

## Акарбоза в профилактике сахарного диабета типа 2

М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина

ГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

**С**ахарный диабет в целом и особенно сахарный диабет типа 2 (СД 2), ранее называемый инсулинонезависимым, принимая эпидемические масштабы распространенности в мире, является одновременно одним из самых высокочастотных хронических заболеваний для национальных систем здравоохранения. СД типа 2 характеризуется развитием тяжелых, инвалидизирующих осложнений, приводящих к ранней смертности от сердечно-сосудистой патологии, почечной недостаточности, инфекционных осложнений. Поэтому среди приоритетов национальных программ здравоохранения особое значение приобретает проблема профилактики развития СД типа 2.

Основными механизмами, приводящими к нарушению метаболизма глюкозы при СД типа 2, являются развитие инсулинорезистентности, нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и, как следствие, феномен глюкозотоксичности. Сахарному диабету предшествует стадия нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), которая характеризуется постпрандиальной гипергликемией через 2 ч после еды (от 7,8 до 11,0 ммоль/л) при нормальном или повышенном (не более 7,0 ммоль/л) уровне глюкозы плазмы натощак. НТГ – это обратимая стадия нарушенного обмена углеводов. НТГ может сохраняться долгие годы, не приводя к развитию СД типа 2, но в 40% случаев при наличии генетической предрасположенности и провоцирующих факторов риска (ожирении, гиподинамии, переедании) эта стадия переходит в явный СД типа 2. В настоящее время проводится несколько клинических исследований, имеющих целью предупреждение развития СД типа 2 с помощью изменения образа жизни и/или фармакологической коррекции инсулинорезистентности, нарушенной секреции инсулина, или устранения постпрандиальной глюкозотоксичности.

В 2001 г. завершилось одно из наиболее крупных клинических исследований – STOP-NIDDM, ставившее целью снизить риск развития СД типа 2 у лиц с НТГ при использовании АКАРБОЗЫ. Акарбоза относится к ингибиторам  $\beta$ -глюкозидазы – фермента, участвующего в расщеплении сложных углеводов в тонком кишечнике. При лечении акарбозой нерасщепленные углеводы не всасываются в тонком кишечнике и выводятся из организма прак-

тически в неизменном виде. Таким образом, акарбоза способствует снижению постпрандиальной гипергликемии, устраняет посталиментарную глюкозотоксичность, снижая негативное влияние этого фактора на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Предполагали, что длительное применение акарбозы у лиц с НТГ может оказать профилактическое действие в отношении развития СД типа 2. Исследование STOP-NIDDM стартовало в декабре 1995 г., последний пациент был включен в исследование в июле 1998 г. Исследование было завершено в августе 2001 г. после среднего периода наблюдения 3,3 года [2, 3, 4].

Исследование было проведено благодаря исследовательскому гранту фирмы Bayer AG, но было независимым в определении дизайна исследования, анализе и интерпретации данных.

STOP-NIDDM являлось международным, двойным слепым плацебоконтролируемым, рандомизированным исследованием (проводилось в Канаде, Германии, Австрии, Норвегии, Дании, Швеции, Финляндии, Израиле и Испании).

**Основная цель исследования:** изучить эффект акарбозы (Глюкобай) на профилактику развития СД типа 2 у лиц с НТГ. Вторичные цели: оценить влияние акарбозы на показатели антропометрии (вес, индекс массы тела), толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, уровень инсулинемии, липидный профиль, артериальное давление, сердечно-сосудистые события.

**Критериями включения пациентов являлись:** наличие НТГ, диагностированной при проведении перорального глюкозотолерантного теста (глюкоза плазмы  $\geq 7,8 < 11,1$  ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы) в сочетании с показателем глюкозы плазмы натощак  $\geq 5,6 < 7,8$  ммоль/л. (На настоящий момент диагностические критерии сахарного диабета изменены: уровень глюкозы плазмы натощак снижен до 7,0 ммоль/л).

