

INFLUENCE OF ACARBOSE ON POSTPRANDIAL DYSMETABOLISM: RESULTS OF AN OPEN-LABEL RANDOMIZED STUDY

A.Ya. Cherniak¹, I.M. Petrov^{2*}, I.V. Medvedeva²

¹Surgut Branch of "Ugoria Med". Dekabristov ul. 6, Tyumen, 625000, Russia

²Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625007, Russia

Aim. To evaluate postprandial changes of lipid and glucose profiles, inflammation markers levels and flow-mediated vasodilatation in patients with metabolic syndrome (MS) and to estimate acarbose course treatment efficacy in glucose intolerant patients.

Material and methods. A total of 114 MS patients (83 men, 31 women) were examined, MS was associated with impaired glucose tolerance (IGT) in 55 cases. At the first stage postprandial dynamics of flow-mediated dilation (FMD), lipid profile parameters, inflammation markers and insulin levels were estimated. At the second stage patients with MS and IGT (n=55) were randomly assigned to the two groups of treatment. Patients of the first group (n=28) had non-drug treatment. Patients of the second group (n=27) received acarbose 300 mg/day for 3 months in addition to recommendations for lifestyle change. 3 months later postprandial values of lipid and glucose profiles parameters, inflammation markers levels and FMD were reassessed.

Results. MS patients with IGT revealed maximal disorders in metabolic parameters during postprandial period: increase in the plasma levels of total cholesterol by 6.1%, high density lipoproteins – by 1.7%, and triglycerides – by 27.87%, increase in atherogenic index by 4.8%, and plasma concentrations of glucose – by 54.7%, insulin – by 30.2%, HOMA index – by 73.3%, as well as concentrations of C-reactive protein (CRP) – by 49.7%, tumor necrose factor alpha – by 20.8%, and interleukin-6 (IL-6) – by 51.9%. FMD decreased by 34.3%.

After 12 weeks of the acarbose treatment we had revealed positive dynamics of studied indices in postprandial period as compared to an only non-drug management: levels of glucose increased by 24.1% vs 44.4%, insulin – by 14.4% vs 24.4%, CRP – by 19.9% vs 36.6%, IL-6 – by 25.1% vs 41.7%; postprandial FMD decreased by 18.9% vs 31.1%.

Conclusion. Prescription of acarbose 300 mg/day for 12 weeks in glucose intolerant patients is characterized by less significant postprandial increase in insulin resistance, inflammation markers (CRP and IL-6) levels, less decrease in flow-mediated vasodilatation with no influence on lipid metabolism parameters.

Key words: acarbose; inflammation markers; endothelium; postprandial period; randomized study.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):217-226

Влияние акарбозы на постпрандиальный дисметаболизм: результаты открытого рандомизированного исследования

А.Я. Черняк¹, И.М. Петров^{2*}, И.В. Медведева²

¹Сургутский филиал «Югория Мед». 625000, Тюмень, ул. Декабристов, 6

²Тюменская государственная медицинская академия. 625007, Россия, Тюмень, ул. Одесская, 54

Цель. Изучить изменения постпрандиальных параметров липидного и углеводного профиля, уровня маркеров воспаления и динамики поток-зависимой вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и оценить эффективность курсового применения акарбозы при наличии нарушенной толерантности к углеводам (НТГ).

Материал и методы. Обследованы 114 больных (83 мужчины и 31 женщина) с МС, из которых у 55 МС ассоциировался с НТГ. На первом этапе проведена оценка динамики поток-зависимой вазодилатации, параметров липидного профиля, маркеров воспаления и содержания инсулина в постпрандиальный период. На втором этапе пациенты с МС и НТГ (n=55) были рандомизированы на 2 группы лечения. В первой группе (n=28) проводилась немедикаментозная терапия (коррекция питания и физической активности). Пациенты второй группы (n=27) кроме рекомендаций по изменению образа жизни получали акарбозу 300 мг/сут в течение 3 мес. Через 3 мес проведена оценка динамики постпрандиальных параметров липидного и углеводного профиля, уровня маркеров воспаления и поток-зависимой вазодилатации.

Результаты. Максимально выраженные нарушения метаболических параметров в постпрандиальный период выявлены у пациентов с МС и НТГ. В этой группе уровень общего холестерина вырос на 6,1%, липопротеинов высокой плотности – на 1,7%, триглицеридов – на 27,87%, коэффициент атерогенности – на 4,8%, концентрация глюкозы – на 54,7%, инсулина – на 30,2%, индекс HOMA – на 73,3%, концентрации С-реактивного белка (СРБ) – на 49,7%, фактора некроза опухоли альфа – на 20,8%, содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) – на 51,9% в плазме крови, снижение поток-зависимой вазодилатации – на 34,3%.

Через 12 нед лечения пациентов с МС и НТГ отмечено благоприятное влияние акарбозы на исследуемые показатели по сравнению с только немедикаментозной терапией в постпрандиальный период: рост концентрации глюкозы (24,1% против 44,4%), инсулина (14,4% против 24,4%), СРБ (19,9% против 36,6%), ИЛ-6 (25,1% против 41,7%), диаметра плечевой артерии (-18,9% против -31,1%).

Заключение. Назначение акарбозы 300 мг/сут на протяжении 12 нед пациентам с НТГ характеризуется менее выраженным постпрандиальным ростом инсулинорезистентности, концентрации маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6) на фоне меньшего снижения поток-зависимой вазодилатации, без влияния на динамику параметров липидного обмена.

