

## Gli standard di cura quarto step: acarbose e insulina basale

**Italo Paolini**

Società Italiana Medicina Generale e delle Cure Primarie, Area Diabetologica

**PAROLE CHIAVE**

Acarbose • Terapia diabete tipo 2 • Inibitori alfa glicosidasi

**CORRISPONDENZA**

ITALO PAOLINI  
italopaolini@gmail.com

### Riassunto

La terapia farmacologica del diabete tipo 2 richiede l'integrazione tra diverse classi farmacologiche e molecole al fine di ottenere uno stretto controllo metabolico. Quando questo non viene raggiunto con metformina associata a un secondo farmaco delle diverse classi (sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/agonista recettore GLP1/gliflozina) l'uso di acarbose, associato o meno all'insulina basale, rappresenta uno step significativo in alcuni sottogruppi di pazienti. Questo articolo si propone di fornire gli elementi per un uso razionale di questo farmaco tenendo conto delle caratteristiche del paziente e delle specificità farmacologiche della molecola. L'acarbose, che appartiene alla classe degli inibitori dell'alfa-glicosidasi, consociuti da oltre 20 anni, è una molecola, di derivazione batterica che, grazie alla sua struttura simil-saccaridica, inibisce reversibilmente l'azione degli enzimi alfa-glucosidasi, nella normale digestione dei di- e polisaccaridi introdotti con gli alimenti. Si determina quindi una diminuzione nell'assorbimento di glucosio, che riduce l'aumento della glicemia post-prandiale. L'acarbose e i futuri farmaci della stessa classe, presentano diverse peculiarità da conoscere e sfruttare come armi terapeutiche. In particolare migliora il controllo glicemico agendo prevalentemente sui picchi glicemici post-prandiali; può essere associato ad altri farmaci antidiabetici e alla terapia insulinica basale contrastando l'aumento del peso corporeo proprio dell'uso di insulina; ha dei moderati effetti gastrointestinali che possono essere ridotti iniziando la terapia con bassi dosaggi; è particolarmente efficace nelle popolazioni asiatiche e dell'Europa occidentale; ha effetti positivi anche sul metabolismo dell'acido urico, mostra diversi effetti metabolici favorevoli su fattori di rischio cardiovascolare.

### Introduzione

L'approccio terapeutico farmacologico, al paziente con diabete tipo 2, deve mirare allo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio d'insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari e cardiovascolari (CV) a lungo termine <sup>1</sup>. Emoglobina glicata, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale sono la triade che ci consente di adattare la terapia al fenotipo del paziente per ottenere i necessari risultati sul controllo metabolico.

Con il passare degli anni, per mantenere il controllo metabolico, è necessario ricorrere a una politerapia farmacologica che, a fronte delle numerose opzioni terapeutiche disponibili, richiede un'accurata valutazione delle caratteristiche del paziente per l'ottimizzazione terapeutica. L'età del paziente, la durata della malattia diabetica, il contesto socioeconomico e psichico del paziente, le sue comorbidità, la presenza di complicanze microangiopatiche e CV, la tollerabilità individuale ai diversi farmaci usati guideranno nella scelta orientata al miglior controllo metabolico associato a basso impatto sul peso corporeo, riduzione del rischio di ipoglicemie, azione favorevole sui diversi fattori di rischio CV.

I risultati di importanti trial degli ultimi decenni hanno delineato i contorni delle linee guida di trattamento. Nel 1998 <sup>1</sup> lo studio UKPDS <sup>2</sup> ha permesso di osservare una riduzione di retinopatia e nefropatia (complicanze microvascolari) pari al 37% per ogni punto percentuale di riduzione dell'emoglobina glicata. Lo stesso studio, nelle successive analisi dopo la sua interruzione, ha mostrato che i soggetti che erano stati originariamente randomizzati alla terapia intensiva avevano una riduzione statisticamente significativa del rischio per tutti gli end-point

correlati al diabete (riduzione del 14% del rischio di infarto, del 12% per ictus, del 16% per scompenso cardiaco) compresi l'infarto miocardico e la morte da qualsiasi causa a 10 anni, e conduce alle conclusioni che sono fondamentali:

- il trattamento intensivo iniziato precocemente che mantiene effetti positivi negli anni anche dopo la sospensione;
- l'uso di metformina come primo farmaco.

