

Сахарный диабет – новости и перспективы

Связь между антидиабетическими препаратами и риском рака поджелудочной железы не выяснена

Исследование типа «случай–контроль» с участием пациентов терапевтических отделений в Великобритании показало, что применение метформина не связано со статистически значимым общим снижением риска рака поджелудочной железы (ПЖ), как можно было предположить на основании результатов ряда предыдущих исследований. Исследователи отметили снижение риска рака ПЖ только у женщин, которым назначали метформин в течение длительного периода времени.

Напротив, авторы выявили, что применение таких антидиабетических препаратов, как производные сульфаниламидов и инсулин, было связано с повышенным риском карциногенеза в ПЖ. О таких результатах сообщает доктор Майкл Бодмер (Michael Bodmer), факультет фармакологии Базельского университета (Швейцария), и его коллеги в он-лайн публикации *American Journal of Gastroenterology* от 31 января 2012 г.

Опираясь на данные Британской базы данных терапевтических исследований, ученые отобрали когорту из 2763 пациентов (1276 мужчин и 1487 женщин), которым впервые был поставлен диагноз «рак поджелудочной железы» в период между 1995 и 2009 гг., а также соответствующую по характеристикам группу контроля из 16 578 пациентов. Сахарный диабет (СД) имел место у 307 (11,1%) пациентов основной группы и у 1347 (8,1%) – контрольной.

Для оценки влияния антидиабетических препаратов на риск рака ПЖ исследователи стратифицировали пациентов в соответствии с продолжительностью (кратковременной, средней и длительной) применения препаратов, исходя из количества выписанных им рецептов на метформин, препараты сульфаниламидов и/или инсулин за период исследования. При оценке риска также учитывались такие отягощающие факторы, как курение, высокий индекс массы тела, потребление алкоголя и длительность заболевания СД.

Авторы выявили, что наиболее значимое снижение риска рака ПЖ (скорректированный относительный риск [ОР] 0,43; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,23–0,80) наблюдалось у женщин, которые получали метформин в течение 30 и более месяцев. Для сравнения, у мужчин с СД, которым приписывали метформин в течение 30 и более месяцев, ОР был выше (ОР 1,59; 95% ДИ 0,95–2,66).

Однако в группе в целом не было выявлено статистически значимого снижения риска при более продолжительном приеме препаратов. В группе пациентов, которым метформин был назначен в течение 1–9 месяцев, ОР составил 1,01 (95% ДИ 0,67–1,54), у тех, кто получал его 10–29 месяцев, – 0,92 (95% ДИ 0,62–1,35), принимавших метформин дольше 30 месяцев – 0,87 (95% ДИ 0,59–1,29).

Эти самые свежие результаты отличаются от данных, полученных исследовательской группой Ли (Li), которая сообщила о снижении риска рака ПЖ (ОР 0,38; 95% ДИ 0,22–0,69; $p=0,001$) у принимавших метформин мужчин и женщин, а также данных проведенного в 2009 г. исследования с привлечением 973 пациентов с аденокарциномой ПЖ.

Доктор Бодмер и коллеги в своем отчете сообщают о том, что длительный прием других антидиабетических препаратов может быть связан с повышенным риском рака ПЖ: «Длительный прием препаратов сульфаниламидов (ОР 1,90; 95% ДИ 1,32–2,74) и инсулина (ОР 2,29; 95% ДИ 1,34–3,92) был сопряжен с реальным повышением риска рака ПЖ».

Исследователи с осторожностью выдвигают предположение, что женщины в исследованной группе, по-видимому, были в большей степени, чем мужчины, подвержены риску рака ПЖ, связанному с применением сульфаниламидов, в то время как у мужчин был выявлен повышенный риск, связанный с длительным применением инсулина.

Авторы отмечают, что «Как и в случае с метформином, эти результаты основаны на ограниченном количестве изученных образцов «случай–контроль» и требуют осторожной интерпретации, поскольку до настоящего времени не было зарегистрировано данных, свидетельствующих о влиянии сульфаниламидов и инсулина в зависимости от половой принадлежности».

Различные отягощающие факторы, комбинированное применение препаратов и наблюдательный контроль учитывались в предыдущих исследованиях, направленных на количественное определение предполагаемых эффектов метформина, инсулина и других противодиабетических средств на развитие опухолей ПЖ и других органов. Один анализ обнаружил, что у пациентов с СД, получавших исключительно инсулин, риск развития рака ПЖ был выше в 4,5 раза по сравнению со среднестатистическим риском, оцениваемым по количеству случаев рака ПЖ на 1 тысячу пациентов.

