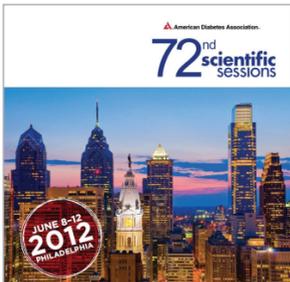


Новости конгресса Американской диабетической ассоциации



У подростков с сахарным диабетом 1 типа ранний переход от детской медицинской помощи к взрослой ухудшает гликемический контроль

В США, как и в других развитых странах мира, детей с сахарным диабетом (СД) 1 типа наблюдают детские эндокринологи. Влияние перехода от педиатрической к взрослой диабетологической помощи у таких пациентов ранее практически не изучалось. Профессор Вики Хелгсен (Университет Карнеги-Мелона, г. Питтсбург, США) представила результаты исследования, посвященного данному вопросу.

В исследовании приняли участие 118 подростков с СД 1 типа. Оценивались 3 временные точки: первая — когда пациенты учились в 10-м классе (средний возраст — 16 лет; T0), вторая — во время учебы в 12-м классе (T1) и третья — год спустя (T2).

Авторы разделили участников на 3 группы: в «педиатрической» группе пациенты находились под наблюдением детского эндокринолога в точках T1 и T2 (n=64); ведением подростков «взрослой» группы в точках T1 и T2 занимался взрослый эндокринолог или семейный врач; пациентов «переходной» группы в точке T1 наблюдал детский эндокринолог, а в точке T2 — врач, оказывающий медицинскую помощь взрослым.

Исследователи выявили ухудшение гликемического контроля во всех группах: средние значения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в точках T1, T2 и T3 в «педиатрической» группе составили соответственно 8,35, 8,40 и 8,73%; в «переходной» группе — 8,70, 9,10 и 9,64% и во «взрослой» группе, в которой ухудшение было наиболее выраженным, — 9,59, 10,42 и 10,85% (p<0,05 для всех групп).

Демографический анализ показал, что предикторами повышения уровня HbA1c были принадлежность к этническим меньшинствам, низкий социальный статус и отсутствие обучения в колледже.

Более молодой возраст в момент перехода от педиатрической помощи к взрослой ассоциировался с более высокими значениями HbA1c (r=-0,38 в точке T1 и r=-0,34 в точке T2; в обоих случаях p<0,001).

В исследовании также было установлено, что переход к взрослой медицинской помощи после окончания средней школы не был связан с ухудшением гликемического контроля.

Как отметила доктор В. Хелгсен, проблема перехода от педиатрической помощи к взрослой частично обусловлена тем, что многих пациентов впоследствии наблюдают не эндокринологи, а врачи других специальностей (терапевты, семейные врачи). Ранее в ряде исследований было установлено, что специализация врача, оказывающего помощь взрослым пациентам с СД, достоверно влияет на гликемический контроль.

По словам В. Хелгсен, основным фактором, выступающим причиной раннего ухода от детской эндокринологической помощи, является переезд от родителей (для обучения в колледже в другом городе, по причине выхода на работу и т. д.). В этом возрасте подростки склонны переоценивать свои способности самостоятельно контролировать диабет, и потеря родительской опеки часто приводит к резкому ухудшению течения заболевания.

При СД 1 типа эффекты абатацепта продолжают и после окончания лечения

По современным представлениям, СД 1 типа развивается вследствие аутоиммунной деструкции инсулинпродуцирующих β-клеток поджелудочной железы, причем ведущая роль в этом процессе принадлежит активированным Т-лимфоцитам. Абатацепт может блокировать данный процесс, подавляя стимуляцию Т-лимфоцитов.

Ученые из Массачусетского университета (США) проанализировали данные пациентов с СД 1 типа — участников 2-летнего рандомизированного контролируемого исследования, в котором абатацепт замедлял снижение функции β-клеток. Задачей анализа было установить, сохраняются ли эффекты препарата по завершении лечения.