La valutazione degli effetti del controllo glicemico intensivo sugli outcome CV nei soggetti (in particolare anziani) con diabete tipo 2 rimane ancora da chiarire definitivamente. Tre trial successivi hanno cercato di migliorare le conoscenze: lo studio *The action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified-release controlled evaluation* (ADVANCE) e lo studio *Veteran affairs diabetes trial* (VADT) hanno concluso che il controllo glicemico intensivo (i target di Hb glicata erano, rispettivamente, 6,5 e 6%) non conduce a benefici sugli outcome CV<sup>3,4</sup>.

Il terzo, lo studio *Action to control cardiovascular risk in diabetes* (ACCORD) con target di Hb glicata < 6% è stato interrotto prima del termine per un aumento statisticamente significativo della mortalità inclusa quella per cause CV<sup>5</sup>.

## Gli step terapeutici

Le raccomandazioni delle principali società scientifiche diabetologiche<sup>1,6,7</sup> vede il riconoscimento del ruolo della terapia insulinica, anche precoce, nella progressione del diabete tipo 2 accanto alla premessa fondamentale che le diverse risorse terapeutiche farmacologiche e devono essere individualizzate mediante un approccio "patient centered" che adatta gli obiettivi di cura alle caratteristiche dell'individuo e alla valutazione rischio/beneficio, in particolare nei soggetti più vulnerabili.

La metformina è universalmente riconosciuta, in assenza di specifiche controindicazioni, come il farmaco di prima scelta insieme alle necessarie modifiche comportamentali dello stile di vita. In caso di mancato raggiungimento del controllo metabolico dopo un periodo di circa tre mesi si consiglia l'inserimento di un secondo farmaco scelto in base alle caratteristiche del paziente, tra i farmaci antidiabetici orali delle diverse classi, comprendendo anche l'eventuale ricorso alla terapia insulinica precoce. In caso di mancato raggiungimento del target metabolico dopo tre mesi è prevista la combinazione di tre farmaci con il necessario inserimento di terapia insulinica, di solito basale. In particolare la terapia insulinica, iniziando con bassi dosaggi (0,1-0,2 U/kg) è raccomandata nei pazienti con emoglobina glicata > (9%) o valori glicemici a digiuno > 300 mg/dl. La terapia con inibitori dell'alfa-glicosidasi (al momento rappresentata solo dall'uso di acarbose) può risultare utile nelle situazioni in cui si determina discrepanza tra valori ottimali della glicemia a digiuno e livelli di emoglobina glicata elevati con possibile effetto da parte dell'iperglicemia post-prandiale. In termini quantitativi l'acarbose determina<sup>8</sup> riduzione dei livelli di emoglobina glicata pari allo 0,8% circa, una riduzione della glicemia post-prandiale di circa 41 mg/dl e una riduzione della glicemia a digiuno di circa 20 mg/dl. Inoltre la terapia con questo farmaco si associa, in maniera statisticamente significativa, con una riduzione dell'insulinemia post-prandiale.

## Meccanismo di azione e modalità di assunzione di acarbose

L'acarbose<sup>8</sup> è un oligosaccaride derivato dal ceppo fungino *actinoplanes*, che inibisce competitivamente e reversibilmente gli enzimi alfa-glicosidasi, situati nell'orletto a spazzola della mucosa dell'intestino tenue, con la funzione di elaborare gli oligosaccaridi, di e trisaccaridi a monosaccaridi. L'inibizione di questa attività enzimatica, provocata dall'acarbose, determina un ritardo nella idrolisi e digestione intestinale di carboidrati complessi con conseguente ritardo nell'assorbimento di glucosio e attenuazione del picco glicemico post-prandiale. Inoltre acarbose esercita lo stesso grado di blocco non reversibile a livello dell'alfa-amilasi pancreatica, che idrolizza amidi complessi a oligosaccaridi nel lume dell'intestino tenue. La molecola è assorbita in minima quantità (2% circa) e viene quindi escreto nelle feci, per lo più immutato. Una quota variabile, fino a un massimo del 30% è metabolizzata mediante una fermentazione da parte del microbiota del colon. La durata dell'azione del farmaco è di circa 6 ore e l'assunzione maggiormente efficace è quella ad inizio pasto. L'adattamento da parte dell'intestino tenue all'azione della molecola richiedono diverse settimane durante le quali sono effetti comuni la flatulenza, i dolori addominali post-prandiali, diarrea, dispepsia e nausea, in misura direttamente proporzionale all'introito alimentare di carboidrati. Questi effetti, legati al meccanismo di azione dell'acarbose, possono essere ridotti e minimizzati: con una stretta osservanza dietetica circa l'assunzione di carboidrati semplici a favore di quelli complessi, meglio se integrali; iniziando con i dosaggi più bassi (50 mg) di acarbose sino ad arrivare alla dose media di 100 mg T.I.D.

