



# Новости диабетологии: Американской

**Е**жегодная встреча Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) является одним из наиболее популярных профильных форумов, ежегодно собирающим тысячи ученых и клиницистов со всего мира. На этой конференции традиционно представляются результаты самых масштабных и значимых клинических исследований в области диабетологии и обсуждаются актуальные проблемы отрасли. Какие же темы привлекли наибольшее внимание участников 73-й ежегодной встречи ADA, проходившей 21-25 июня в г. Чикаго (США)?

## Эффективность раннего интенсивного гликемического контроля при сахарном диабете 1 типа: новые результаты исследования DCCT-EDIC

Напомним, что после завершения в 1993 г. широко известного исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) его участники продолжили наблюдать в рамках программы EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). При этом пациенты обеих групп – и интенсивной сахароснижающей терапии (к концу DCCT был достигнут средний уровень  $HbA_{1c}$  примерно 7%), и стандартного лечения (итоговый уровень  $HbA_{1c}$  приблизительно 9%) – в течение последующих 18 лет после завершения основного этапа исследования получали схожее достаточно интенсивное лечение, в результате которого показатели гликемического контроля в группах быстро сравнялись (средний уровень  $HbA_{1c}$  составил примерно 8%). Основной вопрос, на который должно было ответить исследование EDIC, – влияет ли интенсивность лечения на старте на клинические исходы в долгосрочной перспективе.

На 73-й ежегодной встрече ADA были представлены новые результаты исследования EDIC, свидетельствующие о том, что даже спустя 18 лет сохраняется значительное снижение риска диабетических осложнений в группе исходно интенсивного гликемического контроля по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе: так, частота ретинопатии через 4 года была ниже на 70%, через 10 лет – на 53%, через 18 лет – на 46% ( $p < 0,0001$ ). В группе интенсивной терапии через 14 лет диабетической нейропатией страдала на 30% меньше пациентов. Количество новых случаев микро- и макроальбуминурии через 8 лет у получавших в рамках DCCT интенсивное лечение и стандартную терапию было меньше на 57 и 84% соответственно, а через 18 лет – на 39 и 61% ( $p < 0,0001$ ). Крайне важно, что снизился риск не только микро-, но и макрососудистых осложнений. Через 9 лет наблюдения было зафиксировано снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 42%, комбинированной конечной точки, включавшей нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и сердечно-сосудистую смерть, – на 57%. Через 18 лет это снижение составляло 33 и 35% соответственно и было по-прежнему статистически значимым. Результаты превзошли самые смелые ожидания, ведь сами исследователи прогнозировали, что обнаруженный ими эффект «метаболической памяти» может сохраняться 10-12 лет.

Таким образом, это исследование еще раз подтвердило наличие феномена «метаболической памяти» и акцентировало внимание клиницистов на необходимости максимально раннего начала интенсивной сахароснижающей терапии при сахарном диабете (СД) 1 типа.

## Длительное применение инсулина гларгин при СД 2 типа и предиабете не ассоциируется с повышением риска развития рака: результаты субанализа исследования ORIGIN

Ретроспективный анализ нескольких медицинских баз данных показал наличие связи между инсулинотерапией и риском развития рака, что вызвало обеспокоенность у медицинской общественности и пациентов. Однако субанализ завершившегося в прошлом году масштабного проспективного исследования ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) дал более утешительные результаты.

Напомним, что ORIGIN – международное двойное слепое рандомизированное исследование, включившее 12 537 пациентов с СД 2 типа или предиабетом и наличием сердечно-сосудистой патологии либо повышенного кардиоваскулярного риска. Участников испытания

рандомизировали в группы лечения инсулином гларгин или стандартной сахароснижающей терапией. Как сообщалось, исследование не показало влияния ранней инсулинотерапии на первичную комбинированную конечную точку, включавшую ИМ, инсульт и кардиоваскулярную смерть.

Новый субанализ исследования ORIGIN, результаты которого были представлены на 73-й ежегодной встрече ADA, выявил, что длительное (в среднем в течение 6 лет) применение базального аналога инсулина гларгин не ассоциируется с повышением риска онкологических заболеваний. Среди участников испытания (средний возраст – 63,5 года) у 953 (7,6%) пациентов был диагностирован рак различной локализации. С поправкой на клинически значимые факторы не было выявлено повышения риска развития онкопатологии в группе инсулинотерапии (ОР 0,94;  $p = 0,52$ ). Смертность от рака также была сопоставимой, составив 0,54 и 0,51 случая на 100 пациенто-лет в группе стандартной терапии в группе гларгина соответственно. Не отмечено достоверных различий и по отдельным видам рака. На риск развития онкопатологии у лиц, находящихся на инсулинотерапии, не влияли сопутствующий прием метформина или производных сульфонилмочевины, уровень  $HbA_{1c}$ , масса тела.

