов с акромегалией. Он показан для лечения устойчивых к другим видам терапии форм заболевания, но такое лечение очень дорогостоящее, особенно при использовании высоких доз. Этот препарат успешно применяется в комбинации с аналогами соматостатина. Однако в настоящее время практически нет данных о терапевтической эффективности комбинации пегвисоманта с агонистами дофамина. Один из препаратов этой группы каберголин успешно используется в лечении пациентов с акромегалией, при этом применяется перорально, хорошо переносится и относительно недорогой. В монотерапии препарат обеспечивает нормализацию уровня ИФР-1 у приблизительно 30% пациентов с акромегалией.

Целью данного исследования британских ученых было изучение эффективности каберголина в монотерапии и в комбинации с пегвисомантом в отношении контроля уровня ИФР-1 в плазме крови у пациентов с активной акромегалией. В это многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование были включены 24 пациента. Главной конечной точкой был уровень ИФР-1 в плазме крови.

Как показали результаты исследования, через 18 нед титрации дозы каберголина до максимальной (0,5 мг 1 р/сут) монотерапия в целом не привела к достоверному снижению уровня ИФР-1 (454±219 исходно vs 389±192 нг/мл через 18 нед терапии), хотя у 2 пациентов этот показатель удалось нормализовать. Добавление к каберголину пегвисоманта в дозе 10 мг 1 р/сут через 12 нед обеспечило достоверное снижение уровня ИФР-1 по сравнению с монотерапией каберголином (389±192 нг/мл при применении каберголина vs 229±101 нг/мл при комбинированном лечении). За указанный период времени нормализовать показатель ИФР-1 удалось у 68% пациентов. После этого был проведен третий этап исследования, на котором пациентам отменили каберголин, но продолжили еще на 12 нед прием пегвисоманта 10 мг. К концу этого этапа уровень ИФР-1 в пределах нормы удалось сохранить только в 26% случаях (229±101 нг/мл при применении комбинации vs 305±177 нг/мл на фоне монотерапии пегвисомантом). Достоверных отличий в уровне печеночных трансаминаз и показателях углеводного обмена на фоне разных режимов лечения не обнаружено.

Авторы исследования сделали вывод, что комбинированная терапия каберголином и пегвисомантом у пациентов с акромегалией более значимо снижает уровень ИФР-1, чем монотерапия одним из этих препаратов.

Higham C.E. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, Jan 25

## Влияние розувастатина и аторвастатина на гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа: результаты исследования CORALL

Целью данной работы, проведенной нидерландскими учеными, была оценка влияния терапии статинами в высоких дозах на гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа и дислипидемией. Для этого были проанализированы результаты CORALL – 24-недельного многоцентрового открытого рандомизированного исследования IIIb фазы с параллельными группами, в котором сравнивали холестерин-снижающий эффект розувастатина и аторвастатина у пациентов с СД 2 типа. Исходно, через 6 и 8 нед терапии оценивали уровни глюкозы плазмы крови натощак и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

Как показал анализ, лечение максимальными терапевтическими дозами статинов, а именно 80 мг аторвастатина и 40 мг розувастатина, ассоциировалось с повышением уровня HbA<sub>1c</sub> через 18 нед терапии. В группе аторвастатина средний показатель HbA<sub>1c</sub> повысился с исходного 7,4±1,0 до 7,7±1,3% (p=0,003); в группе розувастатина – с 7,6±1,0 до 7,9±1,2% (p<0,001). Средний уровень глюкозы плазмы крови натощак увеличился с 8,7±2,4 до 9,5±3,0 ммоль/л при приеме аторвастатина в дозе 20 мг (p=0,002) и до 9,0±3,0 ммоль/л – при применении препарата в дозе 80 мг (статистически недостоверно). В группе розувастатина статистически значимых изменений уровня гликемии натощак не было установлено (9,1±2,7 ммоль/л исходно; 8,9±2,7 ммоль/л при приеме 10 мг и 9,4±2,9 ммоль/л при применении 40 мг).

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия высокими дозами статинов у пациентов с СД 2 типа может в некоторой степени нарушать гликемический контроль. Чтобы подтвердить или опровергнуть выявленный эффект необходимо проведение дальнейших исследований; в случае его подтверждения следует установить, действительно ли такие изменения показателей гликемии отражают реальное ухудшение контроля СД.