Хотя в разных научных исследованиях авторы определяли различные показатели основных исходов, доктор Бодмер и его коллеги отмечают, что их наиболее свежий опыт не меняет основного наблюдения: сахарный диабет представляется как причиной, так и фактором риска развития рака поджелудочной железы.

Am. J. Gastroenterol. Опубликовано он-лайн 31 января 2012 г.

Комбинированный антидиабетический препарат получил одобрение FDA

Агентство контроля качества продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) в январе одобрило комбинированный пероральный препарат, состоящий из ингибитора дипептидилпептидазы-4 линаглиптина (linagliptin) и метформина гидрохлорида для лечения взрослых больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Таблетки из комбинации линаглиптин/метформин, которые продаются под брендовым названием Jentaduet (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc и Eli Lilly & Co), следует принимать два раза в сутки. Их можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами сульфаниламидов.

Линаглиптин (Tadajenta) получил одобрение FDA в мае 2011 г. как препарат, способствующий улучшению контроля уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД 2-го типа и принимаемый как автономно, так и в сочетании с другими методами лечения.

В 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование был включен 791 взрослый пациент с СД 2-го типа, которые не соблюдали адекватный режим питания и физических упражнений. Результаты показали, что комбинация линаглиптина с метформином привела к снижению уровня гликозилированного гемоглобина до 1,7 процентного пункта.

Вопрос удобства

«Большинству людей с СД 2-го типа следует принимать более одного лекарственного средства для снижения уровня глюкозы в крови, что связано с комплексной природой заболевания. Официальное одобрение препарата Jentaduet – это шаг вперед, поскольку препарат представляет собой комбинацию двух антидиабетических средств в одной таблетке, что делает его удачным выбором для пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии и которым подходит как линаглиптин, так и метформин. Таким образом, следует четко понимать, что новый комбинированный препарат, содержащий линаглиптин и метформин, – это не более чем ответ на запрос «удобства».

Комбинированный препарат линаглиптин/метформин не назначают пациентам с СД 1-го типа, а также лицам с диабетическим кетоацидозом. Его комбинированное применение с инсулином не изучалось. В инструкции к препарату содержится предупреждение для врачей, что прием препарата может вызывать серьезные побочные эффекты у пациентов, в том числе лактоацидоз.

Компания-производитель сообщает, что наиболее частыми побочными эффектами линаглиптина/метформина являются назофарингит и диарея. Кроме того, производители отмечают, что гипогликемия отмечалась более часто у пациентов, получавших комбинированный препарат плюс препарат сульфаниламидов, по сравнению с теми, кто принимал комбинацию плацебо, сульфаниламидов и метформина (22,9% против 14,8% соответственно). Также сообщалось о более частых случаях развития панкреатита у пациентов, рандомизированных на прием линаглиптина (1 на 538 человеко-лет против 0 на 433 человеко-лет для препарата сравнения).

Medscape Medical News® WebMD, LLC.

Применение фенофибратов безопасно при сахарном диабете 2-го типа и умеренном нарушении функции почек

Применение фенофибратов является безопасным для применения у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и умеренным нарушением функции почек, считают исследователи. Свойство фенофибратов повышать уровень креатинина в плазме крови является «одним из основных препятствий для более широкого его использования». Однако умеренное повышение уровня креатинина, которое «можно ожидать у большинства пациентов, принимающих фенофибрат, не обязательно является поводом для беспокойства». Целесообразность терапии фенофибратом «следует рассматривать как вариант» у больных СД с легкой и умеренной почечной недостаточностью в свете его положительного влияния на микрососудистые поражения и сердечно-сосудистые исходы.

«Единственное предостережение связано с тем, что мы не изучали пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, поэтому ничего не можем сказать о безопасности фенофибратов в этой группе», – предупреждают авторы. Доктор Тин (Ting) и его коллеги в своей работе отмечают, что действующие клинические рекомендации по применению фенофибратов при почечной недостаточности в разных странах различны. Так, в некоторых странах рекомендуется применять более низкие дозы у пациентов даже с легкой степенью почечной недостаточности.

В работе, результаты которой опубликованы 30 декабря 2011 г. в он-лайн версии журнала *Diabetes Care*, авторы изучали влияние фенофибратов на сердечно-сосудистые события и события конечной стадии почечного заболевания, определяемой по показателям скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у 9795 участников в исследовании FIELD.

Возраст участников был от 50 до 75 лет, показатель СКФ – 30 мл/мин/1,73 м² и выше, все они были подвержены риску ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты были рандомизированы на прием фиксированной дозы фенофибратов (200 мг в сутки) или плацебо в течение 5 лет. Ни один из пациентов не принимал статинов на момент начала исследования. В то же время, прием статинов и других гиполипидемических препаратов был разрешен в любое время после рандомизации.