В то же время было установлено, что пациенты, у которых в ходе исследования диагностировали рак, в среднем были старше; среди них было больше курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем. С более высоким риском рака ассоциировались также наличие кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе, недавно выявленный диабет, прием статинов и аспирина.

В целом результаты этого анализа достаточно оптимистичны, однако некоторые эксперты призывают с осторожностью интерпретировать полученные данные, акцентируя внимание на том, что участники исследования ORIGIN ввиду небольшой длительности заболевания или наличия только предиабета получали небольшие дозы инсулина. Так, средняя доза инсулина гларгин через 6 лет составила 0,4 ЕД/кг. Поэтому делать окончательные выводы о безопасности инсулинотерапии в отношении риска развития онкопатологии еще рано.

## Риск смерти в исследовании ACCORD не зависит от дозы инсулина: результаты нового post hoc анализа

Примерно 5 лет назад из-за достоверного повышения общей и кардиоваскулярной смертности (на 22 и 35% соответственно) при проведении интенсивной сахароснижающей терапии было досрочно остановлено хорошо известное врачам исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). В течение последующих лет проведена огромная работа по поиску причин указанного повышения. Были изучены такие факторы риска, как гипогликемия, прибавка в весе, прием отдельных препаратов, быстрое снижение  $HbA_{1c}$  и др., однако ни для одного из них не показано достоверной связи с повышением смертности. Еще одним кандидатом на роль фактора риска смерти стала инсулинотерапия.

E.S. Siraj и соавт. провели post hoc анализ, целью которого было установить связь между дозой инсулина и риском смерти у участников ACCORD, ведь в этом исследовании пациенты группы интенсивного гликемического контроля получали более высокие дозы инсулина, чем группа стандартного лечения. Проведенный изначально нескорректированный анализ показал, что повышение дозы инсулина на 1 ЕД/кг ассоциируется с повышением риска смерти на 83%. Однако после поправки на ряд исходных характеристик и некоторые другие факторы (сопутствующее лечение, изменение веса,

уровень  $HbA_{1c}$  и др.) повышение составляло всего 12% и связь перестала быть статистически значимой.

Авторы анализа сделали вывод, что более высокая доза инсулина не была причиной повышения смертности в исследовании ACCORD. Однако некоторые эксперты не спешат реабилитировать высокодозовую инсулинотерапию и обращают внимание на необходимость подтверждения полученных данных в дальнейших исследованиях ввиду существенных различий между результатами нескорректированного и скорректированного анализа и, соответственно, возможности ошибки при проведении анализа.

## Метформин в очередной раз подтвердил свою эффективность в снижении кардиоваскулярного риска, а розиглитазон – неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль безопасности

На конференции были представлены данные нового метаанализа, посвященного изучению влияния сахароснижающей терапии на риск кардиоваскулярных событий. Анализ был проведен французскими учеными P. Boyle и соавт. в рамках проекта DIABAMON (The Diabetes Adverse Event Monitor).

Результаты анализа, в который были включены 29 исследований, оказались вполне ожидаемыми. Так, метформин ассоциировался с 10% снижением риска кардиоваскулярных событий, в том числе с сокращением риска сердечной недостаточности на 10% в 7 исследованиях и ИМ на 12% в 9 исследованиях. В противоположность ему терапия розиглитазоном привела к повышению частоты кардиоваскулярных событий на 21%, по данным 25 испытаний, сердечной недостаточности на 27% в 13 исследованиях и ИМ на 17% в 21 работе. Иной профиль кардиоваскулярной безопасности продемонстрировал пиоглитазон. Его прием ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 9%, ИМ на 10% и не влиял на частоту сердечной недостаточности.

