

Фізичне навантаження може викликати регрес підвищеного серцево-судинного ризику у пацієнтів з предіабетом

Нові дані вказують, що регулярні аеробні фізичні вправи можуть відновити порушену реактивність судин, яка спостерігається у пацієнтів з предіабетом, до стану, притаманного пацієнтам без цукрового діабету.

Sabyasachi Sen, MD, MRCP, FACP, професор медицини Tufts University School of Medicine в Массачусетсі (США), і колеги провели перехресне дослідження судинної реактивності у пацієнтів з предіабетом і впливу на цю реактивність аеробних вправ. Вони включили пацієнтів, які не займалися фізичними вправами (середній вік – 52 роки, середній індекс маси тіла – 30,3), в дві групи по 10 осіб і призначили їм після 4-тижневого періоду вимивання по 150 хвилин фізичних вправ на тиждень протягом 6 тижнів. В кінці дослідження пацієнти продемонстрували виражене покращення потік-опосередкованого розширення плечової артерії з 5,7% до початку виконання фізичних вправ до 11,2% після проведення тренувань.

«Дослідження з використанням фізичних вправ були проведені у пацієнтів з цукровим діабетом, виявлені зміни сягали 8%, – зазначив S. Sen під час прес-конференції. – Ці зміни практично демонструють відновлення судинної реактивності до нормального стану. Предіабет, можливо, являє собою період (проміжок часу), протягом якого за допомогою фізичних вправ можна покращити судинну реактивність».

Результати показали, що у пацієнтів не спостерігалося значної втрати маси тіла, зменшення маси жиру або зниження артеріального тиску. Однак було відмічено суттєве зменшення рівнів лептину, інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, тумор-некротичного фактора альфа (TNF- α), тригліцеридів, ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і аполіпопротеїну-В. Чутливість до інсуліну та концентрація аполіпопротеїну-А1 також покращилися, хоча рівні глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і ЛПВГ не змінилися.

«Ці пацієнти з предіабетом мають зменшену реактивність судин, таку саму, як і пацієнти з діабетом, – зазначив S. Sen. – Аеробні фізичні вправи покращили потік-опосередковане розширення судин; зменшили рівень маркерів запалення, незважаючи на те, що не викликали вираженої втрати маси тіла; покращили реактивність судин. Немедикаментозні заходи можуть зменшити серцево-судинний ризик, який вже загрожує пацієнтам з предіабетом».

Sen S. Abstract #305.
Presented at: the American Association of Clinical Endocrinologists 21st Annual Scientific and Clinical Congress; May 23–27, 2012; Philadelphia.

Прогнозування і профілактика цукрового діабету 1-го типу

27 травня 2012 (Філадельфія, Пенсильванія). Ліки, метою яких є перешкоджання деструкції β -клітин, схоже, будуть наступною сходинкою у пошуку шляху – як зупинити прогресування аутоімунного цукрового діабету (ЦД) 1-го типу, згідно з даними дослідження, представленого піонером у цій галузі на 21-му науковому і клінічному конгресі Американської асоціації клінічних ендокринологів.

«Більшість досліджень, які ми проводимо, стосуються ЦД 1-го типу, який нещодавно розвинувся, коли ще існує значна кількість β -клітин – як мінімум 20%... Якщо вдасться зберегти їх, буде значно легше контролювати стан пацієнтів», – сказав George Eisenbarth, MD, PhD, генеральний директор Barbara Davis з Center for Childhood Diabetes і професор Університету Колорадо.

«На сьогоднішній день за допомогою визначення аутоантитіл можна спрогнозувати індивідуальний ризик розвитку аутоімунного ЦД 1-го типу, і навіть вік, в якому почнеться захворювання, – інформація, яка може одного дня допомогти використати таку превентивну терапію», – зазначив Dr. Eisenbarth.