В исследовании участвовали 112 пациентов в возрасте от 6 до 36 лет с недавно установленным диагнозом СД 1 типа. На протяжении 2 лет 77 больных получали внутривенные инфузии абатацепта, 35 пациентов — плацебо.

После окончания терапии больных наблюдали на протяжении года. Через 36 мес от начала лечения средние уровни С-пептида — маркера функции β-клеток — с поправкой на возраст и исходные значения составили 0,215 пмоль/мл в группе абатацепта и 0,135 пмоль/мл в группе плацебо (p=0,033).

Снижение уровней С-пептида происходило параллельно в обеих группах с задержкой примерно на 9,5 мес в группе абатацепта. На фоне терапии у пациентов, получавших абатацепт, отмечались более низкие уровни HbA1c (p<0,001), однако по использованию инсулина группы не различались.

Таким образом, исследование показало, что у пациентов с СД 1 типа абатацепт замедляет снижение функции β-клеток, при этом различие с группой плацебо сохраняется на протяжении как минимум 36 мес. По мнению авторов, пролонгированный иммуномодулирующий эффект препарата можно использовать для профилактики СД 1 типа у лиц с высоким риском развития этого заболевания. В будущих исследованиях с абатацептом предстоит определить оптимальную длительность первичного лечения и целесообразность повторной терапии при рецидиве иммунного феномена СД 1 типа.

У пациентов, получающих метформин, дефицит витамина В12 является маркером нейропатии

В предыдущих исследованиях было установлено, что длительный прием метформина ассоциируется с дефицитом витамина В12 (цианокобаламина). У пациентов с СД периферическая нейропатия обычно диагностируется как диабетическая нейропатия, тем не менее она также может быть проявлением дефицита витамина В12. Новые данные о взаимосвязи нейропатии, дефицита витамина В12 и терапии метформином представили ученые из Словении.

В исследование включили 84 пациента с СД 2 типа, находившихся на лечении метформином не менее 4 лет. Средний возраст участников составил 63 года, средний

индекс массы тела — 32 кг/м². У всех пациентов определяли уровни витамина В12 в сыворотке крови.

Дефицит витамина В12 (концентрация в сыворотке <150 пмоль/л) был установлен у 17,8% пациентов, недостаточность (150-250 пмоль/л) — у 26%. Уровни цианокобаламина обратно коррелировали с возрастом (p=0,035) и длительностью терапии метформином (p=0,048). Более низкие сывороточные концентрации витамина В12 ассоциировались с более тяжелой периферической нейропатией (p=0,002).

По мнению ведущего автора исследования, доктора Ясны Клен (Городская больница Трбовле, Словения), у пожилых пациентов, получающих длительное лечение метформином, необходимо периодически определять уровни витамина В12 и при выявлении его дефицита назначать заместительную терапию.

Канаглифлозин по эффективности превосходит глимепирид и ситаглиптин

Канаглифлозин является представителем нового класса противодиабетических средств — ингибиторов натрийглюкозного транспортного белка 2 (SGLT2). Препарат блокирует реабсорбцию глюкозы в почках, благодаря чему больший объем последней выводится с мочой.

Австрийские ученые представили результаты двух исследований III фазы, в которых канаглифлозин сравнивался с производным сульфанилмочевины глимепиридом и ингибитором дипептидилпептидазы-4 ситаглиптином.

В первом исследовании 1450 пациентов с СД 2 типа, который не контролировался метформином, рандомизировали для приема канаглифлозина (100 или 300 мг) или глимепирида (средняя доза — 5,6 мг). Средний возраст пациентов составил 56 лет, средний уровень HbA1c — 7,8%, средняя концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН) — 9,2 ммоль/л, средняя масса тела — 86,6 кг.

После 52 нед лечения уровень HbA1c в группах канаглифлозина 100 мг, канаглифлозина 300 мг и глимепирида снизился на 0,82, 0,93 и 0,81% соответственно; при этом канаглифлозин 300 мг был статистически значимо эффективнее глимепирида. У пациентов, получавших канаглифлозин 100 и 300 мг, масса тела снизилась на 4,2 и 4,7% соответственно, в то время как у больных группы глимепирида вес увеличился в среднем на 1%.