## Снижение массы тела не влияет на риск кардиоваскулярных событий у больных СД 2 типа: результаты исследования Look AHEAD

Исследование Look AHEAD (Physicians looking forward to the Action for Health Diabetes) было посвящено изучению долгосрочного влияния интенсивной программы по модификации образа жизни, направленной на снижение массы тела у больных СД 2 типа, на клинически значимые исходы. В этом продолжительном масштабном исследовании наблюдали 5145 пациентов в среднем в течение 9,6 года. Участники основной группы, которым была рекомендована низкокалорийная диета (1200-1800 ккал/сут) и физические упражнения не менее 175 мин в неделю, снизили массу тела в среднем на 8,6% через 1 год по сравнению с 0,7% в контрольной группе. К концу исследования результат составил 6 и 3,5% соответственно, при этом разница между группами все еще была статистически достоверной.

Уменьшение массы тела ассоциировалось с улучшением физической активности, снижением  $HbA_{1c}$  и артериального давления. К сожалению, в данном исследовании не удалось показать, что снижение веса ассоциируется с сокращением частоты кардиоваскулярных событий у тучных пациентов с СД 2 типа. Так, первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный ИМ, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии) достигли 403 пациента в группе активного вмешательства и 418 пациентов в контрольной группе, разница между группами не была статистически значимой. В то же время снижение массы тела привело к значительному улучшению других клинически важных исходов –

# итоги 73-й ежегодной встречи диабетологической ассоциации



к снижению риска развития тяжелой диабетической болезни почек (на 31%) и ретинопатии (на 14%). Разницы по частоте диабетической нейропатии между группами не было выявлено. Немаловажными являются снижение частоты новых случаев депрессии и повышение качества жизни в группе интенсивной модификации образа жизни.

Таким образом, это исследование показало: несмотря на то что снижение веса у пациентов с СД 2 типа позитивно влияет на гликемический контроль, снижает выраженность других факторов сердечно-сосудистого риска и улучшает качество жизни, оно не приводит к снижению риска кардиоваскулярных событий и смертности. Возможными причинами этого авторы исследования считают небольшую разницу между группами по степени снижения массы тела (всего 2,5% к концу исследования) и/или более активную коррекцию других факторов кардиоваскулярного риска в контрольной группе, в которой, например, частота применения антигипертензивных препаратов, статинов и инсулина была достоверно выше.

## Стартовая тройная сахароснижающая терапия при впервые выявленном СД 2 типа: смена парадигмы?

На конференции были представлены результаты исследования, показавшего преимущества начала сахароснижающей терапии впервые выявленного СД 2 типа с тройной комбинации (метформин + пиоглитазон + экзенатид) по сравнению с традиционным поэтапным усилением терапии по мере утраты контроля над СД (метформин → + глибенкламид → + базальный инсулин). Новый подход, который авторы считают патофизиологически обоснованным, обеспечил более значительное и устойчивое снижение HbA<sub>1c</sub> при меньшей частоте гипогликемий и меньшей прибавке веса.

Так, в группе тройной терапии удалось достичь снижения среднего HbA<sub>1c</sub> с 8,6 до 6,1% через 6 мес лечения и удержать достигнутый результат к 24-му месяцу. В группе традиционной терапии через 6 мес был получен такой же результат – снижение до 6,1%, однако к концу 2-го года показатель вырос до 6,6% (p<0,01). В группе стандартного лечения достоверно большему количеству пациентов не удалось достичь или поддерживать целевой уровень HbA<sub>1c</sub> <6,5% (42 vs 17%; p<0,0001). Несмотря на существенное снижение HbA<sub>1c</sub>, в группе тройной терапии в 3 раза ниже была частота гипогликемии (15 vs 46%), а масса тела снизилась в среднем на 1,2 кг против увеличения на 4,1 кг в группе стандартного лечения (p=0,02).

К слову, традиционный поэтапный подход получил от авторов исследования характеристику «лечение до поражения», поскольку в течение всего периода лечения у пациентов отмечается постепенное ухудшение показателей гликемического контроля, тогда как тройная стартовая терапия обеспечила стабильный уровень HbA<sub>1c</sub> в течение 1,5 лет. Предполагается, что в основе этого эффекта лежат защита β-клеток от глюкозотоксичности и более длительное сохранение их функции. Авторы планируют и дальше продолжать это исследование, чтобы узнать, как долго такой подход сможет поддерживать стабильный гликемический контроль.