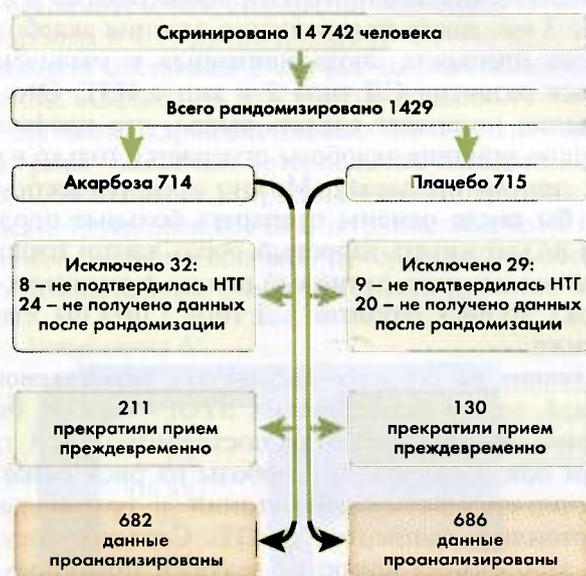
**Критериями исключения из исследования являлись:** уровень креатинина сыворотки  $\geq 130$  мкмоль/л ( $\geq 1,5$  мг/дл); триглицериды  $\geq 10$  ммоль/л; повышение печеночных ферментов более чем в 1,8 раза верхней границы нормы; изменение уровня тиреотропного гормона более чем в 1,5 раза выше или ниже нормы ( $< 0,3$  Ед/л); применение в течение 3 последних месяцев глюкокортикоидов,  $\beta$ -блокаторов,

тиазидных диуретиков, никотиновой кислоты и веществ, влияющих на моторику кишечника и всасывание нутриентов; наличие сердечно-сосудистых катастроф в течение предшествующих 6 мес.

Для активного обнаружения лиц с НТГ был проведен скрининг 14 742 человек, имевших факторы риска развития СД типа 2: наследственную отягощенность по СД типа 2, ожирение, артериальную гипертонию, дислипидемию, гестационный сахарный диабет в анамнезе. Из них у 70% отмечалась нормальная толерантность к глюкозе, у 13% был впервые выявлен явный СД типа 2 и у 17% обнаружена НТГ.

Лица с НТГ согласно рандомизационным кодам были распределены на 2 группы: группу, получающую акарбозу (714 человек), и группу, получающую плацебо (715 человек). Последовательность распределения в группы была определена независимым статистиком (см. схему).

### Дизайн исследования STOP-NIDDM



Лица, принимавшие участие в исследовании (49% мужчин и 51% женщин, средний возраст 55 лет), имели различные факторы риска развития СД типа 2: отягощенную наследственность по СД типа 2 – 93%; ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> – 78%; артериальную гипертонию – 46%; дислипидемию – 58%; гестационный сахарный диабет в анамнезе – 22% женщин.

Клинические характеристики участников исследования указаны в таблице.

Все участники были проконсультированы диетологом до процедуры рандомизации (и в дальнейшем ежегодно); им рекомендовали диету, направленную на снижение или удержание веса.

Чтобы уменьшить известные побочные эффекты акарбозы (метеоризм, диарея, боли в животе), на-

чальная доза препарата составляла 50 мг в день и постепенно титровалась до 100 мг 3 раза в день. Частота визитов составляла один раз в 3 мес, при которых проводились измерения глюкозы плазмы натощак, измерение артериального давления, а также уточнялись возможные побочные эффекты.

Почти четверть участников (24%) прекратили прием препарата раньше запланированного срока (211 в группе акарбозы и 130 в группе плацебо), из них 48% в течение 1 года. Самой частой причиной выхода из исследования были гастроинтестинальные побочные эффекты. Однако все эти пациенты были учтены при оценке конечных результатов, и при окончании исследования им были проведены все лабораторные измерения, включая пероральный глюкозотолерантный тест.

