



## Новости 74-й ежегодной конференции Американской диабетологической ассоциации

Ежегодная встреча Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) является одним из наиболее популярных диабетологических форумов, собирающим тысячи ученых и клиницистов со всего мира. Например, в 2014 г. ее участниками стали 17,3 тыс. делегатов из более чем 100 стран мира. На этой конференции традиционно представляются результаты наиболее масштабных и значимых клинических исследований в области диабетологии и обсуждаются актуальные проблемы отрасли. Какие же темы привлекли наибольшее внимание участников 74-й ежегодной встречи ADA, проходившей 16-17 июня в г. Сан-Франциско (США)? Ответить на этот вопрос мы попросили главного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Б.Н. Маньковский

### Первое отдельное руководство ADA по СД 1 типа

Первое отдельное руководство ADA по лечению СД 1 типа у пациентов разных возрастных групп было представлено 16 июня на ежегодной конференции ADA и одновременно опубликовано на сайте журнала Diabetes Care.

Рассказывая о новом руководстве, эксперты ADA подчеркивали давно существовавшую потребность в отдельных рекомендациях по СД 1 типа, причем не только у детей, но и у взрослых пациентов. Именно эта категория – взрослые лица с СД 1 типа – обделены вниманием ученых и международных научных организаций: недостаточно исследований, мало публикаций, часто неуместные экстраполяции доказательств, полученных в популяции пациентов с СД 2 типа, на больных СД 1 типа. Ошибочное представление о СД 1 типа как о детском заболевании нередко приводит к диагностическим ошибкам, в результате чего СД 1 типа, манифестировавший во взрослом возрасте, лечится как СД 2 типа. Поэтому эксперты ADA считают необходимым привлечение большего внимания к проблеме СД 1 типа у взрослых пациентов. Новое руководство ADA не предлагает ничего революционно нового в ведении пациентов с СД 1 типа, однако суммирует доказательную базу по этому вопросу, хотя и весьма скудную.

Единственным существенным изменением в новом руководстве ADA является универсальный целевой уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) для детей всех возрастных групп <7,5%. Напомним, что ранее ADA рекомендовала разные целевые показатели в зависимости от возраста ребенка: <8,5% – до 6 лет, <8% – от 6 до 12 лет, <7,5% – для подростков от 13 до 19 лет.

Комментируя это изменение, эксперты ADA объяснили, что предыдущие рекомендации базировались на достаточном количестве старых данных, в частности на результатах исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Имевшиеся на то время препараты и технологии не позволяли достичь более низких показателей  $HbA_{1c}$  без существенного повышения риска тяжелой гипогликемии.

В последние годы ситуация изменилась: аналоги инсулина, инсулиновые помпы и устройства непрерывного мониторинга гликемии позволяют добиться лучшего контроля СД 1 типа с меньшим риском гипогликемии. Кроме того, получены новые данные о негативном влиянии умеренной гипергликемии на детский организм, в частности на развитие и функционирование центральной нервной системы. И наконец, в недавних исследованиях было показано, что риск гипогликемии не повышен ни у детей младшего возраста, ни у лиц с более низким  $HbA_{1c}$ .

Новый целевой уровень  $HbA_{1c}$  не только основан на обновленной доказательной базе, но и соответствует рекомендациям других международных научных организаций – Международного общества по диабету у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), Общества педиатрической эндокринологии (Pediatric Endocrine Society), Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation).

Однако следует уточнить, что рекомендованный универсальный целевой уровень  $HbA_{1c}$  не означает, что необходимо стремиться к его достижению у всех без исключения пациентов детского возраста. В руководстве подчеркивается целесообразность индивидуализации целей терапии у детей с СД 1 типа в зависимости от длительности диабета, возраста, наличия сопутствующей патологии, микро- и макрососудистых осложнений, риска гипогликемии и других особенностей пациента.

У взрослых пациентов с СД 1 типа целевым остается уровень  $HbA_{1c}$  менее 7% с возможностью индивидуального повышения либо снижения в зависимости от клинической ситуации.

