

# Acarbose

## Aggiornamento interdisciplinare

Aggiornamento e Formazione in  
Diabetologia e Malattie Metaboliche

# MEDIA

# Società Italiana di MEDICINA GENERALE



Full Text Pdf

### Nuove evidenze: acarbose è equivalente alla metformina come monoterapia iniziale nel diabete tipo 2



Accedi al  
video-abstract

### Caso clinico 1



Full Text Pdf



Full Text Pdf

### Acarbose: un farmaco non solo per il diabete



Accedi al  
video-abstract

### Caso clinico 2



Full Text Pdf



Full Text Pdf

### Effetti dell'acarbose sulla secrezione del GLP-1



Accedi al  
video-abstract

### Acarbose: le novità e il posizionamento nelle principali linee guida internazionali



Full Text Pdf

### Diabete nei migranti in Italia il possibile specifico ruolo terapeutico dell'acarbose



Accedi al  
video-abstract



Full Text Pdf



MULTIMEDIA



Società Italiana di  
Medicina Generale



# Acarbose

## Aggiornamento interdisciplinare

Estratto digitale pubblicato nel mese di Novembre 2014 per uso esclusivo in formato elettronico da parte di Bayer

Data di deposito AIFA xx.xx.xxxx - Cod. Xxxxxxxx

**© Copyright 2014 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa**

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca 1

56121 Pisa

[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it) – [info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Ogni riproduzione in copia cartacea o download digitale per qualsiasi utilizzo, professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.



## Nuove evidenze: acarbose è equivalente alla metformina come monoterapia iniziale nel diabete tipo 2

La maggior parte delle linee guida attualmente raccomandano la metformina come il trattamento di prima linea per i pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2). Queste raccomandazioni sono essenzialmente basate su dati generati principalmente nelle popolazioni europee. L'Asia rappresenta la regione con il maggior numero dei pazienti con diabete in tutto il mondo, con oltre 90 milioni di pazienti nella sola Cina. Nei pazienti asiatici con DMT2 la malattia può avere caratteristiche diverse dai pazienti caucasici, sia in termini di fisiopatologia che di tipo di complicazioni che potrebbero quindi necessitare di un approccio terapeutico differente. Tuttavia, gli studi randomizzati e controllati su larga scala che confrontano gruppi etnici differenti sono scarsi, e quindi la maggior parte delle linee guida terapeutiche nazionali o regionali vigenti sono in gran parte basate su quelle adottate negli Stati Uniti o in Europa.

In uno studio recente, pubblicato su *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, Yang et al. hanno riportato per la prima volta, in uno studio randomizzato controllato, il confronto tra un inibitore della  $\alpha$ -glicosidasi, l'acarbose, e la metformina come trattamento iniziale per il DMT2 in pazienti cinesi. Gli investigatori dello studio denominato MARZO (*Metformin and AcaRbose in Chinese as the initial Hypoglycaemic treatment*) hanno reclutato 788 pazienti cinesi di età compresa tra i 30 e 70 anni, recentemente diagnosticati per DMT2. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere metformina (preparazione a rilascio prolungato fino a 1500 mg al giorno) o acarbose (titolato gradualmente fino ad un massimo di 100 mg tre volte al giorno). Alla fine del periodo di studio di 48 settimane, l'acarbose è risultato equivalente alla metformina in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (Fig. 1) e di perdita di peso, anche se i pazienti nel gruppo acarbose hanno significativamente perso più peso ( $p = 0,01$ ). I pazienti assegnati al gruppo acarbose hanno anche avuto a 48 settimane un profilo lipidico più favorevole, con migliore HDL e trigliceridi più bassi, rispetto al gruppo in metformina. Come previsto, il trattamento con acarbose è stato associato ad una minore iperinsulinemia postprandiale rispetto alla metformina. Di particolare interesse è la caratterizzazione dettagliata delle variazioni degli ormoni gastrointestinali durante lo studio. Sia la metformina che l'acarbose hanno mostrato un aumento significativo del GLP-1 (Fig. 2). Questo aumento è stato osservato dalla ventiquattresima settimana in poi. In entrambi i gruppi è stata osservata anche una diminuzione del glucagone, che è avvenuta più precocemente con l'uso dell'acarbose che con quello della metformina (Fig. 2). L'aumento delle concentrazioni di GLP-1 dopo acarbose è indicatore di un assorbimento intestinale dei carboidrati più ritardato e più distale. Effetti gastrointestinali avversi sono stati riportati nel 27% dei pazienti trattati con acarbose e nel 29% in quelli trattati con metformina. La bassa incidenza di intolleranza gastrointestinale vista nel gruppo acarbose potrebbe essere in parte relativa al metodo di titolazione adottato, definito dagli autori "parti basso, procedi piano". La terapia con acarbose è stata iniziata con 50 mg al giorno a cena per la prima settimana, portata a 50 mg due volte al giorno, a pranzo e cena nella seconda settimana, ed a 50 mg tre volte al giorno, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia è stata di 100 mg tre volte al giorno. La metformina è stata iniziata con 500 mg a cena nella prime due settimane, portata a 1000 mg una volta al giorno, sempre a cena, nella terza settimana e quindi 1500 mg una volta al giorno, a cena, dalla quarta settimana in poi.

Gli autori hanno quindi concluso che, sebbene la metformina possa essere ancora considerata come trattamento di prima linea, in pazienti con una escursione glicemica postprandiale marcata o con un indice di massa corporea simile a quello dei pazienti dello

**Antonio Ceriello**

Insititut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer  
(IDIBAPS) Barcelona, Spain



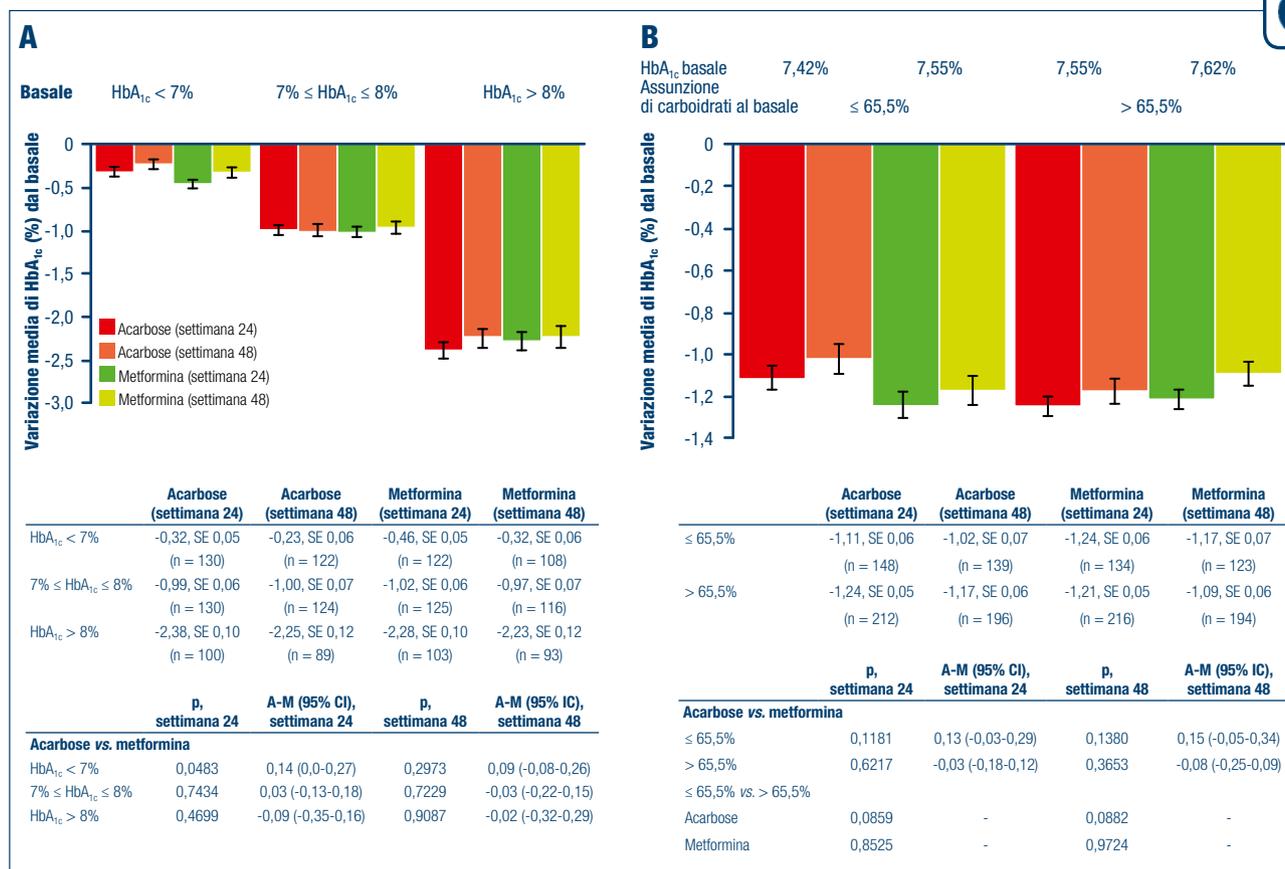
Accedi al  
video-abstract

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO

antonio.ceriello@hotmail.it





**Figura 1.** Riduzione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale stratificata per (A) HbA<sub>1c</sub> basale e (B) percentuale di energia giornaliera derivante dall'assunzione di carboidrati (da Yang et al., 2014, mod.).

studio, acarbose è una degna alternativa anche come prima linea terapeutica.

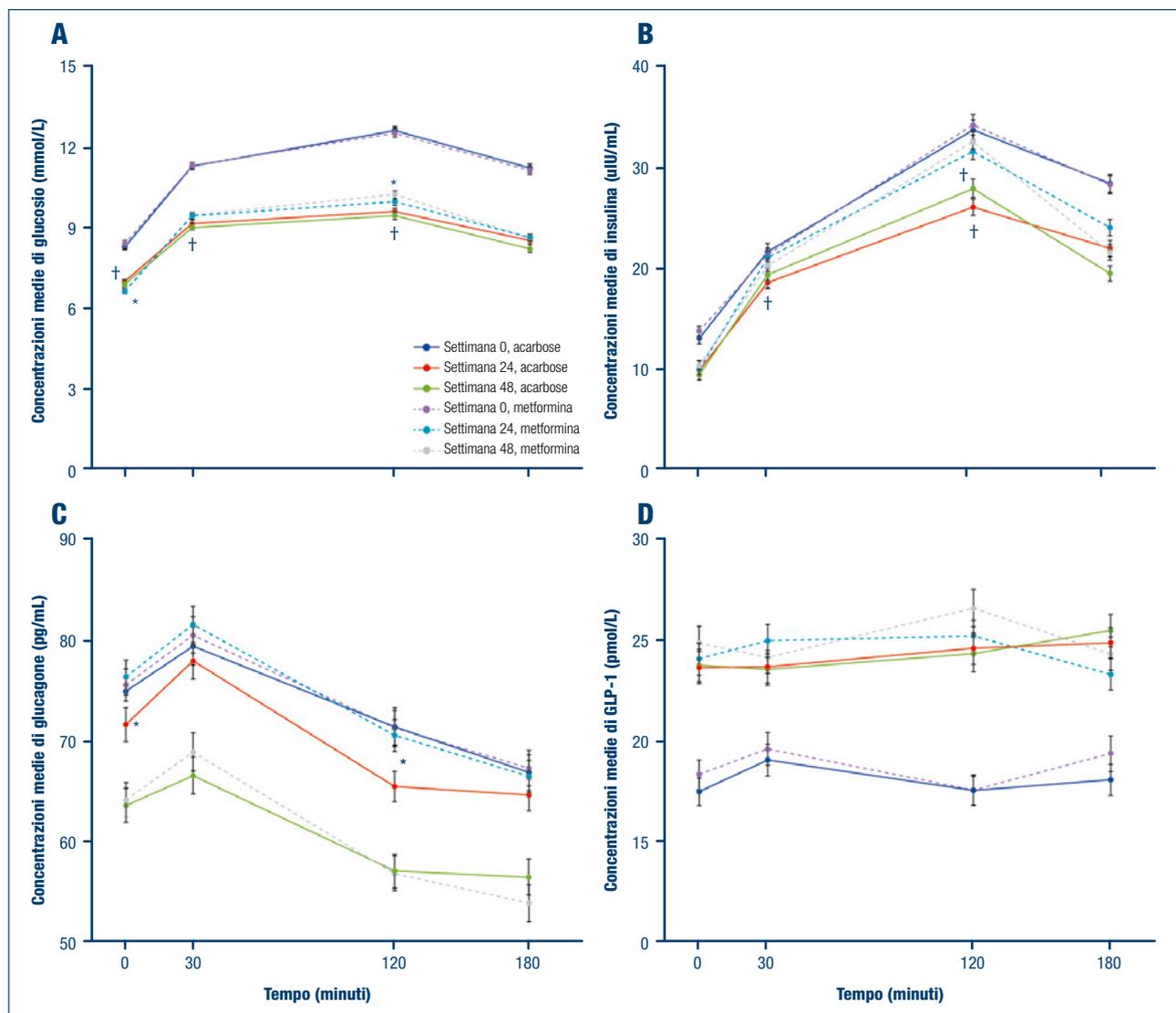
L'acarbose è molto popolare in paesi come la Cina e il Giappone, dove, essendo il riso una componente importante della dieta, questo determina una alta percentuale di carboidrati nella stessa. Nello studio MARZO, l'apporto medio di carboidrati con la dieta è superiore al 65%, valore più alto di quello raccomandato nelle linee guida internazionali (45-65%) e dalle stesse linee guida cinesi (fino al 65%). I risultati di questo ampio studio indicano che l'efficacia di acarbose potrebbe essere correlata al contenuto di carboidrati nella dieta del paziente, il che suggerisce che acarbose sarebbe più efficace in popolazioni nelle quali vi è un'alta assunzione di carboidrati.

A supporto di questo dato vi è una recente meta-analisi di 46 studi che riporta che gli effetti ipoglicemizzanti di acarbose sono maggiori nei pazienti con DMT2 che consumano una dieta di tipo orientale in confronto a quelli che adottano una dieta occidentale. Infatti la riduzione media di HbA<sub>1c</sub> negli studi provenienti dall'Asia orientale era significativamente superiore a 1,54% (SD 2,0%) rispetto allo 0,52% (1,2%) degli studi in pazienti che seguivano una dieta occidentale. Comunque non è chiaro se questa differenza di efficacia sia dovuta interamente al contenuto di carboidrati più elevata nelle diete orientali, per esempio un altro studio ha suggerito che i pazienti asiatici hanno risposte glicemiche maggiori agli stessi cibi

rispetto ai pazienti caucasici. Altri fattori potenziali che potrebbero contribuire alla differenza in efficacia in differenti popolazioni comprendono fattori genetici e la composizione del microbioma intestinale. Con l'avvento di nuovi agenti farmacologici per la terapia del diabete, tra cui gli antagonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) e gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4-inibitori), sulla base di questo studio l'acarbose potrebbe essere spostato ad uso più precoce nel trattamento ipoglicemizzante, visto che attualmente ci sono pochi dati a medio termine per gli altri agenti confrontati con metformina come monoterapia. La metformina è stata collegata con benefici cardiovascolari e con una possibile riduzione di rischio di cancro nel DMT2. Acarbose ha già dimostrato potenziali benefici cardiovascolari nello studio STOP-NIDDM. Questi possibili effetti sono ora in studio, per essere confermati, nell'*Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) Trial* (NCT00829660, ISRCTN91899513), che sta esaminando gli outcome cardiovascolari in pazienti con pregressa malattia cardiovascolare o sindrome coronarica acuta che hanno anche alterata tolleranza al glucosio.

È infine interessante sottolineare, come recentemente fatto da Gallo et al. a nome del gruppo di lavoro AMD sulla terapia personalizzata, che l'algoritmo terapeutico proposto da AMD già preveda la possibilità di usare acarbose non solo in caso di prevalente iperglicemia postprandiale, ma anche come alternativa alla metformina nei casi in cui questa non sia tollerata.





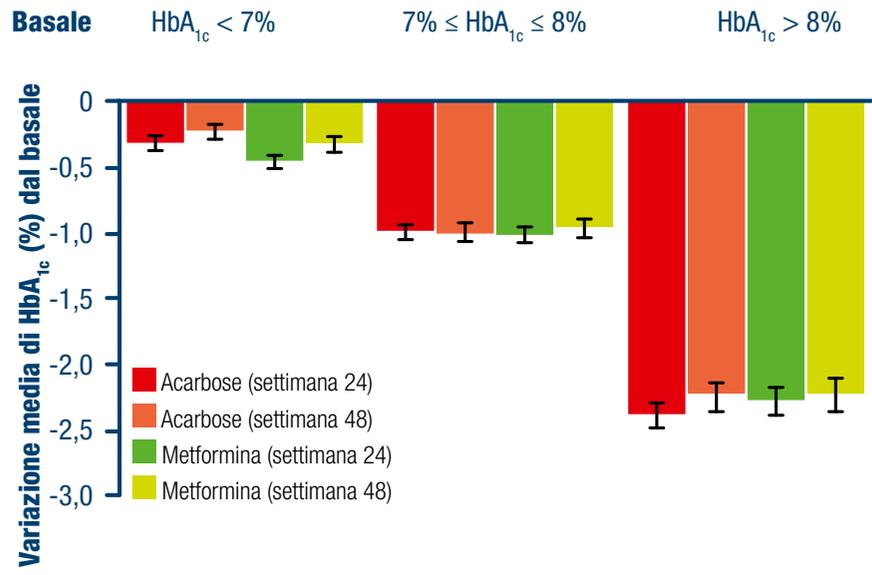
**Figura 2.**

Concentrazioni medie di glucosio (A), insulina (B), glucagone (C) e GLP-1 (D) durante un pasto standard, valutate con "intention to treat", al tempo zero, a 24 e 48 settimane dello studio (da Yang, et al., 2014, mod.).

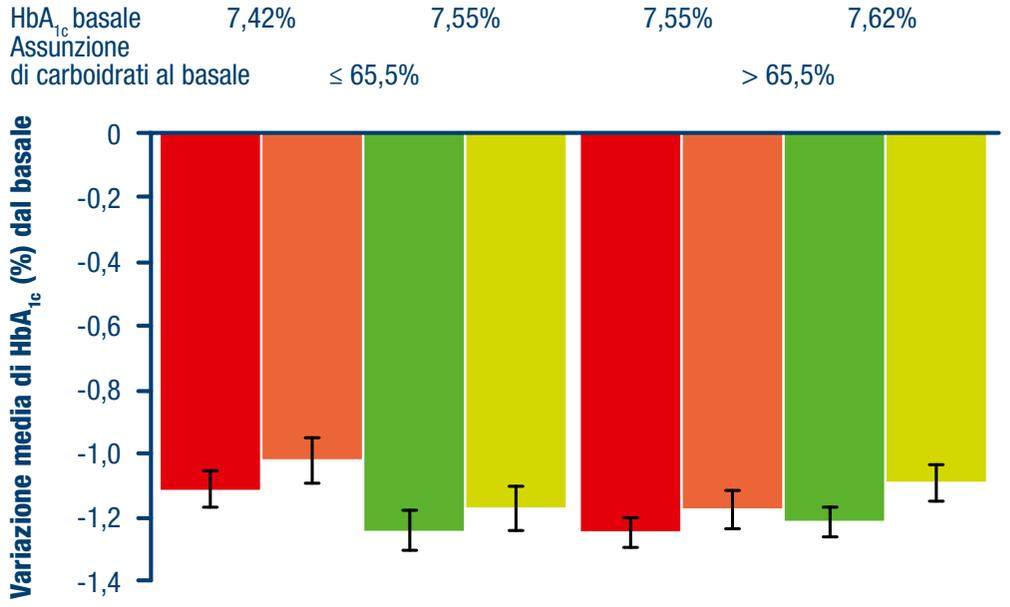
In conclusione lo studio MARZO ha fornito preziose informazioni su efficacia e *benefits* di acarbose rispetto a metformina come terapia di inizio nel DMT2. MARZO rappresenta un importante contributo verso lo sviluppo di linee guida di trattamento del DMT2 evidence-based e popolazione-specifiche.

### Bibliografia di riferimento

- Ceriello A, et al. *Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach.* Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.
- Chan JC, et al. *Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: an Asian-Pacific perspective.* Diabetes Res Clin Pract 2007;75:255-66.
- Gallo M, et al. *Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward?* Lancet Diabetes & Endocrinology, in stampa.
- Henry CJ, et al. *Glycaemic index of common foods tested in the UK and India.* Br J Nutr 2008;99:840-5.
- Kong AP, et al. *Diabetes and its comorbidities-where East meets West.* Nat Rev Endocrinol 2013;9:537-47.
- Ma RC, Chan JC. *Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States.* Ann N Y Acad Sci 2013;1281:64-91.
- Stone TT, et al. *Evaluation of physician preferences for guideline implementation.* Am J Med Qual 1999;14:170-7.
- Wang JS, et al. *Contribution of postprandial glucose to excess hyperglycaemia in Asian type 2 diabetic patients using continuous glucose monitoring.* Diabetes Metab Res Rev 2011;27:79-84.
- Yang W, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial.* Lancet Diabetes & Endocrinology 2014;2:46-55.
- Zhu Q, et al. *Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an eastern or western diet: a systematic meta-analysis.* Clin Ther 2013;35:880-99.