Il farmaco è controindicato in gravidanza, durante l'allattamento e fino all'età di 18 anni.

Altre controindicazioni sono l'insufficienza renale con clearance della creatinina < 25 ml/min, le malattie infiammatorie intestinali croniche (MICI), stati occlusivi e subocclusivi, e stati di malassorbimento.

## Acarbose e fattori di rischio CV

L'incertezza sugli effetti positivi sugli outcome CV nella terapia del diabete tipo 2 rende particolarmente interessanti gli effetti di diversi farmaci, tra cui acarbose, su fattori di rischio CV ed endpoint surrogati.

La riduzione post-prandiale della glicemia, che è il principale risultato dell'assunzione di acarbose, conduce, indirettamente, a un aumento dell'insulino-sensibilità<sup>9</sup> poiché la ridotta esposizione ad alti livelli glicemici riduce la risposta insulinica post-prandiale riducendo la down-regulation dei recettori insulinici e la conseguente resistenza all'insulina stessa.

Il meccanismo di azione dell'acarbose risulta essere particolarmente adatto al sinergismo di azione con altri farmaci antidiabetici quali metformina, sulfoniluree, inibitori DPP-4, GLP-1 agonisti, e insulina<sup>10</sup>.

In particolare gli inibitori dell'alfa glicosidasi aumentano i livelli circolanti di ormone GLP-1 attivo, con un'azione di potenziamen-

**Tabella I. Effetti acarbose su fattori di rischio CV.**

Riduzione glicemia post-prandiale e variabilità glicemica
Aumento della sensibilità all'insulina
Azione favorente sul rilascio di GLP-1
Aumento post-prandiale di CCK e PYY; riduzione post-prandiale di Grelina
Impatto e sinergia con l'azione metabolica sui carboidrati del microbiota
Azione favorente una moderata perdita di peso
Attenuazione dell'aumento di peso legato alla terapia insulinica
Riduzione del grasso viscerale
Associazione con valori pressori più bassi, aumento di HDL colesterolo e riduzione di LDL e trigliceridi post-prandiali
Inibizione dell'attivazione piastrinica

to dell'effetto degli inibitori del DPP-4. Allo stesso tempo, si riduce il livello dell'ormone polipetidico insulinotropo (GIP) <sup>12</sup>.

Oltre agli effetti sulle incretine e il potenziamento degli effetti CV favorevoli degli inibitori dei peptidi DPP-4, acarbose ha un impatto su altri peptidi intestinali aumentando la secrezione post-prandiale di colecistochinina e peptide YY con riduzione della secrezione post-prandiale di Grelina e conseguente riduzione dell'appetito e maggior senso di sazietà <sup>12</sup>. Questi effetti sui peptidi intestinali, unitamente alla riduzione della secrezione insulinica post-prandiale, possono spiegare la modesta riduzione di peso corporeo osservata in durante l'assunzione di acarbose. Acarbose ha dimostrato, in confronto con inibitori DPP-4 una significativa differenza nella riduzione del peso corporeo e questo effetto favorevole è presente anche quando in contemporanea vengono somministrati farmaci, quali insulina, che conducono ad aumento del peso corporeo <sup>13 14</sup>.

La perdita di peso avviene preferenzialmente a spese del grasso viscerale che rappresenta uno dei parametri maggiormente correlati al rischio CV <sup>15</sup>.

Altro aspetto interessante è quello legato alle variazioni del microbiota. Il microbiota intestinale umano si sviluppa subito dopo la nascita, dipende dal numero e dal tipo di microrganismi con cui viene a contatto nei primi anni di vita e dal patrimonio genetico individuale. La complessità delle interazioni che si vengono a creare all'interno dell'intestino e la molteplicità delle specie microbiche presenti in natura, rendono unico il microbiota di ogni singolo individuo. Questa popolazione, unica e specifica, è caratterizzata da un core che si mantiene relativamente stabile nel tempo. Sembra essere presente un aumento del bifidobatterio fecale intestinale nei soggetti che assumono acarbose con un azione sinergica nel complesso metabolismo dei carboidrati <sup>16</sup>.

