!!!ZU_2012_13-14.qxd 19.07.2012 12:40 Page 29

Коморбидность между ранним лейкозом и сахарным диабетом 1 типа: причина в вирусной инфекции?

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – достаточно распространенные онкологические заболевания с ранней манифестацией. Причины их возникновения окончательно не установлены, однако предполагается, что определенную роль в развитии патологии может играть инфекция. Сахарный диабет (СД) 1 типа представляет собой аутоиммунное заболевание, триггером развития которого также может служить инфекция, прежде всего энтеровирусная. С целью установить наличие связи между этими заболеваниями были проанализированы данные шведских реестров здравоохранения, а именно оценена частота лейкоза до и после госпитализации по поводу СД 1 типа.

Всего за период с 1964 по 2008 год в Швеции с диагнозом СД 1 типа были госпитализированы 24 052 пациента в возрасте до 21 года. Если ОЛЛ был диагностирован у лиц в возрасте 10-20 лет после их госпитализации по поводу СД 1 типа, то стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) составило 8,30 (n=18; 95% доверительный интервал (ДИ) 4,91-13,14), если до госпитализации – 3,51 (n=13; 95% ДИ 1,86-6,02). Когда лейкоз диагностировали в течение одного года после госпитализации по поводу СД 1 типа, СОЗ для ОЛЛ составило 19,85 (n=33; 95% ДИ 13,74-27,76), для ОМЛ – 25,28 (n=8; 95% ДИ 10,80-50,06). СОЗ возросло до 38,97 (n=26; 95% ДИ 25,43-57,18) и 40,11 (n=8; 95% ДИ 17,13-79,42) соответственно, если СД 1 типа был диагностирован в возрасте 10-20 лет.

В заключение авторы исследования подчеркивают, что правдоподобным объяснением выявленной ими коморбидности между ранним лейкозом и СД 1 типа может быть общая инфекционная этиология этих заболеваний. Другими возможными факторами, связывающими эти заболевания, могут быть инсулинотерапия или обусловленные СД 1 типа метаболические нарушения.

Hemminki K. et al. PLoS One. 2012; 7 (6): e39523.

Депо железа в организме и риск развития СД 2 типа: результаты исследования EPIC-Potsdam study

Целью немецких ученых было изучение связи между накоплением железа в организме и риском развития СД 2 типа. Для этого были проанализированы результаты проспективного популяционного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Potsdam study с участием 27 548 лиц.

За 7 лет наблюдения в этой когорте было зафиксировано 849 случаев СД 2 типа. После исключения пациентов с недостающими данными, а также лиц с исходным наличием нарушений углеводного обмена (на момент включения в исследование) осталось 607 человек, результаты обследования которых и были включены в данный анализ. Кроме того, из общей когорты исследования случайным образом были отобраны 2500 человек, из которых после применения указанных выше критериев исключения для включения в контрольную группу анализа осталось 1969 лиц.

С поправкой на ряд факторов (возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии, спортивную активность, результаты велоэргометрии, образование, профессиональную деятельность, статус курения, употребление алкоголя, уровни γ-глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы, фетуина-А, высокочувствительного С-реактивного белка, адипонектина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов) более высокие уровни ферритина в сыворотке крови ассоциировались с повышенным риском развития СД 2 типа (ОР для наиболее высокого квантиля по сравнению с наиболее низким – 1,73; 95% ДИ 1,15-2,61, p для тренда =0,002). Не было выявлено достоверной связи между риском развития СД 2 типа и уровнем растворимого рецептора трансферрина (ОР 1,33; 95% ДИ 0,85-2,09, p для тренда =0,50). В то же время между соотношением уровней растворимого рецептора трансферрина и ферритина и риском развития СД 2 типа наблюдалась достоверная обратная корреляция (ОР 0,61; 95% ДИ 0,41-0,91, p для тренда =0,02).

Авторы исследования сделали вывод, что высокие уровни ферритина ассоциируются с повышенным риском развития СД 2 типа независимо от других известных факторов риска диабета и ряда биомаркеров. Кроме того, не выявлено связи между уровнем растворимого рецептора трансферрина и риском диабета. Эти результаты являются подтверждением гипотезы о том, что повышенные запасы железа (но ниже уровня гемохроматоза) ассоциируются с увеличением риска развития СД 2 типа.

Montonen J. et al. Diabetologia. 2012 Jul 1.

