

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты объединенного анализа

Целью этой работы было оценить частоту сердечно-сосудистых событий и случаев смерти среди пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа при лечении ситаглиптином по сравнению с соответствующими показателями на фоне терапии другими сахароснижающими препаратами и плацебо.

Для этого был проведен объединенный *post hoc* анализ результатов 25 двойных слепых исследований ($n=14\ 611$), в которых участников рандомизировали для лечения ситаглиптином 100 мг/сут либо другим препаратом или плацебо. В анализ включали исследования продолжительностью не менее 12 нед (период наблюдения варьирует от 12 до 104 нед). Главной конечной точкой была частота серьезных сердечно-сосудистых событий, включая ишемические события и смерть вследствие кардиоваскулярной патологии. Анализировались три когорты: общая (все 25 исследований), плацебо контролируемая (19 исследований) и когорта исследований, в которых ситаглиптин сравнивали с препаратами сульфонилмочевины (3 работы).

В общей когорте по крайней мере одно серьезное сердечно-сосудистое событие имело место у 78 пациентов, в том числе у 40 участников в группе ситаглиптина и у 38 в группах сравнения. Частота этих событий в группе ситаглиптина и в группе сравнения составила 0,65 и 0,74 случая на 100 пациенто-лет соответственно (соотношение заболеваемости 0,83; 95% ДИ от 0,53 до 1,30).

В плацебо контролируемой когорте частота сердечно-сосудистых событий составила 0,8 и 0,76 случая на 100 пациенто-лет в группах ситаглиптина и плацебо соответственно (соотношение заболеваемости 1,01; 95% ДИ от 0,55 до 1,86).

В когорте сравнения ситаглиптина с производными сульфонилмочевины частота событий составила 0 и 0,86 случая на пациенто-лет соответственно (соотношение заболеваемости 0; 95% ДИ от 0 до 0,31).

Таким образом, объединенный анализ 25 рандомизированных клинических исследований не выявил повышения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа при лечении ситаглиптином. При проведении субанализа был установлен более высокий риск сердечно-сосудистых событий при применении препаратов сульфонилмочевины по сравнению с таковым на фоне терапии ситаглиптином.

Engel S.S. et al. *Cardiovasc Diabetol* 2013 Jan 3 12 (1): 3.

Связь между полиморфизмом -572 C/G гена интерлейкина-6 и риском развития СД 2 типа: результаты метаанализа

Связь между полиморфизмом -572 C/G гена интерлейкина-6 (ИЛ-6) и риском развития СД 2 типа остается спорной. Для уточнения данного вопроса китайскими учеными был выполнен метаанализ соответствующих исследований, поиск которых осуществлялся в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, CBMDisc и CNKI до 30 января 2012 г.

В общей сложности было найдено 10 релевантных исследований типа «случай-контроль», из которых для проведения метаанализа отобраны 11 681 человек.

Анализ показал достоверную связь между полиморфизмом -572 C/G гена ИЛ-6 и риском развития СД 2 типа:

- относительный риск для G-аллеля по сравнению с C-аллелем – 1,29 (95% ДИ 1,09-1,52; $p=0,002$; $p=0,008$ после тестирования Бонферрони);
- относительный риск для G/G по сравнению с C/C – 1,89 (95% ДИ 1,51-2,37; $p<0,00001$; $p<0,00004$ после тестирования Бонферрони);
- относительный риск для GG по сравнению с G/C + C/C – 1,75 (95% ДИ 1,20-2,56; $p=0,004$; $p=0,016$ после тестирования Бонферрони);
- относительный риск для G/G + G/C по сравнению с C/C – 1,32 (95% ДИ 1,11-1,57; $p=0,001$; $p=0,004$ после тестирования Бонферрони).

Аналогичные результаты были получены в подгрупповом анализе в зависимости от этнической принадлежности.

В целом указанный метаанализ выявил достоверную связь между аллелем G в полиморфном сайте -572 гена ИЛ-6 и повышенным риском развития СД 2 типа.

Yin Y.W. et al. *Ann Hum Genet* 2013 Jan 7.

Эффективность антигипертензивной терапии у лиц с СД или нарушением толерантности к глюкозе и АД <140/90 мм рт. ст.: результаты метаанализа

Задачей этого метаанализа было определить, является ли полезной антигипертензивная терапия у пациентов с СД и уровнем артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст.

В базах данных MEDLINE, EMBASE, IPA был проведен поиск соответствующих исследований по ключевым фразам «артериальное давление», «гипертензия» и «антигипертензивный препарат». Критериями включения служили дизайн исследования (рандомизированное контролируемое); участие пациентов с СД или нарушением толерантности к глюкозе; конечный уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. во всех группах исследования; статистически достоверная разница по уровню АД между группами на момент завершения испытания.

Было найдено 16 исследований, отвечающих перечисленным критериям, с участием в общей сложности 51 470 пациентов. При АД <140/90 мм рт. ст. у пациентов с СД антигипертензивная терапия снижала частоту сердечно-сосудистых событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,87-0,96; $p=0,0004$) и инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63-0,88; $p=0,0005$), но при этом повышала риск симптоматической гипотензии (ОР 3,57; 95% ДИ 1,41-11,20; $p=0,03$) и гиперкалиемии (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05-2,33; $p=0,03$). Не было существенных различий по общей (ОР 0,94; 95% ДИ 0,87-1,01; $p=0,08$)

и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,95; 95% ДИ 0,85-1,08; $p=0,05$), частоте инфаркта миокарда (ОР 0,93; 95% ДИ 0,82-1,05; $p=0,26$) и сердечной недостаточности (ОР 0,90; 95% ДИ 0,76-1,06; $p=0,21$) между группами агрессивной и стандартной антигипертензивной терапии.