Первые результаты, опубликованные в 2006 году, не показали каких-либо существенных преимуществ приема фенофибратов для первичной конечной точки – ИБС, хотя показатели сердечно-сосудистых заболеваний и нефатального инфаркта миокарда значительно снизились. Также было отмечено уменьшение случаев госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома и процедур реваскуляризации коронарных и сонных артерий на фоне приема фенофибратов. Фенофибрат также значительно снижал частоту микрососудистых осложнений СД 2-го типа, в том числе нефропатии.

В новом анализе по СКФ исследователи обнаружили, что по сравнению с плацебо лечение фенофибратом уменьшает общее количество сердечно-сосудистых событий (ОР 0,89), причем польза статистически не различалась между группами с нормальной функцией почек, легкой и умеренной почечной недостаточностью.

«Кроме того, ни в одной из групп не был отмечен более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, конечной стадии почечной недостаточности или широкий спектр побочных эффектов фенофибратов. Показательно, что наибольшее независимо значительное снижение коронарной смертности было зафиксировано в группе с умеренным нарушением функции почек. Опираясь на данные исследования FIELD и ряда других исследований, возможно, пришло время пересмотреть и обновить рекомендации с целью более эффективного выявления пациентов, которым может быть необходим прием фенофибратов, а также тех, кто подвержен большому риску связанных с ним неблагоприятных исходов», – отмечают авторы.

Авторы считают, что изменения в клинической практике являются оправданными, поскольку лицам, которым прием фенофибратов был показан, но прием был отменен или была снижена его доза в связи с нарушением функции почек, можно теперь назначать обычные дозы – такие же, как лицам с нормальной функцией почек.

Однако в интервью *Reuters Health* доктор Брэндан Эверетт (Brendan Everett) из кардиологического отделения больницы Brigham and Women в Бостоне (штат Массачусетс, США), который не был причастен к исследованию FIELD, отметил, что следует принять во внимание тот факт, что данное исследование проводилось еще до того, как стали массово применяться статины: «На мой взгляд (и я подозреваю, что авторы статьи со мной согласятся), первой терапией для пациентов с СД должны быть статины, которые нормализуют уровень липидов. Имеются очень убедительные доказательства того, что они снижают показатели по сердечно-сосудистым конечным точкам – инсульту, инфаркту, сердечно-сосудистой смертности... Доказательная база по фибратам гораздо более противоречива. К тому же, исследование FIELD, при всех его сильных сторонах, проводилось в эпоху, когда применение у таких пациентов статинов еще не было стандартной практикой. Вопрос, который все мы постоянно себе задаем: что еще мы можем сделать для наших пациентов? В этом смысле, я думаю, анализируемая работа очень обнадеживает в том плане, что можно спокойно назначать фибраты пациентам с умеренными нарушениями функции почек, не опасаясь тяжелых побочных эффектов, – и это хорошая новость».

Reuters Health Information, Diabetes Care, 2011 г.
Он-лайн публикация. <http://bit.ly/Aw8lP1>

Эффект от приема эксенатида один раз в неделю схож с эффектом приема метформина ежедневно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Прямое сравнение четырех препаратов в качестве монотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ранее не получавших лечения, показывает, что эксенатид (exenatide), прием 1 раз в неделю, метформин (metformin) и пиоглитазон (pioglitazone) обеспечивают существенное улучшение гликемического контроля, в то время как ситаглиптин (sitagliptin) является менее эффективным.

Кроме того, различные препараты продемонстрировали связь с существенно различными изменениями массы тела. Об этом сообщается в докладе, опубликованном в интернет-версии *Diabetes Care* 30 декабря 2011 г.

Авторы провели 26-недельное двойное слепое исследование для оценки эффективности и безопасности подкожного введения эксенатида 2,0 мг 1 раз в неделю, по сравнению с монотерапией метформином 2000 мг в сутки, пиоглитазоном 45 мг в сутки и ситаглиптином 100 мг в сутки у 820 ранее не получавших лечение пациентов с СД 2-го типа. Участники группы контроля в соответствующей пропорции получали еженедельные инъекции плацебо или плацебо ежедневно перорально.