«Таке дослідження у довільно вибраних донорів трупної тканини підтвердило, що півмільйона людей в США можуть перебувати на ранній стадії розвитку ЦД 1-го типу», – пише Dr. Eisenbarth в останній своїй статті (*Endocr Pract.* опубліковано онлайн 1 травня 2012), підкреслюючи крайню необхідність винайдення профілактичних ліків.

Оскільки розвиток ЦД 1-го типу – повільний процес, для чого потрібні генетична схильність і дія провокуючого фактора, після чого настає поступова втрата β -клітин, то профілактика може бути цілком реалістичною метою.

«У людей з генетичною схильністю може розвинутиися ЦД на будь-якій стадії життя, – пояснює він. – Якщо у когось є близьнок з ЦД 1-го типу – слід знати, що на якомусь етапі життя можуть з'явитися антитіла і пізніше розвинеться виражений ЦД. Другий пік розвитку патології спостерігається у людей в віці 70–80 років».

На теперішній час відомо 4 види аутоантитіл, які безпосередньо пов'язані з розвитком ЦД 1-го типу: до острівцевого транспортеру цинку (ZnT8), до інсулінома-асоційованого антигена, до декарбоксилази глутамінової кислоти та до інсуліну.

На ринку існують тестові системи для визначення всіх 4 видів аутоантитіл, що надає можливість провести скринінг серед людей із сімейним анамнезом цієї патології.

Наявність одного антитіла означає ризик розвитку ЦД 1-го типу приблизно в 5% випадків порівняно з 0,3% у загальній популяції. Однак у людей з 2 і більше аутоантитілами ризик значно вищий – до 90% до досягнення дитини 10-річного віку.

«Тепер ми можемо не лише спрогнозувати ризик, але і визначити вік, в якому може виникнути ЦД 1-го типу, – сказав Dr. Eisenbarth, пояснюючи, що існують два фактори, які допомагають передбачити час початку захворювання. – Якщо ви скомбінуйте ці два параметри, ви можете з'ясувати в третині випадків вік появи ЦД 1-го типу».

Перший фактор – це вік, в якому виявили аутоантитіла: «Це логічно, якщо ми вважаємо, що аутоімунний процес розпочався, коли з'явилися перші аутоантитіла. В цілому, чим у більш старшому віці з'являються перші антитіла, тим пізніше виникне ЦД 1-го типу».

Другим прогностичним фактором є рівень аутоантитіл до інсуліну під час першого виявлення: «Це типово лише для аутоантитіл до інсуліну. Рівень інших аутоантитіл зовсім не корелює з тим, як швидко розвинеться патологія».

На даний час було показано, що пероральний інсулін (для індукування толерантності) і імносупресивні або імуномодельючі препарати мають здатність зберігати β -клітини і відстрочити початок появи ЦД від 6 місяців до 1 року. Однак робота команди Dr. Eisenbarth's спрямована на більш специфічну терапію, метою якої є тримоллекулярний комплекс: взаємодія пептидів, рецептори Т-клітин і молекули комплексу гістосумісності.

«Я б'юся об заклад... Ми будемо здатні – різними шляхами – поціліти цей тримоллекулярний комплекс і ми сподіваємося, що розробимо дуже специфічну і безпечну терапію, – сказав він. – Це ненормально – мати захворювання, розвиток якого ми можемо так добре передбачити, знати про аутоімунітет і не мати імунологічного лікування в нашому арсеналі».

Можливість провести визначення аутоантитіл при ЦД 1-го типу важлива для практикуючих лікарів, за твердженням ендокринологів Shivani Narasimhan, MD і Parul Kakaria, MD з Pinnacle Health System, Гаррисберг, Пенсильванія, які брали участь у засіданні.