В настоящее время, по мнению авторов статьи, с учетом данных большого количества перспективных клинических исследований, справедливым представляется заключение, что польза статинов в отношении профилактики кардиоваскулярных осложнений существенно превышает потенциальные негативные последствия незначительного повышения уровня HbA<sub>1c</sub>.

Simsek S. et al. *Diabet Med* 2011, Dec 12

## Сравнение эффективности длительного соблюдения высокобелковой и высокоуглеводной диеты у пациентов с СД 2 типа: результаты рандомизированного контролируемого исследования DEWL

Поскольку у большинства пациентов с СД 2 типа отмечается избыточная масса тела или ожирение, им показана нормализация веса, в том числе с помощью диетотерапии. Новозеландские ученые провели многоцентровое слепое рандомизированное контролируемое исследование DEWL (Diabetes Excess Weight Loss Trial), в котором сравнили эффективность двух низкокалорийных диет – с высоким содержанием белка или углеводов – у тучных лиц с СД 2 типа.

Для участия в исследовании отбирали лиц в возрасте 30-75 лет с СД 2 типа и индексом массы тела (ИМТ) >27 кг/м<sup>2</sup>. Их рандомизировали на группы низкожировой высокобелковой (30% от суточного калоража составляют белки, 40% углеводы и 30% жиры) или низкожировой высокоуглеводной диеты (15% белки, 55% углеводы и 30% жиры). Кроме того, участники исследования посетили 18 групповых сессий в течение 12 мес.

Первичными конечными точками были изменение массы тела и окружности талии через 6 и 12 мес по сравнению с исходными показателями. Вторичные конечные точки включали показатели содержания жира в организме, гликемического контроля, липидного профиля, артериального давления и функции почек. Повторная оценка всех параметров проводилась еще через 12 мес после завершения основного этапа исследования.

В исследование включили 419 пациентов, средний возраст которых составил 58±9,5 лет, ИМТ – 36,6±6,5 кг/м<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> – 8,1±1,2%. Завершили исследование около 70% участников (294 из 419). Через 6 и 12 мес соблюдения диеты, а также еще через год после завершения основной части исследования не было обнаружено достоверных отличий между группами по степени изменения массы тела и окружности талии. В среднем через 12 мес соблюдения диеты масса тела участников обеих групп уменьшилась на 2-3 кг (p<0,001), окружность талии – на 2-3 см (p<0,001). Полученные результаты сохранялись в течение периода последующего наблюдения (еще 12 мес). Также не выявлено статистически значимых отличий между группами по вторичным конечным точкам. Каких-либо неблагоприятных эффектов диетотерапии не отмечено.

Авторы исследования пришли к выводу, что в условиях реальной клинической практики назначение любой модификации низкокалорийной низкожировой диеты (с высоким содержанием белка или углеводов) обеспечивает сопоставимые результаты – умеренное уменьшение массы тела и окружности талии через 2 года наблюдения.

Krebs J.D. et al. *Diabetologia* 2012, Jan 28

## Диабет – независимый фактор риска колоректального рака

Эпидемиологические исследования продемонстрировали наличие положительной корреляции между СД и колоректальным раком (КРР). Однако полученные результаты были расценены как противоречивые, особенно в отношении пола или локализации опухоли. Чтобы установить, действительно ли СД повышает риск развития КРР и существует ли при этом какая-либо связь с полом пациента, локализацией рака, принадлежностью к определенной расе/национальности или длительностью СД, был проведен систематический обзор с метаанализом.

Поиск подходящих исследований осуществляли в базе данных Pubmed до мая 2011 г., а также в списках литературы релевантных публикаций. В окончательный анализ было включено 39 исследований, в том числе 28 когортных и 11 исследований типа «случай–контроль».

Результаты анализа свидетельствовали о повышении риска развития КРР у пациентов с СД по сравнению с лицами без этого заболевания (ОР 1,29; 95% ДИ 1,23-1,35). Подгрупповой анализ позволил установить, что риск существенно повышен у лиц любого пола, для рака любой локализации, а также как при длительном, так и при непродолжительном анамнезе СД. Наличие СД достоверно повышает риск развития КРР у лиц европеоидной и монголоидной рас, но не у представителей негроидной расы.

Sun L., Yu S. *Dig Dis Sci* 2012, Feb 1

Подготовила Наталья Мищенко