Канаглифлозин 100 и 300 мг также превосшел глимепирид по количеству эпизодов гипогликемии (5,6 vs 4,9 vs 34,2%) и необходимости оказания ургентной терапии (6,6 vs 4,9 vs 10,6% соответственно).

По частоте неблагоприятных событий группы не различались (64,2 vs 68,5 vs 67,6%), при этом тяжелые побочные эффекты и случаи досрочного выхода из исследования вследствие таковых встречались одинаково редко во всех трех группах. Побочными эффектами, которые регистрировались несколько чаще в группах канаглифлозина, были поверхностные грибковые инфекции гениталий у женщин (14,3 vs 23,8 vs 3,7%) и у мужчин (6,7 vs 8,3 vs 1,1%), а также инфекции мочевыводящих путей (6,4 vs 6,4 vs 4,4%).

В ходе второго исследования канаглифлозин 300 мг сравнивался с ситаглиптином 300 мг у 755 пациентов с СД 2 типа, который не удавалось контролировать комбинацией метформин + производное сульфанилмочевины. Средний возраст пациентов составил 56,7 года, средний уровень HbA1c — 8,1%, средний показатель ГПН — 9,3 ммоль/л, средняя масса тела — 88,3 кг.

По прошествии 52 нед уровень HbA1c снизился значительно больше в группе канаглифлозина (-1,03 vs -0,66% в группе ситаглиптина). При лечении канаглифлозином показатель HbA1c после снижения оставался стабильным на протяжении всех 52 нед, в то время как в группе ситаглиптина он повышался после 12 нед терапии.

У пациентов, получавших канаглифлозин, вес снижался, а у больных, рандомизированных на прием ситаглиптина, — повышался (-2,5 vs +0,3%). Показатель ГПН снижался более выраженно в группе ситаглиптина (-1,7 vs -0,3 ммоль/л в группе канаглифлозина). Систолическое артериальное давление снижалось при лечении канаглифлозином и повышалось на фоне терапии ситаглиптином (-5,1 vs +0,9 мм рт. ст. соответственно).

В группах канаглифлозина и ситаглиптина регистрировалась одинаковая частота неблагоприятных событий (76,7 vs 77,5%), в том числе тяжелых (6,4 vs 5,6%). Досрочное прекращение лечения вследствие побочных эффектов происходило несколько чаще в группе канаглифлозина (5,3 vs 2,9%). Лечение канаглифлозином ассоциировалось с повышенной частотой поверхностных инфекций гениталий у женщин (15,3 vs 4,3%) и у мужчин (9,2 vs 0,5%), однако по частоте инфекций мочевыводящих путей группы не различались. По крайней мере 1 эпизод гипогликемии был зарегистрирован у нескольких большего количества пациентов, получавших канаглифлозин (43,2 vs 40,7%).

Таким образом, канаглифлозин является перспективным противодиабетическим препаратом, который по ряду показателей эффективности и безопасности превосходит уже имеющиеся на рынке гипогликемические средства. В июне текущего года компания Johnson & Johnson подала заявку в FDA на одобрение использования канаглифлозина в лечении взрослых больных СД 2 типа. Заявка основана на результатах 9 клинических исследований, включивших более 10 тыс. пациентов.

У детей и подростков с диабетом иммунотерапия может защищать β-клетки

В предыдущих исследованиях было установлено, что анти-CD3 иммунотерапия, назначаемая в первые 3 мес от манифестации СД 1 типа, позволяет замедлить снижение эндокринной функции поджелудочной железы. Целью исследования, проведенного учеными Йельского университета (США), было установить эффективность иммунотерапии при назначении в более поздние сроки заболевания.

В исследование включили 58 пациентов (средний возраст — 12,3 года) с диагнозом СД 1 типа, установленным в предшествующие 4-12 мес (в среднем 7,1 мес), и стимулированным уровнем С-пептида ≥ 0,2 пмоль/л. Исходная доза инсулина составляла в среднем 0,40 МЕ/сут.