Клинико-лабораторные характеристики участников исследования

Показатель	Акарбоза (n=682)	Плацебо (n=686)
Пол		
Муж.	329 (48%)	344 (50%)
Жен.	353 (52%)	342 (50%)
Возраст, годы	54,3 ( $\pm 7,9$ )	54,6 ( $\pm 7,9$ )
Вес, кг	87,6 ( $\pm 15,3$ )	87,1 ( $\pm 14,1$ )
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0 ( $\pm 4,3$ )	30,9 ( $\pm 4,2$ )
Глюкоза плазмы, ммоль/л		
натощак	6,23 ( $\pm 0,5$ )	6,24 ( $\pm 0,53$ )
через 2 ч	9,26 ( $\pm 1,06$ )	9,25 ( $\pm 1,01$ )
Инсулин плазмы, пмоль/л		
натощак	99,34 ( $\pm 57,64$ )	98,13 ( $\pm 56,78$ )
через 2 ч	606,37 ( $\pm 437,46$ )	597 ( $\pm 414,38$ )
Липидный спектр, ммоль/л		
общий холестерин	5,76 ( $\pm 1,04$ )	5,61 ( $\pm 0,99$ )
ЛПВП	1,19 ( $\pm 0,32$ )	1,17 ( $\pm 0,33$ )
ЛПНП	3,66 ( $\pm 0,91$ )	3,54 ( $\pm 0,99$ )
Триглицериды	2,07 ( $\pm 1,1$ )	2,07 ( $\pm 1,17$ )
АД, мм. рт. ст.		
систолическое	131,4 ( $\pm 16,3$ )	130,9 ( $\pm 16,2$ )
диастолическое	82,8 ( $\pm 9,4$ )	82,0 ( $\pm 9,3$ )
Курение	79 (12%)	99 ( $\pm 14$ %)

После окончания исследования через 3 мес после отмены препарата у тех лиц, у которых не развился СД типа 2, проводились повторные исследования толерантности к глюкозе.

Протокол исследования был одобрен местными этическими комитетами, каждый пациент подписал информированное согласие.

### Результаты исследования

**Влияние на профилактику СД типа 2.** Основываясь на результатах перорального глюкозотолерантного теста при завершении исследования, совокупная заболеваемость составила 221 чел (32,4%) в группе акарбозы и 285 (41,5%) в группе плацебо.

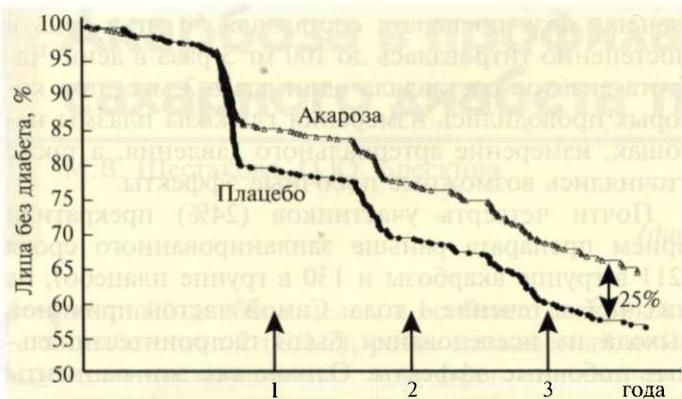


Рис. 1. Заболеваемость СД 2 в STOP-NIDDM.

Иными словами частота развития СД типа 2 в группе на акарбозе была на 25% ниже, чем в группе на плацебо (рис. 1).

Изменились показатели массы тела: уменьшилась в группе акарбозы с  $87,6 (\pm 15,2)$  до  $87,1 (\pm 15,3)$  и увеличилась в группе плацебо с  $87,0 (\pm 14,1)$  до  $87,3 (\pm 15,2)$ . Снижение массы тела (и, как следствие, ИМТ) коррелировало с уменьшением риска развития СД, однако именно лечение акарбозой (независимо от возраста, пола и ИМТ) оказывало постоянный независимый эффект на снижение заболеваемости СД.

Кроме того, лечение акарбозой не только снизило риск развития сахарного диабета, но и увеличило число участников, вернувшихся к нормальной толерантности к глюкозе: в группе акарбозы после завершения исследования у 32% развился СД типа 2, у 28% сохранилась НТГ и 35% вернулись к нормальной толерантности к глюкозе (по 4% данных не получено); в то время как в группе плацебо у 42% развился СД типа 2, у 25% сохранилась НТГ и 31% вернулись к нормальной толерантности к глюкозе (по 3% данных не получено). Вероятность возвращения к нормальной толерантности к глюкозе была значительно выше у участников, получавших лечение акарбозой, чем у лиц, распределенных в группу плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, лечение акарбозой лиц с НТГ в течение 3,3 лет снизило абсолютный риск развития СД типа 2 на 9%; снизило относительный риск развития СД типа 2 на 25% ( $p = 0,0015$ ); увеличило переход НТГ к нормальной толерантности к глюкозе на 30% ( $p = 0,0001$ ).