Le differenze del microbiota potrebbero contribuire a spiegare la maggior efficacia di acarbose in popolazioni di diversa provenienza geografica (Asia ed Europa occidentale).

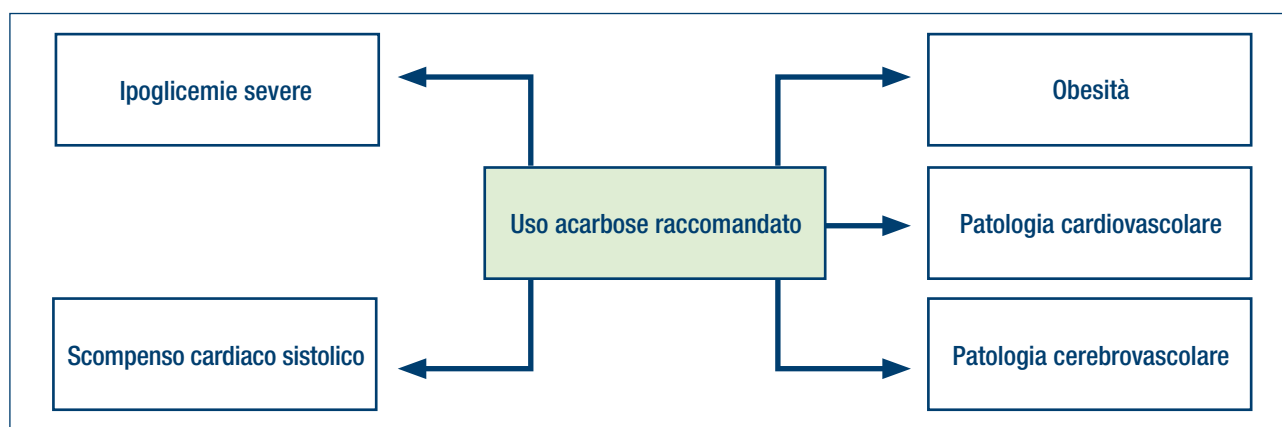
Sempre nella valutazione delle modificazioni indotte dall'acarbose sui fattori di rischio CV, i suoi rapporti con la pressione arteriosa.

Uno studio rivolto ai soggetti con ridotta tolleranza glucidica, lo STOP-NIDDM trial, ha condotto all'osservazione di una riduzione di nuove diagnosi di ipertensione e una riduzione dei valori pressori nei soggetti in trattamento con acarbose <sup>17</sup>.

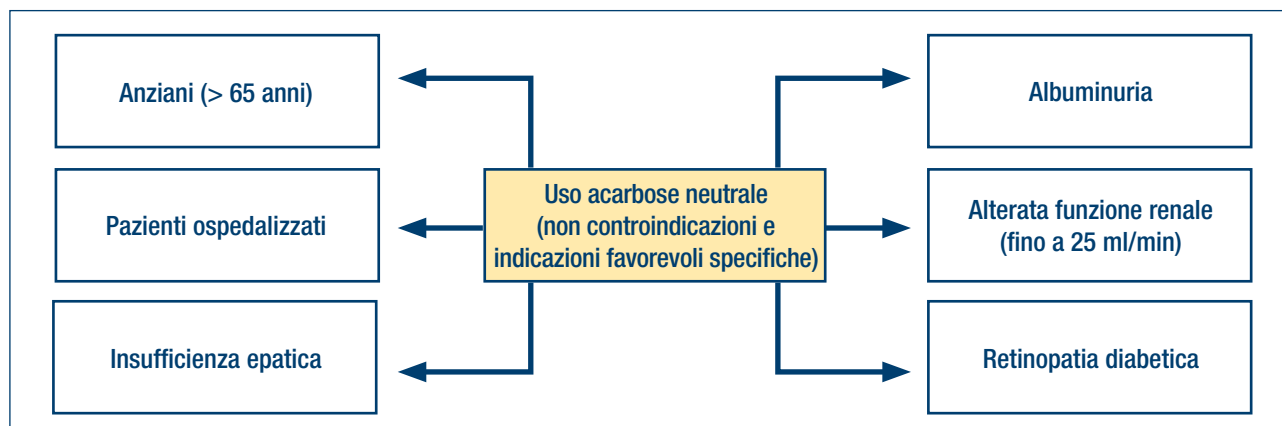
Analogia riduzione dei valori pressori si è osservata nella meta-analisi del MeRia study (*meta-analysis of risk improvement under acarbose*) <sup>18</sup> che ha esaminato, attraverso i dati di sette studi randomizzati e controllati, gli effetti dell'acarbose sulla mortalità e morbilità CV in pazienti con diabete tipo 2 che hanno assunto il farmaco per almeno 52 settimane. Questo criterio di selezione ha creato alcune discussioni in merito, ma, in definitiva, lo studio ha confermato gli effetti favorevoli emersi dal trial STOP-NIDDM, riguardante soggetti con ridotta tolleranza glucidica.