Всем пациентам был назначен 14-дневный курс терапии теплизумабом (моноклональные антитела против CD3), после чего была осуществлена рандомизация для продолжения лечения теплизумабом или плацебо.

Пациентам группы теплизумаба требовалось меньше инсулина (0,438 vs 0,522 МЕ/сут; p=0,019); кроме того, через 28 дней от начала лечения у них отмечалось снижение соотношения CD4/CD8 Т-клеток (p=0,049).

кой ассоциация (ADA) 2012

8-12 июня,
г. Филадельфия, США



Функцию β -клеток авторы оценивали по уровню С-пептида. Через 12 мес продукция С-пептида в группе теплизумаба сохранялась лучше, чем в группе плацебо ($p=0,03$).

Исследователи также установили, что эффективность теплизумаба зависит от возраста. У пациентов 8-14 лет ответ С-пептида на препарат был на 37,6% более выражен по сравнению с таковым на плацебо ($p=0,005$), в то время как у больных в возрасте ≥ 15 лет статистически значимого улучшения не происходило.

По мнению авторов, теплизумаб является перспективным препаратом для лечения СД 1 типа, так как позволяет продлить «медовый месяц» — период, на протяжении которого у пациентов остаются функционирующие β -клетки. В настоящее время проводятся исследования по регенерации островков поджелудочной железы с помощью методов *in vivo* и введения экзогенных β -клеток; продление «медового месяца» может предоставить многим пациентам дополнительный шанс дождаться положительных результатов этих исследований.

Завтрак снижает риск развития СД 2 типа

На протяжении многих десятилетий в руководствах по питанию указывалось, что завтрак является неотъемлемой составляющей здорового образа жизни. Тем не менее связь между привычкой употреблять пищу по утрам и риском развития СД 2 типа никогда не изучалась. Этот пробел решили восполнить ученые из Университета штата Миннесота (г. Миннеаполис, США).

Авторы проанализировали данные исследования CARDIA — проспективного наблюдения 5115 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 30 лет, прошедших первое обследование в 1985-1986 гг. Повторные обследования осуществлялись через 2, 5, 7, 10, 15 и 20 лет.

Информация, собиравшаяся во время каждого визита, включала данные о ряде факторов сердечно-сосудистого риска, в частности о курении, уровне артериального давления и холестерина, а также поведенческие, психологические данные; помимо этого, пациенты заполняли опросник, позволяющий оценить диетологический анамнез, количество потребляемых калорий и периодичность завтрака.

В статистический анализ включили данные 3598 участников, не имевших СД 2 типа при обследовании через 7 лет в 1992-2003 гг. (возраст от 25 до 37 лет; индекс массы тела $26,7 \text{ кг/м}^2$; завтрак 4,1 дня/нед).

СД 2 типа определялся как показатель ГПН $\geq 126 \text{ мг/дл}$, уровень глюкозы через 2 ч после нагрузочной пробы $\geq 200 \text{ мг/дл}$, $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ или прием противодиабетических препаратов. Риск развития СД 2 типа рассчитывали с поправкой на пол, возраст, расовую принадлежность, курение, уровень физической активности, качество диеты, периодичность посещения «фастфудов» и суммарное потребление калорий.

В результате было установлено, что с каждым дополнительным завтраком в неделю риск развития диабета снижался примерно на 5%.

По сравнению с участниками, которые завтракали 0-3 раза в неделю, у пациентов, завтракавших 5 раз в неделю, риск развития СД 2 типа был ниже на 31%, а средний индекс массы тела — на $0,5 \text{ кг/м}^2$.

Более высокое качество диеты ассоциировалось с более низким риском развития СД 2 типа и более высокой зависимостью этого риска от периодичности завтрака.

Подростки с плохо контролируемым диабетом часто страдают депрессией

Исследование, представленное на конгрессе ADA-2012, подтвердило, что у подростков с плохо контролируемым СД 1 типа часто наблюдаются симптомы депрессии, причем последние ассоциируются со значениями HbA1c .