В отчете сообщается, что исходный средний показатель гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 8,5%, а средняя масса тела – 87,0 кг. Авторы сообщают, что после 26 недель приема препаратов абсолютное изменение уровня HbA_{1c} составило –1,53% для эксенатида 1 раз в неделю, 1,48% для метформина, 1,63% для пиоглитазона и 1,15% для ситаглиптина. По эффективности эксенатид не уступал метформину, хотя был менее эффективен, чем пиоглитазон. Наихудшие результаты были у ситаглиптина. Как отмечают исследователи, применение первых трех препаратов показало достижение целевого уровня концентрации HbA_{1c} <7%. Изменения массы тела в четырех группах лечения составило –2,0 кг в группах эксенатида 1 раз в неделю и метформина ежедневно, +1,5 кг в группе пиоглитазона и –0,8 кг в группе ситаглиптина, указывается в сообщении. Исследователи не зафиксировали каких-либо неожиданных результатов с точки зрения безопасности и переносимости.

Схожие эффекты с точки зрения снижения уровня HbA_{1c} и массы тела, полученные в группах монотерапии эксенатидом 1 раз в неделю и метформином ежедневно, являются аргументом в пользу применения метформина как антигипергликемического препарата первой линии при СД 2-го типа. Исходя из этих данных 26-недельного исследования, прием эксенатида 1 раз в неделю является целесообразным вариантом для начальной терапии.

Reuters Health Information, Diabetes Care, 2012 г.
Он-лайн публикация. <http://bit.ly/Aw8lP1>

Препарат дапаглифлозин отклонен FDA

В январе 2012 г. FDA отказалась одобрить применение нового антидиабетического препарата дапаглифлозин (dapagliflozin) и обратилась к разработчикам Bristol-Myers Squibb и AstraZeneca с просьбой предоставить больше информации о профиле риска и пользы препарата.

Опубликовано официальное письмо-ответ FDA по поводу заявки на новый препарат для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа у взрослых. В письме агентство запрашивает данные о ныне проходящих исследованиях и клинических испытаниях. В ответ компании-разработчики выступили с совместным заявлением о том, что они «будут работать в тесном сотрудничестве с FDA, чтобы определить соответствующие дальнейшие шаги для регистрации дапаглифлозина» и что в настоящее время ведутся переговоры с органами здравоохранения в Европе и других странах «в рамках процедуры регистрации». В заявлении компаний также сказано, что они «по-прежнему верят в потенциал дапаглифлозина и будут работать с ним», поскольку опираются на данные о соотношении пользы и риска, полученные в ходе 19 клинических исследований с привлечением более чем 5000 пациентов, получивших этот препарат.

Отказ FDA не был неожиданностью. В июле 2011 года Экспертный комитет FDA по вопросам эндокринологических и метаболических лекарств (EMDAC) проголосовал 9:6 против одобрения дапаглифлозина, в основном из-за опасений, что препарат может вызывать рак молочной железы и рак мочевого пузыря. Спонсоры утверждают, что большее число случаев рака молочной железы и рака мочевого пузыря у пациентов, принимавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо объясняется наличием уже имевшегося рака. Тем не менее, член EMDAC Дорис Б. Стрэдер (Doris B. Strader) из медицинского колледжа штата Вермонт в Берлингтоне не принимает такого объяснения и заявляет о своей обеспокоенности «пятикратным возрастанием заболеваемости раком и отсутствием объяснений, почему это произошло». Члены Комитета также выразили обеспокоенность по поводу недостаточности представленных спонсорами фармакокинетических данных. Один из членов экспертного комитета отметил, что его «шокировало» полное отсутствие базовой информации о дапаглифлозине и механизме его действия.

Однако у препарата имеются и сторонники среди членов EMDAC. Абрам Томас (Abraham Thomas), заведующий отделением эндокринологии больницы им. Генри Форда в Детройте (штат Мичиган), который председательствовал на заседании комитета, признал, что существуют опасения по поводу побочных эффектов препарата, но отметил, что «нет иного способа узнать ответы, как тщательнее изучить предмет». Доктор Томас добавил, что нереально изучить природу имеющихся опасений, пока препарат не выйдет на рынок.

Еще пятеро членов группы согласны с таким подходом. Эд Дж. Хендрикс (Ed J. Hendricks) из Центра решения проблем веса в Сакраменто (штат Калифорния) сказал, объясняя свое «за» в голосовании за одобрение препарата, что вопросы безопасности могут быть выяснены в постмаркетинговых исследованиях: «Есть некоторые вопросы, которые просто невозможно выяснить в ходе клинических испытаний. Существуют определенные рамки, в пределах которых мы можем действовать, чтобы способствовать медицинскому прогрессу и представить что-то инновационное. Да, мы должны принимать решения, которые несут в себе определенную степень риска».