**A**

	Acarbose (settimana 24)	Acarbose (settimana 48)	Metformina (settimana 24)	Metformina (settimana 48)
HbA <sub>1c</sub> < 7%	-0,32, SE 0,05 (n = 130)	-0,23, SE 0,06 (n = 122)	-0,46, SE 0,05 (n = 122)	-0,32, SE 0,06 (n = 108)
7% ≤ HbA <sub>1c</sub> ≤ 8%	-0,99, SE 0,06 (n = 130)	-1,00, SE 0,07 (n = 124)	-1,02, SE 0,06 (n = 125)	-0,97, SE 0,07 (n = 116)
HbA <sub>1c</sub> > 8%	-2,38, SE 0,10 (n = 100)	-2,25, SE 0,12 (n = 89)	-2,28, SE 0,10 (n = 103)	-2,23, SE 0,12 (n = 93)
	<b>p, settimana 24</b>	<b>A-M (95% CI), settimana 24</b>	<b>p, settimana 48</b>	<b>A-M (95% IC), settimana 48</b>
<b>Acarbose vs. metformina</b>				
HbA <sub>1c</sub> < 7%	0,0483	0,14 (0,0-0,27)	0,2973	0,09 (-0,08-0,26)
7% ≤ HbA <sub>1c</sub> ≤ 8%	0,7434	0,03 (-0,13-0,18)	0,7229	-0,03 (-0,22-0,15)
HbA <sub>1c</sub> > 8%	0,4699	-0,09 (-0,35-0,16)	0,9087	-0,02 (-0,32-0,29)

**B**

	Acarbose (settimana 24)	Acarbose (settimana 48)	Metformina (settimana 24)	Metformina (settimana 48)
≤ 65,5%	-1,11, SE 0,06 (n = 148)	-1,02, SE 0,07 (n = 139)	-1,24, SE 0,06 (n = 134)	-1,17, SE 0,07 (n = 123)
> 65,5%	-1,24, SE 0,05 (n = 212)	-1,17, SE 0,06 (n = 196)	-1,21, SE 0,05 (n = 216)	-1,09, SE 0,06 (n = 194)
	<b>p, settimana 24</b>	<b>A-M (95% CI), settimana 24</b>	<b>p, settimana 48</b>	<b>A-M (95% IC), settimana 48</b>
<b>Acarbose vs. metformina</b>				
≤ 65,5%	0,1181	0,13 (-0,03-0,29)	0,1380	0,15 (-0,05-0,34)
> 65,5%	0,6217	-0,03 (-0,18-0,12)	0,3653	-0,08 (-0,25-0,09)
≤ 65,5% vs. > 65,5%				
Acarbose	0,0859	-	0,0882	-
Metformina	0,8525	-	0,9724	-

**Figura 1.** Riduzione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale stratificata per (A) HbA<sub>1c</sub> basale e (B) percentuale di energia giornaliera derivante dall'assunzione di carboidrati (da Yang et al., 2014, mod.).

## Acarbose: un farmaco non solo per il diabete

Come noto, il diabete mellito tipo 2 e l'ipertensione sono strettamente associati e contribuiscono insieme a favorire lo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari, con conseguente danno d'organo. La prevalenza di ipertensione aumenta anche nello stato prediabete. Tuttavia, vi sono poche informazioni disponibili sulla relazione tra incidenza di ipertensione e un deterioramento della tolleranza al glucosio.

Per chiarire questi problemi sono stati analizzati i dati del ben noto STOP-NIDDM, che, è bene ricordare, è uno studio di intervento, prospettico, per la prevenzione del diabete tipo 2 nelle persone con prediabete utilizzando l'acarbose. Nello studio l'ipertensione era già presente all'inizio in 702 (51,3%) dei 1.368 pazienti che erano eleggibili per l'analisi *intention-to-treat*. Un totale di 96 su 666 soggetti normotesi al basale ha sviluppato ipertensione durante i 3,3 anni di follow-up. I fattori di rischio più rilevanti per lo sviluppo di ipertensione sono risultati l'obesità addominale al basale [hazard ratio (HZ) 1,91; 95% intervallo di confidenza (IC) 1,19-3,05,  $p < 0,01$ ] e il peggioramento della tolleranza al glucosio (HZ 1,54; 95% IC 1,02-2,32,  $p < 0,05$ ), mentre il trattamento con acarbose ha ridotto il rischio di ipertensione (HZ 0,59; 95% IC 0,39-0,90,  $p < 0,05$ ).

Quindi nello studio STOP-NIDDM è stata trovata una relazione significativa tra lo sviluppo del diabete tipo 2 e ipertensione nei pazienti con IGT (alterata tolleranza al glucosio). Il trattamento con acarbose, che in primo luogo ha migliorato l'iperglicemia postprandiale, ha ridotto l'incidenza di ipertensione e diabete. Ciò suggerisce che le due entità condividano un "terreno comune".

Il trattamento con acarbose è associato a una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari. Tuttavia, i meccanismi alla base di questo effetto sono solo in parte chiari.

Due studi recenti hanno aggiunto interessanti informazioni sull'argomento. Entrambi hanno valutato l'effetto di acarbose sullo spessore medio intimale carotideo (IMT) in pazienti con recente diagnosi di diabete tipo 2.

Il primo è stato un trial randomizzato con acarbose vs. placebo in 219 soggetti con diabete precoce, caratterizzato da valori glicemici oltre i 200 mg/dl 2 ore dopo un carico orale con 75 g di glucosio e una HbA<sub>1c</sub> media del 6,3%. IMT è stata misurata al basale e dopo un anno. Un progressivo aumento dell'IMT è stato osservato in entrambi i gruppi di trattamento, ma la progressione è stata ridotta nei soggetti randomizzati ad acarbose ( $p = 0,047$ ). Questo studio dimostra che l'acarbose può ritardare la progressione dell'IMT nel diabete precoce, definito da un test di tolleranza al glucosio. La diminuzione della glicemia postprandiale, del peso, dell'insulina e dei lipidi è stata associata al minor rischio di progressione con acarbose.

Nel secondo si è valutato il possibile effetto di acarbose sui livelli di *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). È stato suggerito in passato che acarbose possa stimolare la secrezione del GLP-1. In uno studio è stato esaminato l'effetto di un trattamento di ventiquattro settimane con acarbose sulla concentrazione di GLP-1 endogeno, sui livelli di ossido di azoto (NO), ossido nitrico sintasi (NOS) e sull'IMT in pazienti con nuova diagnosi di diabete tipo 2. Dopo ventiquattro settimane di trattamento con acarbose, i livelli plasmatici di GLP-1 sono aumentati sia a digiuno sia nella fase postprandiale (Fig. 1). Nei pazienti con aumento postprandiale di GLP-1, i livelli di NO e attività NOS erano anche notevolmente aumentati ed erano positivamente correlati a quelli di GLP-1 (Fig. 2). Anche se l'IMT non è risultato significativamente modificato a seguito del trattamento con acarbose, una diminuzione dello stesso era negativamente correlata

**Antonio Ceriello**

Insitut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer  
(IDIBAPS) Barcelona, Spain



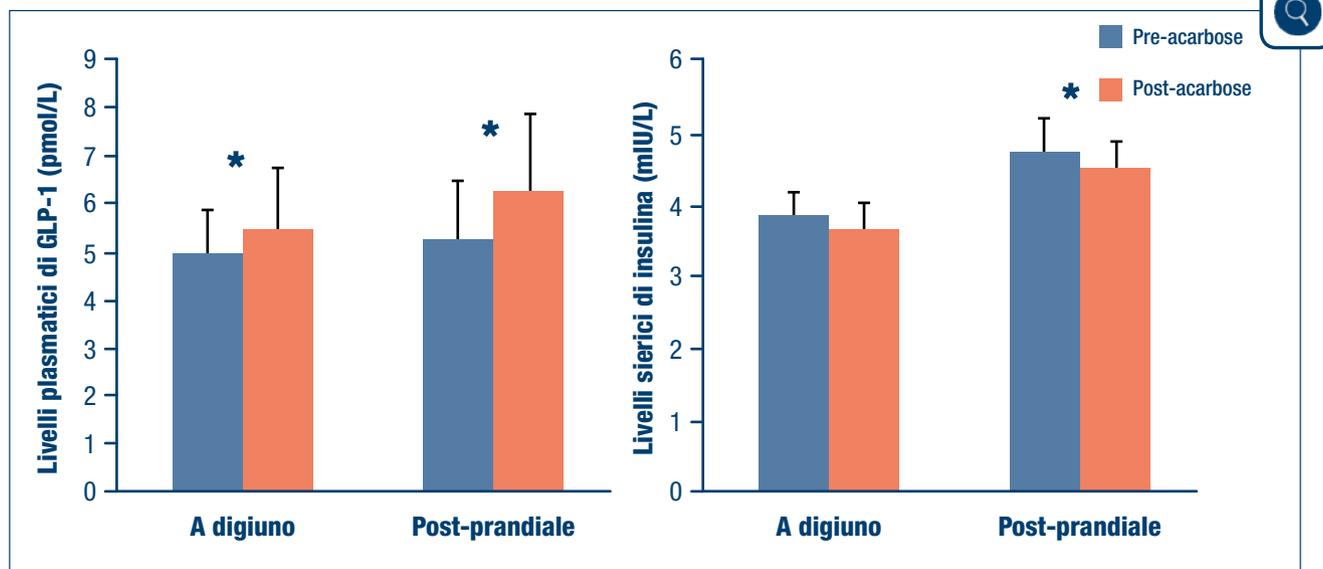
Accedi al  
video-abstract

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO

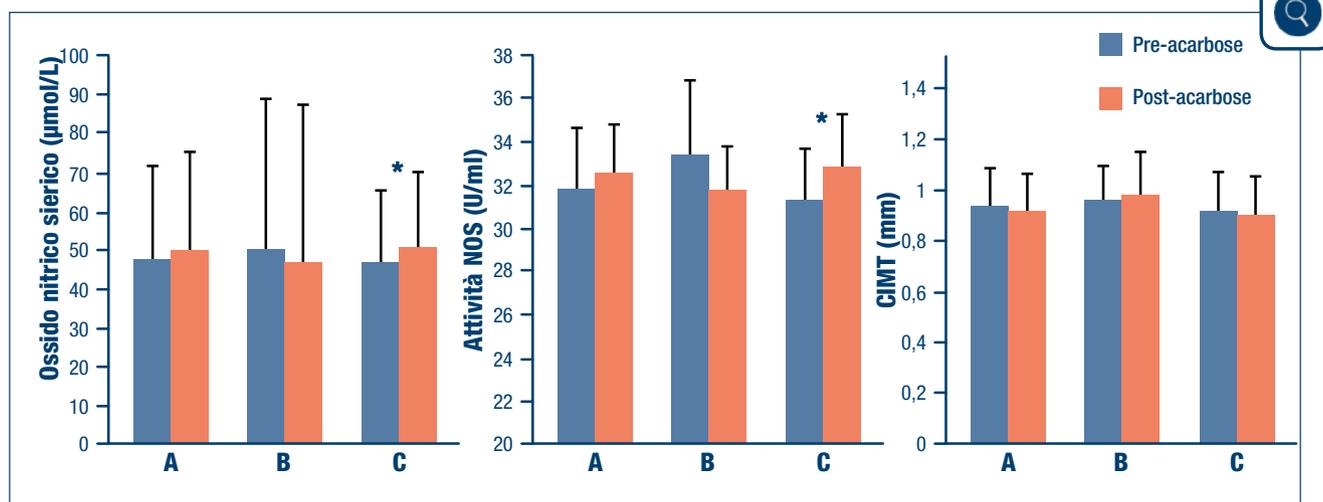
antonio.ceriello@hotmail.it





**Figura 1.**

Valori medi di GLP-1 e insulina sierica pre- e post-trattamento con acarbose. I valori di insulina sierica sono trasformati in logaritmo naturale; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra i trattamenti pre- e post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.)<sup>6</sup>.



**Figura 2.**

Differenza di ossido nitrico sierico, attività NOS e CIMT tra il trattamento pre-e post-acarbose.

NOS: ossido nitrico sintasi; CIMT: carotide spessore intima-media; A: tutti i soggetti, B: soggetti con ridotti livelli post-prandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; C: soggetti con aumentati livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra la prima e trattamento post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.)<sup>6</sup>.

con l'aumento di GLP-1. Sulla base di questi dati, gli autori suggeriscono che i benefici di acarbose sul rischio cardiovascolare possono essere correlati alla sua stimolazione della secrezione di GLP-1.

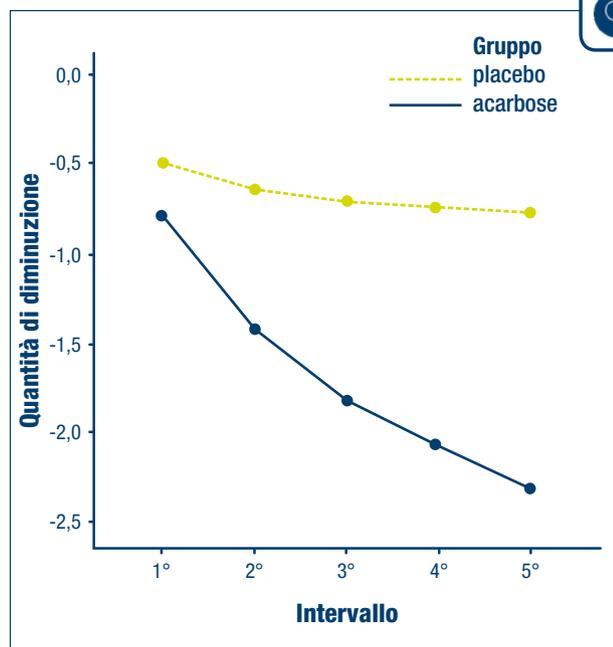
Ci sono però, interessanti novità riguardo ad acarbose anche al di fuori del settore diabetologico in senso stretto.

Acarbose ha acquisito importanza come un farmaco ampiamente utilizzato nel trattamento del diabete mellito tipo 2, in quanto agisce sul piccolo intestino inibendo competitivamente enzimi che ritardano il rilascio di glucosio da carboidrati complessi, in particolare riducendo così l'escursione glicemica post-prandiale. Eppure

esistono evidenze che suggeriscono che le possibilità di questo farmaco si estendono ben al di là della sua azione antidiabetica.

Il principale effetto collaterale del trattamento con acarbose, flatulenza, si verifica quando i carboidrati non digeriti sono fermentati dai batteri del colon, causando notevoli quantità di idrogeno. Uno studio riporta che alcuni sintomi della colite ulcerosa sono migliorati da acarbose, grazie alla capacità del farmaco di neutralizzare lo stress ossidativo tramite l'aumento della produzione di H<sub>2</sub> nel tratto gastrointestinale.

L'alta prevalenza di obesità e l'importanza di questo problema come fattore di rischio per le malattie croniche quali le patologie



**Figura 3.** Variazioni dell'indice di massa corporea (BMI) durante gli intervalli di tempo nel gruppo in trattamento con acarbose e placebo (da Nakhaee et al., 2013, mod.)<sup>2</sup>.

cardiovascolari, il diabete e il cancro richiedono la necessità di trattamento. In uno studio è stato valutato l'effetto di acarbose sulla perdita di peso in soggetti non diabetici in sovrappeso o obesi. Il gruppo in trattamento ha assunto 100 mg di acarbose tre volte al giorno per venti settimane in combinazione con dieta a basso contenuto calorico ed esercizio fisico. Il gruppo di controllo ha assunto placebo, dieta a basso contenuto calorico ed esercizio fisico. Il BMI è stato misurato dopo venti settimane. I pazienti in acarbose e gruppo placebo avevano una differenza non significativa del BMI al basale. Alla fine dello studio, la riduzione del BMI nel gruppo in trattamento è risultata significativamente superiore rispetto al gruppo placebo ( $2,31 \pm 0,6$  vs.  $0,76 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) (Fig. 3).

Ipoglicemia reattiva post-prandiale, sazietà precoce e diarrea sono effetti collaterali ben noti della gastrectomia totale o parziale o del bypass gastrico. È stato solo di recente realizzato, tuttavia, che i pazienti con normale anatomia gastrica possono presentare sintomi e segni simili a causa di uno svuotamento gastrico accelerato primario (sindrome di Middleton). I pazienti di solito rispondono bene all'uso di pasti di piccolo volume e frequenti. In uno studio recente, gli autori descrivono due pazienti con questa sindrome che continuavano ad avere sintomi di ipoglicemia reattiva post-prandiale nonostante l'intervento dietetico, ma diventati asintomatici dopo l'aggiunta di acarbose.

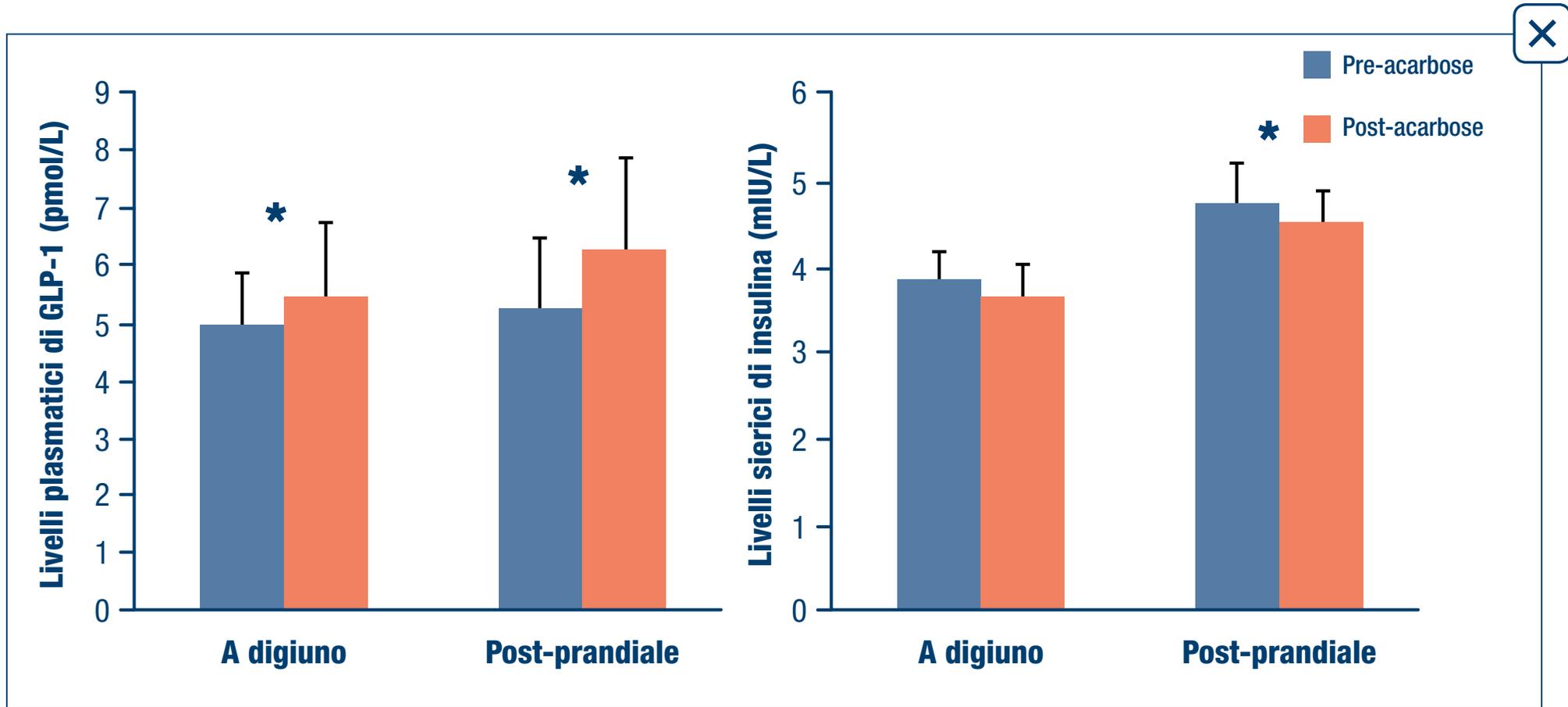
Allo stesso tempo studi precedenti hanno dimostrato che i pazienti operati di bypass gastrico soffrono anche di un'elevata variabilità glicemica con frequenti ipoglicemie. In uno studio condotto in otto pazienti con sindrome di dumping sono stati dati consigli dietetici e acarbose (50-100 mg tre volte al giorno) per

sei settimane. I sintomi sono scomparsi in sette pazienti. C'è stata una significativa diminuzione della variabilità glicemica e degli episodi ipoglicemici.