Предикторы диабетической ретинопатии у лиц с СД 2 типа и нормоальбуминурией

Предыдущие исследования показали, что значимым независимым фактором риска диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с СД 2 типа является микроальбуминурия, в связи с этим может недооцениваться риск развития ДР у лиц с СД 2 типа и нормоальбуминурией. Целью данного исследования было изучение распространенности ДР и выявление ее предикторов у таких больных.

В данное исследование были включены 310 пациентов с СД 2 типа и нормоальбуминурией, которые были направлены в отделение офтальмологии для скрининга ДР. Наличие и степень тяжести ДР оценивали в соответствии с международными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению диабетической ретинопатии. С помощью иммунотурбидиметрического метода в 24-часовой порции мочи оценивали уровень экскреции альбумина с мочой. Нормоальбуминурией считали уровень экскреции альбумина с мочой <20 мкг/мин в 2 из 3 последовательных тестов, проведенных в течение 2-3 мес.

ДР любой степени тяжести была выявлена у 64 из 310 пациентов (20,7%). Легкая непролиферативная ДР встречалась наиболее часто – у 36 из 64 больных ДР (56%). Независимыми факторами риска развития ДР были продолжительность диабета (ОР 1,01; 95% ДИ 1,01-1,02; p<0,001), уровень гемоглобина (ОР 0,73; 95% ДИ 0,59-0,91; p=0,004) и верхний терциль экскреции альбумина с мочой (ОР 4,04; 95 % ДИ 1,71-9,57; p=0,001). Легкую непролиферативную ДР, как и пролиферативную, чаще выявляли у пациентов верхнего терциля экскреции альбумина с мочой по сравнению с таковой у лиц нижнего терциля (p=0,002 и p=0,027 соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с СД 2 типа и нормоальбуминурией также нуждаются в тщательном мониторинге для раннего выявления ДР, особенно при экскреции альбумина с мочой на верхней границе нормы, большой продолжительности диабета и низком уровне гемоглобина.

Ra H. et al. Diabetol Metab Syndr. 2012 Jul 2; 4 (1): 29.

Гиперурикемия у лиц молодого возраста и риск инсулинорезистентности, предиабета и диабета: результаты 15-летнего обсервационного исследования

Целью данного исследования была оценка возможности использования гиперурикемии в качестве маркера риска развития диабета, предиабета (нарушения уровня гликемии натощак) и инсулинорезистентности у лиц молодого возраста. Используя регрессионную модель пропорционального риска Кокса, авторы проанализировали результаты 15-летнего наблюдения 5012 человек из 4 городов США. На момент включения в исследование у его участников не было диабета, а их возраст составлял 18-30 лет.

В начале испытания (1986 г.) у 88% участников индекс массы тела был меньше 30 кг/м^2. Заболеваемость СД и предиабетом за 15-летний период наблюдения была выше среди лиц с более высокими показателями сывороточной концентрации уратов. Был проведен многофакторный регрессионный анализ с поправкой на такие факторы, как возраст, пол, раса, индекс массы тела, семейный анамнез диабета, диастолическое артериальное давление, уровень общего холестерина, статус курения, употребление алкоголя. Он показал, что ОР диабета, инсулинорезистентности и предиабета у лиц с гиперурикемией (уровень уратов в сыворотке крови >7 мг/дл vs ≤7,0 мг/дл) составляет 1,87 (95% ДИ 1,33-2,62), 1,36 (95% ДИ 1,23-1,51) и 1,25 (95% ДИ 1,04-1,52) соответственно. Похожие результаты были получены в разных подгруппах.

Авторы пришли к выводу, что гиперурикемия, выявленная у молодых лиц (в возрасте 18-30 лет), является независимым предиктором развития предиабета и диабета в последующие 15 лет.

Krishnan E. et al. Am J Epidemiol. 2012 Jul 2.

Влияние раннего начала лечения врожденного гипотиреоза на физическое и умственное развитие детей с этим заболеванием

Целью данного исследования было сравнение уровней умственного и физического развития у детей с врожденным гипотиреозом, у которых лечение было начато в разное время после рождения.

В исследование были включены 49 детей, у которых с помощью неонатального скрининга в период с сентября 2008 по сентябрь 2011 года был выявлен врожденный гипотиреоз. По времени начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы они были разделены на две группы: новорожденные до 1 мес и дети от 1 до 3 мес жизни. В возрасте 6 мес, 1 года и 2 лет у пациентов оценивали уровень умственного развития с помощью теста Гезелла. Также оценивали уровень физического развития и функцию щитовидной железы.