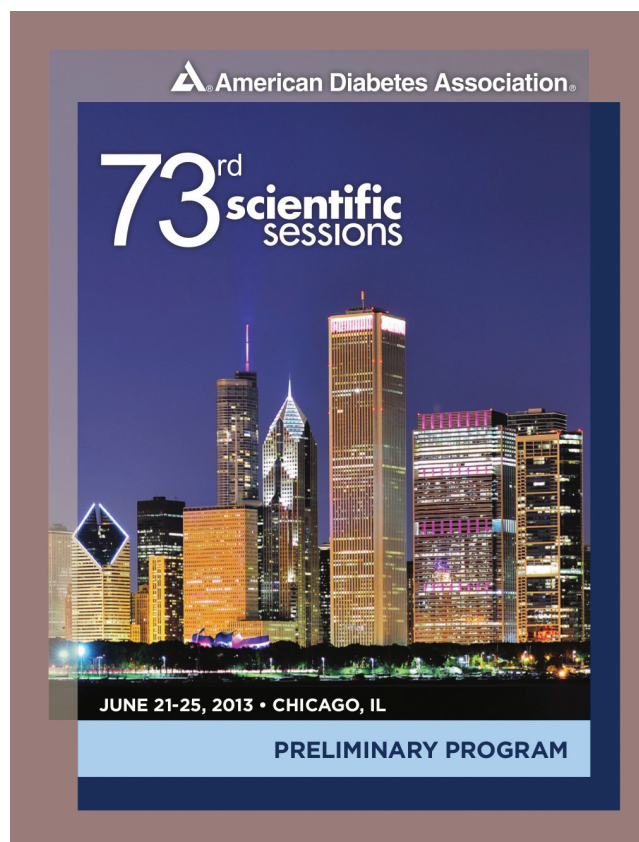
Комментируя результаты этого исследования, профессор R.A. DeFronzo привел такую аналогию: «Мы же не лечим рак грудной железы одним препаратом, ожидая пока он перестанет быть эффективным, чтобы добавить еще один. Возможно, и в отношении СД 2 типа мы нуждаемся в более агрессивном подходе к лечению, чтобы надеяться на хороший исход».

Однако рекомендовать тройную стартовую сахароснижающую терапию всем без исключения пациентам с СД 2 типа эксперты не спешат – для этого необходима более солидная доказательная база. В частности, неоднократно высказывалось мнение, что в данном исследовании были не лучшим образом подобраны препараты сравнения. Так, по мнению ряда экспертов, в данном случае сравнивались «яблоки с апельсинами», а для того, чтобы определить, какая стратегия лучше, следовало взять одинаковые препараты. Кроме того, это клиническое испытание было совсем небольшим – всего 155 участников, поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

## Прибавка массы тела во время беременности влияет на риск метаболических нарушений у детей в будущем

Как показали результаты исследования EPOCH (Exploring Perinatal Outcomes Among Children), у детей, рожденных женщинами с нормальной прибавкой массы тела во время беременности, меньше риск метаболических нарушений в возрасте 10 лет.

В этом ретроспективном исследовании приняли участие 393 пары мать-ребенок, дети были в возрасте от 6 до 13 лет. Женщин разделили на две когорты: 211 с исходным (до беременности) индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м<sup>2</sup> и 181 с ИМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup>. Участники первой группы набрали в среднем 14,1 кг, второй – 12,4 кг. При этом в первой когорте было значительно меньше женщин, которые набрали массу тела больше рекомендованной, – 34,9% по сравнению с 61,3% в группе пациентов с избыточным весом и ожирением.



Обследование детей этих женщин показало, что у матерей с исходной избыточной массой тела или ожирением дети значительно чаще имеют более высокий ИМТ, увеличенную окружность талии, больший объем висцерального и подкожного жира, инсулинорезистентность, сниженный уровень липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень триглицеридов. В то же время исследователи установили, что у женщин с исходно повышенным ИМТ нормальная прибавка веса во время беременности в некоторой степени уменьшает описанные выше негативные эффекты. Так, на каждую единицу повышения исходного ИМТ у матерей с большой прибавкой веса во время беременности наблюдалось повышение ИМТ у детей в среднем на 0,29 кг/м<sup>2</sup>, а у матерей с нормальной прибавкой – 0,24 кг/м<sup>2</sup>. Подобная корреляция также отмечена и для других метаболических параметров, в частности уровня липопротеинов высокой плотности и индекса инсулинорезистентности НОМА.