Ключевые слова: акарбоза, маркеры воспаления, эндотелий, постпрандиальный период, рандомизированное исследование.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):217-226

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): petrovtkb@mail.ru

After meal such changes as hyperglycemia, free radicals accumulation with oxidative stress activation, increase in inflammation markers levels, hypertriglyceridemia, hypercoagulation and activation of sympathoadrenal system can take place [1, 2]. Postprandial changes in activity of endothelium hold a special place. Complex of these changes is called as "postprandial dysmetabolism". In accordance with the modern conception of atherogenesis these

После приема пищи в организме могут происходить сдвиги, которые характеризуются гипергликемией, накоплением свободных радикалов с активацией окислительного стресса, ростом содержания маркеров воспаления, гипертриглицеридемией, гиперкоагуляцией и повышением активности симпатoadrenalной системы [1, 2]. Особое место занимают постпрандиальные изменения активности эндотелия. Совокупность вышеуказанных сдвигов определяют термином «постпрандиальный дисметаболизм». С

Author's information:

Anastasia Ya. Cherniak – MD, PhD,
Director of Surgut Branch of "Ugoria Med"

Ivan M. Petrov – MD, PhD, Assistant of Chair of Hospital Therapy,
Tyumen SMA

Irina V. Medvedeva – MD, PhD, Prof., Corresponding Member of Russian
Academy of Medical Sciences, Head of the same Chair, Tyumen SMA

Сведения об авторах:

Черняк Анастасия Яковлевна – к.м.н., директор
Сургутского филиала «Югория Мед»

Петров Иван Михайлович – к.м.н., ассистент кафедры
госпитальной терапии ТюмГМА

Медведева Ирина Васильевна – д.м.н., профессор,
член-корр. РАМН, заведующая той же кафедрой

disturbances are regarded as independent predictors of cardiovascular events [1, 3, 4].

One of the main drugs able to neutralize postprandial hyperglycemia is acarbose which inhibits carbohydrates absorption in small intestine [5, 6]. Large-scale clinical trials, including the multicentre trial APREL [7], had demonstrated the efficacy of acarbose in prevention of development of type 2 diabetes mellitus (DM), and cardiovascular complications in patients with impaired glucose tolerance (IGT). Recently acarbose was shown to have positive effect on endothelial function [8, 9] and intima-media thickness in glucose intolerant patients with verified ischemic heart disease (IHD). So, studies aimed to evaluate the levels of systemic inflammation markers and endothelial dysfunction parameters as the main cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome (MS) are of great interest.

The aim of our study was to estimate postprandial changes in lipid and glucose profiles, inflammation markers levels and dynamics of flow-mediated dilation (FMD) in MS patients and to evaluate efficacy of acarbose course treatment in glucose intolerant patients.

Material and methods

A total of 114 MS patients (83 men and 31 women) were enrolled into the study, of them 59 persons were free from early glucose metabolism disorders, while in 55 patients MS included IGT. Patients were selected in accordance with the results of preventive examinations (employees of ООО "Газпромпереработка").

Inclusion criteria. The group of MS patients without glucose metabolism disorders included individuals with abdominal obesity (waist circumference >94 cm in men, >80 cm in women); BP $\geq 130/85$ mm Hg; triglycerides ≥ 1.7 mmol/l; high-density lipoproteins (HDL) < 1.0 mmol/l in men and < 1.2 mmol/l in women; low-density lipoproteins (LDL) > 3.0 mmol/l. MS was diagnosed in patients with abdominal obesity and two additional criteria. All the patients recruited into the study had been living under the conditions of Far North for more than 10 years. The group of MS patients with IGT included persons with fasting glucose > 6.1 mmol/l and plasma glucose 2 hours after a meal of 75g glucose ≥ 7.8 but < 11.1 mmol/l.

Exclusion criteria: age above 60 years, IHD, secondary hypertension, severe heart failure, diabetes, kidney diseases, severe comorbidity, refusal to participate in the study.

At the first stage of the study postprandial dynamics of FMD, lipid profile parameters, inflammation markers and insulin level were evaluated. The control group for laboratory assays included 56 sex- and

позиций современных воззрений на атерогенез данные нарушения рассматриваются в качестве независимых предикторов сердечнососудистых событий [1, 3, 4].

Одним из основных лекарственных средств, способным нивелировать постпрандиальную гликемию, является акарбоза, препятствующая всасыванию углеводов в просвете тонкого кишечника [5, 6]. Эффективность применения акарбозы для предотвращения развития сахарного диабета (СД) 2 типа и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях, в том числе, в многоцентровой программе АПРЕЛЬ [7].

В последнее время появляются данные о положительном влиянии акарбозы на состояние эндотелиальной функции [8, 9] и толщину комплекса «интима-медиа» у пациентов с НТГ в сочетании с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС). Таким образом, значительный интерес представляют исследования, направленные на изучение уровня маркеров системного воспаления и параметров дисфункции эндотелия как основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Целью работы явилось изучение изменений постпрандиальных параметров липидного и углеводного профиля, уровня маркеров воспаления и динамики поток-зависимой вазодилатации у пациентов с МС и оценка эффективности курсового применения акарбозы при наличии нарушенной толерантности к углеводам.

Материал и методы

Объектом настоящего исследования были 114 пациентов с МС (83 мужчины и 31 женщина), из которых 59 не имели ранних нарушений углеводного обмена, а у 55 пациентов МС включал НТГ. Отбор пациентов проводили по результатам профилактических осмотров сотрудников компании «Газпром переработка».

Критерии включения. Группа пациентов с МС без нарушений углеводного обмена: абдоминальная форма ожирения (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см); АД $\geq 130/85$ мм рт.ст; триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования у него МС. Все пациенты, принимающие участие в исследовании, проживали в условиях Крайнего Севера не менее 10 лет. В группу пациентов с МС в сочетании с НТГ включались пациенты, у которых повышалась глюкоза плазмы натощак $> 6,1$ ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет, ИБС, симптоматические варианты артериальной гипертензии, тяжелая сердечная недостаточность, СД, заболевания почек, тяжелая соматическая патология, отказ от участия в исследовании.

age-matched persons without abdominal obesity and studied metabolic disorders.