Дапаглифлозин является первым в своем классе препаратом, который лечит гипергликемию за счет угнетения котранспортера 2 натрия глюкозы в проксимальных почечных канальцах, тем самым предотвращая реабсорбцию глюкозы, которая фильтруется через нефроны. Его действие зависит от количества глюкозы, фильтруемой через клубочки, и не зависит от секреции инсулина.

www.medscape.com

Женщины, работающие в ночную смену, имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа

Женщины, работающие по скользящему графику с ночными сменами, имеют до 60% более высокий риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, чем женщины, которые работают только в дневные и вечерние часы, по данным исследования, опубликованного 6 декабря 2011 г. в сетевом издании *PLoS Medicine*.

Исследование, проведенное группой под руководством Эн Пан (An Pan), научного сотрудника отделения диетологии Гарвардской школы общественного здоровья в Бостоне (штат Массачусетс, США), выявило, что женщины, которые работали по скользящему графику в ночную смену не менее 3 раз в месяц в течение от 1 года до 2 лет, имели на 5% более высокий риск развития СД 2-го типа. Чем дольше женщина работала в режиме такого графика, тем больше возрастал риск: от 20% после 3–9 лет до почти 60% после 20 или более лет.

Доктор Пан и ее коллеги использовали проспективные данные 177 184 женщин, собранные в течение 18–20 лет в Исследовании здоровья медсестер. Возраст женщин составлял от 25 до 67 лет. Применяя времязависимые пропорциональные модели Кокса, с поправкой на факторы риска СД, связанные с образом жизни, исследователи установили, что обобщенный ОР для женщин, у которых отсутствовали ночные смены работы, по сравнению с женщинами, которые работали в ночную смену от 1 до 2, от 3 до 9, от 10 до 19, 20 и более лет, составлял соответственно 1,05 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,00–1,11), 1,20 (95% ДИ 1,14–0,26), 1,40 (95% ДИ 1,30–1,51) и 1,58 (95% ДИ 1,43–1,74), $p=0,001$ для всего тренда. Дальнейшая корректировка с учетом обновления данных по индексу массы тела уменьшила обобщенный ОР до 1,03 (95% ДИ 0,98–1,08), 1,06 (95% CI, 1,01–1,11), 1,10 (95% ДИ 1,02–1,18) и 1,24 (95% ДИ 1,13–1,37) соответственно ($p=0,001$ для тренда). Во вторичном анализе 107 663 участников исследования работа в ночную смену была также связана с набором массы тела, который, возможно, способствовал повышению риска развития СД у медсестер. Однако, говорят исследователи, это не может быть исчерпывающим объяснением полученных результатов.

Предыдущие исследования связывали ночные рабочие смены с ожирением, метаболическим синдромом и дисрегуляцией уровня глюкозы крови. Доктор Пан и коллеги предположили, что связь между работой в ночную смену и СД может быть результатом нарушения суточных ритмов, которые помогают регулировать деятельность желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Нарушения сна, как известно, также вносят свой вклад в развитие инсулинорезистентности, повышают аппетит, способствуют увеличению массы тела. Ранее уже была выявлена связь между работой в ночную смену и негативными изменениями в поведении относительно собственного здоровья, включая курение, неправильное питание и недостаток физической активности.

К ограничениям исследования следует отнести зависимость от данных, сообщенных пациентами; ограниченность популяции, состоявшей из женщин европеоидной расы, работавших медсестрами; а также наблюдательный характер, исключавший какие-либо заключения о причинно-следственной связи.

В еще одной перспективной работе, опубликованной 6 декабря 2011 г. в *PLoS Medicine*, Мика Кивимяки (Mika Kivimaki), профессор социальной эпидемиологии кафедры эпидемиологии и общественного здоровья Университетского колледжа в Лондоне (Великобритания), и его коллеги пишут, что их исследование представляет «наиболее точную на сегодняшний день оценку» связи между работой в ночные смены и СД 2-го типа. Они утверждают, что влияние ночных смен на развитие СД соразмерно с тем влиянием, которое оказывает стресс на работе на ишемическую болезнь сердца, и более значительно, чем влияние стресса на работе на развитие СД.

Редакционные эксперты отмечают, что «[мы] все чаще пребываем в условиях общества, работающего круглосуточно и без выходных; таким образом, вариант искоренения ночных смен нереалистичен». Если выявленная связь найдет подтверждение в дальнейших рандомизированных контролируемых исследованиях и будет убедительно доказано, что работа в ночную смену вызывает СД 2-го типа, необходимо будет предпринимать дополнительные усилия по пропаганде здорового образа жизни, а также принимать меры по контролю массы тела, раннему выявлению и лечению преддиабета и диабета у работников ночных смен, заключают доктор Кивимяки и коллеги.