Лабораторія Dr. Eisenbarth «буде проводити скринінг членів родин у віці від 2 до 45 років на аутоантитіла», – зазначила Dr. Narasimhan. Вона говорить, що її дорослі пацієнти з ЦД 1-го типу «дуже стурбовані» ризиком розвитку захворювання у членів своїх сімей: «Якщо вони планують мати дітей або вже їх мають – вони хочуть мати інформацію. Проте якщо ми зрозуміли необхідність таких заходів, це не означає, що ми маємо засоби для профілактики ЦД».

І все ж скринінг має іншу користь. «За бажанням пацієнти потенційно можуть бути включені в клінічне дослідження, з проведенням серійних досліджень крові і спостереженням педіатра-ендокринолога», – зазначив Dr. Kakaria.

Останні дослідження підтверджують, що кальцій краще отримувати з їжею, ніж з препаратів

30 травня 2012 (Гейдельберг, Німеччина). Автори дослідження підтверджують, що препарати з кальцієм можуть збільшити ризик виникнення інфаркту міокарда (ІМ), тому людям, які потребують більше кальцію, потрібно рекомендувати насамперед збільшити кількість цього мінералу в раціоні. Dr Kuanrong Li (German Cancer Research Center, Гейдельберг, Німеччина) і колеги зазначають, що препарати з кальцієм «потрібно застосовувати з обережністю».

Головний автор, нутриціолог Dr Sabine Rohrmann (Університет Цюріха, Швейцарія) повідомила: «Я б не сказала, що препарати з кальцієм шкідливі, але і не сказала б, що вони – безпечні». І хоча S. Rohrmann не впевнена, чи слід застерігати щодо використання таких препаратів, «оскільки ще потрібно над цим працювати», лікарі повинні намагатися заохочувати пацієнтів поповнювати дефіцит кальцію з їжею.

«Моя порада лікарям – ретельно переглядати дієту пацієнтів і намагатися коригувати її (рекомендувати відповідні продукти). Лише якщо вживання кальцію недостатнє – тільки в такому випадку лікар повинен рекомендувати препарати, що містять дози кальцію не більше 500 мг. Навіть краще було б рекомендувати нижчу дозу в 2 прийоми на добу».

Великі одноразові дози можуть спровокувати «пікове відхилення», що призводить до атерогенезу

Dr Kuanrong Li та автори супроводжувачої редакторської статті Dr. Ian R Reid і Dr. Mark J Bolland (Університет Окленда, Нова Зеландія), які раніше опублікували дослідження на цю тему, кажуть, що, на їхню думку, «пікові відхилення» концентрації кальцію, які виникають в крові після прийому великих одноразових доз кальцію, можуть бути причиною збільшеного ризику виникнення ІМ, ймовірно, стимулюючи або пришвидшуючи атерогенез. Водночас кальцій, який надходить з їжею невеликими порціями протягом доби, як правило, разом з жирами і білками, абсорбується повільно, викликає невеликі зміни концентрації кальцію в сироватці.

«Препарати з кальцієм широко використовувалися лікарями і громадськістю на тій підставі, що вони натуральні, тому вважалися безпечним засобом для профілактики остеопоротичних переломів, – зазначають Reid і Bolland. – Тепер стає зрозуміло, що вживання мікронутрієнтів в один або два прийоми – це не природно, це не дає такого самого метаболічного ефекту, як кальцій з їжі. Ми повинні повернутися до бачення кальцію як важливого компоненту збалансованої дієти, а не дешевої панацеї для вирішення загальної проблеми постменопаузальної втрати кісткової маси».

«Збільшення кількості доказів» впливу препаратів з кальцієм на серцево-судинну систему

Li і колеги проаналізували епідеміологічні дані однієї з двох когорт (Гейдельберг, Німеччина), які були включені в дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study). До нього увійшли 23 980 учасників віком від 35 до 64 років без вираженої серцево-судинної патології на момент включення. Для оцінки споживання 148 видів продуктів протягом 12 місяців до моменту включення використовувалася анкета частоти вживання різних харчових продуктів для самостійного заповнення. І на першому інтерв'ю, і під час наступних візитів учасників опитували на предмет регулярного застосування вітамінних/мінеральних препаратів в останні чотири тижні.