At the final stage IGT patients were randomly (by computer-generated random numbers) assigned to two groups of treatment. The first group (n=28) was on a moderate hypocaloric balanced diet with limitations in fats and refined carbohydrates and had increased physical activity. Calculation of food caloric value and amount of consumed nutrients as well as elaboration of individual daily and weekly menu of 4-time nutrition was carried out individually during outpatient consultations. The diet mean daily caloric value in IGT patients was 1700 kcal, prescriptions for diet restriction and for physical activity increase were advisory. Patients of the second group (n=27) along with these recommendations were prescribed acarbose (Glucobay, Bayer) 300 mg daily (100 mg 3 times a day at main mealtimes) during 3 months. The protocol of the study is presented in Fig. 1.

Special analysis methods included evaluation of concentration of systemic inflammation markers, such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and fibrinogen. Besides, brachial artery ultrasound was performed to estimate flow-mediated dilation. Ultrasound was carried out with the Acuson "Sequoia-512" system (USA) and linear probe with a frequency of 7 MHz. Scanning was performed using triplex mode through the maximal diameter of the vessel, increment of the artery diameter in 10% was regarded as normal.

The nutritional load test was made once at 7 a.m. (instead of breakfast). Four hours before it and 4 hours later blood samples were taken for assessment of postprandial values of analyzed parameters. Caloric value of the nutritional load test was about 457 kcal, it included the following average amounts of macronutrients: proteins – 8g, carbohydrates – 73g and fats – 14.7g [10].

The study has been carried out in accordance with ethical standards of Committee on Human Research in compliance with the requirements of Declaration of Helsinki and requirements of Resolution of the Inter-Parliamentary Assembly of the CIS Member States (dated November 18, 2005, №26-10). The study was approved by the Ethical committee of Tyumen SMA. All the research participants had signed voluntary informed consent for use of data in scientific studies.

Data of the study were analyzed by the software package Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Continuous variables are presented as mean and standard deviation ($M \pm SD$). Mann-Whitney nonparametric test was used to evaluate statistical significance of distinctions between continuous variables. For estimation of dis-

На первом этапе проведены специальные методы исследования, которые включали оценку динамики поток-зависимой вазодилатации, параметров липидного профиля, маркеров воспаления и содержания инсулина в постпрандиальный период. Контрольную группу для сравнения лабораторных значений составили 56 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с группой исследования без наличия абдоминального ожирения и анализируемых метаболических нарушений.

На заключительном этапе после рандомизации методом случайной выборки (генерация случайных чисел компьютерной программой) пациенты с НТГ были разделены на 2 группы лечения. Первая группа (n=28) находилась на сбалансированной, умеренно гипокалорийной диете, редуцированной по жировому компоненту и рафинированным углеводам, с повышением уровня физической активности. Расчет калорийности принимаемой пищи, количества поглощенных нутриентов и разработка индивидуальных однодневных и недельных меню-раскладок 4-х разового питания осуществлялись индивидуально в процессе амбулаторного приема. Средняя суточная калорийность рациона питания у больных составила 1700 ккал, назначения по редукации рациона и повышению уровня физической активности носили рекомендательный характер. Пациенты второй группы (n=27), кроме вышеописанных рекомендаций по изменению образа жизни, получали акарбозу (Глюкобай, Bayer) в суточной дозе 300 мг (по 100 мг 3 раза в день с основными приемами пищи) в течение 3 мес. Протокол исследования представлен на рис. 1.

Специальные методы исследования включали оценку концентрации маркеров системного воспаления – С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фибриногена. Помимо вышеперечисленных исследований, выполнялась оценка поток-зависимой вазодилатации при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии, исследование проводилось на аппарате Acuson «Sequoia-512» (USA) с помощью линейного датчика с частотой 7 МГц. Сканирование проводилось через максимальный диаметр сосуда, в триплексном режиме, за нормальные значения принимали прирост диаметра плечевой артерии на 10%.

Пищевой тест осуществлялся однократно натощак в 7 час (вместо завтрака), до и через 4 ч после, производился забор крови для анализа постпрандиальных изменений анализируемых параметров. Энергетическая ценность нагрузки составляла в среднем 457 ккал, макронутриентный состав приближался к следующим параметрам: 8 г белка, 73 г углеводов и 14,7 г жира [10].

Работа выполнена в соответствии с этическим стандартом Комитета по экспериментам на человеке с соблюдением требований Хельсинской декларации и требованиями постановления Межпарламентской Ассамблеи государств – участников Содружества Независимых Государств (от 18 ноября 2005 г. № 26–10). Исследование одобрено этическим комитетом ТюмГМА. Все участники исследования подписа-

tinctions in distribution of rank variables χ^2 test was used. Dependent groups were compared with the Wilcoxon nonparametric test for paired variables. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

ли добровольное информированное согласие на использование материалов в научных исследованиях.

Анализ материалов исследования проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Непрерывные