PLoS Med. Опубликовано 6 декабря 2011 г.

Бариатрическая хирургия не излечивает от сахарного диабета

Димитриос Дж. Пурнарас читает доклад на курсах EASD

(40,6% против 57,5%, $p=0,003$). Показатели ремиссии для двух других процедур существенно не различались при применении новых и старых критериев.

Данные, которые были собраны проспективно в двух центрах бариатрической хирургии в Великобритании и одном центре в Норвегии, также показали, что в среднем пациенты, перенесшие бариатрическую операцию, и далее имели ожирение (предоперационный индекс массы тела [ИМТ] составлял 48 кг/м² против 35 кг/м² после операции). Пероральные сахароснижающие препараты после операции по-прежнему принимали 29,4% пациентов, прошедших желудочное шунтирование, 63% пациентов после «рукавной» резекции желудка и 83% пациентов после бандажирования желудка. Уровень HbA_{1c} был значительно ниже после операции во всех 3 хирургических группах, со средним показателем 6,2% в группе желудочного шунтирования (по сравнению с 8,1% до операции), 6,8% – в группе «рукавной» гастрэктомии (7,5% до операции) и 6,3% – в группе бандажирования желудка (7,7% до операции, $p<0,001$ для каждого сравнения).

К ограничениям исследования следует отнести небольшое число пациентов с СД 2-го типа в группах бандажирования желудка и «рукавной» резекции желудка, а также отсутствие данных о длительности заболевания СД. Авторы отмечают, что эти результаты имеют большое значение для «утверждения реалистичных ожиданий у пациентов, врачей и разработчиков» в отношении возможностей бариатрической хирургии в лечении СД 2-го типа. Они полагают, что в применении бариатрической хирургии акцент следует перенести на помощь в достижении контроля гликемии и не воспринимать ее как инструмент для достижения диабетической ремиссии.

Авторы заключают, что «основная польза от операции – не столько улучшить гликемический контроль как таковой, как уменьшить количество связанных с СД микро- и макрососудистых осложнений. Результаты этого исследования подчеркивают необходимость интенсивного наблюдения пациентов с СД 2-го типа после перенесенной бариатрической операции, с тем чтобы определить варианты дальнейшего медикаментозного лечения, проводить мониторинг развития осложнений СД, а также обеспечить адекватный контроль гликемии».

Br. J. Surg. – 2012. – Vol. 88. – P. 100–103.

Бариатрическая хирургия (желудочное шунтирование, «рукавная» резекция желудка или бандажирование желудка) приводит к полной ремиссии только у около 1/3 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и должна рассматриваться как средство для улучшения контроля гликемии, а не как метод лечения СД. Об этом сообщается в статье, опубликованной в январе 2012 г. в *British Journal of Surgery*. Исследование провела группа ученых под руководством Димитриоса Дж. Пурнараса (Dimitrios J. Pournaras), которого украинские врачи хорошо знают как лектора на III украинских курсах EASD.

Используя недавно обновленный стандарт Американской диабетической ассоциации (ADA), который определяет диабетическую ремиссию как определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) <6%, а уровня глюкозы крови натощак <5,6 ммоль/л в течение как минимум 1 года после бариатрической хирургии без применения гипогликемических препаратов, исследователи обнаружили, что показатели ремиссии были существенно ниже, чем при оценке в соответствии с ранее действовавшими критериями.

Авторы изучали данные 1006 пациентов, у 209 из которых был СД 2-го типа на момент операции на желудке и которые были под наблюдением в среднем в течение 23 месяцев после операции. Полная ремиссия по новому стандарту ADA была достигнута у 40,6% (65 из 160) пациентов после желудочного шунтирования, у 26% (5 из 19) – после «рукавной» гастрэктомии и у 7% (2 из 30) – после бандажирования желудка. Однако авторы объясняют, что «показатели ремиссии после желудочного шунтирования были значительно ниже при применении нового стандарта, по сравнению с ранее использовавшимся

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 способствуют лечению ожирения

Согласно результатам систематического обзора и мета-анализа у пациентов, получавших агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), выявлена более значимая потеря массы тела, а также нормализация артериального давления и уровня холестерина, независимо от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Тина Висбёл (Tina Visbøll) и ее коллеги из Копенгагенского университета в Дании опубликовали свои выводы в он-лайн версии *BMJ* 11 января 2012 г. Авторы отмечают трудности, с которыми сталкиваются люди, стремящиеся снизить и поддерживать на нормальном уровне свою массу тела, и выдвигают предположение, что необходимы новые подходы в лечении ожирения: «Мета-анализ клинических исследований по поводу нефармакологических стратегий снижения массы тела показывает снижение массы на 1–6 кг, которое трудно удерживать. Мета-анализ клинических исследований, в которых применялись препараты сибутрамин (sibutramine) и орлистат (orlistat), показывает среднее снижение массы тела от 3 до 5 кг, однако в некоторых из включенных исследований был зафиксирован отсев участников на уровне до 50%, что, вероятно, связано с побочными эффектами, а это дает основания полагать, что в клинической практике такая терапия может быть менее эффективной».