### Новые рекомендации ACC/АНА по гиполипидемической терапии в центре внимания диабетологов

Одной из наиболее активно обсуждаемых тем на конференции ADA-2014 стали рекомендации Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA) по гиполипидемической терапии, опубликованные в ноябре 2013 г. Они были представлены, когда ежегодное обновление руководства ADA по лечению диабета 2014 г. уже находилось на завершающем этапе подготовки. Следует ли учесть новые рекомендации ACC/АНА в 2015 г.? Этот вопрос стал предметом активной дискуссии. Многие эксперты высказывали сомнения в том, что эти рекомендации подходят для популяции больных СД.

Напомним, что ACC/АНА в своем консенсусе 2013 г. выделили четыре группы пациентов высокого кардиоваскулярного риска, нуждающихся в назначении статинов:

- с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >190 мг/дл;
- с диабетом в возрасте от 45 до 70 лет;
- с кардиоваскулярной патологией;
- с оценкой кардиоваскулярного риска, определенно-го с помощью нового калькулятора, >7,5%.

У диабетологов эти рекомендации вызвали много вопросов: действительно ли все пациенты с СД в возрасте от 45 до 70 лет нуждаются в назначении статинов? что делать с пациентами младше 40 и старше 70 лет? могут ли рекомендации быть одинаковыми для пациентов с СД 1 и 2 типа? почему не принята во внимание роль холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов в патогенезе диабетической дислипидемии?

В еще большее замешательство эндокринологов привело отсутствие целевых уровней липидов в новых руководствах ACC/АНА. В настоящее время ADA рекомендует снижать уровень холестерина ЛПНП <100 мг/дл и <70 мг/дл при отсутствии и наличии кардиоваскулярных заболеваний соответственно. Как без целевого уровня определять эффективную дозу статинов? Как мотивировать пациентов длительно продолжать лечение?

Кроме того, в рекомендациях четко не определена роль других гиполипидемических средств (эзетимиб, фибраты, ниацин). Закономерным был вопрос о дальнейшей тактике врача в случае недостаточной эффективности или плохой переносимости статинов.

Все изменения авторы руководства ACC/АНА аргументировали желанием давать только основанные на надежных доказательствах рекомендации. Но эксперты ADA считают, что рекомендации должны быть понятными и удобными для любого практикующего врача. Можно прочитать все 70 страниц нового консенсуса, чтобы понять, как назначать и корректировать гиполипидемическую терапию в каждом конкретном случае. Но будут ли это делать все врачи?

Многие вопросы так и остались без ответа, поэтому эксперты ADA продолжают обсуждение целесообразности учета новых рекомендаций ACC/АНА при доработке клинического руководства.

### Целевые уровни артериального давления у больных СД: дискуссия продолжается

Еще одним предметом обсуждения на конференции ADA-2014 были рекомендации 8-го отчета Объединенного национального комитета по целевым уровням артериального давления (Eight Joint National Committee, JNC8). Для лиц с СД определен целевой уровень АД 140/90 мм рт.ст. Однако большинство экспертов в области диабетологии склоняются к тому, что для таких

больных необходимо определить более жесткий целевой уровень диастолического АД – 140/80 мм рт.ст., так как существуют данные о преимуществах более жесткого контроля АД в популяции лиц с диабетом.

### Профилактика СД 2 типа: новые обнадеживающие результаты исследования DPP

Новые данные исследования DPP (Diabetes Prevention Program) указывают на долгосрочную эффективность модификации образа жизни и приема метформина в снижении риска или отсрочке развития СД 2 типа у лиц с избыточной массой тела или ожирением и повышенным риском развития этого заболевания. Важно подчеркнуть, что DPP – это масштабное продолжительное рандомизированное контролируемое исследование, что позволяет считать его результаты высоконадежными.

В исследовании DPP изначально принимали участие 3234 пациента с избыточной массой тела или ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе. У большинства из них имелся в семейном анамнезе диабет. Участники были рандомизированы в одну из трех групп: интенсивной модификации образа жизни, приема метформина в дозе 850 мг 2 раза в день или плацебо. Результаты DPP были представлены в 2002 г. и показали выраженное снижение частоты новых случаев СД 2 типа в группах интенсивной модификации образа жизни и применения метформина по сравнению с группой контроля на 58 и 31% соответственно. Снижение наблюдалось у мужчин и женщин, лиц разных рас и возрастных групп, включая пожилую и старческую возрасты.