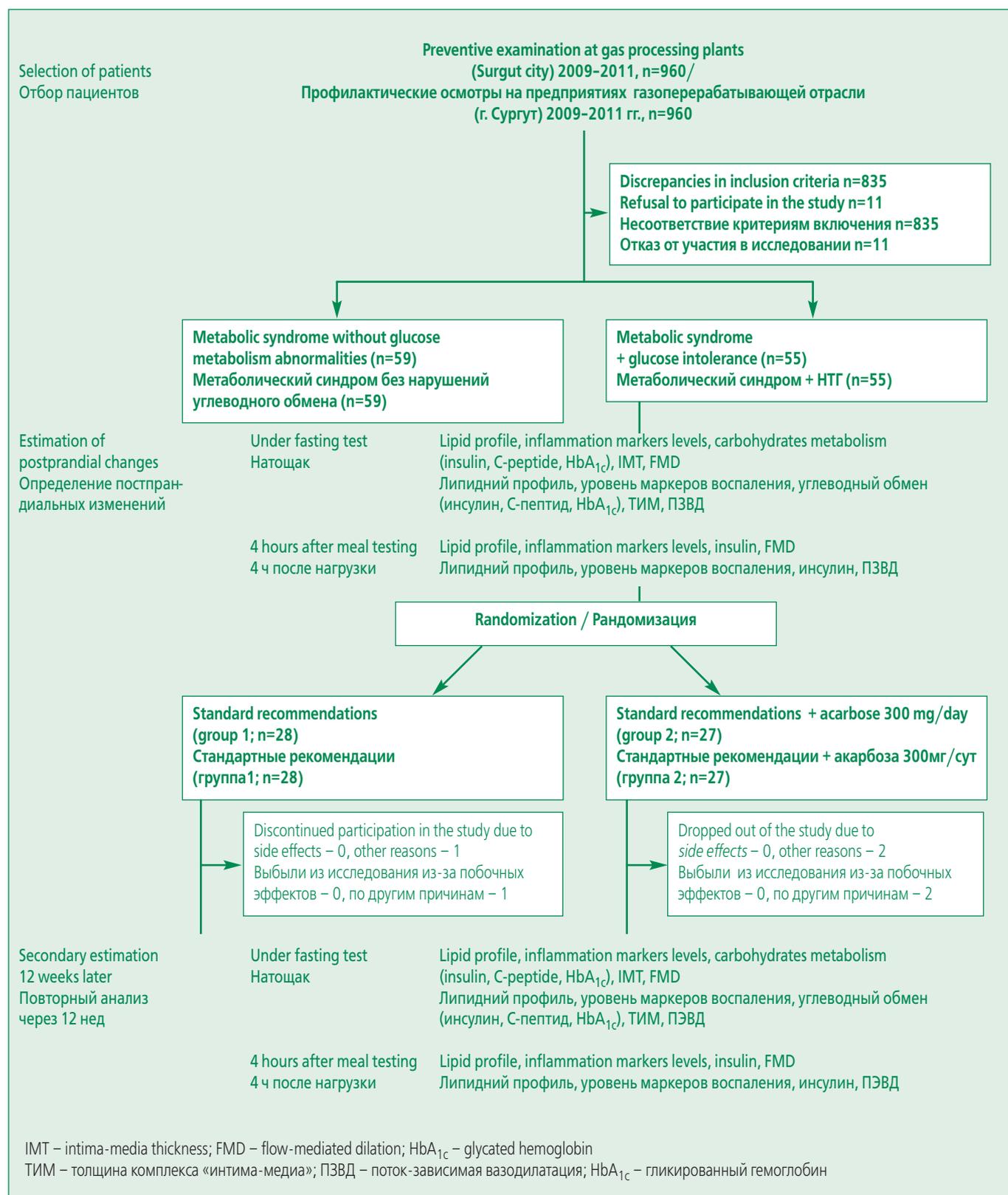


Figure 1. Study protocol

Рисунок 1. Протокол исследования

Table 1. Characteristics of postprandial changes in levels of plasma lipids, insulin and inflammation markers in the control group and MS patients

Таблица 1. Характеристика постпрандиальных изменений липидов плазмы, концентрации инсулина и уровня маркеров воспаления у пациентов контрольной группы и больных с МС

Index / Показатель	Control group / Контрольная группа (n=56)		MS patients without GI / Пациенты с МС без НТГ (n=59)		MS patients with GI / Пациенты с МС и НТГ (n=55)	
	Initially / Исходно	4 hours after meal / через 4 ч после пищевой нагрузки	Initially / Исходно	4 hours after meal / через 4 ч после пищевой нагрузки	Initially / Исходно	4 hours after meal / через 4 ч после пищевой нагрузки
TC, mmol/l / ХС, ммоль/л	4.95±0.76	5.2±1.01	6.23±1.2	6.74±1.28	6.5±0.95	6.9±1.17
HDL, mmol/l / ЛПВП, ммоль/л	1.48±0.19	1.51±0.35	1.27±0.21	1.28±0.3	1.18±0.54	1.2±0.47
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.43±0.37	1.68±0.76	1.96±0.4	2.38±0.48*	1.83±0.5	2.34±0.65*
Atherogenic index / КА	2.36±0.64	2.44±0.69	3.9±0.91	4.26±1.21	4.53±1.1	4.75±1.32
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	4.44±0.62	5.9±0.98	5.23±0.84	6.7±1.02*	5.69±0.76	8.8±1.34*
Insulin, mcmol/l / Инсулин, мкмоль/мл	7.1±1.21	7.65±1.36	11.2±5.32	15.5±4.87*	15.9±3.5	20.7±4.54*
CRP, g/l / СРБ, г/л	0.72±0.23	0.87±0.26	2.02±0.87	2.71±0.74*	1.73±0.54	2.56±0.76*
TNF-α, ng/ml / ФНО-α, нг/мл	2.65±0.61	2.98±0.73	4.02±0.82	5.2±0.78*	4.99±0.52	6.03±1.01*
IL-6, pg/ml / ИЛ-6, пг/мл	1.11±0.47	1.24±0.56*	1.72±0.72	2.32±0.98*	2.69±0.83	3.98±0.99*

*p<0.05 as compared to the initial data, Wilcoxon test. Data are presented as M±SD
*p<0,05 по сравнению с исходными данными, критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде M±SD

Results

Initial evaluation of postprandial metabolic changes

Analysis of initial changes in lipid profile parameters 4 hours after a single nutritional load in the control group revealed increase in levels of the total cholesterol (TC) by 5.05%, HDL – by 2.03%, triglycerides (TG) – by 17.48% as compared to the baseline profile. These changes resulted in rise of atherogenic index by 3.5%. The group of MS without IGT demonstrated increase in the total cholesterol, HDL and TG levels by 8.2%, 0.8% and 21.4%, respectively, and atherogenic index - by 9.4%. The MS patients with IGT revealed average growth of TC level by 6.1%, HDL – by 1.7%, TG – by 27.87% and atherogenic index – by 4.8%.