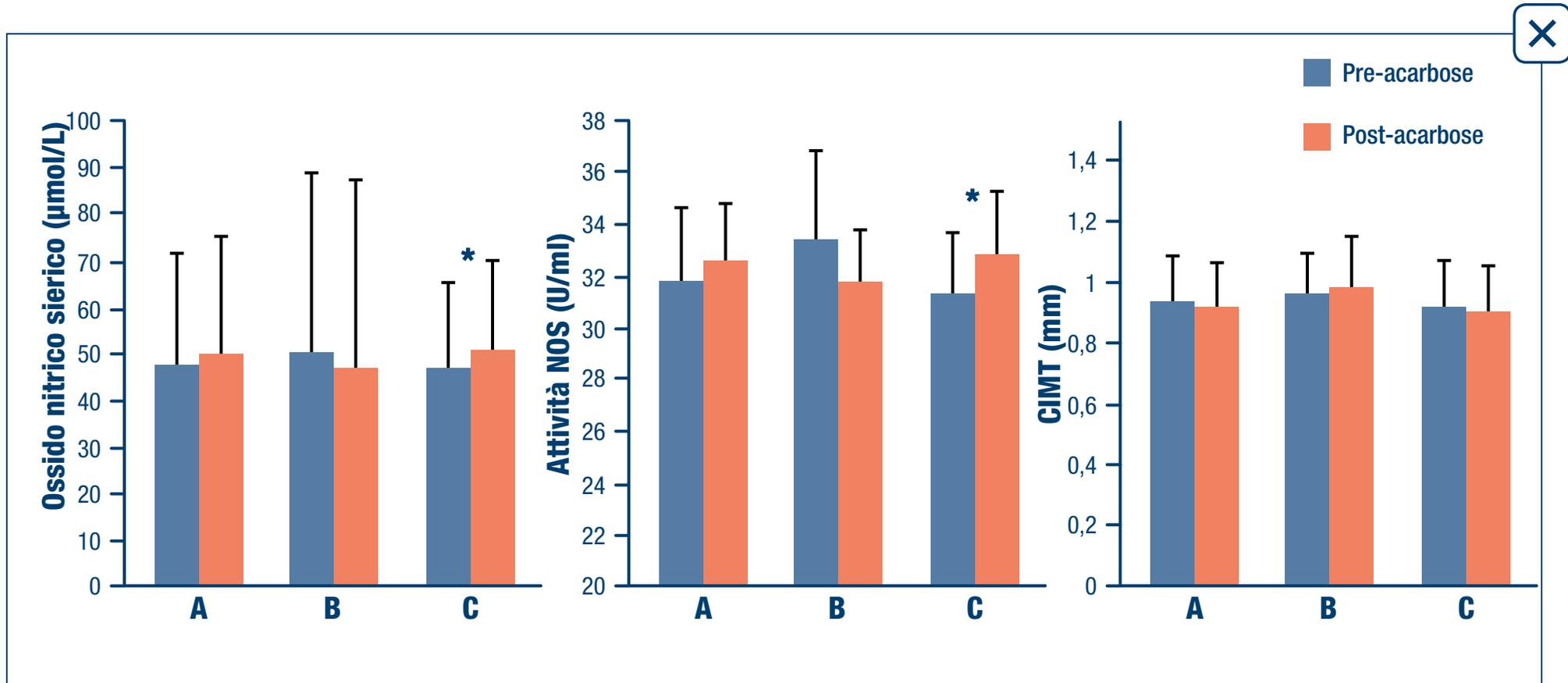
Infine alcuni aspetti estremamente innovativi sull'acarbose ci arrivano da studi nell'animale. I MicroRNA (miRNA) sono molecole di RNA non codificanti coinvolte nella regolazione post-trascrizionale di un gran numero di geni, inclusi quelli coinvolti nel metabolismo del glucosio. Uno studio ha esaminato l'effetto dell'acarbose sul metabolismo del glucosio in ratti diabetici e testato l'ipotesi che acarbose agisce direttamente attraverso l'espressione miRNA-regolata nell'epitelio intestinale. I ratti sono stati divisi in quattro gruppi: un gruppo di controllo, un gruppo diabetico (DM), un gruppo diabetico trattato con una bassa dose di acarbose (Acar) e un altro gruppo diabetico trattato con una dose elevata di acarbose (Acar). Il trattamento di otto settimane con acarbose ha diminuito significativamente la glicemia a digiuno e a 30 min, 60 min e 120 min dopo somministrazione orale di glucosio. Mi-151, me-10a-5p, me-205, mi-17-5p, mi-145 e mi-664 erano up-regolati nel gruppo Acar, mentre il mi-541 e mi-135b erano down-regolati. Attraverso l'analisi del gene bersaglio, real time PCR e verifica immunostochimica, è stato scoperto che questi miRNA hanno soppresso l'espressione di citochine proinfiammatorie [IL6 (interleuchina 6) e del TNF (fattore di necrosi tumorale)] e della *mitogen activated protein* chinasi 1 (MAPK1). Questi dati suggeriscono che acarbose può migliorare la glicemia nei ratti diabetici attraverso la via MAPK e può down-regolare i fattori proinfiammatori attivando miR-10a-5p e miR-664 nell'ileo.

## Bibliografia

- Hanefeld M, Pistrosch F, Koehler C, et al. *Conversion of IGT to type 2 diabetes mellitus is associated with incident cases of hypertension: a post-hoc analysis of the STOP-NIDDM trial.* J Hypertens 2012;30:1440-3.
- Nakhaee 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.
- Patel YR, Kirkman MS, Considine RV, et al. *Effect of acarbose to delay progression of carotid intima-media thickness in early diabetes.* Diabetes Metab Res Rev 2013;29:582-91.
- Playford RJ, Pither C, Gao R, et al. *Use of the alpha glucosidase inhibitor acarbose in patients with 'Middleton syndrome': normal gastric anatomy but with accelerated gastric emptying causing post-prandial reactive hypoglycemia and diarrhea.* Can J Gastroenterol 2013;27:403-4.
- Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. *Acarbose reduces blood glucose by activating miR-10a-5p and miR-664 in diabetic rats.* PLoS One 2013;8:e79697.
- Zheng MY, Yang JH, Shan CY, et al. *Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:73.
- Zhu JH, Zhang DQ, Chen WC. *Managing ulcerative colitis by increasing hydrogen production via oral administration of acarbose.* Afr J Tradit Complement Altern Med 2013;10:356-9.



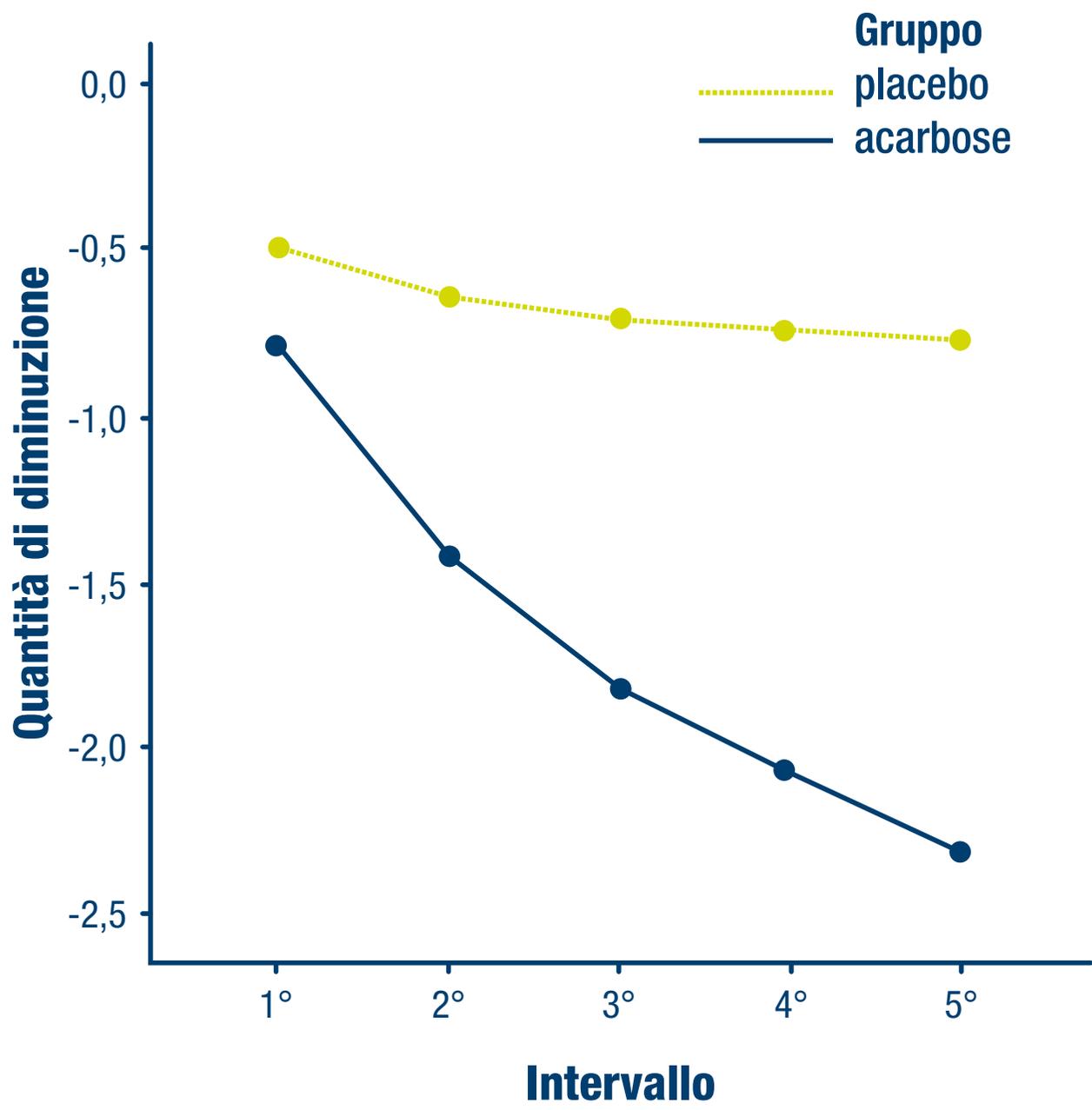
**Figura 1.** Valori medi di GLP-1 e insulina sierica pre- e post-trattamento con acarbose. I valori di insulina sierica sono trasformati in logaritmo naturale; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra i trattamenti pre- e post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.)<sup>6</sup>.



**Figura 2.**

Differenza di ossido nitrico sierico, attività NOS e CIMT tra il trattamento pre- e post-acarbose.

NOS: ossido nitrico sintasi; CIMT: carotide spessore intima-media; A: tutti i soggetti, B: soggetti con ridotti livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; C: soggetti con aumentati livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra la prima e trattamento post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.)<sup>6</sup>.



**Figura 3.** Variazioni dell'indice di massa corporea (BMI) durante gli intervalli di tempo nel gruppo in trattamento con acarbose e placebo (da Nakhaee et al., 2013, mod.)<sup>2</sup>.

**Antonio Ceriello**

Institut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer  
(IDIBAPS) Barcelona, Spain

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it



<http://www.pacinimedica.it/effetti-dellacarbose-sulla-secrezione-del-glp-1/>

La storia delle incretine comincia nel 1930, con la definizione di "incretina", cioè "Intestine Secretion Insulin", ma si deve giungere al 1960 per avere la conferma farmacologica dell'azione delle stesse; nel 1970 si parla di "asse enteroinsulare" e si scopre il prodotto del gene proglucagone negli anni '80.

Per "azione incretinica" si intende la fisiologica risposta insulinica a un carico di glucosio per os che è maggiore rispetto alla somministrazione di glucosio in vena; cioè l'assunzione di zuccheri per via orale, quindi fisiologica, dà una risposta insulinemica maggiore. Ora, affinché essa si compia, si ha una serie di modificazioni dentro la beta cellula pancreatica; innanzitutto si bloccano i canali del potassio creandosi una differenza di potenziale all'interno della cellula che consente l'apertura dei canali del calcio e la degranulazione dei granuli d'insulina. Il maggior ormone della classe delle incretine è il GLP-1 (*glucagon like peptide 1*). Il GLP-1 è un ormone prodotto naturalmente dall'intestino e rilasciato in misura insufficiente nella persona con diabete. Il GLP-1 "prepara" l'organismo ad accogliere i carboidrati agendo a quattro livelli:

- pre-avvertendo la cellula beta del pancreas in modo che si prepari a produrre una sufficiente quantità di insulina;
- pre-avvertendo la cellula alfa del pancreas in modo che si riduca la produzione di glucagone e il fegato smetta di rilasciare glucosio nel sangue;

**Effetti dell'acarbose sulla secrezione del GLP-1**

- rallentando il processo di digestione in modo che il transito dei carboidrati nell'intestino risulti graduale;
- attivando nel cervello i centri della sazietà.

Il GLP-1 è prodotto dalle cellule del tubo digerente, soprattutto in seguito all'assunzione di un pasto. Il GLP-1 è molto interessante perché agisce a vari livelli preparando l'organismo ad assorbire il glucosio in arrivo con l'ingestione del pasto. Le beta-cellule, che nel pancreas producono insulina, normalmente aumentano la produzione di questo ormone non appena la glicemia inizia ad aumentare. Grazie all'azione del GLP-1 le beta-cellule si preparano tempestivamente, prima dell'aumento della glicemia in seguito al pasto, al rilascio di insulina. Nel diabete i sistemi di segnale precoce come il GLP-1 funzionano male. La produzione d'insulina è insufficiente, e inoltre aumenta la produzione di glucagone (che alza la glicemia e che il GLP-1 dovrebbe ridurre). Per effetto di questi meccanismi, la glicemia sale in modo eccessivo dopo l'assunzione del pasto, comportando quei picchi glicemici che i pazienti con diabete ben conoscono e temono. Il GLP-1 agisce anche sullo stomaco rallentando lo svuotamento dello stesso. Questo è importante per mantenere un corretto equilibrio glicemico, perché, rallentando lo svuotamento gastrico, il GLP-1 rende più graduale l'assorbimento dei carboidrati nel sangue. Inoltre la precoce sensazione di stomaco pieno fa sì che ci si senta sazi prima e quindi si riduce l'assunzione del cibo. Il GLP-1 ha un effetto anche sui centri che nel cervello generano o ritardano la sensazione di sazietà favorendo una minore introduzione di

calorie e quindi facilitando la perdita di peso corporeo. In sintesi, ristabilendo un buon funzionamento del GLP-1 si ottengono effetti in termini sia di riduzione di emoglobina glicata, sia di peso. Si parla mediamente, di una *perdita di 3-5 chili che tende a mantenersi se non addirittura ad aumentare con il passare del tempo.*

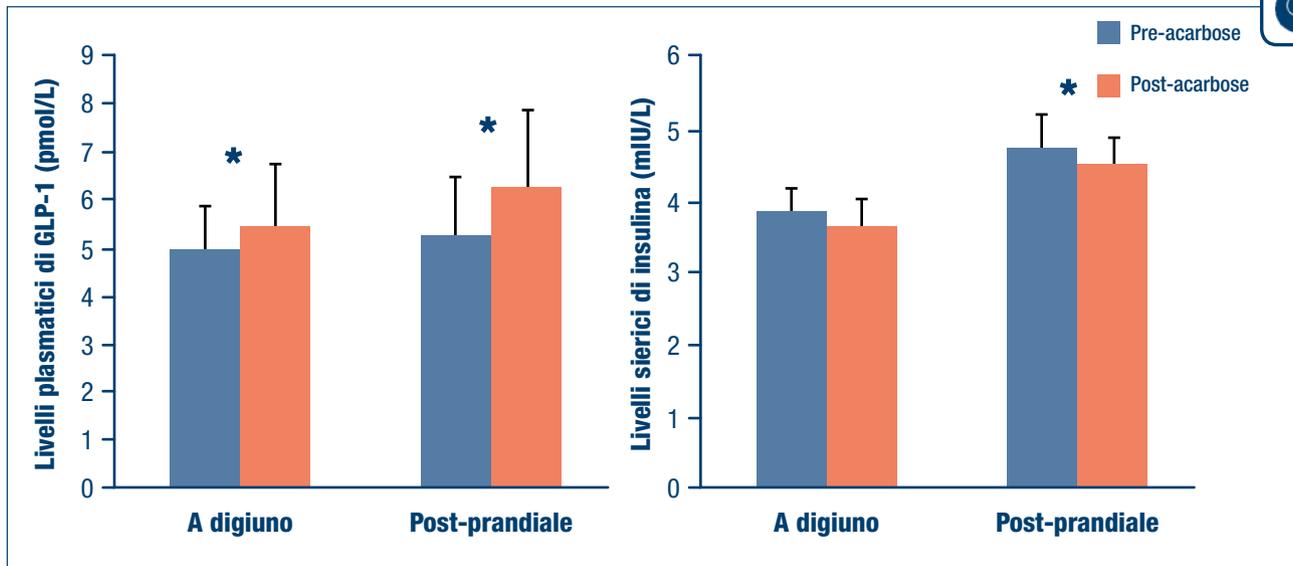
Più recentemente numerose evidenze dimostrano che il GLP-1 ha effetti benefici sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sul profilo lipidico, che rappresentano tre tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare. È stato anche osservato che il GLP-1 migliora i livelli di biomarcatori dell'infiammazione, contribuendo verosimilmente a un profilo di espressione genica più favorevole a livello endoteliale. È stato in parte anche chiarito come il GLP-1 sia in grado di modulare la disfunzione endoteliale: ridurrebbe la disfunzione endoteliale indotta dalle citochine infiammatorie e dall'iperglicemia modificando l'espressione delle molecole di adesione VCAM e ICAM da parte delle cellule endoteliali e l'adesione dei monociti all'endotelio.

Alla luce di queste premesse è evidente che un aumento dei livelli di GLP-1 è un evento augurabile nel corso della terapia del diabete. Come noto, vi sono farmaci specifici che, aumentando i livelli di GLP-1 circolante o essendone degli analoghi di sintesi, sono oggi usati nella terapia del diabete.

È però di sicuro interesse che anche l'acarbose, oltre a ridurre la glicemia postprandiale con un meccanismo di inibizione delle alfa-glucosidasi intestinali, possa aumentare i livelli circolanti del GLP-1.

In uno studio cross-over, 100 mg di acarbose





**Figura 1.**

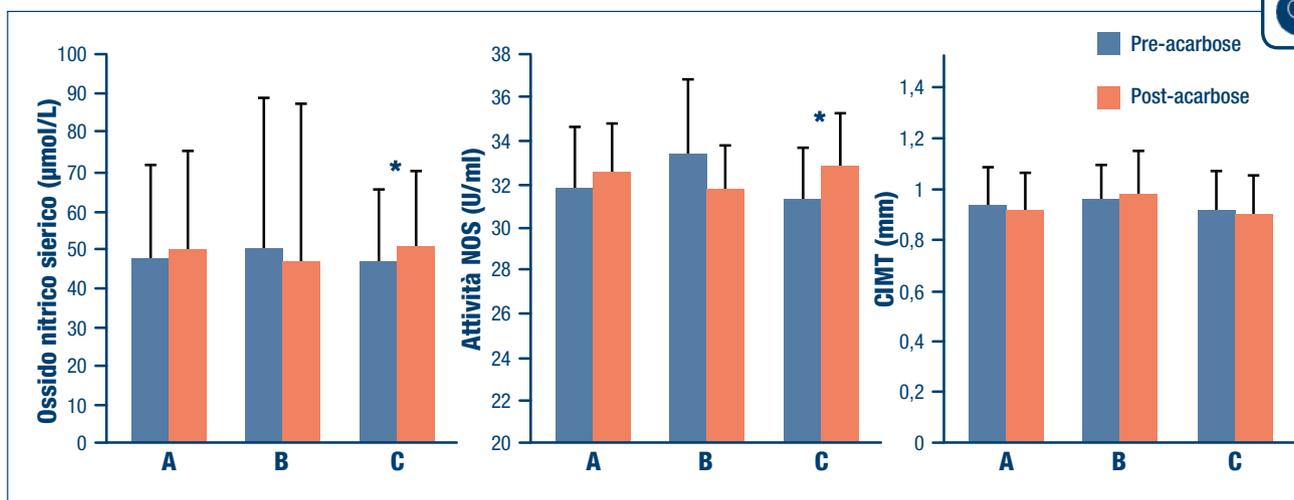
Valori medi di GLP-1 e insulina sierica pre- e post-trattamento con acarbose. I valori di insulina sierica sono trasformati in logaritmo naturale; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra i trattamenti pre- e post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.).

o placebo sono stati somministrati simultaneamente con 100 g di saccarosio a 11 diabetici tipo 2 scarsamente controllati con dieta e sulfaniluree. Dopo un incremento a 15 min del GLP-1 in entrambe le condizioni, il rilascio di GLP-1 è stato più prolungato nel tempo nel gruppo acarbose. Simili risultati erano stati ottenuti anche nei soggetti normali.