Ulteriori delucidazioni sull'impatto di questa azione sui valori pressori da parte dell'acarbose, potranno venire dall'*acarbose cardiovascular trial*, in corso di svolgimento e che dovrebbe concludersi nel 2018.

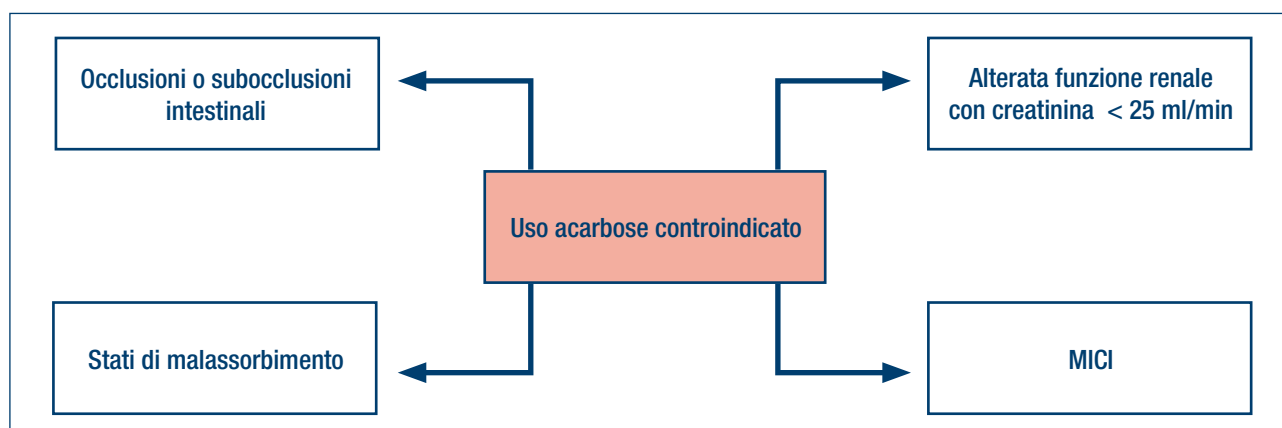
L'osservazione di un aumento del colesterolo HDL, una riduzione dei trigliceridi (legata alla ridotta lipogenesi epatica) e una ridu-



**Figura 1.** Condizioni nelle quali l'uso di acarbose ha specifiche indicazioni.



**Figura 2.**  
Situazioni e comorbidity in cui acarbose è “neutrale”.



**Figura 3.**  
Comorbidity che controindicano l'uso di acarbose.

zione del LDL colesterolo derivano dal trial STOP-NIDDM e da una metanalisi che ha confrontato gli effetti dei diversi farmaci antidiabetici sul metabolismo lipidico <sup>19</sup>.

L'ACE trial (<https://www.dtu.ox.ac.uk/ace/>) contribuirà a definire ulteriormente il reale impatto favorevole sugli outcome CV da parte dell'acarbose. Questo è un trial randomizzato, controllato, in doppio cieco, *versus* placebo, che prevede l'arruolamento di circa 7.500 soggetti con alterata glicemia a digiuno e malattia coronarica. I pazienti sono randomizzati ad acarbose 50 mg. T.I.D. o placebo e gli outcome primari sono la morte per cause CV, infarto miocardico o stroke; outcome secondari la morte da ogni causa e lo sviluppo di diabete.