Достоверных различий между группами (p>0,05) по уровням тиреоидных гормонов (T_3, T_4 и тиреотропного гормона – ТТГ) в возрасте 6 мес, 1 года и 2 лет не было. Однако средний рост и масса тела у детей были достоверно выше во всех временных точках (p<0,05) в группе с началом лечения в возрасте <1 мес по сравнению с таковыми показателями в группе начала лечения в 1-3 мес. Уровень умственного развития у детей в возрасте 6 мес был также достоверно выше в группе с началом лечения в возрасте <1 мес (p<0,05), хотя в 1 и 2 года существенных различий отмечено не было (p>0,05).

Таким образом, сроки начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы предположительно влияют на умственное и физическое развитие детей с врожденным гипотиреозом. Начало лечения в возрасте менее 1 мес способствует улучшению физического и умственного развития по сравнению с началом лечения в 1-3 мес.

Lu Y.H. et al. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012 Jun; 14 (6): 418-421.

Субклинический гипотиреоз повышает общую и сердечно-сосудистую смертность

Установлено, что субклинический гипотиреоз (СГ) может повышать риск развития гиперхолестеринемии и атеросклероза. Согласно результатам проведенных ранее исследований, наличие связи между СГ и повышением уровня смертности пока остается под вопросом. Поэтому авторы этой работы решили прояснить наличие связи между СГ и риском смерти (от любой причины и от сердечно-сосудистых заболеваний).

Базовую когорту составили 115 746 человек в возрасте ≥20 лет без заболеваний щитовидной железы в анамнезе. СГ был определен как уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови от 5,0 до 19,96 мМЕ/л с нормальным уровнем тироксина. Эутиреоз был определен как уровень сывороточного ТТГ от 0,47 до 4,9 мМЕ/л.

За 10-летний период наблюдения зарегистрировано 3669 случаев смерти, из которых 680 были обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. Был проведен многофакторный регрессионный анализ с поправкой на следующие факторы: возраст, пол, индекс массы тела, наличие СД, артериальной гипертензии, дислипидемии, статус курения, употребление алкоголя, жевание бетеля, физическую активность, уровень доходов и образования. В результате выявлено, что у пациентов с СГ по сравнению с пациентами с эутиреозом ОР смерти от любой причины и сердечно-сосудистых заболеваний составляет 1,30 (95% ДИ 1,02-1,66) и 1,68 (95% ДИ 1,02-2,76) соответственно.

Таким образом, это исследование показало, что у взрослых пациентов с СГ повышен риск смерти от любой причины и сердечно-сосудистых заболеваний.

Tseng F.Y. et al. J Am Coll Cardiol. 2012 Jun 7.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

!!!ZU_2012_13-14.qxd 19.07.2012 12:40 Page 30

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Lyxumia® (ликсизенатид) в сочетании с базальным инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами значительно снизил уровни HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии

Прием ликсизенатида вместе с базальным инсулином помог пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа с неконтролируемым HbA_{1c} достигать целевых уровней глюкозы в крови (заявка на регистрацию ликсизенатида представлена в Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA); подача заявки в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) ожидается в IV квартале текущего года).

9 июня, г. Париж (Франция). Компания Санофи (EURONEXT: SAN и NYSE: SNY) сообщила о данных, которые демонстрируют, что прием Lyxumia® (ликсизенатида), исследуемого агониста ГПП-1, 1 раз в день в сочетании с базальным инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) значительно снижает уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у людей с СД 2 типа – как у тех, которые только начали терапию инсулином (12 нед), так и у пациентов, которые уже находились на этом лечении (в среднем 3,1 года).

В исследованиях GetGoal Duo 1[1] и GetGoal-L[2] была достигнута основная конечная точка эффективности: снижение уровней HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии (ППГ).

«Лечение базальным инсулином и ПСП часто позволяет достигнуть контроля уровня глюкозы натощак – одной из основных целей терапии СД 2 типа. Однако некоторым пациентам может потребоваться дополнительное снижение уровня ППГ. Результаты приема ликсизенатида являются многообещающими и дают научное обоснование потенциального подхода к лечению таких больных», – прокомментировал Мэтью Ридл, профессор медицины отделения эндокринологии, диабета и диетотерапии Научно-медицинского университета штата Орегон (США).