In un altro studio condotto in 24 soggetti con diabete tipo 2 neo-diagnosticati, al basale e dopo 24 settimane di intervento,

ai tempi 0 e 120 minuti di un pasto misto standard con acarbose o placebo, sono stati misurati i livelli plasmatici di GLP-1, NO e NOS. È stato anche misurato l'ispessimento medio-intimale carotideo prima e dopo 24 settimane di trattamento. Alla fine dello studio, nei pazienti in terapia con acarbose, sia a digiuno sia a 120 minuti, i livelli di GLP-1 erano significativamente aumentati (Fig. 1). Questo aumento postprandiale del GLP-1 era seguito da un significativo

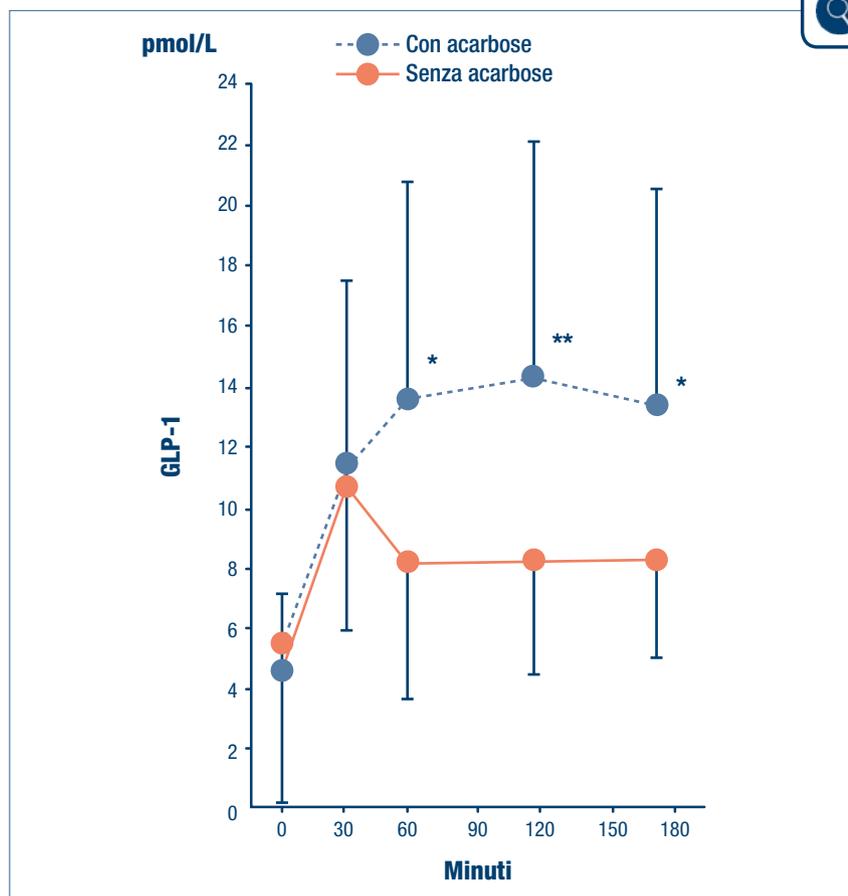
incremento dei livelli di NO e dell'attività di NOS risultavano anche positivamente correlate al GLP-1 (Fig. 2). Anche se l'ispessimento medio-intimale carotideo non è stato significativamente modificato dopo il trattamento con acarbose, una diminuzione dello stesso era comunque negativamente correlata con l'aumento di GLP-1 (Fig. 2). È rilevante che simili risultati siano stati confermati con altri due inibitori delle alfa-glucosidasi, miglitolo e voglibose. È in-



**Figura 2.**

Differenza di ossido nitrico sierico, attività NOS e CIMT tra il trattamento pre- e post-acarbose.

NOS: ossido nitrico sintasi; CIMT: carotide spessore intima-media; A: tutti i soggetti, B: soggetti con ridotti livelli post-prandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; C: soggetti con aumentati livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra la prima e trattamento post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.).



**Figura 3.**

Effetti dell'aggiunta di acarbose all'alogliptin sui livelli di GLP-1 (da Kusunoki et al., 2013, mod.).

teressante, inoltre, che il rilascio di GLP-1 sembra essere influenzato da meccanismi indiretti (risposta subito dopo saccarosio) e per contatto luminale diretto con le cellule della mucosa intestinale endocrine inferiori (risposta in ritardo con acarbose).

Una menzione a parte merita il possibile effetto della combinazione tra l'acarbose e un inibitore della DPP-IV sulla secrezione di GLP-1. In uno studio acarbose è stato somministrato a 300 mg/die in pazienti con diabete mellito tipo 2 che erano già

in terapia con 25 mg/die di alogliptin. Un pasto standard è stato condotto per monitorare i cambiamenti nella secrezione di insulina e i valori attivi di GLP-1. L'aggiunta di acarbose ha indotto un significativo aumento dei livelli di GLP-1 in risposta al pasto rispetto al solo uso di alogliptin (Fig. 3).

È senz'altro degno di nota che gli studi dimostrano un effetto amplificante sulla secrezione del GLP-1 quando questi acarbose e un inibitore della DPP-IV sono

combinati, suggerendo che in terapia l'acarbose possa offrire ulteriori vantaggi se aggiunto alla terapia con un inibitore della DPP-IV e viceversa.

### Bibliografia di riferimento

Enç FY, Imeryüz N, Akin L, et al. *Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;281:G752-63.

Göke B1, Fuder H, Wieckhorst G, et al. *Voglibose (AO-128) is an efficient alpha-glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve.* Digestion 1995;56:493-501.

Kusunoki Y, Katsuno T, Myojin M, et al. *Effect of additional administration of acarbose on blood glucose fluctuations and postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus under treatment with alogliptin.* Endocr J 2013;60:431-9.

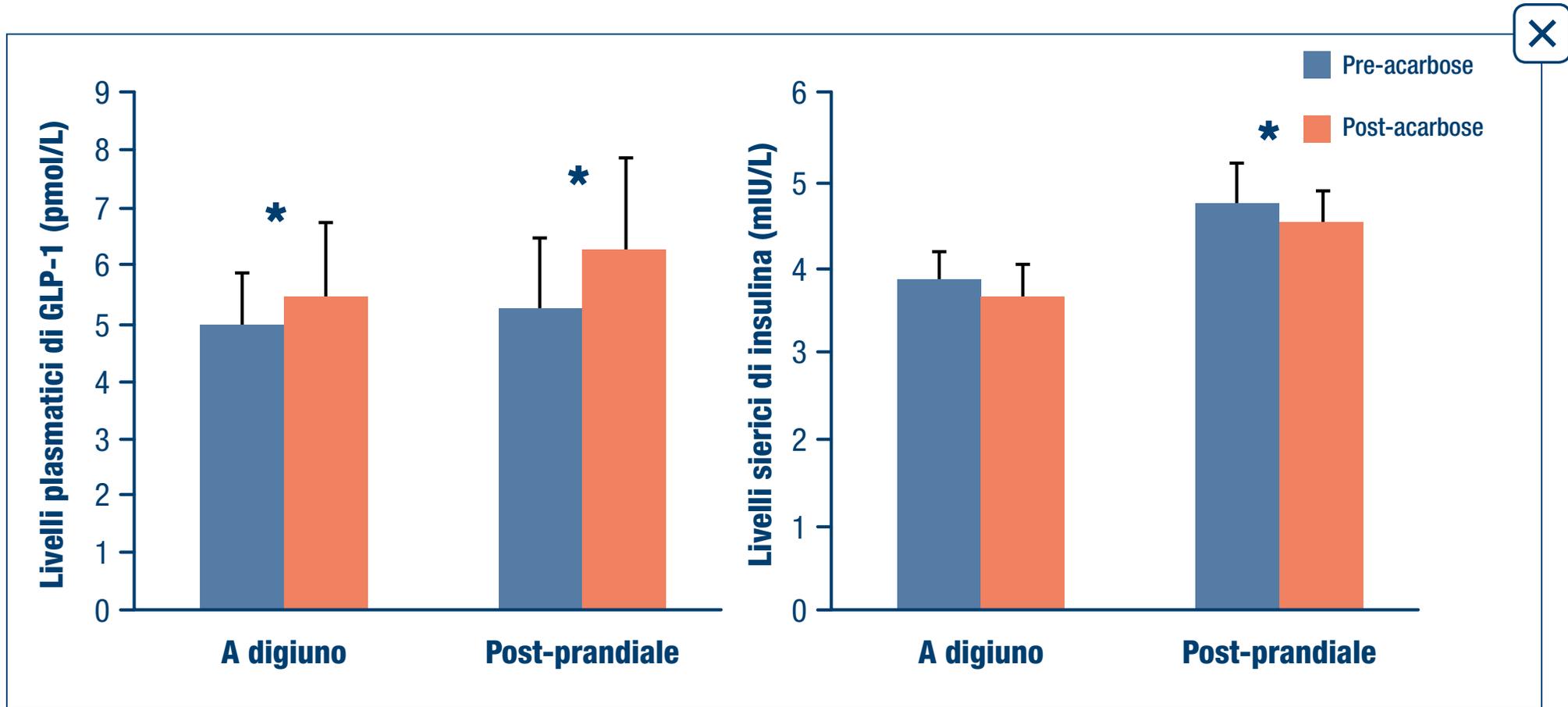
Lee A, Patrick P, Wishart J, et al. *The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics.* Diabetes Obes Metab 2002;4:329-35.

Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, et al. *Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. A study using alpha-glucosidase inhibition (acarbose).* Scand J Gastroenterol 1995;30:892-6.

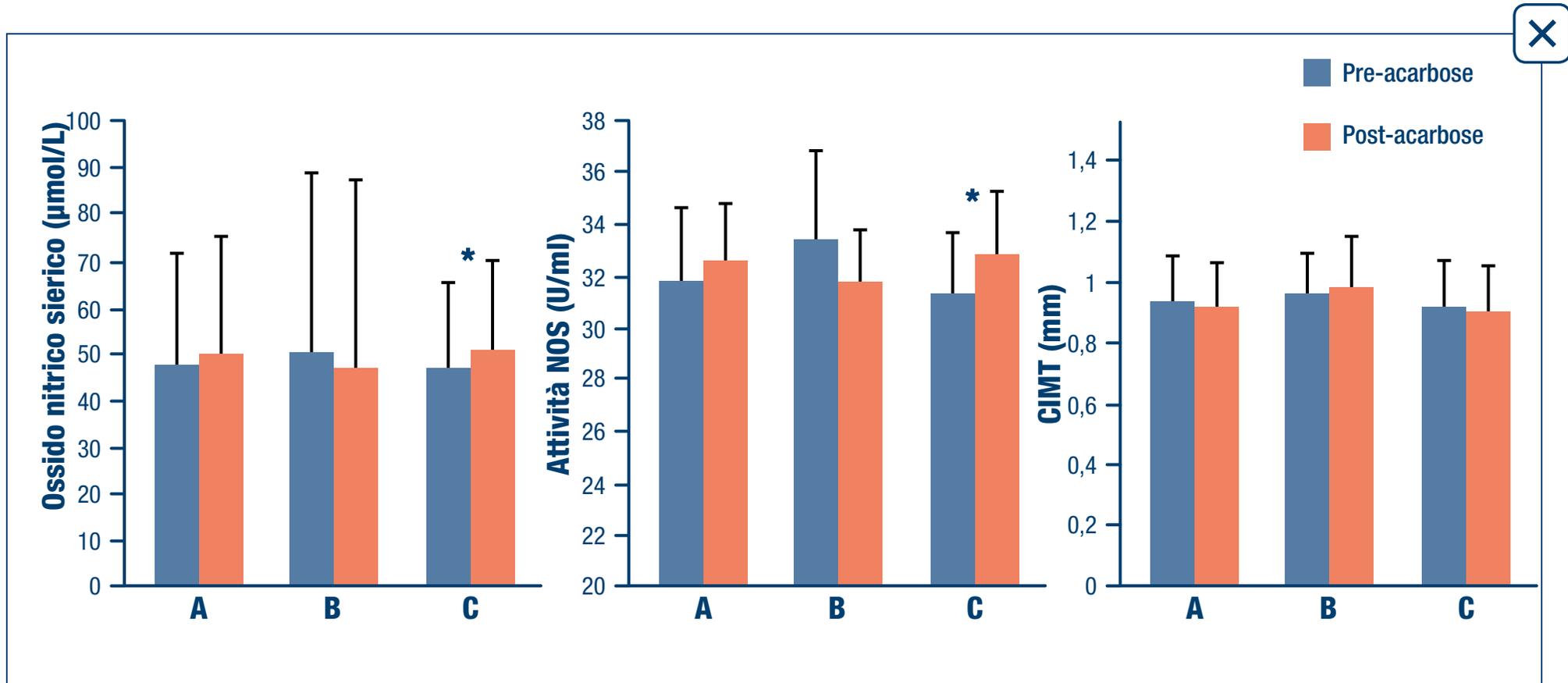
Scheen AJ, Van Gaal LF. *Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014, in press

Seifarth C, Bergmann J, Holst JJ, et al. *Prolonged and enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) after oral sucrose due to alpha-glucosidase inhibition (acarbose) in type 2 diabetic patients.* Diabet Med 1998;15:485-91.

Zheng MY, Yang JH, Shan CY, et al. *Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:73.



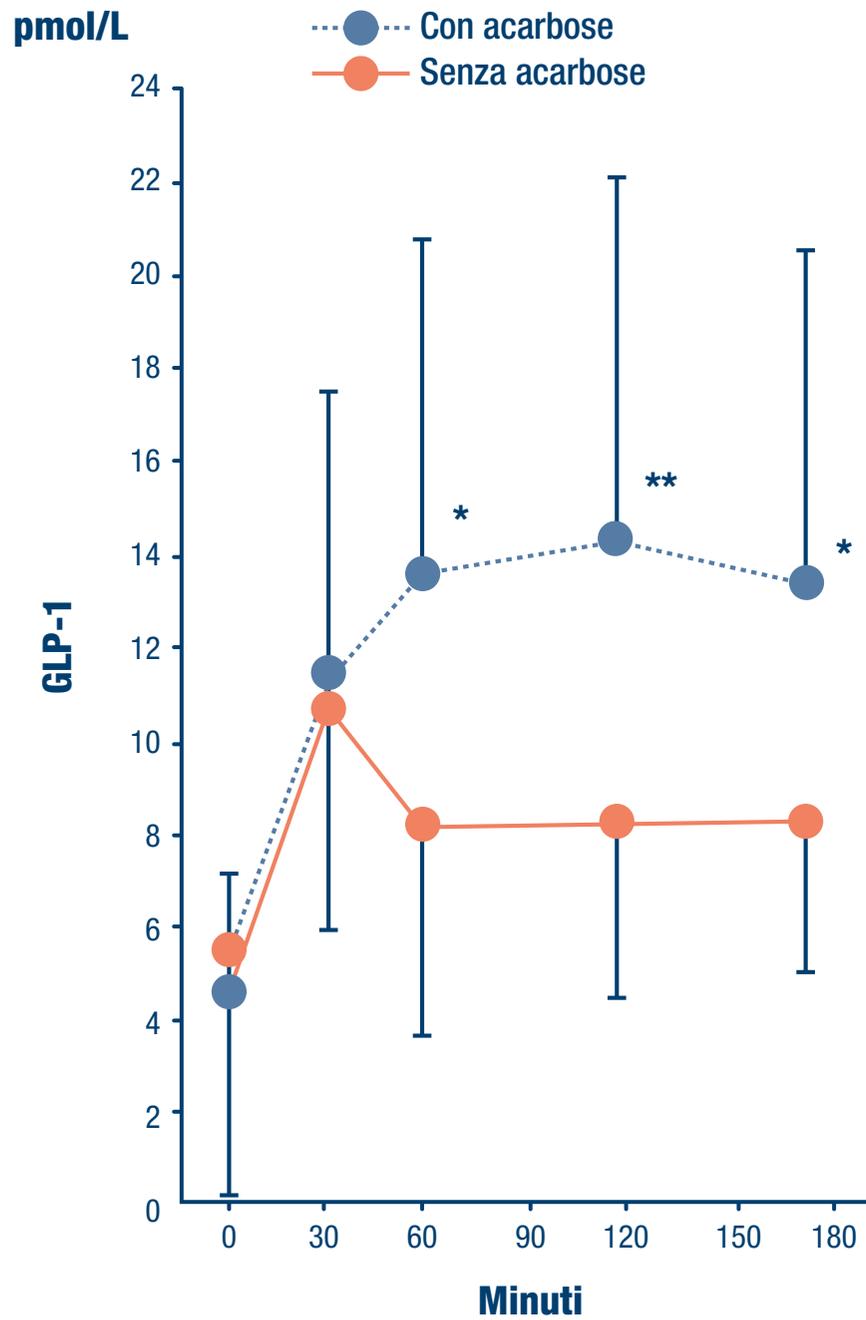
**Figura 1.** Valori medi di GLP-1 e insulina sierica pre- e post-trattamento con acarbose. I valori di insulina sierica sono trasformati in logaritmo naturale; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra i trattamenti pre- e post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.).



**Figura 2.**

Differenza di ossido nitrico sierico, attività NOS e CIMT tra il trattamento pre- e post-acarbose.

NOS: ossido nitrico sintasi; CIMT: carotide spessore intima-media; A: tutti i soggetti, B: soggetti con ridotti livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; C: soggetti con aumentati livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; \* p < 0,05 per la differenza tra la prima e trattamento post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.).



**Figura 3.** Effetti dell'aggiunta di acarbose all'alogliptin sui livelli di GLP-1 (da Kusunoki et al., 2013, mod.).

## Il diabete nei migranti in Italia: il possibile specifico ruolo terapeutico dell'Acarbose

È sempre più evidente come il diabete rappresenti la più importante patologia cronica nell'ambito della popolazione degli immigrati in questi ultimi anni. Per capire l'entità del fenomeno possiamo rifarci ai dati dello Studio DAWN Italia, all'interno del quale è stata riservata una particolare attenzione al problema del diabete nelle popolazioni migranti. I dati appaiono assolutamente interessanti e meritano una riflessione.

L'etnia più rappresentata nel campione dello studio è quella *magrebina* (37%). La seconda per dimensioni è costituita dai *cinesi* (22%). Seguono l'insieme delle etnie europee (est europee), i latino-americani (ispanici) e gli africani. La ripartizione per sesso registra una leggera prevalenza di maschi. La distribuzione degli immigrati con diabete per classi di età appare profondamente diversa da quella degli italiani: essa presenta, infatti, una consistente concentrazione nella fascia sotto i 44 anni e una sostanziale assenza nelle classi d'età sopra i 65 anni. Entrambe queste caratteristiche appaiono riconducibili alla minore età media degli immigrati rispetto alla popolazione italiana. Solo il 25% degli immigrati diabetici è al corrente di avere (o di aver avuto) familiari affetti da diabete, a fronte del 56% dei diabetici italiani, evidenziando una diffusa, scarsa informazione sulla malattia. Prendere le medicine è il consiglio medico più seguito dagli immigrati con diabete, seguito da quello di sottoporsi ad analisi. Fare esercizio fisico è, invece, il consiglio meno seguito in assoluto, ma anche il rispetto dell'organizzazione giornaliera e il seguire una dieta appaiono rispettati integralmente solo da minoranze. Il Centro Diabetologico e il medico specialista sono le fonti d'informazione sul diabete in assoluto più importanti per i pazienti stranieri. La convinzione della responsabilità in prima persona della gestione e del controllo del proprio diabete, che investe la maggioranza assoluta dei diabetici italiani, è notevolmente meno diffusa tra gli immigrati diabetici. Tra questi ultimi appare, al contrario, relativamente più diffusa la delega di responsabilità al medico specialista o, più spesso, all'infermiere, che diventa pertanto una figura "chiave" dell'assistenza. Gli immigrati con diabete incontrano più difficoltà dei diabetici italiani a farsi visitare dal medico di medicina generale (il 30% al confronto dell'8% circa) e ancor più dal medico specialista (il 43,3% al confronto sempre dell'8% circa). La difficoltà principale, nel caso del medico di medicina generale, è rappresentata dalle barriere linguistiche. Nel caso del medico specialista, le barriere linguistiche passano al secondo posto, configurandosi come una difficoltà aggiuntiva rispetto a quella di prendere appuntamento, che rappresenta il primo motivo di difficoltà. Gli immigrati con diabete hanno mediamente un'istruzione medio-bassa; in larga maggioranza, svolgono lavori manuali, soprattutto faticosi, per lo più in un luogo fisso e con orari regolari; non manca, tuttavia, chi è spesso lontano da casa per lavoro e chi lavora in casa. La percentuale degli immigrati con diabete (dichiarata dai medici specialisti intervistati) si aggira intorno all'8% del totale dei pazienti seguiti. La difficoltà principale incontrata dai medici specialisti nell'assistenza a immigrati con il diabete è costituita dalle barriere linguistiche dovute al fatto che non conoscono bene l'italiano e alla scarsa disponibilità di "mediatori culturali". Un'altra grande difficoltà è rappresentata dalle abitudini alimentari, ad esempio i cinesi mangiano solo riso e pasta e i pakistani hanno comunque una dieta ricca in carboidrati e usano troppi condimenti. Alcuni medici citano inoltre le difficoltà derivanti dalle prescrizioni religiose, in particolare nel caso dei musulmani durante il Ramadan.