Авторы метаанализа сделали вывод о том, что при уровне АД <140 мм рт. ст. у пациентов с СД пользы от агрессивной антигипертензивной терапии мало, тогда как риск серьезных побочных эффектов, наоборот, существенно увеличивается.

Geng X. et al. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012 Nov 51 (11): 875-9.

Высокая частота стероидиндуцированной гипергликемии в стационарах

Целью данного исследования было оценить частоту стероидиндуцированной гипергликемии у пациентов стационара, получающих высокие дозы кортикостероидов (преднизона 25 мг/сут, дексаметазона 4 мг/сут, гидрокортизона 100 мг/сут и более) в течение не менее чем 48 ч.

В исследование были включены 80 пациентов, не страдающих диабетом, которые получали высокие дозы кортикостероидов; у участников было выполнено 862 определения уровня глюкозы в крови. Средний уровень глюкозы крови ≥ 8 ммоль/л имел место у 38 (48%) пациентов, ≥ 10 ммоль/л – у 11 (14%). У 69 (86%) пациентов по крайней мере один раз было выявлено повышение уровня глюкозы крови ≥ 8 ммоль/л, у 56 (70%) участников – ≥ 10 ммоль/л. В 94% случаев гипергликемия развивалась в течение первых 48 часов. Если преднизон вводили 1 р/день утром, то пик уровня глюкозы наблюдался во второй половине дня и рассматриваемый показатель возвращался к исходному уровню на следующее утро.

Авторы сделали вывод о значительной частоте стероидиндуцированной гипергликемии у пациентов стационаров, получающих высокие дозы кортикостероидов. Исследователи акцентируют внимание на необходимости оценки уровня гликемии после начала лечения высокими дозами кортикостероидов и проведении его коррекции при необходимости.

Fong A.C., Cheung N.W. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Jan 5.

Зеленый чай оказывает нейропротекторный эффект при диабетической ретинопатии

Сегодня активно изучается потенциал зеленого чая в отношении защиты головного мозга от ишемии. Известно, что этот напиток является богатым источником полифенолов, в частности эпигаллокатехина галлата (EGCG). Целью данной экспериментальной работы было оценить влияние зеленого чая на состояние сетчатки при диабетической ретинопатии.

Для этого у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) и крыс линии Wistar-Kyoto был индуцирован СД. Животные основной группы получали зеленый чай перорально в течение 12 нед, животные контрольной группы – воду.

У грызунов с индуцированным диабетом было отмечено повышение уровней экспрессии глиального фибриллярного кислого белка, маркеров окислительного стресса в сетчатке и глутаминсинтетазы. Кроме того, наблюдалось уменьшение уровней окклюдина, транспортеров и рецепторов глутамата. У крыс SHR с диабетом также были обнаружены нарушение гематоретинального барьера и патологические результаты электроретинографии. В мюллеровых клетках, подвергшихся воздействию высоких концентраций глюкозы, была повышена продукция активных форм кислорода и глутаминсинтетазы, снижен уровень глутатиона, транспортеров и рецепторов глутамата. Точно так же в клетках Agre-19 отмечено повышение продукции активных форм кислорода, которое сопровождалось снижением экспрессии клаудина-1 и транспортеров глутамата.

Применение зеленого чая полностью нивелировало все вышеупомянутые изменения у животных с диабетом, включая изменения в клетках сетчатки.

Был сделан вывод о том, что зеленый чай защищает сетчатку от глутаматной токсичности, в том числе при диабетической ретинопатии, посредством антиоксидантных механизмов.

Silva K.C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 Jan 8.

Резистентность к инсулину и риск сердечно-сосудистых событий у взрослых, не страдающих диабетом: результаты метаанализа

Уровни глюкозы, инсулина и индекс HOMA-IR являются маркерами резистентности к инсулину. Целью данного исследования было изучить связь между уровнями глюкозы натощак, инсулина натощак, HOMA-IR и частотой сердечно-сосудистых событий.

Был проведен поиск соответствующих исследований в базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, ScienceDirect и Cochrane Library до марта 2011 г. Включению в анализ подлежали когортные исследования и исследования типа «случай-контроль», в которых изучали связь между уровнями глюкозы крови натощак, инсулина натощак или HOMA-IR и частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт или их комбинация).

Всего в анализ были включены 65 исследований с участием в общей сложности 516 325 человек. При проведении метаанализа с использованием модели случайных эффектов объединенный относительный риск ИБС составил 1,52 (95% ДИ 1,31-1,76; показатель статистической неоднородности I^2 62,4%) при более высоком уровне гликемии по сравнению с более низким; 1,12 (95% ДИ 0,92-1,37; I^2 41,0%) при более высоком уровне инсулинемии по сравнению с более низким; 1,64 (95% ДИ 1,35-2,00; I^2 0%) при более высоком HOMA-IR по сравнению с более низким. Объединенный относительный риск ИБС при увеличении на одно стандартное отклонение составил для глюкозы 1,21 (95% ДИ 1,13-1,30; I^2 64,9%), для инсулина 1,04 (95% ДИ 0,96-1,12; I^2 43,0%), для HOMA-IR 1,46 (95% ДИ 1,26-1,69; I^2 0).

Таким образом, относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше при увеличении HOMA-IR на одно стандартное отклонение по сравнению с увеличением на одно стандартное отклонение гликемии натощак или концентрации инсулина натощак; поэтому добавление HOMA-IR в модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска может быть полезным.

Gast K.B. et al. *PLoS One* 2012 7 (12): e52036.

Подготовила Наталья Мищенко