Эффективность и безопасность приема ликсизенатида 1 раз в день в дополнение к инсулину гларгин и ПСП при СД 2 типа: исследование GetGoal-Duo 1

GetGoal Duo 1 – это рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование эффективности и безопасности ликсизенатида по сравнению с приемом плацебо в сочетании с инсулином гларгин и ПСП (в основном с метформином). В течение 12-недельной вступительной фазы 898 пациентам, ранее не получавшим инсулин, назначали инсулин гларгин, который титровали до достижения целевого уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) 80-100 мг/дл.

После вступительной фазы 446 пациентов с концентрацией HbA_{1c} >7% (несмотря на контролируемые уровни ГПН) получали 20 мкг ликсизенатида 1 раз в день или плацебо на протяжении 24 нед на фоне продолжения терапии метформином и титрования инсулина гларгин.

Во время вступительной фазы, предполагающей использование инсулина гларгин, уровень HbA_{1c} уменьшился в среднем с 8,6 до 7,6%. Добавление ликсизенатида после 24 нед привело к дальнейшему значительному снижению показателя HbA_{1c}: средний показатель составил 6,96%, тогда как у лиц, получавших плацебо, – 7,3% ($p<0,0001$). Количество пациентов, достигших значений HbA_{1c} <7,0% среди получавших ликсизенатид и плацебо, равнялось 56,3 и 38,5% соответственно ($p=0,0001$).

Прием ликсизенатида также значительно улучшал уровень ППГ, измеряемой через 2 ч после стандартного завтрака: по сравнению с приемом плацебо разность средних составила -3,16 ммоль/л ($p<0,0001$). Разность средних в отношении изменения массы тела в группах ликсизенатида и плацебо равнялась -0,89 кг ($p=0,0012$).

Частота возникновения симптоматической гипогликемии в группах ликсизенатида и плацебо составила 22,4 и 13,5% соответственно. Другими распространенными побочными реакциями в группе приема ликсизенатида были тошнота и рвота (у 27,4 и 4,9% участников против 9,4 и 1,3% в группе плацебо).

Эффективность и безопасность приема ликсизенатида 1 раз в день при СД 2 типа, недостаточно контролируемом терапией базальным инсулином и метформином: исследование GetGoal-L

На 72-м конгрессе Американской диабетической ассоциации были представлены данные по исследованию GetGoal-L – 24-недельному рандомизированному двойному слепому плацебо контролируемому многоцентровому исследованию у пациентов с СД 2 типа (n=495), у которых терапия базальным инсулином с/без метформина не позволила достигнуть контроля заболевания. В группе приема ликсизенатида среднее значение уровней HbA_{1c} существенно снизилось по сравнению с исходным и было более значимо, чем аналогичное в группе плацебо (-0,74 против -0,38%; $p=0,0002$); отмечалось значительное уменьшение среднего уровня ППГ (-5,54 против -1,72 ммоль/л; $p<0,0001$) через 2 ч после стандартного завтрака.

В обеих группах наблюдалось снижение средней массы тела: -1,8 и -0,52 кг для ликсизенатида и плацебо соответственно ($p<0,0001$). Частота симптоматических гипогликемий в группе ликсизенатида достигла 27,7% случаев (в группе плацебо – 21,6%). Среди других распространенных побочных реакций – тошнота (26,2%), рвота (8,2%) и диарея (7,3%).

Пьер Шансель, старший вице-президент подразделения «Диабет» компании Санофи, отметил: «Несмотря на сложность лечения СД 2 типа, важно удовлетворять потребности всех пациентов с повышенным уровнем HbA_{1c}: как тех, кто достиг целевого значения ГПН при помощи базального инсулина, так и тех, кто близок к его достижению. Результаты исследований GetGoal Duo 1 и GetGoal-L являются оптимистичными, и мы продолжим изучать эффективность препарата Lyxumia® (ликсизенатида), который значительно снижает уровень ППГ, для его потенциального применения у людей с СД 2 типа».

Европейское агентство по лекарственным средствам (The European Medicines Agency – EMA) приняло заявку на регистрацию Lyxumia® (ликсизенатида) в ноябре 2011 г. Подача заявки в соответствующий регуляторный орган США ожидается в IV квартале 2012 г.