Полученные результаты снижения риска развития СД типа 2 на фоне применения акарбозы уступают эффективности профилактического значения активного изменения образа жизни, достигнутого в исследованиях Diabetes Prevention Program (DPP) и Finnish Diabetes Prevention Study, где риск развития СД типа 2 снизился на 58% [5, 9]. Однако для эффективного изменения образа жизни в этих исследованиях требовались значительные усилия квали-

фицированного персонала: участники исследования посещали обучающие занятия (направленные на изменение питания, поведения, режима физических нагрузок) 16 раз за первые 6 мес исследования и далее ежемесячно; каждые 3 мес предлагались групповые занятия, направленные на обеспечение достаточной физической нагрузки и снижение массы тела, длительностью 4-6 нед; каждую неделю участники имели возможность проводить физические занятия под наблюдением инструктора; более того, при возникновении затруднения в достижении поставленных целей (весьма умеренных: 150 мин умеренной физической нагрузки в неделю и снижение массы тела на 7%) участники обеспечивались дополнительным оборудованием, обучающими кассетами и имели возможность посещения специалиста на дому. При этом в DPP только 50% исследуемых лиц добились рекомендованного снижения веса [1]. В исследовании STOP-NIDDM столь значимых усилий по внедрению здорового образа жизни не проводилось.

Наблюдение за пациентами продолжалось и в течение 3 мес после прекращения лечения акарбозой. Отмена препарата вновь приводила к увеличению случаев развития СД типа 2 у лиц с НТГ. Это наблюдение позволяет сделать вывод, что профилактическое действие акарбозы отмечается только в момент приема препарата. Можно предположить, что если бы после отмены препарата больные продолжали поддерживать здоровый образ жизни (гипокалорийное питание, активный режим физических нагрузок), то риск развития СД типа 2 был бы значительно ниже.

**Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость.** Важной целью исследования STOP-NIDDM было оценить эффект снижения постпрандиальной гликемии при применении акарбозы на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертонии у пациентов с НТГ. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной летальности у больных с СД 2 (40-50% всех смертей). И хотя СД 2 часто сочетается с такими факторами риска как дислипидемия и артериальная гипертония, во многих исследованиях было доказано, что постпрандиальная гипергликемия как таковая является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6, 7, 8].

При проведении STOP-NIDDM пристальное внимание уделялось развитию выраженных проявлений сердечно-сосудистой патологии: ИБС (инфаркт миокарда, впервые возникшая стенокардия, необходимость проведения коронарной реваскуляризации), развитию застойной сердечной недостаточности, цереброваскулярных осложнений, заболеваний периферических сосудов. Эти события оценивались комитетом из 3 независимых кардиологов,

не осведомленных о характере лечения. Влияние приема акарбозы на развитие сердечно-сосудистой патологии и артериальной гипертензии оценивалось посредством многовариантного анализа (учитывались значения глюкозы и инсулина плазмы крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, гликированного гемоглобина HbA1c, общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП и ЛПНП, систолического и диастолического АД, ЧСС, окружности талии, курения и сопутствующей медикаментозной терапии).

За время наблюдения у 47 участников развилось по меньшей мере по 1 из перечисленных состояний (всего 84 случая), из них 15 человек из группы акарбозы (2,2% всех участников) и 32 из группы плацебо (4,7% всех участников исследования). За время исследования произошло 13 инфарктов миокарда (12 из них в группе плацебо и 1 в группе акарбозы). Расшифровка ЭКГ, которая производилась 2 независимыми экспертами исходно и после завершения исследования, подтвердила дополнительно наличие 8 бессимптомных инфарктов миокарда (1 в группе акарбозы и 8 в группе плацебо). Совокупная заболеваемость составила 2 случая инфаркта миокарда в группе акарбозы и 19 в группе плацебо.

Лечение акарбозой оказало значительное влияние на риск развития артериальной гипертензии (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.). Артериальная гипертензия развилась у 78 человек (из 682) в группе акарбозы и у 115 (из 686) в группе плацебо ( $p=0,0055$ ). Это обеспечило относительное снижение риска развития артери-

альной гипертензии на 34% и абсолютное снижение риска на 5,3% (рис. 2).