Increase in glucose and insulin levels in the control group was 32.3% and 7.7%, respectively, which resulted in HOMA index 11.3% growth. The MS patients without IGT revealed the rise of glucose level by 28.1%, insulin – by 38.39% and in HOMA index - by 47.9%. The group of MS patients with IGT increased glucose level by 54.6%, while insulin level – by only 30.2%, what is slightly less than in patients without IGT, at that HOMA index was increased by 73.3%.

CRP level in the control group increased by 20.8%, TNF-α – by 12.4% and IL-6 – by 11.7%. The MS patients without IGT demonstrated the rise of these parameters by 34.1%, 29.3% and 34.9%, respectively. Changes in the inflammation markers levels were the most significant in the patients with

переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M±s). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался непараметрический критерий Mann-Whitney. При оценке различий распределения ранговых переменных использовался критерий χ². Сравнение зависимых групп определялось с использованием непараметрического критерия Wilcoxon для парных величин. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Исходная оценка постпрандиальных метаболических изменений

Анализ исходной относительной динамики параметров липидного профиля через 4 ч после однократной пищевой нагрузки показал, что средний уровень общего холестерина (ХС) в контрольной группе возрос по сравнению с исходным на 5,05%, ЛПВП – на 2,03%, триглицеридов (ТГ) – на 17,48%. Данные изменения привели к росту коэффициента атерогенности на 3,5%. В группе пациентов с МС без НТГ рост общего ХС, ЛПВП и ТГ составил 8,2%, 0,8% и 21,4%, соответственно, а увеличение коэффициента атерогенности – 9,4%. У пациентов с МС и НТГ уровень общего ХС вырос на 6,1%, ЛПВП – на 1,7%, ТГ – на 27,87%, а коэффициент атерогенности – на 4,8%.

В контрольной группе концентрация глюкозы возросла на 32,3%, а инсулина – на 7,7%, что привело к росту индекса НОМА на 11,3%. У пациентов с МС без НТГ концентрация глюкозы увеличилась на 28,1%, инсулина – на 38,39%, а рост индекса НОМА составил 47,9%. Содержание глюкозы у пациентов с МС и НТГ возросло на 54,6%, тогда как кон-



Figure 2. Dynamics of brachial artery diameter increment in the control group and in the metabolic syndrome patients in postprandial period

Рисунок 2. Динамика прироста диаметра плечевой артерии в контрольной группе и у пациентов с метаболическим синдромом в постпрандиальный период

MS and IGT: CRP concentration increased by 49.7%, TNF- α – by 20.8% and IL-6 – by 51.9% (Table 1).

Flow-mediated dilation, which was estimated by the enlargement of brachial artery diameter after its compression in postprandial period, was reduced by 11.9% in the control group patients. At that the MS patients without IGT revealed reduction in FDM by 24.0%, which significantly differed from the control group. The MS patients with IGT had maximal reduction in vasodilatation – 34.3%, which is significantly less than both in the control and in the first groups (Fig. 2).

Evaluation of postprandial metabolic changes after 12 weeks of treatment

The formed groups of treatment were regarded as comparable due to absence of any distinctions in gender structure, anthropometric parameters and indices of glucose metabolism in accordance with comparative analysis data (Table 2). It must be note that HbA_{1c} concentration was less than 8.0% in all the glucose intolerant patients (upper limit of normal range), while C-peptid level exceeded upper limit of normal range (3.2 ng/ml) which testified to hyperinsulinemia presence.

According to the results of comparative analysis of postprandial changes in lipid metabolism after 12 weeks of the follow-up significant distinctions between patients of the 1 and 2 groups were absent (Table 3). The first group patients had increased TC level by 6.5%, TG – by 29.4% and decreased HDL level by 0.8%, at that atherogenic index raised by

центрация инсулина – только на 30,2%, что несколько ниже, чем у пациентов без НТГ, при этом индекс НОМА увеличился на 73,3%.

Уровень СРБ в контрольной группе увеличился на 20,8%, ФНО- α – на 12,4% и ИЛ-6 – на 11,7%. У пациентов с МС без НТГ рост данных показателей составил 34,1%, 29,3% и 34,9%, соответственно. Наибольшая динамика уровня маркеров воспаления отмечена у пациентов с МС и НТГ: концентрация СРБ увеличилась на 49,7%, ФНО- α – на 20,8%, и ИЛ-6 – на 51,9% (табл. 1).

Поток-зависимая вазодилатация, оцениваемая по приросту диаметра плечевой артерии после компрессии в постпрандиальный период, у пациентов контрольной группы уменьшилась на 11,9%. На фоне этого у пациентов с МС без НТГ прирост диаметра плечевой артерии уменьшился на 24,0%, что значимо ниже аналогичного показателя в контрольной группе. Максимальное снижение вазодилатации отмечено у пациентов с МС и НТГ – 34,3%, что значимо ниже уровня как контрольной группы, так и пациентов 1 группы (рис. 2).

Оценка постпрандиальных метаболических изменений через 12 нед лечения

Сравнительный анализ сформированных групп лечения по гендерному составу, антропометрическим параметрам и параметрам, отражающим состояние углеводного обмена, значимых различий не показал, что свидетельствует об их сопоставимости (табл. 2). Следует отметить, что у всех пациентов с НТГ концентрация HbA_{1c} была менее 8,0% (верхняя граница нормы), тогда как уровень С-пептида превышал верхнюю границу нормы (3,2 нг/мл), что свидетельствует о наличии гиперинсулинемии.