Полные результаты исследований программы GetGoal будут опубликованы в рецензируемом медицинском журнале в этом году.

О препарате Lyxumia® (ликсизенатид)

На препарат ликсизенатид, агонист глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), предназначенный для лечения пациентов с СД 2 типа, была получена лицензия от Zealand Pharma A/S (г. Копенгаген, Дания, www.zealandpharma.com). Lyxumia® – ориентировочное название торговой марки ликсизенатида. На сегодняшний день данный препарат не утвержден и не запатентован ни в одной стране мира.

ГПП-1 – пептид, который выделяется на протяжении нескольких минут после приема пищи. Известно, что он угнетает выработку глюкагона из панкреатических β-клеток и стимулирует синтез инсулина панкреатическими β-клетками.

Клиническая программа III фазы GetGoal предоставляет данные о монотерапии ликсизенатидом у взрослых пациентов с СД 2 типа, его приеме в сочетании с различными ПСП или базальным инсулином. Программа GetGoal была начата в мае 2008 г., в нее было включено более 5 тыс. пациентов. Ее цель – научное подтверждение целесообразности подачи заявки на получение одобрения ликсизенатида регуляторными органами.

Lyxumia® является патентованным названием, представленным в EMA, для исследуемого компанией агониста ГПП-1 ликсизенатида. Патентованное название ликсизенатида в США находится на рассмотрении.

О сахарном диабете

Сахарный диабет – это заболевание, которое развивается вследствие недостаточной выработки инсулина (гормона, который регулирует концентрацию глюкозы в крови) поджелудочной железой и/или в случае, когда организм не способен эффективно использовать синтезируемый им инсулин; сопровождается повышением уровня глюкозы в крови (гипергликемией). В дальнейшем неконтролируемая гипергликемия может обусловливать возникновение макро- и микрососудистых осложнений диабета[3] (к макрососудистым относят инфаркт, инсульт и заболевания периферических сосудов, к микрососудистым – ретинопатию, нефропатию, нейропатию). Уровень заболеваемости сахарным диабетом 2 типа возрастает с угрожающей скоростью. В настоящее время заболевание диагностировано более чем у 310 млн человек в мире[4].

О подразделении «Диабет» компании Санофи

Компания Санофи стремится помочь пациентам с диабетом преодолевать трудности, предоставляя инновационные, интегрированные и персонализированные медицинские решения. Руководствуясь результатами ценных наблюдений, полученных в результате общения с людьми, которые живут с сахарным диабетом, компания формирует партнерские отношения для оптимизации методов диагностики, лечения, предоставления услуг и устройств, включая инновационные системы мониторинга уровня глюкозы в крови. Санофи выводит на рынок как инъекционные, так и ПСП для пациентов с диабетом 1 и 2 типа. Исследуемые соединения, находящиеся на стадии разработки новых препаратов, включают инъекционный агонист ГПП-1, изучаемый как отдельный агент, в сочетании с базальным инсулином и/или ПСП.

С электронным пресс-пакетом Санофи ADA можно ознакомиться по адресу: www.epresspack2.net/Sanofi-at-ADA/

О компании Санофи

Компания Санофи, являющаяся глобальным и диверсифицированным лидером в области здравоохранения, открывает, разрабатывает и поставляет терапевтические решения, ориентированные на потребности пациентов. В сфере здравоохранения Санофи специализируется на семи платформах роста: решения для лечения сахарного диабета, вакцины, инновационные препараты, забота о здоровье потребителя, развивающиеся рынки, ветеринария и средства для лечения редких заболеваний.

Компания Санофи зарегистрирована на Парижской (EURONEXT: SAN) и Нью-Йоркской (NYSE: SNY) фондовых биржах.

---

[1] GetGoal Duo 1 (NCT00975286 www.clinicaltrials.gov) # 062-OR
[2] GetGoal-L (NCT00715624 www.clinicaltrials.gov) #2012-A-4379-
[3] Информационный бюллетень о лечении диабета ВОЗ, август 2011 г. (World Health Organisation Diabetes Fact Sheet, August 2011).
[4] Группа исследований потенциального развития диабета (UKPDS) в Великобритании, усиленный контроль уровня глюкозы в крови при помощи сульфонилмочевины или инсулина по сравнению с традиционными методами лечения, а также риск осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33), Lancet 1998; 352(9131): 837-853).