В рамках исследования 64 подростка с неадекватным метаболическим контролем работали с опросником BFST-D — гибким многокомпонентным лечебно-диагностическим инструментом, специально разработанным для выявления семейных психологических проблем и их решения у молодых пациентов с СД.

Все участники на момент включения получили оценку по шкале CDI; повторная оценка была проведена у 41 пациента после работы с BFST-D и у 33 больных после 3 мес наблюдения.

В начале исследования депрессия ($\text{CDI} > 13$) была диагностирована у 17 (26,5%) подростков, причем наблюдалась статистически значимая корреляция между тяжестью депрессивных симптомов и показателем HbA1c ($p < 0,01$).

Исследование также показало стойкое положительное влияние опросника BFST-D на симптомы депрессии. В частности, авторы установили, что независимо от того, как проводился анализ — непосредственно в клинике или удаленно с помощью Skype, — лечение приводило к уменьшению выраженности депрессии, повышению комплайенса и улучшению гликемического контроля.

При СД 2 типа экзенатид эффективнее глимепераида

У пациентов с СД 2 типа препаратом первой линии в большинстве случаев является метформин. Однако у многих больных монотерапия метформином не позволяет достичь адекватного контроля гликемии, вследствие чего требуется назначение второго препарата.

Из производных сульфонилмочевины часто назначается глимепераид. Преимуществом этого препарата является невысокая стоимость, однако его применение ограничивают побочные эффекты, прежде всего гипогликемические эпизоды и увеличение массы тела.

Исследование, которое на конгрессе ADA-2012 представили ученые из Венского университета (Австрия), было посвящено сравнению эффективности и безопасности глимепераида и агониста глюкагоноподобного пептида 1 экзенатида, назначаемых в дополнение к метформину. Клиническое испытание проводилось в 2006-2009 гг. и включило более 1 тыс. пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с СД 2 типа.

Участников рандомизировали для получения экзенатида 2 р/сут ($n=514$) или глимепераида 1 р/сут ($n=515$) на фоне терапии метформином. Первичной конечной точкой было время до неадекватного гликемического контроля, требующего назначения альтернативного лечения, что исследователи определяли как $\text{HbA1c} > 9\%$ через 3 мес лечения или $> 7\%$ во время двух последовательных визитов после 6 мес.

Неадекватный контроль гликемии в тот или иной период исследования был зафиксирован у 41% пациентов группы экзенатида и у 54% больных группы глимепераида (относительный риск 0,75; $p=0,002$).

Концентрация $\text{HbA1c} < 7\%$ была достигнута у 44 и 29% пациентов, получавших экзенатид и глимепераид соответственно ($p < 0,0001$), показатель $\text{HbA1c} < 6,5\%$ — 29 и 18% больных соответственно.

В группе экзенатида среднее снижение массы тела составило 3,2 кг, в то время как вес участников, рандомизированных на прием глимепераида, увеличился в среднем на 1,15 кг ($p < 0,0001$).

Эпизоды гипогликемии, в том числе тяжелые, при лечении экзенатидом встречались значительно реже. Так, в группе экзенатида уровни глюкозы $< 3,9 \text{ ммоль/л}$ в тот или иной период исследования были зафиксированы у 20% пациентов, $< 2,8 \text{ ммоль/л}$ — у 7%; в группе глимепераида таких больных было 47 и 12% соответственно ($p=0,002$). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении ночных гипогликемий (10 vs 66%; $p=0,007$) и дневных эпизодов гипогликемии (35 vs 66%; $p < 0,0001$).

В первые 6 мес в группе экзенатида большее количество пациентов прекратили получать лечение вследствие побочных эффектов, в основном гастроинтестинальных, однако в последующем различия по частоте досрочного завершения терапии между группами нивелировались.

У пациентов с СД 2 типа противовоспалительное средство салсалат снижает уровень глюкозы в крови

Американские ученые установили, что нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) салсалат снижает уровень HbA1c у пациентов с СД 2 типа, хорошо контролируемым стандартными противодиабетическими препаратами, что позволяет уменьшить дозировку последних.