Table 2. Comparative analysis of the groups of treatment

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп лечения

Index / Показатель	Control group / Контрольная группа (n=56)	Group 1 / Группа 1 (n=28)	Group 2 / Группа 2 (n=27)
Age, years / Возраст, лет	42.9±7.5	44.2±6.5	46.4±5.32
Men / Мужчины, n (%)	36 (64.3)	18 (64.3)	16 (59.3)
Body mass index, kg/m ² / Индекс массы тела, кг/м ²	23.07±1.9	32.5±3.9*	33.8±3.2*
Waist circumference, cm / Объем талии, см	81±5.2	98.06±9.1*	95.1±7.7*
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	122.3±10.5	128.9±10.6*	129.7±10.5*
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	75.3±7.5	79.7±7.5	82.9±6.9
Fasting plasma glucose, mmol/l / Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4.44±0.62	5.4±0.9	5.55±0.53
Plasma glucose 2 hours after glycemic load, mmol/l / Глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	6.5±0.3	9.2±0.9	8.5±1.2
HbA _{1c} , %	4.67±0.29	5.32±0.26	5.49±0.31
C-peptide, ng/ml / С-пептид, нг/мл	1.3±1.1	4.2±0.35	3.9±0.44
*p<0.05 as compared to the control group. Data are presented as M±SD			
*p<0,05 по сравнению с контрольной группой. Данные представлены в виде M±SD			

9.3%. The second group demonstrated growth of TC, HDL, TG levels by 4.4%, 0.8% and 25.2%, respectively, and increase in atherogenic index by 4.5%. Glucose and insulin concentrations increased by 44.4% and 24.4%, respectively, in the patients of the group 1 and by 24.1% and 14.4% in the group 2.

CRP and IL-6 postprandial levels increased by 19.9% and 25.1%, respectively, in the second group, while the first group demonstrated growth of these parameters by 36.6% and 41.7%, respectively (p<0.05). TNF- α level increased by nearly 20% in the both groups, distinctions were absent. Postprandial enlargement in brachial artery diameter reduced in the patients of the first group by 31,1%, while in the patients of the second one by 18.9% only.

Discussion

The results of the study make it possible to resume that acarbose intake not only decreases postprandial hyperglycemia but also leads to a wide range of metabolic changes, including reduction in postprandial augmentation of lipid profile atherogenicity and proinflammatory cytokines concentrations, growth of endothelium dilatation ability.

Comparing postprandial changes in lipid profile and insulin resistance parameters in MS patients the most significant abnormalities were revealed in the group of IGT patients. Many authors associate the significant impairment of postprandial lipids metabolism in patients with abdominal obesity with the intensification of insulin resistance [1-3], at that hyperinsulinemia is considered to be

При сравнительном анализе постпрандиальных изменений параметров липидного обмена после 12 нед наблюдения установлено, что значимых различий между 1 и 2 группами пациентов не отмечено (табл. 3). Концентрация ХС в 1 группе возросла на 6,5%, ЛПВП снизился на 0,8%, уровень ТГ увеличился на 29,4%, а коэффициент атерогенности – на 9,3%. Во 2 группе рост аналогичных параметров составил 4,4%, 0,8%, 25,2% и 4,5%, соответственно. Концентрация глюкозы и инсулина у пациентов 1 группы возросла на 44,4% и 24,4%, тогда как во 2 группе – на 24,1% и 14,4%, соответственно.

У пациентов 2 группы отмечено постпрандиальное увеличение уровня СРБ на 19,9% и ИЛ-6 – на 25,1%, тогда как у пациентов 1 группы рост данных параметров составил 36,6% и 41,7%, соответственно (p<0,05). По содержанию ФНО- α различий получено не было, содержание данного цитокина увеличилось примерно на 20%. Постпрандиальный прирост диаметра плечевой артерии у пациентов 1 группы уменьшился на 31,1%, тогда как у пациентов 2 группы – только на 18,9%.

Обсуждение

Полученные данные позволяют резюмировать, что использование акарбозы не только приводит к уменьшению выраженности постпрандиальной гипергликемии, но и сопровождается целым комплексом изменений. Редукции подвергается постпрандиальный рост атерогенности липидного профиля и повышение концентрации провоспалительных цитокинов на фоне прироста способности эндотелия сосудов к дилатации.

Сравнивая динамику липидного профиля и усиление инсулинорезистентности в постпрандиальный период у пациентов с МС, обнаружено, что максимальные изменения регистрируются в группе пациентов с НТГ. Многие авторы связывают выраженные нарушения постпрандиального метаболизма липидов у пациентов с абдоминальным ожирением

Table 3. Characteristics of postprandial changes in metabolic parameters and flow-mediated vasodilatation in the patients of the groups of treatment

Таблица 3. Характеристика постпрандиальных изменений метаболических параметров и поток-зависимой вазодилатации у пациентов групп лечения

Index / Показатель	Group 1 / 1 группа (n=27)		Group 2 / 2 группа (n=25)	
	Initially / Исходно	4 hours after meal / через 4 ч после пищевой нагрузки	Initially / Исходно	4 hours after meal / через 4 ч после пищевой нагрузки
TC, mmol/l / ХС, ммоль/л	6.1±1.34	6.5±0.98	5.93±1.18	6.19±0.94
HDL, mmol/l / ЛПВП, ммоль/л	1.21±0.49	1.2±0.36	1.22±0.54	1.23±0.47
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.6±0.46	2.07±0.87*	1.43±0.46	1.77±0.67*
Atherogenic index / КА	4.04±0.85	4.42±0.97*	3.86±0.79	4.03±0.75
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	5.4±0.89	7.8±1.23*	5.55±0.94	6.87±1.06*†
Insulin, mcmol/l / Инсулин, мкмоль/мл	13.1±3.65	16.3±4.14*	10.4±2.87	11.9±3.15*†
CRP, g/l / СРБ, г/л	1.53±0.68	2.09±0.82*	1.31±0.34	1.57±0.38*†
TNF-α, ng/ml / ФНО-α, нг/мл	4.42±1.03	5.32±1.34*	4.32±1.1	5.18±1.45*
IL-6, pg/ml / ИЛ-6, нг/мл	2.52±0.96	3.57±1.03*	2.31±0.53	2.89±0.89*†
Brachial artery diameter increment / Прирост диаметра плечевой артерии, %	7.2±1.67	4.96±1.2*	8.1±1.93	6.57±1.37*†

*p<0.05 as compared to the initial value, Wilcoxon test; †p<0.05 as compared to the group 1, Mann-Whitney test. Data are presented as M±SD
 *p<0,05 по сравнению с исходным значением, критерий Wilcoxon; †p<0,05 по сравнению с 1 группой, критерий Mann-Whitney. Данные представлены в виде M±SD

the basic factor determining lipid response to nutritional load [11].