Примерно 85% пациентов из исходной когорты приняли участие в продолжении программы DPP Outcomes Study (DPPOS). Все участники из групп плацебо и метформина были включены в программу интенсивной модификации образа жизни. Дополнительную поддержку в этом направлении получили лица из исходной группы модификации образа жизни.

Целью DPPOS было изучение долгосрочных эффектов стартовых вмешательств в отношении риска развития диабета, кардиоваскулярных заболеваний, микрососудистых осложнений и экономических затрат.

В течение 15 лет СД развился примерно у половины участников. Ежегодная заболеваемость диабетом в рамках DPPOS была сопоставимой во всех трех группах, однако разница между ними по кумулятивной частоте СД за весь период была статистически достоверной. Так, частота новых случаев диабета за 15-летний период была на 27% ниже в группе модификации образа жизни и на 18% ниже в группе метформина по сравнению с таковой в группе плацебо. Получены данные о потенцирующем эффекте модификации образа жизни и метформина по сравнению с приемом плацебо у женщин с гестационным диабетом в анамнезе.

Исследование не показало достоверного влияния оцениваемых вмешательств на частоту кардиоваскулярных событий, которая была сопоставима во всех группах. Однако авторы исследования подчеркивают, что возможной причиной этого была очень низкая частота событий во всех группах, что помешало продемонстрировать эффективность вмешательств. Кроме того, при проведении дополнительного анализа исследователи обнаружили более низкую частоту сердечно-сосудистых катастроф в подгруппе лиц, у которых СД не развился, по сравнению с теми, у кого заболевание развилось. Эти данные свидетельствуют в пользу точки зрения, что данному исследованию просто не хватило продолжительности или статистической мощности для обнаружения кардиопротективного эффекта модификации образа жизни и приема

Продолжение на стр. 6.

# Новости 74-й ежегодной конференции Американской диабетологической ассоциации

Продолжение. Начало на стр. 5.

метформина. Кроме того, у лиц, у которых не развился СД, частота микрососудистых осложнений была на 28% ниже.

И хотя не было показано статистически значимого влияния на риск микро- и макрососудистых осложнений диабета, частота ряда вторичных конечных точек (дислипидемии, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, уровня С-реактивного белка, применения гиполлипидемических препаратов) была достоверно ниже в группе модификации образа жизни.

Стоимость мероприятий, направленных на интенсивную модификацию образа жизни, была вполне приемлемой — 10 760 долларов на 1 QALY (одного года жизни с качеством жизни, соответствующим абсолютному здоровью) по сравнению с плацебо. Авторы исследования считают это очень хорошей инвестицией. Они подчеркивают, что говоря об актуальности предупреждения СД 2 типа, следует думать не только о его микро- и макрососудистых осложнениях. Ведь известно, что СД ассоциируется с рядом других заболеваний и патологических состояний: циррозом печени, раком, когнитивной дисфункцией, депрессией, синдромом сонного апноэ, переломами, сексуальной дисфункцией и др. Снижая риск развития СД 2 типа, мы сокращаем риск развития этих заболеваний и связанные с ними затраты.

Исследование DPPPOS стало наиболее масштабным исследованием по изучению эффектов метформина у лиц без диабета и с продолжительностью наблюдения примерно 10 тыс. пациенто-лет. Исследование подтвердило высокий профиль безопасности этого недорогого и широкодоступного лекарственного средства, а также показало умеренное, но очень устойчивое снижение массы тела на фоне его приема.

Тот факт, что у мужчин, принимавших метформин, был достоверно лучше индекс коронарного кальция (маркер риска ишемической болезни сердца) по сравнению с таковым при приеме плацебо, не доказывает, но в то же время и не исключает кардиопротективный эффект метформина. Исследователи настаивают на необходимости дальнейшего активного изучения этого вопроса.

В целом, метформин продемонстрировал высокий профиль безопасности при длительном приеме. Единственным нежелательным явлением, частота которого достоверно повышалась и требовала мониторинга, был дефицит витамина В<sub>12</sub>.

## Уровень ЛПНП — плохой предиктор сердечно-сосудистого риска у лиц с СД 1 типа

Известно, что высокий уровень холестерина ЛПНП является важным фактором сердечно-сосудистого риска в общей популяции и у пациентов с СД 2 типа. Однако, как показали результаты исследования Него и соавт., у пациентов с СД 1 типа ситуация несколько иная.