Le abitudini alimentari di molti immigrati aprono un diverso scenario terapeutico in questi pazienti rispetto a quelli italiani. Infatti, in molte delle etnie immigrate prevale come causa patogenetica del diabete il deficit della prima fase di secrezione insulinica più che l'esistenza

**Antonio Ceriello**

Insititut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer  
(IDIBAPS) Barcelona, Spain



Accedi al  
video-abstract

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO

antonio.ceriello@hotmail.it



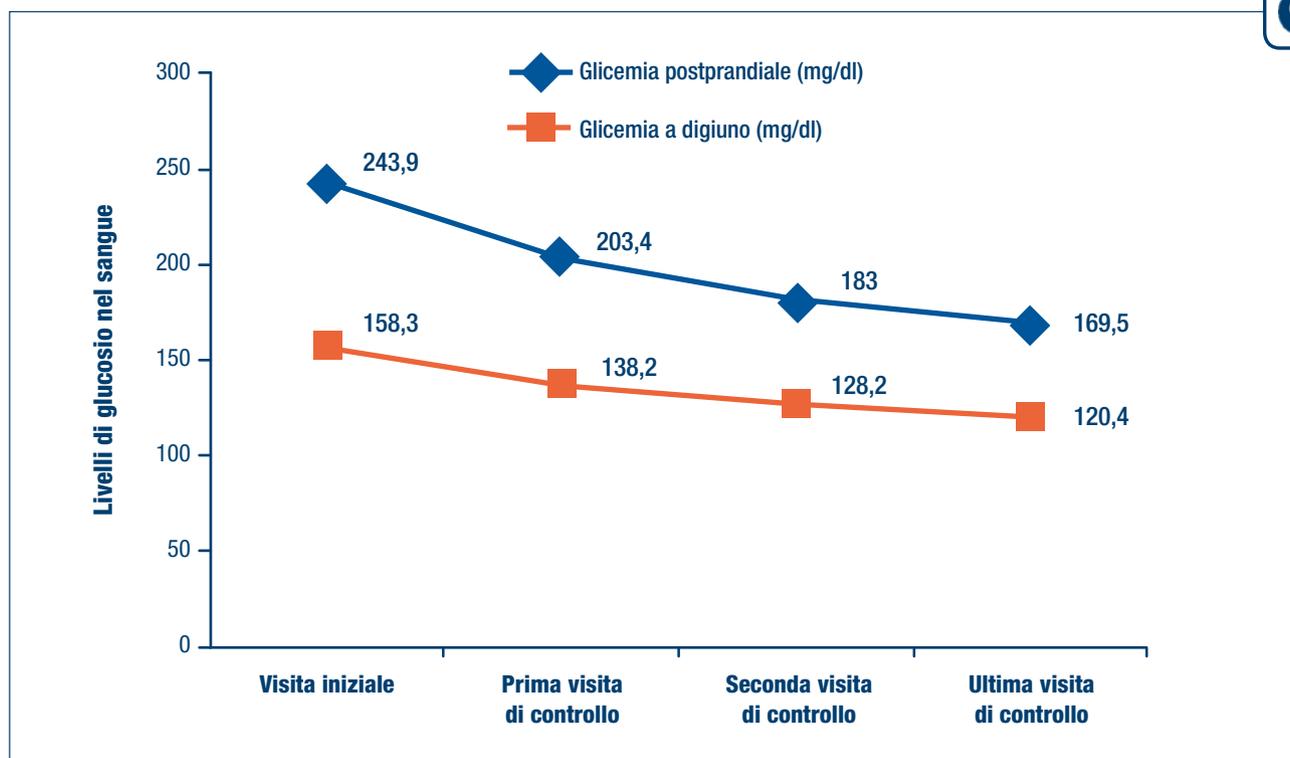
d'insulino-resistenza. A questo specifico difetto va associata l'abitudine alimentare di assumere pasti molto ricchi in carboidrati. Non sorprende, quindi, che in questi pazienti prevalga la presenza d'iperglicemia postprandiale.

Ne deriva che in questi pazienti la scelta terapeutica migliore non sembra essere quindi la metformina, ma un farmaco, come l'acarbose che specificamente è attivo sulla glicemia postprandiale. A conferma di questo assunto vi è l'evidenza che acarbose è ampiamente utilizzato nei paesi asiatici come opzione di trattamento per i diabetici di tipo 2. Lo studio GlucoVIP, che ha studiato l'efficacia e la tollerabilità di acarbose come add-on o monoterapia in una serie di pazienti indiani affetti da diabete mellito tipo 2, supporta quanto descritto. Un totale di 1.996 pazienti indiani è stato incluso nell'analisi di efficacia. Dopo 12,5 settimane (in media), la variazione media a 2 ore della glicemia postprandiale rispetto al basale era -74,4 mg/dl, l'HbA<sub>1c</sub> era diminuita del -1,0% medio e la media della glicemia a digiuno era diminuita del -37,9 mg/dl (Fig. 1).

In un altro studio, che esaminava l'impatto di acarbose nella vita reale, sono stati raggruppati 62.905 pazienti provenienti da 21 paesi e regioni dell'Asia. Il follow-up medio ( $\pm$  SD) era di  $12,2 \pm 4,8$  settimane. Questi dati di vita reale hanno mostrato che il trattamento con acarbose migliorava il controllo glicemico e riduceva il peso non solo nelle popolazioni asiatiche in generale, ma in quelle dell'Asia meridionale in particolare (Figg. 2, 3). Risultati simili sono stati ottenuti in un altro studio condotto nelle popolazioni asiatiche dell'area pacifica, che ha coinvolto circa 15.000 pazienti e in uno studio che ha coinvolto 1.500 pazienti

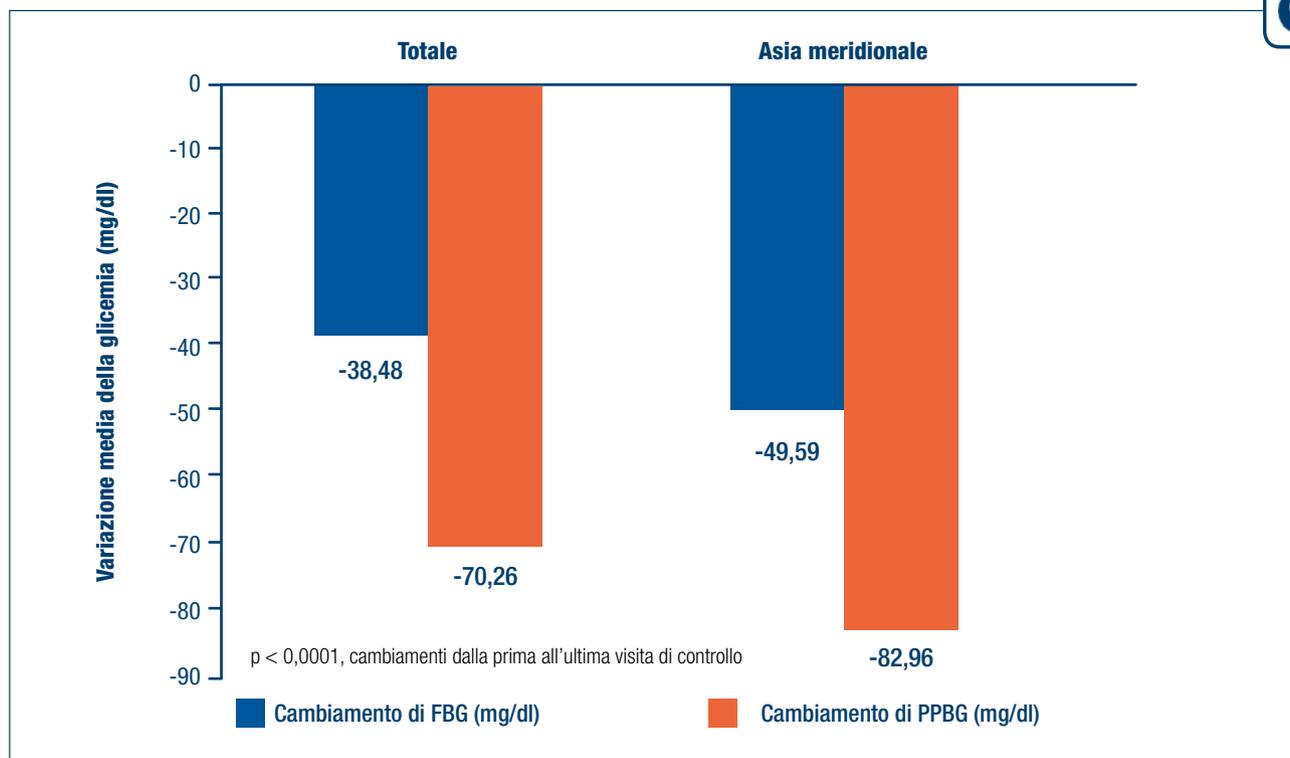
di Taiwan. In uno studio recente è stato riportato per la prima volta il confronto tra acarbose e metformina come trattamento iniziale per il diabete tipo 2 in pazienti cinesi. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere metformina (preparazione a rilascio prolungato fino a 1500 mg il giorno) o acarbose (titolato gradualmente fino a un massimo di 100 mg tre volte il giorno). Alla fine del periodo di studio di 48 settimane, acarbose è risultato equivalente a metformina in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e di perdita di peso, anche se i pazienti nel gruppo acarbose hanno significativamente perso più peso ( $p = 0,01$ ). Effetti gastrointestinali avversi sono stati riportati nel 27% dei pazienti trattati con acarbose e nel 29% in quelli trattati con metformina. La bassa incidenza di intolleranza gastrointestinale vista nel gruppo acarbose potrebbe essere in parte relativa al metodo di titolazione adottato, definito dagli autori "parti basso, procedi piano". La terapia con acarbose è iniziata con 50 mg al giorno a cena per la prima settimana, portata a 50 mg due volte al giorno, a pranzo e cena nella seconda settimana, e a 50 mg tre volte al giorno, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia è stata di 100 mg tre volte al giorno. La metformina è stata iniziata con 500 mg a cena nelle prime due settimane, portata a 1000 mg una volta al giorno, sempre a cena, nella terza settimana e quindi 1500 mg una volta al giorno, a cena, dalla quarta settimana in poi. Gli autori hanno quindi concluso che, acarbose è una degna alternativa anche come prima linea terapeutica nei pazienti cinesi.

Dagli studi riportati emerge chiaramente che nelle popolazioni asiatiche, comprese quelle indiane e pakistane, dove il difetto

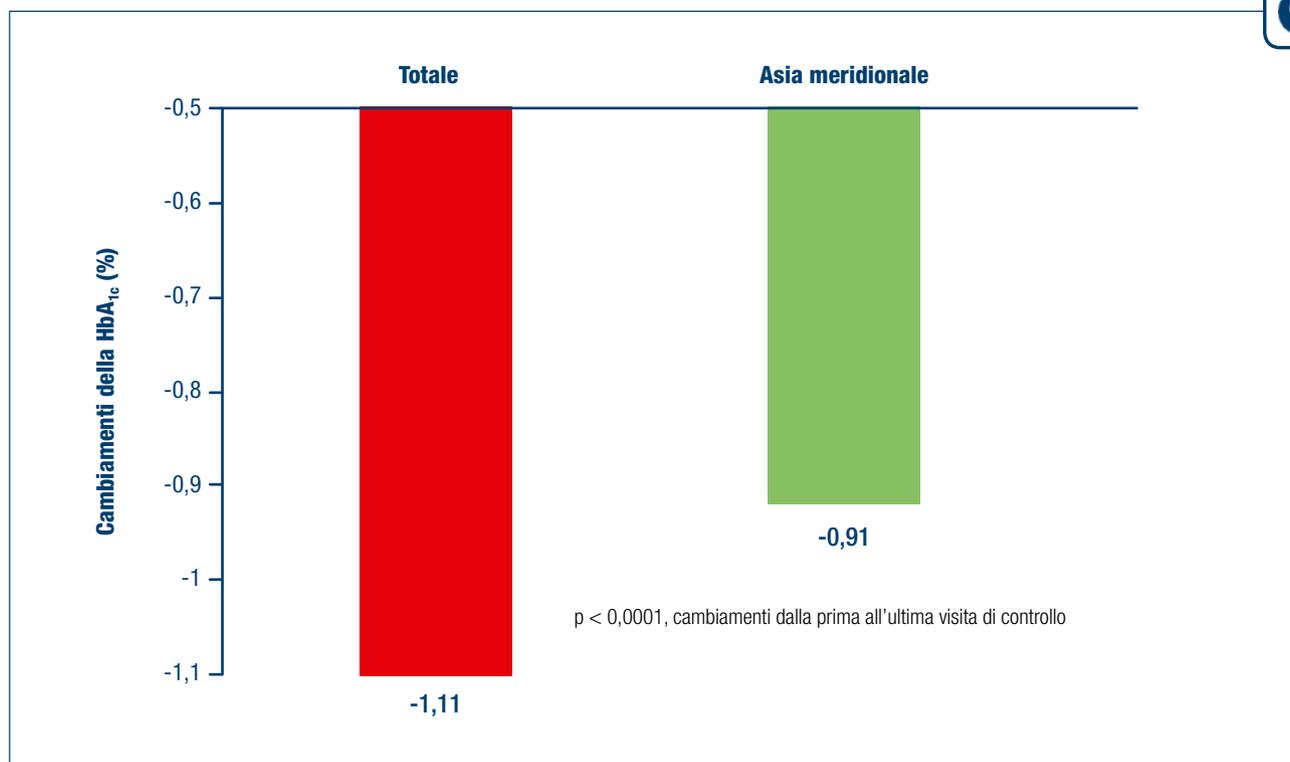


**Figura 1.**

Cambiamenti della glicemia a digiuno e postprandiale nello studio GlucoVIP.

**Figura 2.**

Cambiamenti della glicemia a digiuno e postprandiale, nella vita reale, nelle popolazioni asiatiche in generale e dell'Asia meridionale in particolare durante trattamento con acarbose.

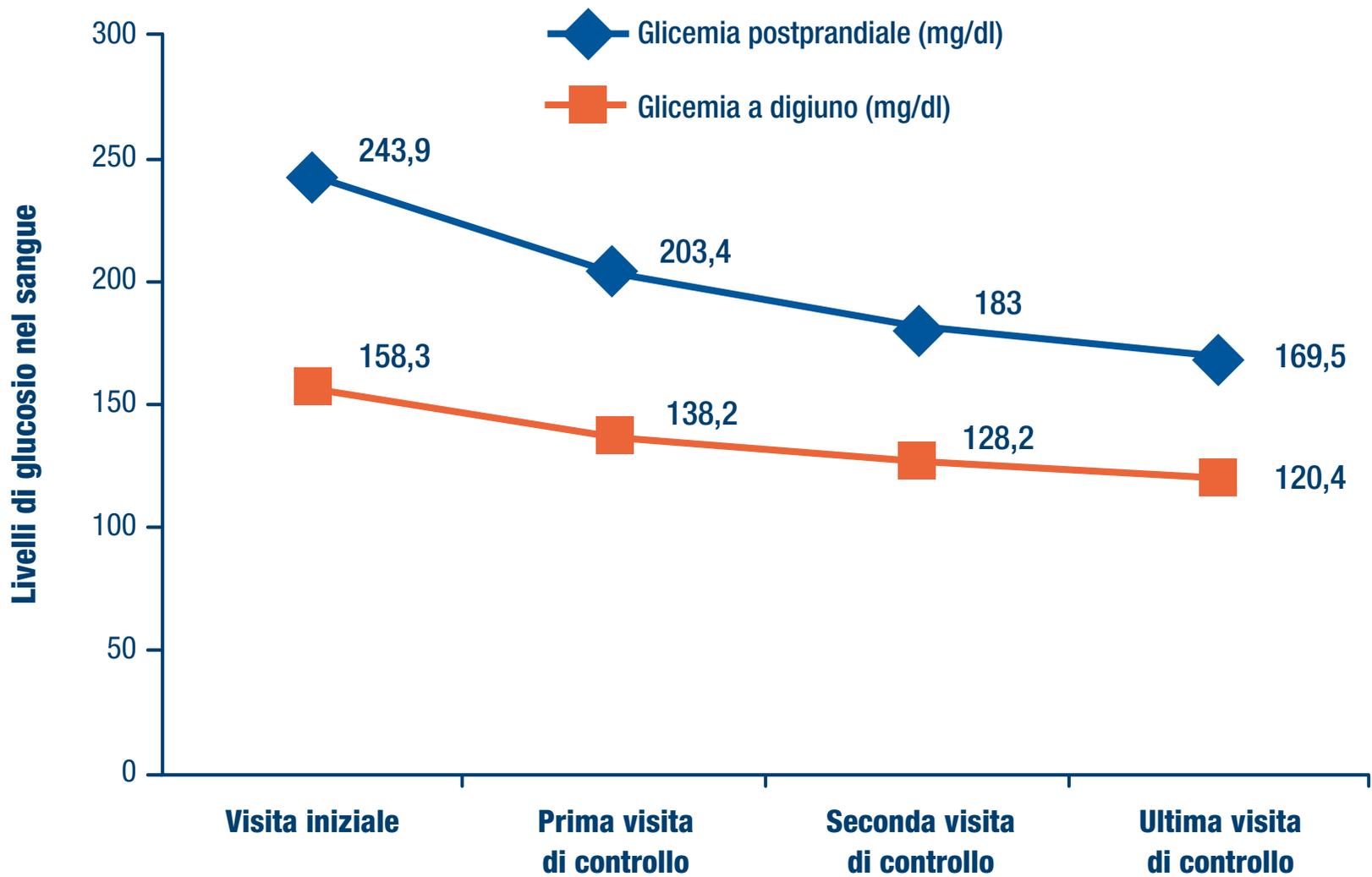
**Figura 3.**

Cambiamenti della HbA<sub>1c</sub>, nella vita reale, nelle popolazioni asiatiche in generale e dell'Asia meridionale in particolare durante trattamento con acarbose.

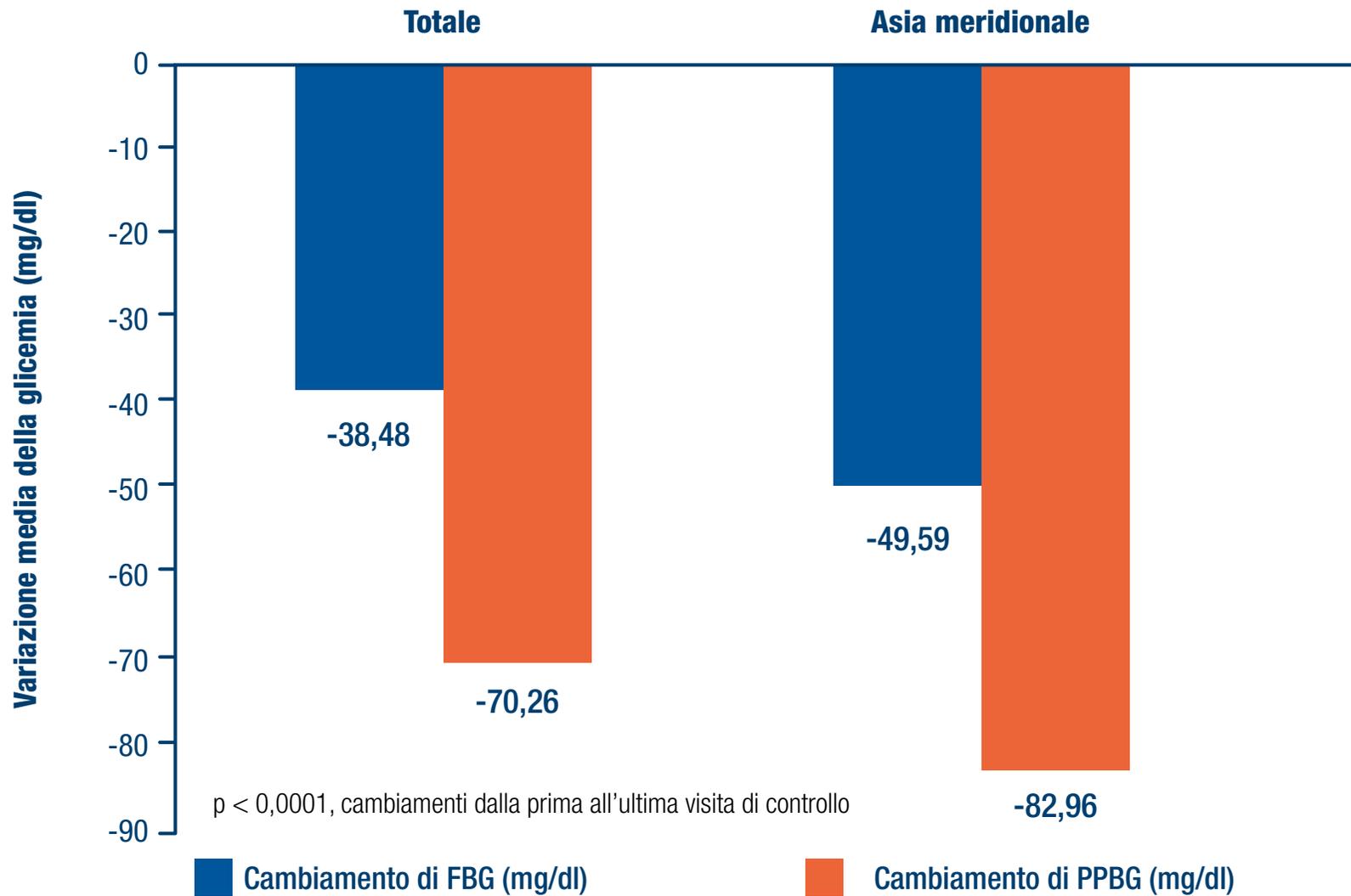
principale è il deficit di secrezione rapida dell'insulina, che determina clinicamente la comparsa prevalente di iperglicemia postprandiale, acarbose rappresenta un'importante e specifica risorsa terapeutica. Tenuto conto che questi tipi di popolazioni sono sempre più frequenti in Italia, è opportuno tenerne conto, in modo da dare una risposta terapeutica particolarmente efficace e mirata.