Являясь пролекарством, салсалат в организме превращается в салицитат — вещество растительного происхождения, которое уже несколько тысяч лет используется как обезболивающее и противовоспалительное средство. Около 10 лет назад было установлено, что с увеличением массы тела возрастает уровень системного воспаления, что, в свою очередь, повышает риск развития СД 2 типа. На этом основании было предложено использовать НПВП для снижения уровней глюкозы в крови, и в 2010 г. были опубликованы результаты 12-недельного исследования, показавшего, что салсалат, назначаемый в максимальных дозах, снижает уровни HbA1c в среднем на 0,5%.

В настоящем исследовании, проводившемся при содействии Национальных институтов здоровья США (NIH), осуществлялось сравнение салсалата в дозе 3,5 г/сут и плацебо у 286 пациентов с СД 2 типа.

В группе салсалата средний показатель HbA1c снизился на 0,25%, что на первый взгляд можно расценить как незначительное изменение. Однако этот результат был достигнут на фоне оптимальной противодиабетической терапии, хорошо контролирующей течение заболевания (средний исходный уровень — $\text{HbA1c} 7,5\%$), и у многих пациентов после добавления салсалата стало возможным снизить дозировки стандартных гипогликемических средств. В то же время участникам группы плацебо для поддержания контроля СД потребовалось увеличение дозировок противодиабетических препаратов. Помимо гипогликемического эффекта, лечение салсалатом сопровождалось снижением уровней триглицеридов, нейтрофилов, лимфоцитов и лейкоцитов в целом.

Побочными эффектами салсалата были увеличение веса (почти на 1 кг по сравнению с плацебо), а также повышение холестерина липопротеинов низкой плотности на 8 мг/дл и экскреции альбумина с мочой на 1,8 мкг/мг (скорость клубочковой фильтрации при этом не изменялась). Тем не менее эти неблагоприятные явления были проходящими и после отмены препарата исчезали.

У детей и подростков новые антипсихотики повышают риск развития диабета

В предыдущих исследованиях было установлено, что антипсихотики второго поколения (АВП; атипичные антипсихотики) повышают риск развития СД 2 типа у взрослых. На конгрессе ADA-2012 были представлены результаты исследования, согласно которым АВП проявляют данный эффект также у детей и подростков.

В исследование включили более 4 тыс. пациентов в возрасте ≤ 17 лет, которым в период 1996-2006 гг. был назначен по крайней мере 1 из следующих АВП: арипипразол, zipразидон, кветиапин, рисперидон или оланзапин. Диагноз СД 2 типа и сопутствующих заболеваний (ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии) устанавливали по МКБ-9.

Из 4140 пациентов (средний возраст — 11 лет) СД 2 типа был диагностирован у 176 (4,3%). По сравнению с отсутствием терапии АВП лечение этими препаратами ассоциировалось с повышенным риском развития СД 2 типа; в частности, арипипразол повышал риск в 2,92 раза и zipразидон — в 3,56 раза. Другими факторами, способствующими развитию СД 2 типа, были женский пол (ОР 1,78), избыточная масса тела/ожирение (ОР 4,19) и дислипидемия (ОР 3,33).

Многомерный статистический анализ показал, что наиболее выраженная причинно-следственная связь с развитием СД 2 типа отмечалась для избыточной массы тела/ожирения (ОР 5,59) и терапии zipразидоном (ОР 5,12).

Ведущими механизмами, ответственными за повышение риска развития СД 2 типа на фоне приема атипичных антипсихотиков и других модуляторов настроения, считаются увеличение веса и повышение инсулинорезистентности, причем последний эффект может наблюдаться и в отсутствие колебаний массы тела.

Авторы исследования отмечают, что в последние 10-15 лет частота назначения АВП по незарегистрированным показаниям значительно увеличилась. Детская популяция характеризуется очень высокой ожидаемой продолжительностью жизни, поэтому негативное влияние АВП на риск развития СД 2 типа у детей и подростков может иметь значимые социальные и экономические последствия.

Официальный сайт Американской диабетической ассоциации: www.diabetes.org
Официальный сайт конгресса: professional.diabetes.org/banner2scissions

Подготовил Алексей Терещенко