Для анализа исследователи использовали шведский национальный диабетический регистр, в который вошли 30 778 больных СД 1 типа в возрасте от 18 до 70 лет и средней продолжительностью заболевания 7 лет. Из них 8172 пациентов принимали липидснижающие препараты, а 9324 лиц в возрасте 40 лет и старше и как минимум с одним фактором сердечно-сосудистого риска не получали гиполлипидемическую терапию. В этих когортах больных рассчитывали относительный риск сердечно-сосудистой патологии с поправкой на другие предикторы — длительность диабета, индекс массы тела, АД, антигипертензивную терапию, гликемический контроль, функцию почек, курение и др.

У лиц с СД 1 типа, не получавших гиполлипидемические средства, вероятность сердечно-сосудистых заболеваний повышалась на 8% на каждый 1 ммоль/л увеличения уровня ЛПНП (p=0,002). Однако относительные риски для каждого октиля ЛПНП не показали четкой корреляции, что, по мнению авторов исследования, свидетельствует о низкой прогностической ценности данного маркера. Такие же результаты были получены в подгруппе лиц 40 лет и старше с одним и более фактором сердечно-сосудистого риска.

У пациентов, получавших гиполлипидемические средства, и вовсе не было отмечено достоверного увеличения сердечно-сосудистого риска при повышении уровня ЛПНП.

В то же время соотношение уровня общего холестерина к холестерину ЛПВП оказалось более ценным маркером сердечно-сосудистого риска (за исключением лиц, получающих гиполлипидемические средства). Ему следует отдавать предпочтение при оценке необходимости первичной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с СД 1 типа.

Одним из возможных объяснений того, что уровень ЛПНП при СД 1 типа характеризуется низкой прогностической ценностью, может быть несколько иной патогенез атеросклероза у этих больных, например, преобладание процессов фиброза и кальцификации.

## От инсулиновой помпы к искусственной поджелудочной железе

На конференции были представлены результаты двух похожих исследований, посвященных оценке эффективности бигормональной бионической искусственной поджелудочной железе у подростков (Russell et al.) и взрослых пациентов (Damiano et al.) с СД 1 типа. Искусственной поджелудочной железой назвали систему по типу «закрытой петли» с тремя инсулиновыми и одним глюкогоновым датчиком и устройствами введения этих двух гормонов.

Оба исследования имели перекрестный дизайн, т.е. каждый из пациентов в течение 5 дней применял инсулиновую помпу, а в другие 5 дней — искусственную поджелудочную железу.

У взрослых больных средний уровень глюкозы крови в течение 5 дней использования искусственной поджелудочной железы снизился до 138 мг/дл по сравнению с 159 мг/дл при применении инсулиновой помпы. При этом уменьшилась продолжительность эпизодов гипогликемии (>70 мг/дл) с 7,3 до 4,8%. Подобные результаты были получены и у подростков.

Таким образом, бигормональная бионическая искусственная поджелудочная железа обеспечивает лучший гликемический контроль при меньшей частоте гипогликемических эпизодов по сравнению с инсулиновой помпой.

## Инкретиновая терапия не повышает риск острого панкреатита

В последние пять лет очень активно стали использовать терапию СД 2 типа, основанную на инкретиновом эффекте, т.е. агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Еще недавно были сомнения в отношении безопасности применения этих препаратов с точки зрения повышения риска острого панкреатита. Такие данные были получены в экспериментальных испытаниях. Однако обсервационные и рандомизированные контролируемые исследования показали, что опасения были напрасными. СД 2 типа ассоциируется с 1,5-2-кратным повышением риска острого панкреатита, но назначение инкретиновых препаратов не приводит к еще большему его увеличению. Это подтвердил недавний метаанализ, проведенный Thomsen и соавт. и включивший результаты наблюдения 12 868 пациентов с острым панкреатитом и 128 680 участников контрольной группы.

Инкретиновые препараты хотя бы однократно принимали 89 пациентов из группы острого панкреатита (0,69%) и 684 человека в контрольной группе (0,53%). На момент анализа их прием продолжали 54 (0,42%) и 482 пациента (0,37%) соответственно.

Таким образом, риск острого панкреатита был в 1,17 раза выше в группе тех, кто на момент проведения исследования получал агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4, по сравнению с контрольной группой. Однако с поправкой на другие предикторы острого панкреатита относительный риск (ОР) в этой когорте составил 0,81 по сравнению с таковым в группе контроля, т.е. не был повышен.