За час проведення дослідження, яке в середньому тривало 11 років, було задокументовано 354 випадки ІМ, 260 інсультів і 267 смертей, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями. Зв'язку між використанням препаратів з кальцієм і виникненням інсульту або смерті внаслідок серцево-судинного захворювання виявлено не було. Проте ті, хто використовував препарати, що містять кальцій, мали значно підвищений ризик виникнення ІМ порівняно з тими, хто їх не використовував (HR 1,86; 95% CI 1,17–2,96). Цей ефект був більш виражений серед тих, хто приймав препарати, що містили лише кальцій, порівняно з тими, хто вживав комбіновані препарати з кальцієм (HR 2,39; 95% CI 1,12–5,12).

Хоча Rohrmann визнає, що кількість подій мала – лише 20 ІМ з 851 тих, хто використовував будь-які препарати, і лише 7 ІМ серед тих 256 осіб, які приймали препарати лише з кальцієм, порівняно з 256 ІМ серед 15 959 тих, хто взагалі не використовував препарати з кальцієм. Вона каже, що ці дані обґрунтовані, «оскільки статистично достовірні».

Нові результати додають значення іншим обсерваційним дослідженням і мета-аналізам за минулі декілька років, які натякнули на зв'язок між препаратами кальцію і збільшеним ризиком ІМ.

Reid і Bolland погоджуються в своїй редакційній статті, що це ще одна з частинок пазлу: «Таким чином, докази щодо реального впливу препаратів з кальцієм на серцево-судинну систему постійно змінюються, піднімаючи питання щодо того, чи настільки він великий, щоб відмовитися від корисного ефекту препаратів кальцію при переломах».

Li і колеги також виявили, що загальна кількість споживання кальцію з їжею виявляла певною мірою захисний вплив проти ІМ, хоча вони не спостерігали лінійної залежності, як повідомлялося раніше. При порівнянні тих, хто знаходився в найнижчому квартилі зі вживання кальцію на добу з їжею, з особами з третього квартилю було виявлено 30% зменшення ризику виникнення ІМ (HR 0,69 і 0,68), що було значимо. Проте, хоча особи з найвищого квартилю також мали нижчий ризик розвитку ІМ порівняно з найнижчим квартилем, ця різниця не була значимою, зазначила Rohrmann: «Я не експерт з остеопорозу. Проте відомо, що люди молодше 50 років потребують приблизно 1000 мг кальцію на добу, а старше 50 років – близько 1200 мг. З літератури відомо, що збільшення кількості не додає користі. Також існує багато інших ефективних засобів для профілактики остеопорозу, крім кальцію, такі як фізичні вправи і вітамін D. Це не означає, що кальцій не важливий, проте я б наполегливо рекомендувала людям використовувати харчові джерела як альтернативу препаратам. Для тих, хто не переносить молочні продукти, джерелами кальцію можуть стати брокколи, білокачанна капуста, кучерява капуста кале, а також існують мінеральні води і апельсиновий сік, збагачені кальцієм у нижчих дозах порівняно з препаратами».

Стаття Li і колеги та супроводжувача редакторська стаття викликали широке обговорення в пресі по всьому світу.

Багато новин вийшли із заголовками про те, що препарати з кальцієм подвоюють ризик розвитку ІМ. Однак в більшості з цих повідомлень в тексті було пояснення, що застосування таких препаратів має розглядатися з обережністю, проте не настільки, щоб від них відмовитися взагалі. Інші назви новин були більш стриманими, включаючи газету *New York Times*, яка використала назву: «Прийом кальцію може збільшити ризик виникнення серцевих захворювань».