Increase in inflammation markers concentration in our patients is also related to glucose metabolism changes, which is in line with other research data. Postprandial glucose fluctuations directly correlate with subsequent increase in content of active forms of oxygen and free radicals. Oxidative stress, that develops after eating, is a trigger for atherogenic changes, including oxygenated LDL concentration growth, activation of sympathetic nervous system, vasoconstriction and increased thrombogenicity [4].

Postprandial increase in C-reactive protein, cytokines and endothelin-1 concentrations testifies to activation of inflammation [5]. In our study we revealed maximal postprandial growth of systemic inflammation markers content in the MS patients with IGT. Concentration of CRP and IL-6 in these patients increased almost by 50% and HOMA index - by 70%. These results confirm more severe postprandial dysmetabolism in insulin-resistant MS patients. Increase in insulin resistance and proinflammatory cytokines content is a reason for decrease in flow-mediated vasodilatation, which is confirmed by 35% reduction in increment of brachial artery diameter in glucose intolerant MS patients.

According to large-scale multicenter studies results it's safe to say that majority of people are not prone to radical changes in lifestyle and imple-

менно с усилением инсулинорезистентности [1–3], а гиперинсулинемия рассматривается как основной фактор, детерминирующий липемический ответ на пищевую нагрузку [11].

По данным литературы рост концентрации маркеров воспаления у обследованных нами пациентов также связан с изменениями параметров углеводного обмена. Именно постпрандиальные колебания концентрации глюкозы напрямую коррелируют с последующим увеличением содержания активных форм кислорода и свободных радикалов. Формирующийся после приема пищи оксидативный стресс является триггером атерогенных изменений, в том числе — увеличения концентрации окисленных ЛПНП, активации тонуса симпатической нервной системы, сужения сосудов и повышения тромбогенности [4].

Об активации воспаления свидетельствует обнаруживаемое в постпрандиальный период повышение концентрации С-реактивного белка, цитокинов и эндотелина-1 [5]. В нашем исследовании в постпрандиальном периоде максимальный рост содержания маркеров системного воспаления отмечается при наличии МС в сочетании с НТГ. У данной категории пациентов концентрация СРБ и ИЛ-6 увеличилась практически на 50%, а индекс НОМА — на 70%. Данные результаты подтверждают более выраженный постпрандиальный дисметаболизм у пациентов с МС и инсулинорезистентностью. Именно с усилением инсулинорезистентности и содержания провоспалительных цитокинов связано снижение поток-зависимой вазодилатации, о чем свидетельствует 35% уменьшение прироста диаметра плечевой артерии при ассоциации МС с нарушенной толерантностью к глюкозе.

На основе огромного практического опыта, представленного в результатах многоцентровых исследований, можно с уве-

mentation of the recommendations to reduce daily caloric content of food and optimize physical exercise. This trend predetermines use of medical preparations to influence postprandial dysmetabolism in majority of patients. Recent studies have demonstrated more significant positive effect of acarbose on endothelial dysfunction and insulin sensitivity than nateglinide - activator of insulin secretion - in patients with newly diagnosed type 2 DM [6], what is probably caused by activation of insulin secretion and decrease in effect on postprandial glycaemia [13].

Acarbose was recently shown to benefit postprandial endothelial dysfunction in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (increase in absolute values of artery diameter within the bounds of 2-5%). As for early disorders in glucose metabolism, research carried out among patients with IGT and verified IHD had also confirmed favorable effect of acarbose on endothelial function [8, 9] and rate of intima-media thickness progression. According to our study acarbose course treatment in MS patients with IGT in majority of cases was characterized by good tolerability of the drug, and together with non-medical treatment resulted in reduction of insulin resistance, proinflammatory cytokines concentrations and in increase of capacity for vasodilatation in postprandial period. Received data justify prescription of acarbose to MS patients with IGT for correction of postprandial disorders.

Conclusion

Postprandial period in MS patients without glucose metabolism abnormalities is characterized by progression of atherogenic changes in lipid profile, such as increase in triglycerides and cholesterol concentration, growth of atherogenic index, glucose and insulin content. This is accompanied by increase in insulin resistance and systemic inflammation markers levels. These disorders are worsened in glucose intolerant MS patients due to significant increase in CRP and IL-6 levels by almost 50% and HOMA index by 73,3%, that shows augmentation of insulin resistance.

Acarbose prescribed in the dose 300 mg/day, for 12 weeks, reduces postprandial increase in insulin resistance and in concentrations of systemic inflammation markers, improves vasodilatation (which is evident in significantly less decrease in brachial artery diameter increment) and does not influence postprandial augmentation of lipids atherogenicity.

ренностью констатировать, что большинство людей не склонны к радикальным переменам в образе жизни и выполнению рекомендаций по ограничению суточной калорийности питания и оптимизации физических нагрузок. Данная тенденция создает предпосылки к необходимости использования медикаментозных средств, потенциально влияющих на постпрандиальный дисметаболизм у большинства пациентов. Недавно проведенные исследования показали, что акарбоза имеет больший положительный эффект на эндотелиальную дисфункцию и чувствительность к инсулину, чем активатор секреции инсулина натеглинид у больных с впервые выявленным СД 2 типа [6]. Возможно, это связано с активацией секреции инсулина и снижением эффекта на постпрандиальную экскурсию гликемии [13].