## Трансплантация поджелудочной железы — один из наиболее перспективных методов терапии СД 1 типа

На трансплантацию поджелудочной железы возлагаются большие надежды в лечении СД 1 типа, однако доказательная база данного метода пока ограничена. Поэтому результаты исследования Occhipinti и соавт.,

посвященного изучению долгосрочных эффектов трансплантации поджелудочной железы 34 пациентам с СД 1 типа (средняя продолжительность заболевания — 23,6 года), привлекло внимание многих участников конференции ADA-2014.

Это исследование показало, что трансплантация поджелудочной железы обеспечивает высокую выживаемость больных, независимость от экзогенного инсулина и способствует улучшению метаболических показателей. Так, 10-летний период наблюдения за этими пациентами после операции показал 97% выживаемость (1 случай смерти от инсульта через 5 лет после трансплантации), из них у 67% больных сохранялась функция пересаженного органа. У пациентов, которые к концу 10-летнего периода наблюдения не нуждались в заместительной инсулинотерапии, поддерживался средний уровень гликемии 96 мг/дл по сравнению с 230 мг/дл до операции, показатель HbA<sub>1c</sub> снизился с 8,3 до 5,8%, уровень общего холестерина — с 157 до 193 мг/дл, а уровень С-пептида вырос с 0,08 до 2,8 нг/мл (для всех показателей p<0,001).

Авторы исследования считают, что трансплантацию поджелудочной железы можно считать эффективным и безопасным методом для отдельных пациентов с СД 1 типа, в первую очередь для тех, у кого не удается контролировать заболевание с помощью других современных методов лечения (аналоги инсулина, инсулиновые помпы и др.).

## Интенсивное и продолжительное грудное вскармливание снижает риск развития СД 2 типа у женщин с гестационным диабетом

В исследовании SWIFT (Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes after GDM pregnancy) было установлено, что длительная и интенсивная лактация уменьшает вероятность развития СД 2 типа на 40-60% после гестационного диабета.

В исследовании приняли участие 1010 женщин в возрасте 20-45 лет, перенесших гестационный СД и разделенных на две группы — интенсивного грудного вскармливания (<6 унций детской смеси в день) и интенсивного искусственного вскармливания (>17 унций детской смеси в день). Пациенткам сразу после родов, через 6-9 нед, 1 и 2 года проводили одночасовый пероральный тест на толерантность к глюкозе.

В течение 2 лет было зафиксировано 106 случаев СД 2 типа (11%). С поправкой на другие факторы риска (индекс массы тела до беременности, раса и др.) у женщин, которые вскармливали детей исключительно грудью в течение 6-9 нед после родов, было отмечено 61% снижение 2-летней заболеваемости СД (ОР 0,39; 95% 0,22-0,77). У женщин, дети которых находились на смешанном вскармливании в первые 6-9 нед, уменьшение составило 40% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,34-1,08).

Большая продолжительность лактации также ассоциировалась со снижением риска СД 2 типа. Так, у женщин, кормивших грудью в течение 2-6 мес, риск был снижен на 30%, в течение 6-14 мес — на 42%, больше 14 мес — на 58% (для всех p=0,05).

## Применение гидролизованной молочной смеси не предупреждает развитие СД 1 типа

Долго существовала гипотеза, что применение молочных смесей на основе негидролизованного коровьего молока может увеличивать частоту СД 1 типа у детей с повышенным риском его развития, в частности при наличии семейного анамнеза этого заболевания. Однако исследование TRIGR с участием 2159 детей с HLA-генотипом, ассоциированным с повышенным риском СД 1 типа, и наличием этого заболевания у родственников первой линии родства опровергло эту гипотезу. Оно показало одинаковую частоту выявления ассоциированных с СД 1 типа аутоантител в возрасте 7 лет у детей, получавших на первом году жизни гидролизованную или обычную молочную смесь. Позитивный результат на 2 и более вида аутоантител отмечен у 13,4 и 11,4% пациентов соответственно (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,58).

Таким образом, оснований рекомендовать применение дорогостоящих гидролизованных смесей детям с повышенным риском развития СД 1 типа в настоящее время нет.

Подготовила Наталья Мищенко