Таким образом, это исследование акцентирует внимание на необходимости тщательного контроля массы тела и ее прибавки во время беременности у женщин с исходным избыточным весом и ожирением.

## Новые препараты для лечения СД 1 и 2 типа

На конференции были представлены результаты многочисленных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности новых препаратов для лечения СД 1 и 2 типа. Оптимистичные результаты получены при изучении новой фиксированной инъекционной комбинации для лечения СД 2 типа – аналог инсулина ультрадлительного действия деглюдек + агонист глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутид. Так, 26-недельное исследование DUAL-1 с участием

1600 пациентов с СД 2 типа показало, что применение такой комбинации ассоциируется с более выраженным снижением HbA<sub>1c</sub> – на 1,9% по сравнению с 1,4% в группе деглюдека и 1,3% в группе лираглутида. Кроме того, комбинированная терапия характеризовалась меньшим риском гипогликемии и отсутствием прибавки в весе по сравнению с применением только инсулина, а также меньшей частотой тошноты по сравнению с применением только агониста ГПП-1.

Хорошие результаты продемонстрировали и новые агонисты ГПП-1 дулаглутид и албиглутид. Эффективность и безопасность дулаглутида оценивали в рамках программы AWARD. В исследовании AWARD-1 дулаглутид 1 р/нед в дозах 0,75 и 1,5 мг превзошел по эффективности экзенатид, применявшийся в дозе 10 мкг 2 р/день. В AWARD-3 дулаглутид обеспечил лучший гликемический контроль по сравнению с метформином 1000 мг 2 р/сут, а в AWARD-5 в дозе 1,5 мг оказался лучше ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) ситаглиптина.

Албиглутид, который также применяется 1 р/нед, был изучен в рамках программы Harmony, включившей 5 исследований. Он показал высокую эффективность по сравнению с таковой плацебо у больных с СД 2 типа, уже принимающих пиоглитазон ± метформин (Harmony 1), а также в качестве стартовой терапии (Harmony 2). В Harmony 3 албиглутид превзошел ситаглиптин, глимепирид и плацебо при добавлении к метформину, а в Harmony 4 не уступал инсулину гларгин у пациентов, уже получающих метформин ± препараты сульфонилмочевины. Однако в исследовании Harmony 5 албиглутид оказался менее эффективным, чем пиоглитазон, при их добавлении к метформину и глимепириду. Наиболее частыми и ожидаемыми побочными эффектами обоих агонистов ГПП-1 были тошнота и локальные реакции в месте инъекции.

На конференции был представлен новый препарат метформина, который может стать средством выбора для лечения пациентов с нарушением функции почек. Известно, что у этой категории больных применение метформина нежелательно ввиду риска развития лактацидоза в связи с кумуляцией метформина в плазме крови. Инновационная лекарственная форма метформина замедленного высвобождения в значительно меньшей степени всасывается в кишечнике и, соответственно, медленнее кумулируется в крови. Разработчики инновационного метформина считают, что его эффективность обусловлена преимущественно действием в кишечнике, а концентрация в плазме не играет большой роли, поэтому они возлагают большие надежды на свой препарат.

Продолжается активное изучение еще одного класса препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), которые подавляют реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах и тем самым снижают ее уровень в крови. По мнению некоторых экспертов, эти препараты могут стать эффективным методом лечения СД 1 типа ограничивается только препаратами инсулина, однако не всегда с помощью инсулинотерапии удается достичь хорошего гликемического контроля. На конференции были представлены результаты 2-недельного рандомизированного плацебо контролируемого пилотного исследования, в котором с помощью дапаглифлозина в качестве вспомогательной терапии удалось улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 1 типа и снизить потребность в инсулине. Исходный уровень HbA<sub>1c</sub> у участников исследования, получающих инсулинотерапию, составил 8,5%, то есть имел место неудовлетворительный контроль гликемии. Добавление дапаглифлозина позволило снизить уровень глюкозы натощак на 19,6–35,7% (в зависимости от дозы) в сравнении с 8,1% в группе плацебо, а потребность в инсулине снизилась на 11,1–19,3% по сравнению с 1,7% при приеме плацебо. Общая частота нежелательных явлений, а также частота гипогликемии были сопоставимыми, хотя в группе дапаглифлозина чаще встречались нежелательные явления со стороны мочеполовой системы – уже хорошо известный и прогнозируемый побочный эффект этого класса препаратов.

Подготовила **Наталья Мищенко**