### **Bibliografia di riferimento**

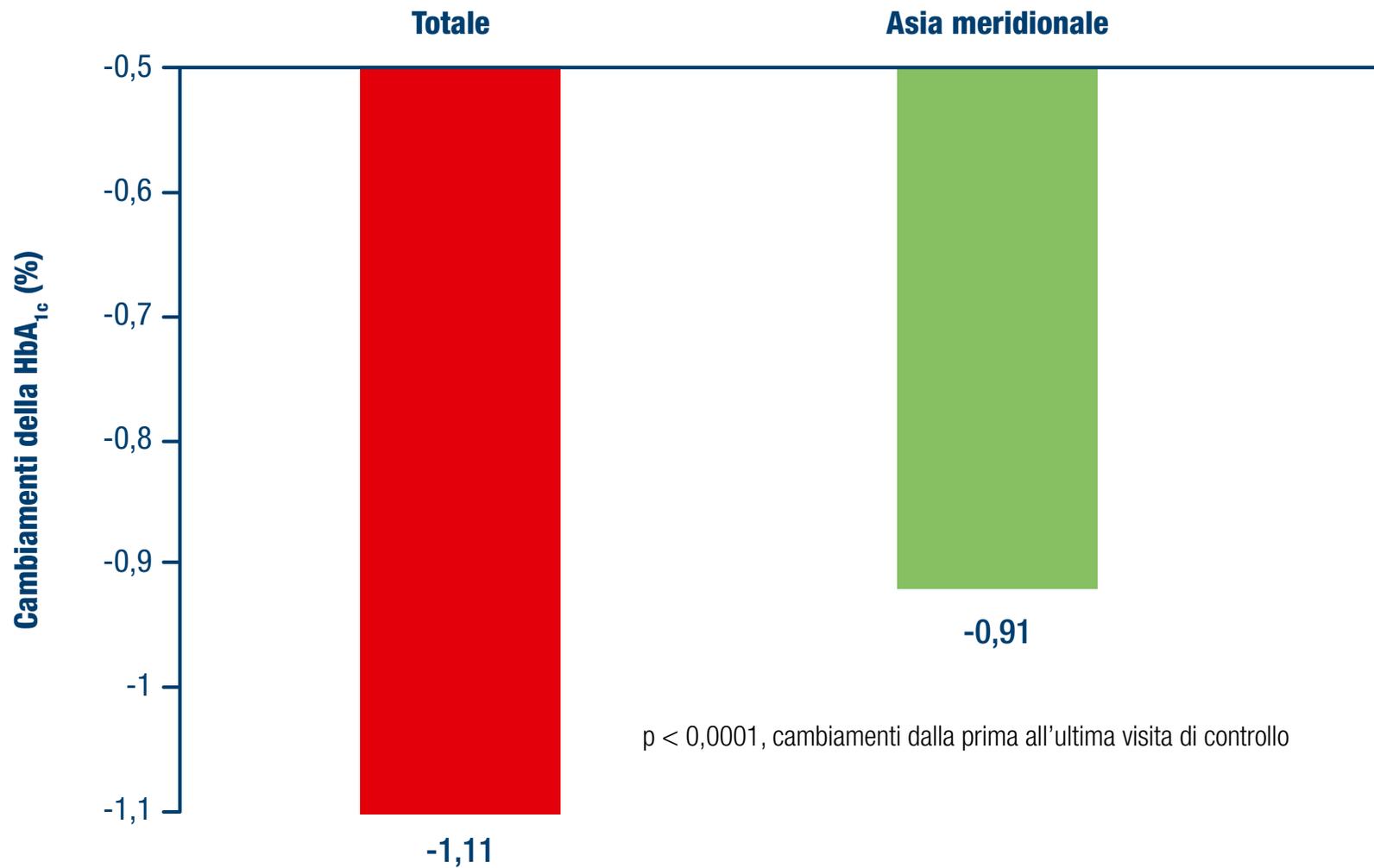
- Kalra S, Sahay RK, Schnell O, et al. *Alpha-glucosidase inhibitor, acarbose, improves glycaemic control and reduces body weight in type 2 diabetes: findings on indian patients from the pooled data.* Indian J Endocrinol Metab 2013;17(Suppl 1):S304-6.
- Kalra S, Sahay RK, Schnell O, et al. *Acarbose improves glycaemic control and reduces body weight: subanalysis data of South Asia region.* Indian J Endocrinol Metab 2013;17(Suppl 1):S307-9.
- Zhang W, Kim D, Philip E, et al; Gluco VIP study. *A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients: the Gluco VIP study.* Clin Drug Investig 2013;33:263-74.
- Holmboe-Ottesen G, Wandel M. *Changes in dietary habits after migration and consequences for health: a focus on South Asians in Europe.* Food Nutr Res 2012; 56.
- Garduño-Díaz SD, Khokhar S. *Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians.* Diabetes Metab Res Rev 2012; 28: 6-24.
- Gallo M, Candido R, De Micheli A, et al. *Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward?* Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:104.
- Kong AP, Xu G, Brown N, et al. *Diabetes and its comorbidities-where East meets West.* Nat Rev Endocrinol 2013;9:537-47.
- Yang W, Liu J, Shan Z, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:46-55.



**Figura 1.**  
Cambiamenti della glicemia a digiuno e postprandiale nello studio GlucoVIP.



**Figura 2.** Cambiamenti della glicemia a digiuno e postprandiale, nella vita reale, nelle popolazioni asiatiche in generale e dell'Asia meridionale in particolare durante trattamento con acarbose.



**Figura 3.** Cambiamenti della HbA<sub>1c</sub>, nella vita reale, nelle popolazioni asiatiche in generale e dell'Asia meridionale in particolare durante trattamento con acarbose.

## Caso clinico

### Premessa

La terapia iniziale nel diabete tipo 2 è generalmente, quando tollerata, la metformina. Il processo decisionale terapeutico però si complica quando la metformina da sola non è più sufficiente e bisogna decidere il secondo farmaco. Recentemente l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) hanno sviluppato un algoritmo terapeutico che dovrebbe aiutare tale scelta. La novità del documento consiste nell'attribuire all'auto-monitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per la scelta terapeutica da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre e post-prandiali), utilizzate come elemento determinante nell'indirizzare l'opzione di intervento più appropriato.

### Caso clinico

**Piera, 59 anni**, affetta da diabete da circa 3 anni.

#### Anamnesi familiare

- Genitori deceduti: il padre (diabetico e iperteso) all'età di 66 anni per infarto del miocardio, la madre (ipertesa e obesa) all'età di 76 anni per ictus cerebrale.
- Nonna paterna diabetica e ipertesa deceduta a 68 anni.
- Due fratelli viventi, obesi e ipertesi.

#### Commenti

*L'illustrazione di un caso clinico, compreso quello di Piera, deve partire necessariamente dall'anamnesi familiare.*

- Sia il padre, deceduto a 66 anni per infarto miocardico, sia la madre, deceduta a 76 anni per ictus cerebrale, avevano una vasculopatia.
- Anche la nonna paterna era diabetica e ipertesa, e ciò evidenzia la familiarità diabetica di Piera.

#### Anamnesi fisiologica

- Sviluppo psico-fisico normale.
- Riferisce sovrappeso e scarsa attività fisica sin dalla giovane età. Fumatrice di più di 30 sigarette/die da oltre 20 anni.
- Professione: impiegata bancaria; grado di istruzione: diploma di ragioniera.
- Due figli maschi di 33 e 30 anni, nati a termine e normopeso.
- Menopausa da circa 6 anni.
- Riferisce che per la sua professione è costretta a consumare pasti nelle trattorie o a mangiare panini, mostrando quindi una scarsa attenzione all'apporto calorico quotidiano.

#### Commenti

*L'anamnesi fisiologica sottolinea alcuni fattori di rischio per diabete e malattie cardiovascolari di Piera: sovrappeso, fumo di sigaretta e poco movimento.*

#### Anamnesi patologica remota

- Obesità viscerale dalla giovinezza.
- Tiroidite cronica autoimmune.
- Ipertensione arteriosa essenziale nota da circa 5 anni.
- Dislipidemia mista da epoca non precisata.
- Diabetica da circa 3 anni.

#### Commenti

*L'anamnesi patologica remota di Piera evidenzia obesità viscerale fin dalla giovinezza, tiroidite cronica autoimmune, ipertensione arteriosa da circa 5 anni, dislipidemia mista da epoca imprecisata e diabete da circa 3 anni.*

#### Anamnesi patologica prossima

- Da alcuni mesi lamenta astenia e modesta dispnea da sforzo.
- Scarso controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>: 8,2%), in trattamento con metformina 500 mg x 2/die.
- Scarso controllo pressorio (PA 150/90 mmHg) con la terapia in corso (ramipril 10 mg/die).
- Pratica terapia con levotiroxina per ipotiroidismo in tiroidite cronica autoimmune con gozzo multinodulare.

#### Prima visita

- Piera riferisce di fare poca attività fisica e di essere una buona mangiatrice.

- Beve 1-2 bicchieri di vino al giorno e saltuariamente della birra.
- Beve 3 caffè al giorno.
- Fuma 30 sigarette al giorno.
- Riferisce di essere molto impegnata nel suo lavoro e talvolta salta il pranzo e, di conseguenza, mangia molto a cena.
- Hb: 11,7.
- GR: 5 mln/mm<sup>3</sup>.
- GB: 5000/mm<sup>3</sup>.
- PLT: 300.000/mm<sup>3</sup>.
- GOT: 15.
- GPT: 18.
- Gamma GT: 18.

### Esame obiettivo

- Altezza 166 cm.
- Peso 83,7 kg.
- BMI 30,4 kg/m<sup>2</sup> - CV 115 cm.
- Attività cardiaca ritmica.
- Addome globoso per adiposo.
- Fegato: margine inferiore debordante di circa 2 cm dall'arcata costale.
- Polsi periferici arteriosi: presenti.
- PA: 150/90.

### Commenti

Il sovrappeso/obesità è confermato dalla visita (BMI: 30,4) e così pure l'ipertensione arteriosa (150/90). Il fegato è ingrossato e deborda 2 dita dall'arcata costale. La circonferenza vita è notevole, ed è pari a 115 cm.

### Esami ematochimici e ormonali

- TSH: 1,05 µU/ml (v.n. 0,35-2,80).
- FT3: 3 pg/ml (v.n. 2,3-4,2).
- FT4: 11,3 pg/ml (v.n. 8,5-15,5).
- Glicemia a digiuno: 208 mg/dl (v.n. 70-100 mg/dl).
- HbA<sub>1c</sub>: 7,8%.
- Colesterolo totale: 221 mg/dl (v.n. 130-200).
- Colesterolo HDL: 43 mg/dl (v.n. > 45).
- Colesterolo LDL: 130 mg/dl (v.n. < 130).
- Trigliceridi: 230 mg/dl (v.n. 20-170).
- Azotemia: 38.
- Creatinemia: 0,9.
- Uricemia: 5,1.

### Commenti

Gli esami ematochimici confermano la presenza di diabete mellito scompensato e dislipidemia: colesterolo 221 mg/dl, colesterolo-LDL 130 mg/dl e trigliceridi 230 mg/dl. I parametri renali ed epatici e l'esame emocromocitometrico risultano normali.

### Sintesi

- Paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica (obesità viscerale, diabete, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, HDL < 45 mg/dl).
- Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari, forte fumatrice, sedentaria.
- Inoltre l'anamnesi familiare è positiva per malattie cardiovascolari e, infine, il quadro è aggravato dal fatto che la paziente fuma e non fa attività fisica.

### Seguendo le raccomandazioni dell'algoritmo terapeutico prodotto in collaborazione tra AMD e SIMG si concordano con Piera le necessarie modifiche dello stile di vita:

- l'assoluta astensione dal fumo;
- l'osservanza più attenta della dieta ipocalorica;
- attività fisica costante (camminare per circa 40 minuti, almeno 5 volte alla settimana).

Inoltre, si educa la paziente al monitoraggio

glicemico domiciliare pre- e post-prandiale e si richiede lo screening delle complicanze.

### Commenti

Le prime regole da condividere con il paziente sono quelle dello stile di vita: abolizione del fumo, dieta ipocalorica da ritagliare sulla persona e attività fisica costante (camminare 30-40 minuti al giorno per almeno 5 volte a settimana). Inoltre è importante educare il paziente diabetico in cura al monitoraggio glicemico domiciliare pre- e postprandiale.

### Azione

#### In attesa di quanto prescritto e in considerazione del fenotipo, dello scarso controllo glico-metabolico, della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa non a target, si prescrive:

- metformina 850 mg x 2/die;
- statina (simvastatina 20 mg/die);
- associazione sartano + diuretico (olmesartan + idroclorotiazide).

### Dopo 3 mesi

- Piera esegue gli esami di controllo (HbA<sub>1c</sub> 7,5%, glicemia a digiuno 145 mg/dl, colesterolo-LDL 98) e ottiene un modesto (1,2 kg) calo di peso (82,5 kg, BMI 30).
- L'automonitoraggio della glicemia presenta una prevalenza di glicemie post-prandiali (Fig. 1).
- Esegue uno screening delle complicanze (FO, ECG + ecocardiogramma, eco-Doppler di vasi del collo, arti inferiori e aorta addominale), con esito negativo.
- L'attività fisica è ancora scarsa.
- Continua a fumare 10 sigarette.
- La PA è 125/80.

### FIGURA 1.

Andamento della glicemia capillare.

	Colazione	2 h dopo	Pranzo	2 h dopo	Cena	2 h dopo
LUN	145	180	167	181	90	205
MER	149	172	157	182	131	202
VEN	140	179	149	183	55	213





## FIGURA 2.

Andamento della glicemia capillare.

	Colazione	2 h dopo	Pranzo	2 h dopo	Cena	2 h dopo
LUN	105	130	117	131	90	135
MER	119	142	127	132	111	142
VEN	120	139	129	133	125	153

### Commenti

La paziente torna al controllo come richiesto, ma non tutte le prescrizioni sono state seguite regolarmente. Dagli esami eseguiti risulta che l'emoglobina glicata non è a target, mentre il quadro lipidico e il controllo pressorio lo sono. Non ha abolito il fumo ma lo ha solo limitato a 10 sigarette al giorno. Non sono presenti complicanze e danni d'organo.

### Decisione terapeutica

- Non avendo raggiunto gli obiettivi si raccomandano con ancora più forza le modifiche dello stile di vita:
  - dieta ipocalorica a basso indice glicemico;
  - attività fisica moderata regolare: passeggiata, bicicletta, cyclette (3 ore/settimana);
  - abolizione del fumo;
- Si confermano le terapie per dislipidemia e per ipertensione.
- Si conferma il monitoraggio domiciliare della glicemia capillare.

Si intensifica la terapia del diabete mellito aggiungendo alla metformina acarbose, da

iniziare con 50 mg/die a cena per la prima settimana, da portare a 50 mg x 2/die, a pranzo e cena nella seconda settimana, e a 50 mg x 3/die, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia sarà di 100 mg x 3/die. Questo schema permette di limitare al massimo gli effetti collaterali intestinali tipici del farmaco.

### Commenti

In presenza di prevalente iperglicemia postprandiale l'algoritmo terapeutico AMD-SIMG suggerisce di scegliere, in aggiunta alla metformina, un farmaco che agisca soprattutto su questo tipo di iperglicemia. L'acarbose rientra tra le prime scelte in questo ambito.

### Dopo 8 mesi

- Piera esegue gli esami di controllo (HbA<sub>1c</sub> 6,1%, glicemia a digiuno 109 mg/dl, colesterolo-LDL 98) e ottiene un significativo calo di peso (76 kg, BMI 26,7). La PA, controllata più volte, è 125/80.

- Piera si sente bene e ha ridotto il fumo di sigarette a 3 al giorno.
- Ha eseguito regolarmente l'autocontrollo glicemico che mostra un adeguato controllo delle glicemie sia a digiuno sia postprandiali.

### Bibliografia

- 1 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.
- 2 Italian Association of Medical Diabetologists AMD. Personalisation of therapy in type 2 diabetes. Available from [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_en\\_2013/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/) (accessed November 2013)
- 3 Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:46-55.
- 4 Gallo M, et al. Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:104.



	<b>Colazione</b>	<b>2 h dopo</b>	<b>Pranzo</b>	<b>2 h dopo</b>	<b>Cena</b>	<b>2 h dopo</b>
LUN	145	180	167	181	90	205
MER	149	172	157	182	131	202
VEN	140	179	149	183	55	213

**FIGURA 1.**

*Andamento della glicemia capillare.*



	<b>Colazione</b>	<b>2 h dopo</b>	<b>Pranzo</b>	<b>2 h dopo</b>	<b>Cena</b>	<b>2 h dopo</b>
LUN	105	130	117	131	90	135
MER	119	142	127	132	111	142
VEN	120	139	129	133	125	153

**FIGURA 2.**

*Andamento della glicemia capillare.*

## Caso clinico

### Premessa

La terapia iniziale nel diabete tipo 2 è generalmente, quando tollerata, la metformina. Il processo decisionale terapeutico però si complica quando la metformina da sola non è più sufficiente e bisogna decidere il secondo farmaco. Recentemente l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) hanno sviluppato un algoritmo terapeutico che dovrebbe aiutare tale scelta. La novità del documento consiste nell'attribuire all'auto-monitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per la scelta terapeutica da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre- e post-prandiali), utilizzate come elemento determinante nell'indirizzare l'opzione di intervento più appropriato.

In questo caso clinico ci occuperemo della gestione del signor Giuseppe, nato nel 1960, insegnante di scuola elementare, sposato e padre di due figli di 18 e 22 anni. La madre, deceduta per infarto miocardico acuto a 72 anni, era affetta da diabete tipo 2 e ipertensione arteriosa, mentre il padre (78 anni, vivente) è iperteso e dislipidemico. All'anamnesi patologica remota si evidenziano solo i comuni esantemi dell'infanzia e un'ipertensione arteriosa nota da cinque anni, in terapia con ACE-inibitore, in buon controllo. *Anamnesi fisiologica*: ha svolto attività fisica amatoriale, giocava a calcio nella squadra

del paese fino all'età di 29 anni e attualmente va in bicicletta almeno tre volte la settimana per circa 1 ora.

*Anamnesi patologica prossima*: si presenta nel vostro ambulatorio perché accusa frequenti cistiti, ha molta sete, urina tanto e beve molte bibite gassate per sedare la sete (anche di notte).

È dimagrito di circa 4 kg negli ultimi 2 mesi.

Nel vostro ambulatorio:

- E.O.: ndr;
- pressione arteriosa: 135/85 mmHg;
- altezza: 178 cm;
- peso: 83 kg;
- BMI: 26,2.

Considerata la storia di Giuseppe viene posto il sospetto diagnostico di diabete mellito e viene quindi invitato a effettuare gli esami ematochimici che permettono al curante di porre diagnosi di diabete mellito tipo 2.

Dopo pochi giorni effettua esami ematochimici:

- glicemia a digiuno: 235;
- glicosuria: +++;
- chetonuria: assente.

Posta diagnosi di diabete si pone il problema di quale terapia instaurare.

Secondo le linee guida, l'approccio più corretto è quello che prevede un periodo di gestione solo con un intervento sullo stile di vita.

Giuseppe dopo 3 mesi di sola terapia dietetica esegue gli esami di controllo e purtroppo viene evidenziato che nonostante i suoi

sforzi è dimagrito di 2 kg e l'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) non è ancora a target.

Dopo 3 mesi di sola terapia dietetica ripete gli esami ematochimici:

- $HbA_{1c}$ : 7,7%;
- glicemia: 158 mg/dl;
- peso: 81 kg.

Siamo nuovamente di fronte a una scelta, dobbiamo decidere come curare Giuseppe. Anche in questo caso la scelta terapeutica è semplice, infatti tutte le linee guida sono concordi nell'individuare nella metformina il farmaco di prima scelta.

La metformina è il farmaco di prima scelta per l'efficacia sul compenso glicemico, per la buona tollerabilità, per l'assenza di ipoglicemie, per i bassi costi, per gli effetti su altri fattori di rischio e per la probabile efficacia su eventi e mortalità cardiovascolare.

Per circa 2 anni Giuseppe si mantiene su buoni valori di  $HbA_{1c}$  oscillanti tra il 6,2% e il 7,1%, quando viene riscontrata una  $HbA_{1c}$  di 7,7%, peso 85 kg, BMI 26,82.