Таким образом, лечение акарбозой лиц с НТГ в течение 3,3 лет снизило риск развития инфаркта миокарда на 91% ( $p=0,02$ ); риск развития любого сердечно-сосудистого события на 49% ( $p=0,03$ ); риск развития артериальной гипертензии на 34% ( $p=0,005$ ).

За все время исследования (3,3 года) серьезных побочных эффектов на фоне применения акарбозы выявлено не было (рис. 3). Только в течение 1-го месяца лечения отмечался желудочно-кишечный дискомфорт, который практически полностью исчез к концу 1-го года лечения.

Исследование STOP-NIDDM продемонстрировало, что применение акарбозы у лиц с НТГ может снижать риск развития СД 2, сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии, не оказывая при этом токсического воздействия. Лечение акарбозой характеризовалось также снижением ИМТ, окружности талии, постпрандиального уровня гликемии и триглицеридов. Результаты исследования показали, что существует эффективный, относительно безопасный способ медикаментозной профилактики СД типа 2, сочетающийся также со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии, который, возможно, будет характеризоваться очень хорошим показателем «стоимость-эффективность».

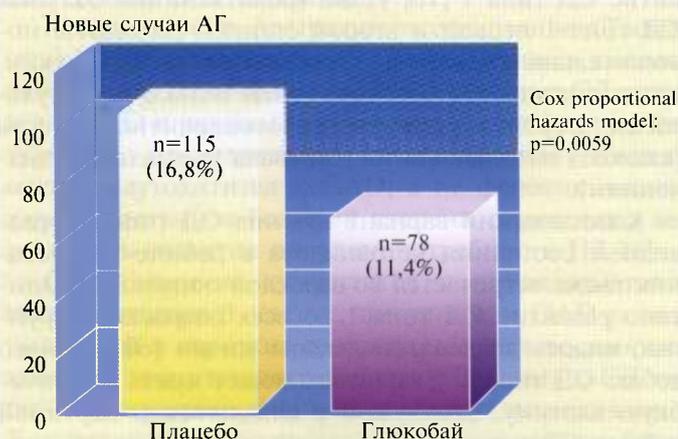


Рис. 2. Эффект глюкобая на развитие артериальной гипертензии.

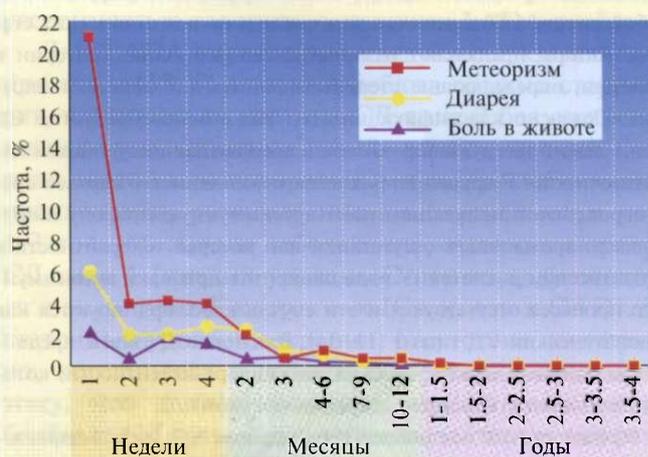


Рис. 3. Частота и продолжительность побочных проявлений на фоне приема акарбозы.

## Литература

- American Diabetes Association. Diabetes Care 25: 742-749, 2002
- Chiasson J-L, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M, The STOP-NIDDM Trial Research Group. Diabetes Care 21: 1720-1725, 1998
- Chiasson J-L, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M, The STOP-NIDDM Trial Research Group. Lancet 2002, 359: 2072-77
- Chiasson J-L, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M, The STOP-NIDDM Trial Research Group. JAMA, 2003 ( в печати)
- Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, Vol. 346, No. 6 – February 7, 2002; 393-403
- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard J-L, Ducimetiere P, Thibault N et al. Diabetologia 1989; 32: 300-304
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Lancet 1980; 1373-1376
- Pyorala K. Diabetes Care 1979; 2:131-141
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen – Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, for Finnish Diabetes Prevention Study Group. N Engl J Med, Vol. 344, No.18; May 3, 2001; 1343-1350