В мета-анализе с использованием модели случайных эффектов пациенты, принимавшие агонисты GLP-1R, продемонстрировали более значимую потерю массы тела (взвешенное среднее изменение массы тела составило –2,9 кг; 95% доверительный интервал [ДИ] от –3,6 до –2,2), чем пациенты, получавшие плацебо, пероральные противодиабетические препараты или инсулин. При этом наибольшее снижение массы было связано с более высокими дозами агонистов GLP-1R.

Авторы работы использовали базы данных Cochrane, Medline, Embase и Web of Science, выбрав из них исследования, касавшиеся агонистов GLP-1R. Авторы включили 25 рандомизированных контролируемых исследований (совокупно 10 560 участников), в которых пациенты принимали агонисты GLP-1R (лираглутид [liraglutide] или эксенатид [exenatide]) в течение минимум 20 недель. В ходе анализа была выявлена гетерогенность исследований (τ^2 , 2,4, $p<0,01$). Снижение массы наблюдалось у больных как без СД (взвешенная средняя разница составила –3,2 кг; 95% ДИ от –4,3 до –2,1), так и с СД (взвешенная средняя разница –2,8 кг; 95% ДИ от –3,4 до –2,3).

В мета-анализе с применением модели фиксированных эффектов не было получено четких доказательств ошибок выборки или эффектов малого исследования ($p>0,01$ для всех анализов). Анализ подгрупп пациентов, получавших эксенатид 2 раза в сутки (–2,8 кг; 95% ДИ от –2,9 до –2,7 кг), эксенатид 1 раз в неделю (–2,8 кг; 95% ДИ от –5,2 до –0,3 кг) или лираглутид (–2,2 кг; 95% ДИ от –3,5 до –0,9 кг), выявил достоверное снижение массы тела. Дополнительный анализ показал, что агонисты GLP-1R улучшали показатели систолического и диастолического артериального давления (АД), уровень холестерина и контроль гликемии.

По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют в пользу клинического применения агонистов GLP-1R в лечении ожирения: «Данный мета-анализ дает убедительные доказательства того, что агонисты GLP-1R, применяемые у пациентов с ожирением, при наличии СД или без него, приводит к клинически значимому положительному воздействию относительно снижения массы тела. Также при этом может наблюдаться дополнительное положительное влияние на АД и уровень общего холестерина».

Кроме того, авторы отмечают, что, несмотря на результаты данной работы, не следует изменять существующую клиническую практику. «Изменение режима питания и образа жизни остается краеугольным камнем лечения СД 2-го типа, – отмечает доктор Пэдвол (Padwal). – На основании имеющихся данных в настоящее время нельзя рекомендовать использование агонистов GLP-1 по незарегистрированным показаниям для снижения массы тела у людей без сахарного диабета».

BMJ. Опубликовано он-лайн 11 января 2012 г.

Риск рака молочной железы возрастает на ранней стадии сахарного диабета

Каждый студент-медик знает, что корреляция не является причинной связью, однако, как сообщили шведские исследователи на 34-м ежегодном симпозиуме по проблемам рака молочной железы в Сан-Антонио (штат Техас, США) (SABCS), выявлены еще более убедительные доказательства связи между сахарным диабетом (СД) и риском развития рака молочной железы.

Исследование по типу «случай-контроль», опираясь на данные Шведского реестра населения и Национального реестра медицинских предписаний, показало, что СД связан с почти 40% возрастанием риска развития рака молочной железы, сообщил Хакан Олссон (Hakan Olsson), профессор кафедры онкологии и эпидемиологии рака в Университете Лунда (Швеция). «Существует связь между СД и раком молочной железы, даже после поправки на ожирение и повышенный уровень липидов крови; эта связь особенно заметна в течение 4 лет после диагностирования рака», – отметил он. Авторы также обнаружили существенную связь между общим риском развития рака у пациентов с СД, которые использовали длительнодействующий аналог инсулина – инсулин гларгин (Lantus, Sanofi Diabetes).

Применение перорального противодиабетического препарата метформин (metformin), напротив, было связано с тенденцией к снижению риска развития рака у людей с СД, хотя этот результат не был статистически значимым.