Деякі повідомлення дотримувалися іншої точки зору, зокрема повідомлення з веб-сайту британської *Daily Telegraph* під назвою «Не потрібно панікувати через нове дослідження впливу кальцію на ризик виникнення інфаркту міокарда», що було прив'язане до відеоінтерв'ю Natasha Stewart, старшої медичної сестри кардіологічного відділення *British Heart Foundation*. Вона порадила тим, кому призначено лікарем препарати з кальцієм, продовжувати їх приймати, проте звертатися за консультацією при виникненні будь-яких питань: «Не переживайте за приводу того, про що повідомляють ці результати; нам потрібно більше досліджень». Однак у статті, присвяченій тому самому дослідженню, яка також вийшла он-лайн на тому ж веб-сайті, зазначено: «Таблетки з кальцієм подвоюють ризик виникнення інфаркту міокарда». Інші повідомлення намагалися відобразити два боки медалі, виділяючи важливі повідомлення для читачів.

«В цілому, – сказала Rohrmann, – висвітлення в пресі було нормальним. Ми очікували, що лікарі, які займаються пацієнтами з остеопорозом, будуть сумніватися в наших результатах. Як нутриціолог я буду завжди рекомендувати людям намагатися отримувати всі нутрієнти з їжею. Я вважаю, що дуже багато сподівань покладається на препарати, щоб компенсувати незбалансовану дієту. Однак для пацієнтів важливо, щоб ситуацію роз'яснив їх лікар».

Ретельний глікемічний контроль не дає повної профілактики нефропатії

В мета-аналізі було визначено, що ретельний контроль рівня глюкози крові при цукровому діабеті 2-го типу може допомогти контролювати деякі маркери захворювань нирок, проте насправді цього недостатньо для профілактики захворювань нирок.

Steven G. Coca, DO, MS, Йель, Конектикут (США) і колеги виявили, що ретельний контроль у клінічних дослідженнях глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з цільовими рівнями від 7,1% до 6% і нижче значно зменшує рівень мікро- та макроальбумінурії порівняно з традиційним контролем глюкози. Однак інтенсивна стратегія не мала впливу на підвищення в два рази рівня креатиніну сироватки крові, ризик розвитку кінцевої стадії захворювання нирок або рівень смертності від ниркових захворювань, про що було повідомлено в травневому випуску журналу *Archives of Internal Medicine*.

Враховуючи ризики вираженої гіпоглікемії, мінімальну користь для серцево-судинної системи і потенційний ризик виникнення смерті, які спостерігаються при дуже ретельному контролі глюкози, отримані дані щодо стану нирок не мають великого значення, аргументують дослідники. Оскільки при традиційному лікуванні частота виникнення кінцевої стадії ниркової недостатності невисока, «починати інтенсивний глікемічний контроль при вже розвиненому захворюванні нирок з метою профілактики ниркової недостатності не є вагомим причиною».

Однак таке твердження викликало критику в супровідній статті редактора David M. Nathan, MD, Центральна лікарня Бостона, Массачусетс (США), який стверджує, що це – ігнорування користі інтенсивного втручання на ранній стадії перебігу цукрового діабету (ЦД). Він вказує на результати більше як 20-річного спостереження в дослідженні UKPDS щодо ЦД 2-го типу і DCCT – щодо ЦД 1-го типу, які демонструють зменшення кількості більшості клінічних наслідків, включаючи серцево-судинні події. Це доказ того, що «рання інтенсивна терапія в комбінації з ретельним контролем інших відомих факторів ризику необхідна для довготривалої перспективи пацієнтів із цукровим діабетом».

В мета-аналіз було включено, в основному, дослідження з терміном спостереження «дуже коротким, щоб можна було розглядати вплив інтенсивної терапії на кінцеву стадію розвитку захворювання нирок», – пояснює David M. Nathan. І робить висновок: «Ми маємо бути обережні, щоб не залишити цільовий рівень HbA_{1c} менше 7% для більшості пацієнтів».