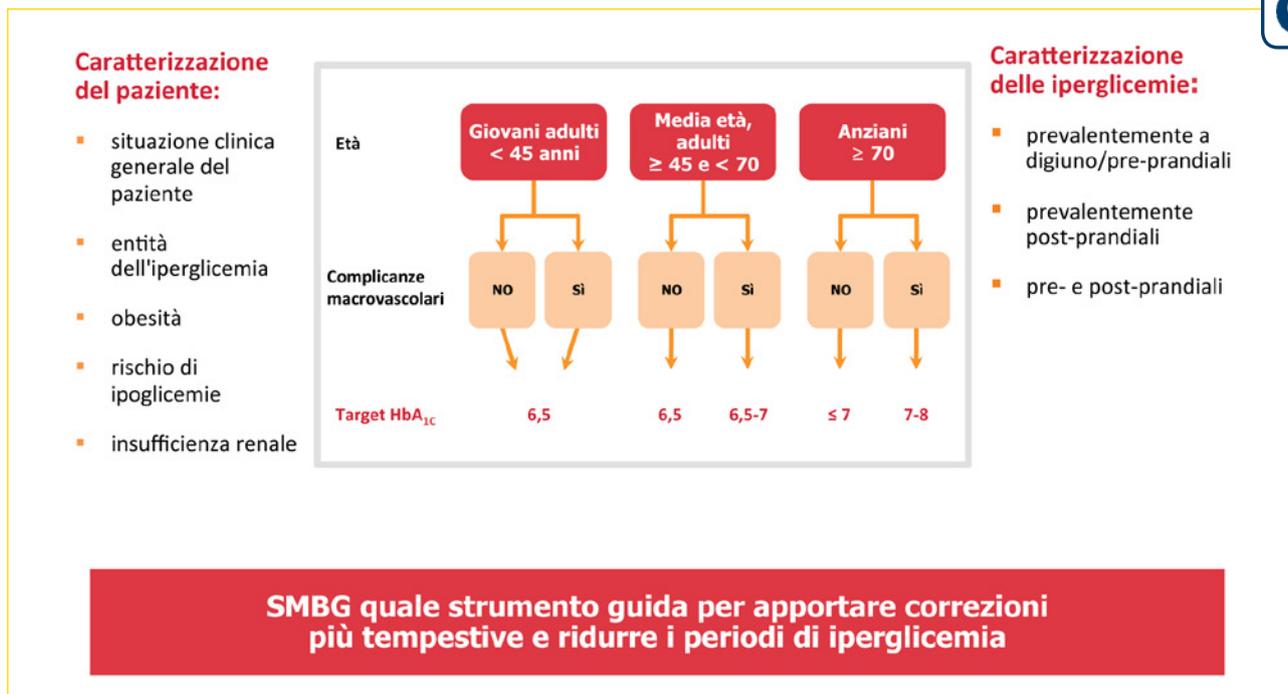
### Commento

Con la metformina Giuseppe resta in buon compenso per circa 2 anni, poi la situazione peggiora, ha recuperato i chili persi e l' $HbA_{1c}$  non è più a target. Ogni anno circa il 5-10% dei pazienti in monoterapia con metformina va incontro a *secondary failure*, che costringe ad aggiungere un 2° farmaco.

A questo punto la scelta terapeutica, che

FIGURA 1.

Algoritmo terapeutico dell'AMD (da Ceriello et al., 2011).



prevede l'aggiunta di un secondo farmaco, è più complessa.

Lo strumento che a oggi ci può facilmente guidare nella scelta del farmaco più appropriato è certamente l'algoritmo terapeutico AMD-SIMG (Fig. 1) che, partendo dalla caratterizzazione del paziente e dal target metabolico più idoneo, ci guida alla scelta del farmaco utilizzando come strumento guida l'automonitoraggio. Oltre all'emoglo-

bina glicata, per la valutazione del compenso glicemico e della necessità di apportare modificazioni allo schema terapeutico in atto, i pazienti sono "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, utilizzando i livelli di glicemia a digiuno/pre-prandiale e quelli 2 ore dopo i pasti principali, sulla base delle valutazioni effettuate mediante automonitoraggio. Vengono fissati come target:

- 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale;
  - < 160 mg/dl per quella post-prandiale.
- Sulla base delle analisi delle misurazioni effettuate con l'autocontrollo, vengono identificate le seguenti condizioni:
- iperglicemia prevalentemente a digiuno/pre-prandiale: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a

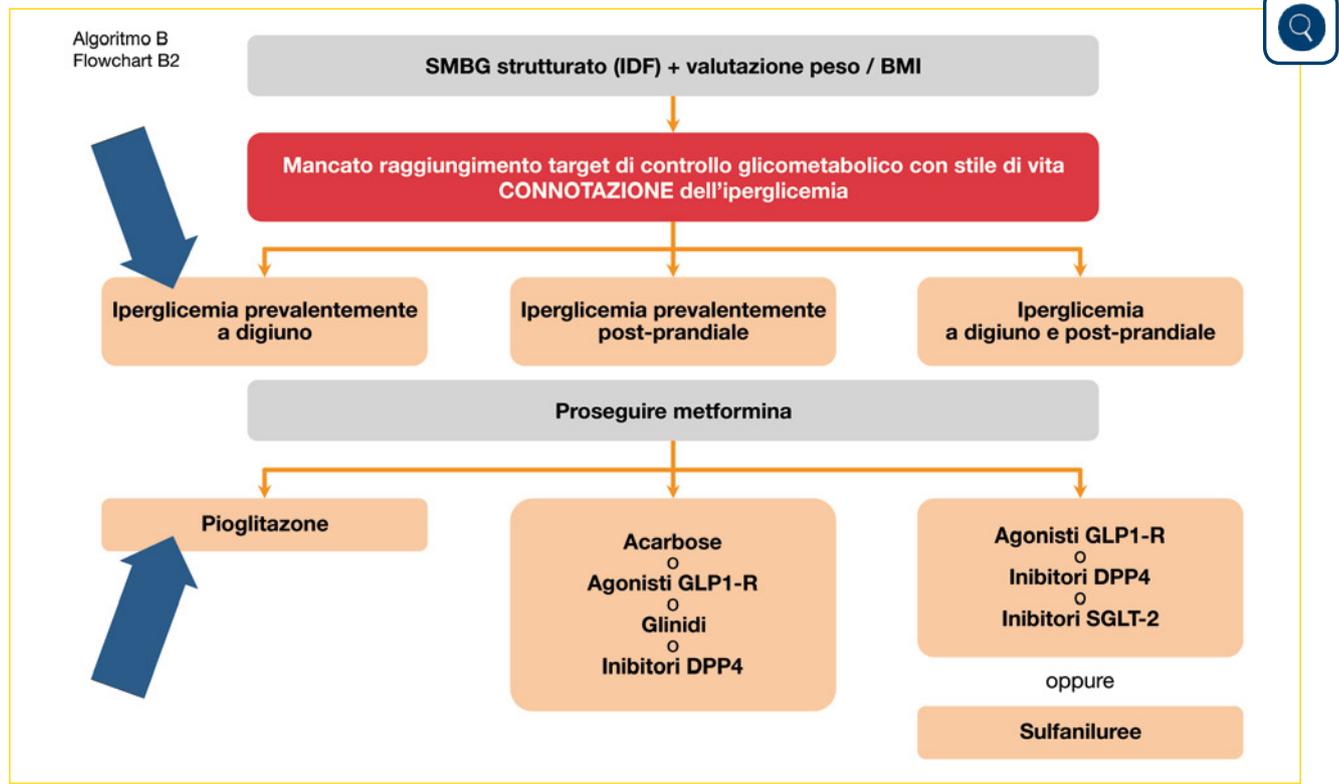
TABELLA 1.

Diario dell'autocontrollo.

	A digiuno	2 ore dopo colazione	Prima di pranzo	2 ore dopo pranzo	Metà pomeriggio	Prima di cena	2 ore dopo cena	Prima di andare a letto	Durante la notte
Lunedì	125								
Martedì		188							
Mercoledì			126						
Giovedì				228					
Venerdì					149	136			
Sabato							213		
Domenica								188	

## FIGURA 2.

Paziente con diabete tipo 2, normopeso o sovrappeso ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ), iperglicemia lieve/moderata ( $HbA_{1c}$  48-75 mmol/mol [tra 6,5 e 9]). Secondo gradino terapeutico.



digiuno o prima del pasto (ad esempio, 3 valori su 5  $> 130 \text{ mg/dl}$ );

- iperglicemia prevalentemente post-prandiale: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia  $> 60\%$  del totale delle misurazioni effettuate dopo 2 ore dai pasti (ad esempio, 3 valori su 5  $> 160 \text{ mg/dl}$ );
- iperglicemia pre- e post-prandiale.

Tornando a Giuseppe, alla luce dell'algoritmo terapeutico AMD-SIMG, sapendo che l'automonitoraggio ci ha mostrato iperglicemie costanti a tutti i controlli, ma con escursione post-prandiale elevata (Tab. I), possiamo certamente indirizzare la nostra scelta su un farmaco che ci faccia abbassare la glicemia soprattutto postprandiale. Una scelta appropriata potrebbe essere quel-

la di associare acarbose (Fig. 2), da iniziare con 50 mg al giorno a cena per la prima settimana, da portare a 50 mg due volte al giorno, a pranzo e cena nella seconda settimana, e a 50 mg tre volte al giorno, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia sarà di 100 mg tre volte al giorno. Questo schema permette di limitare al massimo gli effetti collaterali intestinali tipici del farmaco. Dopo tre mesi si ottiene un buon controllo glicemico sia pre- sia post-prandiale, con  $HbA_{1c} < 7$ .

### Bibliografia di riferimento

Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. Associazione Medici Diabetologi. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.

Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, et al. *La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2*. *Il Giornale di AMD* 2011;14:35-45

Gallo M, Candido R, De Micheli A, et al. *Acarbose vs metformin for new-onset type 2 diabetes*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:104.

Gallo M, Candido R, De Micheli A, et al., on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). *Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward?* *Lancet Diabetes Endocrinol* (in press).

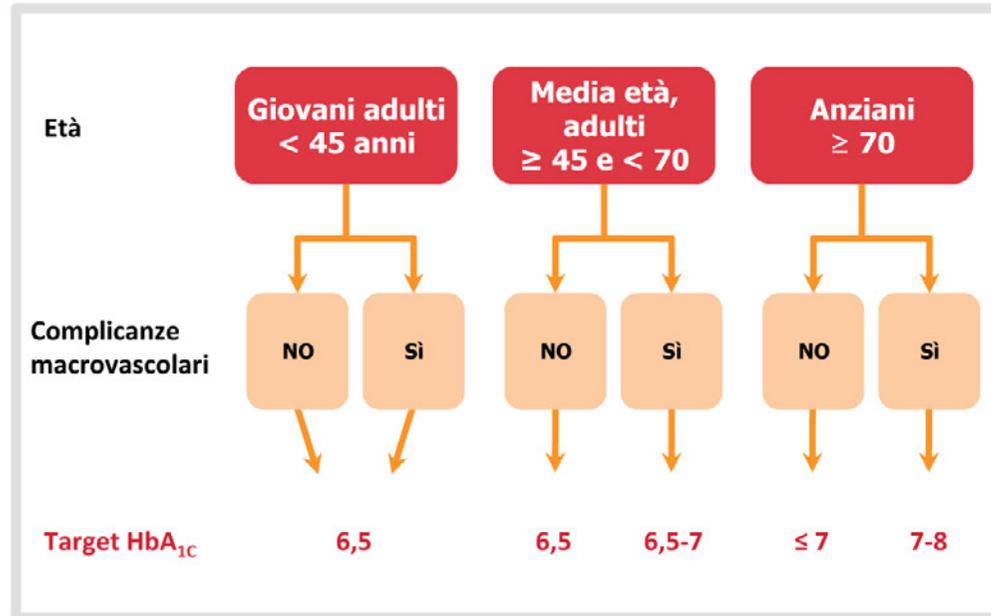
Italian Association of Medical Diabetologists AMD. *Personalisation of therapy in type 2 diabetes*. Available from [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_en\\_2013/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/) (accessed November 2013).

Yang W, Liu J, Shan Z, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:46-55.



### Caratterizzazione del paziente:

- situazione clinica generale del paziente
- entità dell'iperglicemia
- obesità
- rischio di ipoglicemie
- insufficienza renale



### Caratterizzazione delle iperglicemie:

- prevalentemente a digiuno/pre-prandiali
- prevalentemente post-prandiali
- pre- e post-prandiali

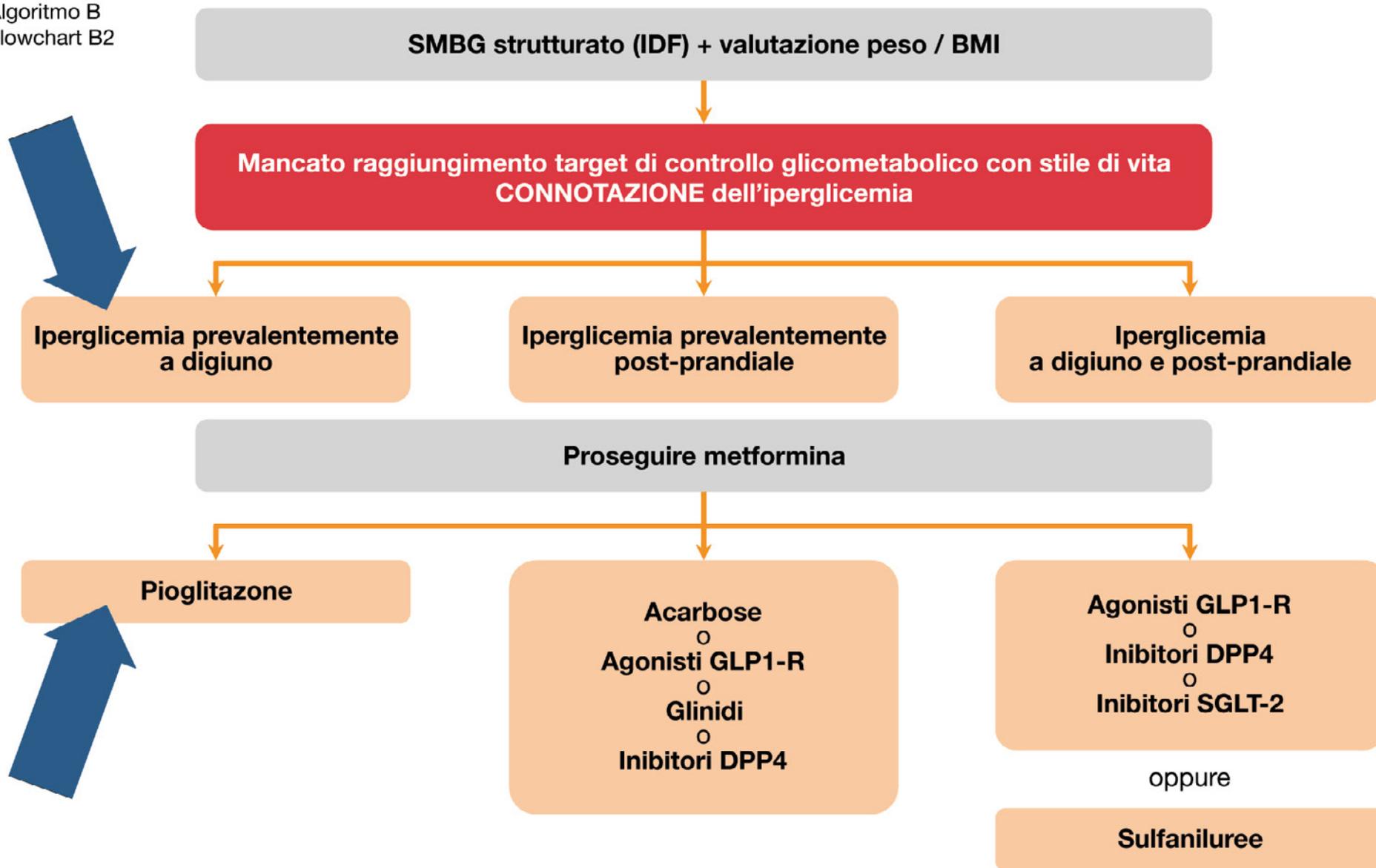
**SMBG quale strumento guida per apportare correzioni più tempestive e ridurre i periodi di iperglicemia**

FIGURA 1.

Algoritmo terapeutico dell'AMD (da Ceriello et al., 2011).



Algoritmo B  
Flowchart B2



**FIGURA 2.**

Paziente con diabete tipo 2, normopeso o sovrappeso ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ), iperglicemia lieve/moderata ( $HbA_{1c}$  48-75 mmol/mol [tra 6,5 e 9]). Secondo gradino terapeutico.

## Acarbose: le novità e il posizionamento nelle principali linee guida internazionali

Il paradigma per ridurre le complicanze sia cardiovascolari (CV) sia microvascolari nei pazienti con diabete mellito rimane un approccio multifattoriale basato sulla gestione dello stile di vita e dei principali fattori di rischio, quali ipertensione, dislipidemia, iperglicemia e ipercoagulabilità. Secondo gli ultimi orientamenti dell'*American Diabetes Association* (ADA), abbassando e mantenendo l'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), soprattutto se ciò si attua subito dopo la diagnosi di diabete, al di sotto del 7%, si riducono significativamente le complicanze micro- e macrovascolari. Pertanto, un obiettivo ragionevole per molti adulti con diabete tipo 2 è una  $HbA_{1c} < 7\%$ .

Molti farmaci antidiabetici sono attualmente disponibili. Di solito la metformina è la terapia di prima linea. Quando la metformina, in combinazione con l'intervento sulla dieta e sullo stile di vita, non è sufficiente per raggiungere l'obiettivo glicemico desiderato, diverse opzioni sono disponibili, come sulfoniluree e glinidi, pioglitazone, inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi, gli antagonisti del recettore per la *glucagone-like peptide-1* (GLP-1) e gli inibitori della DPP-4. Tutti questi farmaci hanno caratteristiche particolari in termini di vantaggi e svantaggi, che sono descritti nella Tabella I. Tuttavia, spesso, anche se viene raggiunta una  $HbA_{1c}$  adeguata, può verificarsi iperglicemia post-prandiale (PPG). L'iperglicemia post-prandiale contribuisce in modo significativo allo sviluppo delle complicanze diabetiche croniche, in particolare alle malattie CV, anche più dell'iperglicemia a digiuno. Inoltre, essa è una componente fondamentale dell' $HbA_{1c}$  e molti studi dimostrano che è molto difficile raggiungere il target di  $HbA_{1c}$  senza il controllo della glicemia postprandiale. La rilevanza dell'iperglicemia post-prandiale nel controllo del diabete è stata confermata dall'*International Diabetes Federation* (IDF), che ha recentemente pubblicato linee guida specificamente dedicate all'argomento. Tra le varie opzioni terapeutiche per il controllo della glicemia post-prandiale l'uso dell'acarbose si pone certamente tra le prime scelte.

Lo scopo di questo articolo è focalizzare l'attenzione su questo farmaco, analizzarne l'efficacia e la sicurezza, sia da solo sia in combinazione con altri farmaci anti-diabetici, alla luce delle più recenti novità in termini di fisiopatologia delle complicanze diabetiche e di commentare i vari posizionamenti che si ritrovano nelle linee guida internazionali delle società scientifiche più rilevanti.

### Meccanismo d'azione

L'acarbose è un pseudo-carboidrato che inibisce competitivamente l'enzima  $\alpha$ -glucosidasi, ubicato nell'orletto a spazzola degli enterociti, che idrolizza gli oligosaccaridi non assorbibili e i polisaccaridi in monosaccaridi assorbibili. Nel caso dell'acarbose si tratta di un pseudo-tetrasaccaride, con azoto vincolato tra la prima e la seconda unità di glucosio, che si ottiene dai processi di fermentazione di un microrganismo, l'*actinoplanes utahensis*. Questa modifica a livello dei tetrasaccaridi naturali è importante per la sua alta affinità per centri attivi della  $\alpha$ -glucosidasi dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e per la sua stabilità. L'acarbose è scarsamente assorbito e viene escreto con le feci, per lo più intatto, ma fino al 30% è metabolizzato prevalentemente attraverso la fermentazione del microbiota del colon. Poiché l'acarbose, in quanto inibitore della  $\alpha$ -glucosidasi, impedisce la digestione dei carboidrati complessi, esso dovrebbe essere assunto all'inizio dei pasti principali.