Однако результаты относительно инсулина противоречат данным мета-анализа, представленного 7 декабря 2011 г. на Всемирном конгрессе по вопросам диабета Международной диабетической федерации (IDF) в Дубаи (Объединенные Арабские Эмираты). Данный анализ, в который вошли данные наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований, не выявил возрастания риска развития рака в связи с применением инсулина длительного действия, как сообщил представитель компании Sanofi.

С другой стороны, существуют достаточно убедительные доказательства связи между СД и риском рака молочной железы, отмечает доктор Дженифер А. Лигибел (Jennifer A. Ligibel) из отделения онкологии молочной железы Института рака имени Даны Фарбер в Бостоне (штат Массачусетс, США): «Я думаю, эта работа очень важна, поскольку мы пытаемся лучше понять взаимосвязь между ожирением, которое, к сожалению, является все более актуальной проблемой здравоохранения в США и во всем мире, и раком».

Доктор Лигибел отметила, что в настоящее время в США и Канаде проходит набор пациентов в рандомизированное исследование 3-й фазы MA 32, в котором будут сравниваться метформин и плацебо на ранних стадиях рака молочной железы. Исследователи будут изучать, может ли метформин влиять на повышение показателей раннего рака молочной железы и может ли он применяться в сочетании с другими методами лечения для снижения частоты рецидивов.

С целью определить взаимосвязь между раком, СД, ожирением и/или повышенным уровнем липидов в крови, доктор Олссон и его коллеги проанализировали историю 2724 пациентов, больных раком, и данные 20 542 пациентов из группы контроля (соответствующей по параметрам возраста, пола и места жительства) из демографических регистров амбулаторного и больничного учета. Они также извлекли информацию о применении инсулина гларгин и метформина из Шведского реестра фармацевтических предписаний. Всего инсулин гларгин получали 202 пациента основной группы и 1297 пациентов группы контроля, а метформин – 1036 пациентов основной группы и 7039 пациентов группы контроля.

Однофакторный анализ показал, что за промежуток времени от 90 до 1460 дней до постановки диагноза рака молочной железы СД был связан с относительным риском (ОР) развития рака молочной железы, составлявшим 1,18 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,99–1,40). Ни ожирение, ни повышенные показатели уровня липидов крови не выявляли статистически значимой связи с риском рака молочной железы в тот же временной период.

В проведенном многофакторном анализе с учетом ожирения и уровня липидов СД был связан с риском рака молочной железы с ОР 1,37 (95% ДИ 1,10–1,71). Однако в отдельном анализе, где рассматривались пациенты с раком молочной железы, который был диагностирован через 5–10 лет после постановки диагноза у них СД, исследуемая связь не подтверждалась (ОР 1,11; 95% ДИ 0,88–1,40).

Хотя примененный метод наблюдения не позволял исследователям оценить конкретные виды рака, они проанализировали общий риск рака среди пациентов, принимавших инсулин гларгин и метформин, и выяснили, что прием инсулина гларгина был связан с ОР 2,88 (95% ДИ 1,15–6,64), в то время как прием метформина ассоциировался со статистически недостоверной тенденцией к меньшему риску (ОР 0,92; 95% ДИ 0,82–1,09).

Однако эти результаты были поставлены под сомнение Робертом Каддихамом (Robert Cuddihy) из отделения диабета компании Sanofi, центральный офис которой расположен в Бриджуотере (штат Нью-Джерси, США). Он указал на исследование 2009 года (*Diabetologia* – 2009, – Vol. 52, – P. 1745–1754), в котором изучались данные реестра по 114 841 жителю Швеции, получавшему инсулин. Результаты показали, что в 2006 и 2007 годах применение инсулина гларгин было связано с относительным риском рака молочной железы, составлявшим 1,99 (95% ДИ 1,31–3,03). Однако проведя дополнительные наблюдения, исследователи не выявили повышенного риска развития рака молочной железы среди пользователей инсулином гларгин в 2008 году.

«Нам нужны данные за более длительный период, прежде чем мы сможем с достаточной степенью уверенности сказать, что повышение заболеваемости раком молочной железы, которое мы наблюдали в Швеции в 2006 и 2007 годах, было вызвано случайными колебаниями заболеваемости, и есть ли тут какая-либо связь с применением инсулина гларгин», – написали авторы в отчете о втором исследовании (*Acta Oncol.* – 2011, – Vol. 50, – P. 685–693).

34-й ежегодный симпозиум по проблемам рака молочной железы в Сан-Антонио (штат Техас, США).

Краткий обзор P1-08-06 (SABCS).

Представлен 8 декабря 2011 г.