Керівництво рекомендує цільовий рівень HbA_{1c} менше 7%, проте також передбачає індивідуальний лікувальний діапазон від менше 8% до менше 6,5% з урахуванням таких факторів, як вік, супутні захворювання, ускладнення і ризик гіпоглікемії.

Існують дані невеликого дослідження на підтримку цільового рівня менше 7%, аргументує другий редактор.

В дослідженні UKPDS вивчали вплив лікування метформіном (похідне сульфонілсечовини) або інсуліном, призначеними відразу після встановлення діагнозу, але без конкретно встановленого цільового глікемічного рівня, пишуть Karen L. Margolis, MD, MPH і Patrick J. O'Connor, MD, MPH з HealthPartners Research Foundation, Мінеаполіс, Мінесота. «Зрозуміло, що використання цих препаратів приносить користь і що вони часто можуть знизити рівень HbA_{1c} нижче 7%, проте в дослідженні UKPDS не було показано переваги тривалої багатокomпонентної терапії з метою підтримання рівня HbA_{1c} менше 7%».

Першими дослідженнями, в яких було досягнуто і підтримувався рівень HbA_{1c} менше 7%, були ACCORD і ADVANCE. В обох дослідженнях було показано деяке зменшення ранніх проявів мікрovasкулярних ускладнень при застосуванні інтенсивного лікування, яке вимагало ретельного контролю глюкози, проте воно не зменшило вже виражених мікрovasкулярних ускладнень і не вплинуло на серцево-судинну захворюваність чи смертність.

Ці дослідження були включені разом з двома когортами дослідження UKPDS і трьома іншими рандомізованими дослідженнями в мета-аналіз (загальна кількість дорослих пацієнтів – 28 065 осіб, термін спостереження – від 2 до 15 років).

Порівняно з традиційним контролем глюкози інтенсивний контроль асоціювався з:

- 14% зменшенням ризику виникнення мікроальбумінурії (RR 0,86; 95% CI 0,76–0,96);
- 24% зменшенням ризику виникнення макроальбумінурії (RR 0,74; 95% CI 0,65–0,85);
- відсутністю різниці у ризику збільшення концентрації креатиніну сироватки в два рази (RR 1,06; 95% CI 0,92–1,22);
- відсутністю достовірного впливу на розвиток кінцевої стадії ниркової недостатності (RR 0,69; 95% CI 0,46–1,05);
- відсутністю впливу на ризик виникнення смерті від ниркової недостатності (RR 0,99; 95% CI 0,55–1,79).

Чим більша різниця в рівні HbA_{1c} між інтенсивним і традиційним лікуванням в будь-якому дослідженні, тим більш виражене було зниження мікроальбумінурії та макроальбумінурії ($P=0,01$ і $P=0,008$ відповідно).

Проте існуюче середнє значення HbA_{1c} в групі інтенсивного лікування не корелювало з величиною відносного ризику будь-якої кінцевої точки.

Середня тривалість цукрового діабету до включення в дослідження становила від 6,5 до 12 років, проте вона виявилася фактором ризику лише для збільшення рівня креатиніну сироватки в 2 рази.

Дослідники попереджають про низьку кумулятивну частоту виникнення клінічно значимих кінцевих точок у дослідженнях (4% збільшення рівня креатиніну сироватки в 2 рази, 1,5% – кінцевої стадії ниркової недостатності, 0,5% – смертність від ниркової недостатності), що, можливо, лишило мета-аналіз достатньої потужності для визначення відмінностей.

«Так чи інакше, при такому низькому вихідному рівні кінцевої стадії ниркової недостатності в групі стандартної терапії та повній відсутності переваг для серцево-судинної та загальної смертності, здається недоцільним піддавати пацієнтів такій терапії для того, щоб досягти зменшення абсолютного ризику виникнення кінцевої стадії ниркової недостатності, яка буде менше 1% при кращому варіанті розвитку подій», – робить висновок група під керівництвом Steven G. Coca.

Coca S.G. et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 761–769