В последнее время появляются данные о положительном влиянии акарбозы на постпрандиальное снижение функции эндотелия у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (увеличение абсолютных значений диаметра артерии в пределах 2–5%). Что касается ранних нарушений углеводного обмена, исследование, проведенное у пациентов с НТГ в сочетании с верифицированной ИБС, также показало благоприятный эффект акарбозы на состояние эндотелиальной функции [8, 9] и скорость прогрессирования утолщения комплекса «интима-медиа».

На основании проведенного нами исследования пациентов с МС и НТГ установлено, что курсовое использование акарбозы в большинстве случаев сопровождается хорошей переносимостью препарата, и в комплексе с немедикаментозным вмешательством сопровождается уменьшением частоты инсулинорезистентности, снижением концентрации провоспалительных цитокинов и увеличением способности к вазодилатации в постпрандиальный период. Полученные данные обосновывают возможность назначения акарбозы у пациентов с МС и НТГ для коррекции постпрандиальных нарушений.

Заключение

Постпрандиальный период у больных с МС без нарушений углеводного обмена характеризуется прогрессированием атерогенных сдвигов липидного профиля, проявляющегося повышением концентрации триглицеридов, холестерина и коэффициента атерогенности, а также ростом содержания глюкозы и инсулина. Это сопровождается увеличением инсулинорезистентности и повышением содержания маркеров системного воспаления. У пациентов с МС в ассоциации с НТГ данные нарушения в постпрандиальном периоде усугубляются значимым повышением содержания СРБ и ИЛ-6 практически на 50%, а индекса НОМА — на 73,3%, что свидетельствует о повышении инсулинорезистентности.

Постпрандиальные изменения метаболических параметров на фоне назначения акарбозы 300 мг/сут на протяжении 12 нед характеризуются менее выраженным ростом инсулинорезистентности и концентрации маркеров системного воспаления на фоне значимо менее выраженного снижения прироста диаметра плечевой артерии и отсутствием различий в динамике роста атерогенности липидного профиля.

Study limitations

Limitations are foremost associated with small number of patients, absence of placebo, single-institution study and nonrandom patients selection (organized collective of joint stock company "Gasprom pererabotka", city of Surgut). The number of patients in the studied groups was limited by prevalence of IGT in examined population. To overcome these limitations randomization of the patients by the method of random numbers was used as well as nonparametric methods of statistical analysis with exclusion of pair-wise comparisons.

Funding: the study was carried out at financial support of the medical department of the joint stock company "Gasprom pererabotka" city of Surgut.

Ограничения исследования

Ограничения связаны, в первую очередь, с небольшим числом пациентов, отсутствием плацебо, одноцентровым характером исследования и неслучайным набором пациентов (организованный коллектив компании «Газпром переработка» г. Surgut). Количество пациентов в исследуемых группах лимитировано распространенностью НТГ в исследуемой популяции. С целью частичного преодоления перечисленных ограничений использована рандомизация больных методом случайных чисел и непараметрические методы статистического анализа с исключением попарных сравнений.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке медицинской части ООО «Газпром переработка» г. Surgut.

References / Литература

- Mamedov M.N. Impaired glucose tolerance: who and how should treat? *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2005;4(6):89–96. Russian (Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005;4(6):89–96).
- Edelman S.V., Henry R.R. *Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes*. Greenwich: Professional Communications Inc; 2007.
- Blum S., Aviram M., Ben-Amotz A. Effect of a Mediterranean meal on post-prandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Ann NutrMetab* 2006;50:20–4.
- O'Keefe J.H., Gheewala N.M. Dietary Strategies for Improving Post-Prandial Glucose, Lipids, Inflammation, and Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardio* 2008;51:249–55.
- Malaguarnera Y., Giugno I., Ruello P. et al. Acarbose is an effective adjunct to dietary therapy in the treatment of hypertriglyceridemias. *Br J ClinPharmac* 1999;48:605–9.
- Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072–2077.
- Chazova I.E., Mychka V.B., Belenkov Yu.N. The main results of the APREL program. *Consilium Medicum* 2005;(2):18–21. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. Основные результаты программы АПРЕЛЬ. *Consilium Medicum* 2005;(2):18–21).
- Toru K., Teruo I., Koichi N. Postprandial endothelial dysfunction in subjects with new-on set type 2 diabetes: an acarbose and nateglinide comparative study. *Cardiovascular Diabetology* 2010;9:12.
- Koyasu M., Ishii H., Watarai M. et al Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: A one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. *Clin Ther* 2010;32(9):1610–7.
- Harano Y., Miyawaki T., Nabiki J., et al. Development of cookie test for the simultaneous determination of glucose intolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance and postprandial dyslipidemia. *Endocr J*. 2006;53(2):173–80.
- Bubnova M.G., Perova N.V., Aronov D.M. Different metabolic pathway of dietary fat in healthy people and patients with coronary heart disease with normal and hyperlipidemia types IIa, IIb and IV. Types of responses of lipid-transport system to the test with a fat load. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2004;(2):59–66. Russian (Бубнова М.Г., Перова Н.В., Аронов Д.М. Различный путь метаболизма пищевого жира у здоровых и больных коронарной болезнью сердца при нормо- и гиперлипидемии IIa, IIb и IV типов. Типы ответных реакций липидтранспортной системы на тест с жировой нагрузкой. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2004;(2):59–66).
- Zick R., Schnitger F. *Diabetes mellitus: Acarbose, Leitfaden für die Praxis*. Mainz: Kirchheim Verlag; 2001.
- Major-Pedersen A., Ihlemann N., Hermann et al. Effects of acute and chronic attenuation of postprandial hyperglycemia on postglucose-load endothelial function in insulin resistant individuals: is stimulation of first phase insulin secretion beneficial for the endothelial function? *Horm Metab Res* 2008;40(9):607–613.

Received / Поступила: 03.04.2013
Accepted / Принята в печать: 19.04.2013