## Conclusioni

La scelta di inserire un inibitore dell'alfa-glucosidasi nella politerapia farmacologica del diabete tipo 2, deriva dalla valutazione globale del paziente. Vi sono alcune situazioni (Fig. 1) nelle quali l'uso del farmaco ha specifiche indicazioni e tra queste meritano menzione la presenza di patologia cardiovascolare-cerebrovascolare per gli specifici effetti del farmaco sui diversi fattori di

rischio CV, e la presenza di obesità e insulino-resistenza, visti gli effetti insulino-sensibilizzanti della molecola.

In altre situazioni acarbose può essere scelto, in base alla valutazione complessiva del curante, ma senza specifiche indicazioni favorevoli l'uso (Fig. 2).

La Figura 3 mostra invece le situazioni nelle quali l'uso del farmaco è decisamente controindicato, ovvero la presenza di malattie croniche intestinali e una funzione renale gravemente compromessa con una clearance creatinina < 25 ml/min.

Si tratta quindi, come sempre, di conoscere e valutare adeguatamente le caratteristiche del paziente e delle diverse molecole, tra cui acarbose, per tendere all'ottimizzazione delle scelte terapeutiche.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> SID-AMD. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014. Nuova edizione 2014* - [www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/).
- <sup>2</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type*

- 2 diabetes. uk prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>3</sup> Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- <sup>4</sup> Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- <sup>5</sup> Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- <sup>6</sup> Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. *AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013*. *Endocr Pract* 2013;19:327-36.
- <sup>7</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- <sup>8</sup> Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. *Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Care* 2005;28:154-63.
- <sup>9</sup> Bischoff H. *The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes*. *Clin Invest Med* 1995;18:303-11.
- <sup>10</sup> Standl E, Theodorakis MJ, Erbach M et al. *On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease*. *Cardiovascular Diabetology* 2014;13:81.
- <sup>11</sup> Standl E, Schnell O. *Alpha-glucosidase inhibitors 2012 – cardiovascular considerations and trial evaluation*. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:163-9.
- <sup>12</sup> Holman RR, Cull CA, Turner RC. *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44)*. *Diabetes Care* 1999;22:960-4.
- <sup>13</sup> Yabe D, Watanabe K, Sugawara K, et al. *Effects of sitagliptin, acarbose and sulfonylureas on postprandial levels of GLP-1 and GIP in Japanese patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2011;54(Suppl 1):S342.
- <sup>14</sup> Schnell O, Sheu WH, Watada H, et al. *An alpha-glucosidase inhibitor, acarbose, reduces body weight irrespective of glycemic control status*. *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A553.
- <sup>15</sup> Nakhhae A, Sanjari M. *Evaluation of effect of acarbose consumption on weight losing in non-diabetic overweight or obese patients in Kerman*. *J Res Med Sci* 2013;18:391-4.
- <sup>16</sup> Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, et al. *Migliitol, alpha-glycosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome: a randomized comparable study*. *Int J Cardiol* 2013;167:2108-13.
- <sup>17</sup> Liu HX, Li J, Liu B, et al. *Effect of acarbose on fecal bifidobacteria content in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Chin J Endocrinol Metab* 2011;27:47-50.
- <sup>18</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. *JAMA* 2003;290:486-94.
- <sup>19</sup> Hanefeld M, Gagatay M, Petrowitsch T, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies*. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
- <sup>20</sup> Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, et al. *Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials*. *Adv Ther* 2012;29:736-46.
- <sup>21</sup> Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, et al. *The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.
- <sup>22</sup> Derosa G, Maffioli P. *Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review*. *Clin Ther* 2012;34:1221-36.

## Sezione di autovalutazione

**1. L'effetto della terapia con acarbose sui livelli di emoglobina glicata è, mediamente, pari a:**

- a. 1,8%
- b. 3%
- c. 0,8%
- d. 0,3%

**2. L'uso di acarbose è controindicato in presenza di una delle seguenti condizioni, quale?**

- a. Scompenso cardiaco sistolico
- b. Colite ulcerosa
- c. Ripetute ipoglicemia
- d. Clearance creatinina uguale a 40 ml/min

**3. La dose media giornaliera di acarbose è pari a:**

- a. 300 mg
- b. 150 mg
- c. 450 mg
- d. 600 mg

**4. Gli inibitori dell'alfa glucosidasi hanno rispetto all'insulina:**

- a. Aumento della sensibilità all'insulina
- b. Riduzione della sensibilità all'insulina
- c. Non hanno effetto sulla sensibilità all'insulina
- d. Aumento dell'insulino-resistenza

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)  
nuova sezione dedicata al DIABETE