**Antonio Ceriello**

Insitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it




**Tabella I.** Caratteristiche delle diverse classi di antidiabetici orali.

	AGI	METFORMINA	SU	GLINIDI	TZD	INIBITORI DPP	AGONISTI GLP-1	INSULINA
Effetto sulla glicemia a digiuno*	0	+++	+++	+	+++	+	+++	++++
Effetto sulla glicemia post prandiale*	+++	+	++	+++	+	+++	+++	++++
Peso**	0	0	++	+	+++	0	-	++++
Rischio di ipoglicemia <sup>§</sup>	0	0	+++	++	+	0	+	++++
Effetti collaterali <sup>§</sup>	++	+	0	0	++++	0	++	0
Costi***	++	+	+	+++	++	+++	++++	Variabile
Disponibilità globale <sup>#</sup>	++	++++	++++	+	++	+	+	++++
Esperienza con il farmaco <sup>#</sup>	++	++++	++++	++	++	+	+	++++

\* Effetto: 0 = neutrale; + = lieve; ++ = moderato; +++ = da moderato a marcato; ++++ = marcato; \*\* Effetto: - = favorevole; 0 = neutrale; + = aumento lieve; ++ = aumento moderato; +++ = aumento da moderato a marcato; ++++ = aumento marcato; <sup>§</sup> Rischio: 0 = neutrale; + = lieve; ++ = moderato; +++ = da moderato a marcato; ++++ = marcato; \*\*\* Costi: + = economico; ++ = quasi economico; +++ = costoso; ++++ = molto costoso; <sup>#</sup> Disponibilità ed esperienza: + = minima; ++ = poca; +++ = alta; ++++ = molto alta.

AGI: inibitore di alfa-glucosidasi; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedione; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; DPP: dipeptidil peptidasi.

## Raccomandazioni cliniche

L'acarbose può essere utilizzato come farmaco di prima linea in pazienti di nuova diagnosi di diabete tipo 2, insufficientemente trattati con dieta e esercizio fisico, così come in combinazione con tutti gli antidiabetici orali e con l'insulina. Come farmaco di prima linea, l'acarbose è particolarmente utile nei pazienti con diabete tipo 2 con eccessiva iperglicemia post-prandiale, a causa della sua modalità d'azione unica nel controllare il rilascio di glucosio da carboidrati complessi e disaccaridi. In uno studio recente, pubblicato su *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, Yang et al. <sup>1</sup> hanno riportato, per la prima volta in uno studio randomizzato controllato, il confronto tra l'acarbose, e la metformina come trattamento iniziale per il diabete tipo 2 in pazienti cinesi. Alla fine del periodo di studio di 48 settimane, l'acarbose è risultato equivalente alla metformina in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (Fig. 1) e di perdita di peso. Effetti gastrointestinali avversi sono stati riportati nel 27% dei pazienti trattati con acarbose e nel 29% in quelli trattati con metformina. La bassa incidenza di intolleranza gastrointestinale vista nel gruppo acarbose potrebbe essere in parte relativa al metodo di titolazione adottato, definito dagli autori "parti basso, procedi piano". La terapia con acarbose è stata infatti iniziata con 50 mg/die a cena per la prima settimana, portata a 50 mg/2 die, a pranzo e cena nella 2<sup>a</sup> settimana, e a 50 mg/3 die, a colazione, pranzo e cena nella 3<sup>a</sup> settimana. Dalla 4<sup>a</sup> settimana in poi la posologia è stata di 100 mg/3 die. La metformina è stata iniziata con 500 mg a cena nelle prime 2 settimane, portata a 1000 mg/die, sempre a cena, nella 3<sup>a</sup> settimana e quindi 1500 mg/die, a cena, dalla 4<sup>a</sup> settimana in poi. Gli autori hanno quindi concluso che, sebbene la metformina possa essere ancora considerata come trattamento di prima linea, in pazienti con una escursione glicemica postprandiale marcata o con un indice di massa corporea simile a quello dei pazienti dello studio, acarbose è una degna alternativa anche come prima linea terapeutica.

L'acarbose è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità al farmaco, nei pazienti con chetoacidosi diabetica o malattia infiammatoria intestinale, ulcerazioni del colon, parziale ostruzione

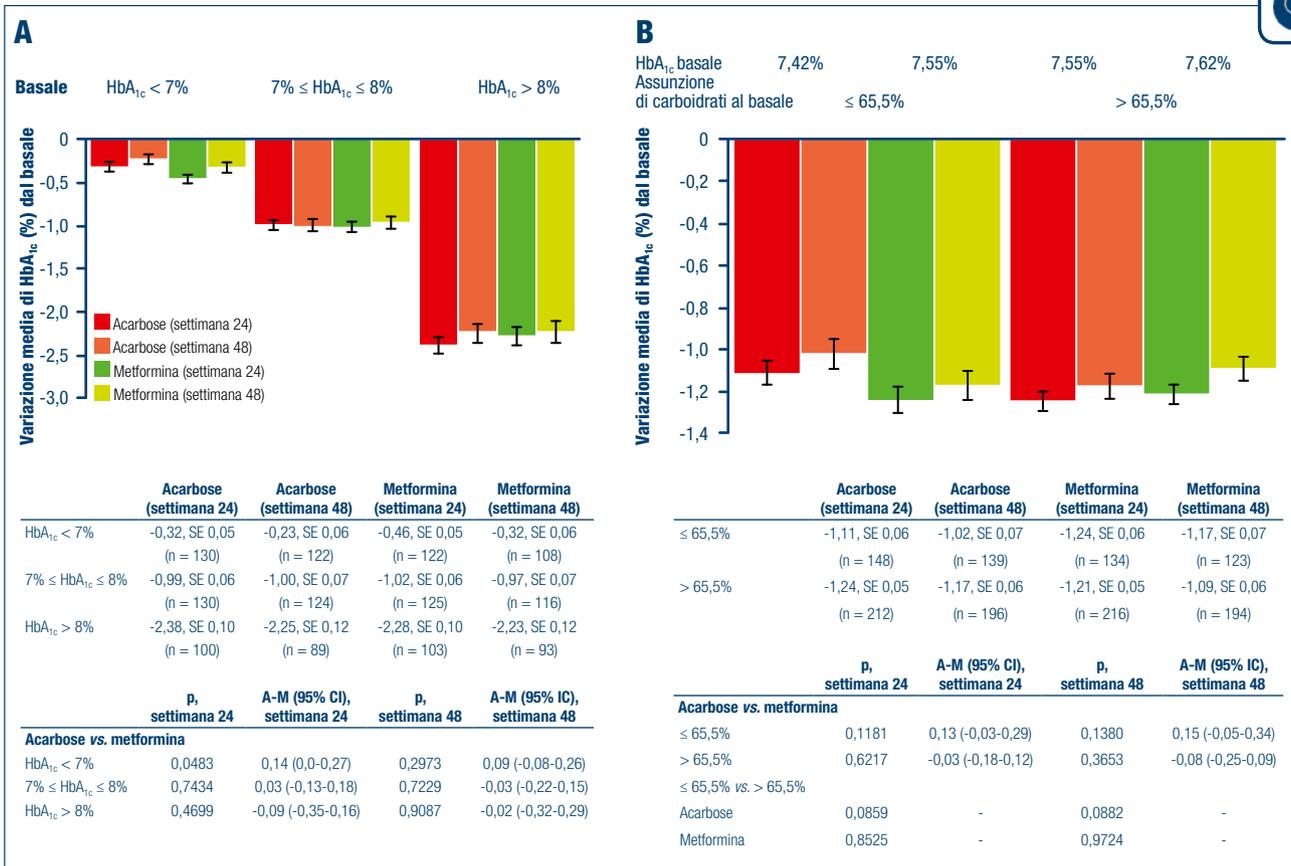
intestinale o in pazienti predisposti a ostruzione intestinale. Inoltre, esso è controindicato in pazienti che hanno malattie intestinali croniche associate a disturbi della digestione, dell'assorbimento o nei pazienti che presentano patologie che possono deteriorarsi a causa di un aumento della formazione di gas nell'intestino. La dose iniziale raccomandata di acarbose è di 25 mg/3 die, aumentando a 50 mg/3 die, fino a una dose massima di 100 mg/3 die.

## Gli eventi avversi

Poiché gli inibitori  $\alpha$ -glucosidasi impediscono la degradazione dei carboidrati complessi in glucosio, alcuni carboidrati rimangono nell'intestino e raggiungono indigeriti il colon. Nel colon, i batteri digeriscono i carboidrati complessi, provocando effetti collaterali gastrointestinali come flatulenza e diarrea. Poiché questi effetti sono dose-correlati, in generale, si consiglia di iniziare con una dose bassa e aumentare gradualmente la dose fino a raggiungere quella desiderata. Se la dieta prescritta non viene rispettata, gli effetti collaterali intestinali possono essere potenziati.

## Rapporto costo-efficacia

Piñol et al. <sup>2</sup> hanno condotto un'analisi costo-efficacia dell'aggiunta di acarbose alla terapia esistente in pazienti con diabete mellito tipo 2 in Spagna. Il trattamento con acarbose è stato associato non solo a una migliore aspettativa di vita (0,23 anni), ma anche a una migliore qualità della stessa (QALY) (0,21 anni). I costi diretti sono stati in media di 468 € in più per paziente con acarbose rispetto al placebo. I rapporti di costo-efficacia incrementale erano di € 2.002 per anno di vita guadagnato e di € 2.199 per QALY guadagnato. Una curva di accettabilità ha dimostrato che con una spesa di € 20.000, che è generalmente accettata come un ottimo rapporto costo-efficacia, il trattamento con acarbose è associato a una probabilità del 93,5% di essere positivo. Risultati simili sono stati osservati da Roze et al. <sup>3</sup> in Ger-



**Figura 1.**

Riduzione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale stratificata per (A) HbA<sub>1c</sub> basale e (B) percentuale di energia giornaliera derivante dall'assunzione di carboidrati (da Yang et al., 2014, mod.)<sup>1</sup>.

mania: il trattamento con acarbose è stato associato con il miglioramento della speranza (0,21 anni) e dell'aspettativa di vita, aggiustata per la qualità (Qale) (0,19 QALY). Questi studi hanno dimostrato che l'aggiunta di acarbose al trattamento esistente è associata a un miglioramento della speranza di vita e della speranza di vita aggiustata per la qualità, e fornito un eccellente rapporto costo-efficacia nel trattamento dei pazienti.

## Effetti di acarbose su nuovi aspetti del controllo glicemico nel diabete mellito tipo 2

### Variabilità glicemica

Recenti evidenze suggeriscono che un'elevata variabilità glicemica può svolgere un ruolo diretto nel favorire le complicanze diabetiche. Mori et al.<sup>4</sup> hanno condotto uno studio con monitoraggio continuo del glucosio (CGM) per valutare l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE) con acarbose. Cinque dei pazienti sono stati randomizzati ad acarbose a 300 mg/die nei giorni 1 e 2, ma non nei giorni 3 e 4, ai restanti 5 pazienti non è stato somministrato acarbose nei giorni 1 e 2, ma sono stati dati 300 mg/die nei giorni 3 e 4. Durante CGM, l'insulina è stata somministrata

allo stesso tempo e alla stessa dose. Quando acarbose è stato somministrato, la glicemia media delle 24 ore è risultata diminuita in quasi tutti i pazienti, indipendentemente dal regime insulinico corrente. Il livello di glicemia medio delle 24 ore quando acarbose non è stato somministrato è stato di 158,03 ± 32,78 mg/dl, e il MAGE è stato 97,09. Il livello di glicemia medio delle 24 ore quando acarbose è stato somministrato è stato di 131,19 ± 22,48 mg/dl (p = 0,004) e il MAGE è risultato 65,00 (p = 0,010). La percentuale media di tempo trascorso nel range iperglicemico (definita come ≥ 180 mg/dl) durante CGM è stata 29,5 ± 24,4% senza acarbose e 16,2 ± 25,4% quando acarbose è stato somministrato. La percentuale media di tempo trascorso nel range iperglicemico (definita come ≥ 140 mg/dl) durante CGM è stata di 58,7 ± 29,4% senza acarbose e 40,4 ± 36,3% con acarbose, rispettivamente. La percentuale media di tempo trascorso nel range ipoglicemico (definito come < 70 mg/dl) durante CGM è stata 0,31 ± 0,63% quando acarbose non è stato somministrato e 0,02 ± 0,5% quando è stato somministrato. Questi dati dimostrano che acarbose controlla in modo molto efficace la variabilità glicemica e preserva significativamente dal rischio di ipoglicemia, in pazienti trattati con insulina.

Uno studio simile condotto da Wang et al.<sup>5</sup> ha valutato gli effetti di acarbose rispetto a glibenclamide su MAGE e sullo stress os-

sidativo in pazienti diabetici tipo 2 non ben controllati con metformina. I pazienti trattati in monoterapia con metformina (1500 mg/die) sono stati randomizzati ad acarbose (50 mg/3 die per il 1° mese, poi 100 mg/3 die) o glibenclamide (2,5 mg/3 die per il 1° mese, poi 5 mg/3 die) per 16 settimane. Il monitoraggio continuo del glucosio per 72 h e un test di tolleranza (MTT) dopo 10 ore di digiuno notturno sono stati condotti prima della randomizzazione e alla fine dello studio. L'HbA<sub>1c</sub> è significativamente diminuita in entrambi i gruppi di trattamento (da  $8,2 \pm 0,8\%$  al  $7,5 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$  con acarbose e da  $8,6 \pm 1,6\%$  a  $7,4 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,001$  con glibenclamide). Il MAGE non è cambiato in modo significativo con glibenclamide, mentre l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (ox-LDL) è aumentata significativamente (da  $242,4 \pm 180,9$  ng/ml a  $470,7 \pm 247,3$  ng/ml,  $p < 0,004$ ). Con acarbose il MAGE è diminuito ( $5,6 \pm 1,5$  mmol/l per  $4,0 \pm 1,4$  mmol/l,  $p < 0,001$ ), senza significativi cambiamenti nei livelli di ox-LDL (da  $254,4 \pm 269,1$  ng/ml a  $298,5 \pm 249,8$  ng/ml,  $p < 0,62$ ). Il peso corporeo e i trigliceridi sono diminuiti ( $p < 0,01$ ) e l'adiponectina nel siero è aumentata ( $p < 0,05$ ) dopo trattamento con acarbose, mentre le HDL-C sono diminuite ( $p < 0,01$ ) dopo trattamento con glibenclamide. La risposta  $\beta$ -cellulare per incrementi di PPG era correlata negativamente con MAGE ( $r = 0,570$ ,  $p < 0,001$ ) ed è migliorata in modo significativo con acarbose ( $35,6 \pm 32,2$  pmol/mmol di  $56,4 \pm 43,7$  pmol/mmol,  $p < 0,001$ ), ma non con glibenclamide ( $27,9 \pm 17,6$  pmol/mol di  $36,5 \pm 24,2$  pmol/mmol,  $p < 0,12$ ).

### Infiammazione

Derosa et al. <sup>6</sup> hanno valutato gli effetti di acarbose 100 mg/3 die rispetto al placebo sul controllo glicemico, sul profilo lipidico, sull'insulino-resistenza e su parametri infiammatori in pazienti diabetici prima e dopo un carico orale di grassi (OFL). Come previsto, dopo 7 mesi acarbose è stato più efficace nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,01$ ), FPG ( $p < 0,05$ ), PPG ( $p < 0,05$ ) e HOMA-IR ( $p < 0,05$ ) rispetto al placebo. Per quanto riguarda il profilo lipidico, acarbose ha ridotto significativamente il colesterolo totale (TC), i trigliceridi (TG) e il colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,05$  per tutti). Acarbose ha anche migliorato, a digiuno, rispetto al placebo ( $p < 0,05$ ), l'adiponectina (ADN) e la proteina 4 legante il retinolo. Dopo l'OFL, acarbose è stato più efficace nel ridurre i picchi post-OFL di tutti i vari parametri tra cui la resistenza all'insulina e gli indicatori infiammatori.

Shimazu et al. <sup>7</sup> hanno studiato l'effetto di acarbose su livelli circolanti di microparticelle di derivazione piastrinica (PDMP), selectine e ADN in pazienti con diabete tipo 2. L'espressione di molecole di adesione cellulare è aumentata nel diabete e queste molecole sembrano avere un ruolo nelle complicanze microvascolari di questa malattia. I pazienti sono stati istruiti a prendere acarbose 300 mg/die per 3 mesi. La terapia con acarbose ha ridotto sensibilmente il livello di PDMP nel plasma rispetto al basale (0 vs. 3 mesi,  $53,3 \pm 56,7$  U/ml vs.  $32,5 \pm 30,1$  U/ml,  $p < 0,05$ ). L'acarbose ha anche prodotto una diminuzione significativa di sP-selectina (0 vs. 3 mesi,  $235 \pm 70$  U/ml vs.  $174 \pm 39$  U/ml,  $p < 0,05$ ) e SL-selectina (0 vs. 3 mesi,  $805 \pm 146$  U/ml vs.

$710 \pm 107$  U/ml,  $p < 0,05$ ). D'altra parte, la terapia con acarbose ha portato a un significativo aumento dei livelli di ADN dopo 3 mesi rispetto al basale (0 vs. 3 mesi,  $3,61 \pm 1,23$  mcg/ml vs.  $4,36 \pm 1,35$  mcg/ml,  $p < 0,05$ ). Gli autori hanno anche studiato l'effetto di acarbose in pazienti diabetici con o senza trombosi, poiché 12 dei 30 pazienti diabetici avevano una storia di complicazioni trombotiche. La diminuzione dei livelli di PDMP e di selectina durante la terapia con acarbose era significativamente maggiore nel gruppo con precedenti di eventi trombotici rispetto al gruppo senza questa complicanza ( $p < 0,05$ ). Questi dati suggeriscono che acarbose può essere utile per la prevenzione primaria dell'aterotrombosi in pazienti con diabete tipo 2.

### Placca carotidea

Uno studio pubblicato di recente <sup>8</sup> ha valutato se acarbose può rapidamente stabilizzare le placche aterosclerotiche instabili nei pazienti con sindrome coronarica acuta e diabete mellito tipo 2. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale ad acarbose (150 mg/die o 300 mg/die) o a placebo. Il trattamento con acarbose è stato avviato entro 5 giorni dopo l'insorgenza di una sindrome coronarica acuta (ACS). La stabilità delle placche carotidiche è stata valutata mediante misurazione dell'ecogenicità della placca, utilizzando ultrasuoni con backscatter integrato (IBS), prima, dopo 2 settimane, e dopo 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento. Un aumento del valore IBS riflette un aumento dell'ecogenicità della placca carotidea. L'ecogenicità delle placche carotidiche ha mostrato un aumento significativo a 1 mese e un ulteriore aumento a 6 mesi dopo il trattamento nel gruppo acarbose, ma non vi è stata una minima variazione nel gruppo di controllo. L'aumento dei valori di IBS è risultato significativamente correlato con una diminuzione dei livelli di proteina C-reattiva.

Uno studio simile è stato condotto da Koyasu et al. <sup>9</sup> dove pazienti con malattia coronarica (~50% di stenosi all'angiografia coronarica quantitativa), recentemente diagnosticati con alterata tolleranza al glucosio (IGT) o diabete tipo 2, sono stati randomizzati in modo casuale a ricevere acarbose 150 mg/die o placebo, ed è stata valutata la variazione assoluta a 12 mesi, rispetto al basale, nello spessore intima-media (IMT) delle arterie carotidi comuni. Dopo 12 mesi nel gruppo acarbose l'IMT è aumentato da una media di  $1,28 \pm 0,53$  mm a  $1,30 \pm 0,52$  mm (variazione media  $0,02 \pm 0,29$  mm,  $p$  non significativo), mentre nel gruppo di controllo è aumentato da una media di  $1,15 \pm 0,37$  mm a  $1,32 \pm 0,046$  mm (cambiamento medio:  $0,17 \pm 0,25$  mm;  $p < 0,001$ ). La differenza tra i gruppi acarbose e controllo è stata statisticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

## L'acarbose nelle linee guida internazionali

Dagli studi riportati sopra, è emerso che l'acarbose è superiore al placebo nel ridurre HbA<sub>1c</sub>, FPG, e PPG. Vi sono anche prove che l'acarbose riduce efficacemente la variabilità glicemica rispetto ad altri farmaci anti-diabetici. Inoltre, l'acarbose riduce in modo efficace i marker infiammatori circolanti e la progressione

delle placche aterosclerotiche carotidee. Quest'ultimo risultato è verosimilmente legato all'efficacia del trattamento con acarbose dell'iperglicemia postprandiale, alla quale si riconosce l'effetto di stimolare la progressione delle placche aterosclerotiche attraverso la generazione di stress ossidativo. Non sorprende, quindi, che l'acarbose venga indicato come utile farmaco antidiabetico nelle principali linee guida internazionali. Tra queste annoveriamo quelle dell'*American Academy of Clinical Endocrinologists* (AACE), della *Canadian Diabetes Association* e particolarmente quelle dell'*International Diabetes Federation* (IDF). L'IDF, in particolare, ha sviluppato un algoritmo specifico dove l'acarbose trova ampio spazio sia come trattamento in monoterapia, in alternativa alla metformina, sia in combinazione con quest'ultima (Fig. 2). Un ruolo particolare l'acarbose lo ha nell'algoritmo terapeutico recentemente sviluppato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (Fig. 3). I parametri utilizzati per stratificare il rischio di complicanze e stabilire la strategia terapeutica nell'algoritmo sono l'età e la presenza o meno di complicanze vascolari. Per quanto riguarda l'età si considerano tre fasce: giovani adulti (< 45 anni); adulti ( $\geq 45$  e < 70 anni) e anziani ( $\geq 70$  anni). Sulla base della negatività o positività anamnestica per complicanze vascolari, si identificano differenti target di HbA<sub>1c</sub>, dai 6,5% nel giovane adulto, all'8% nell'anziano con complica-

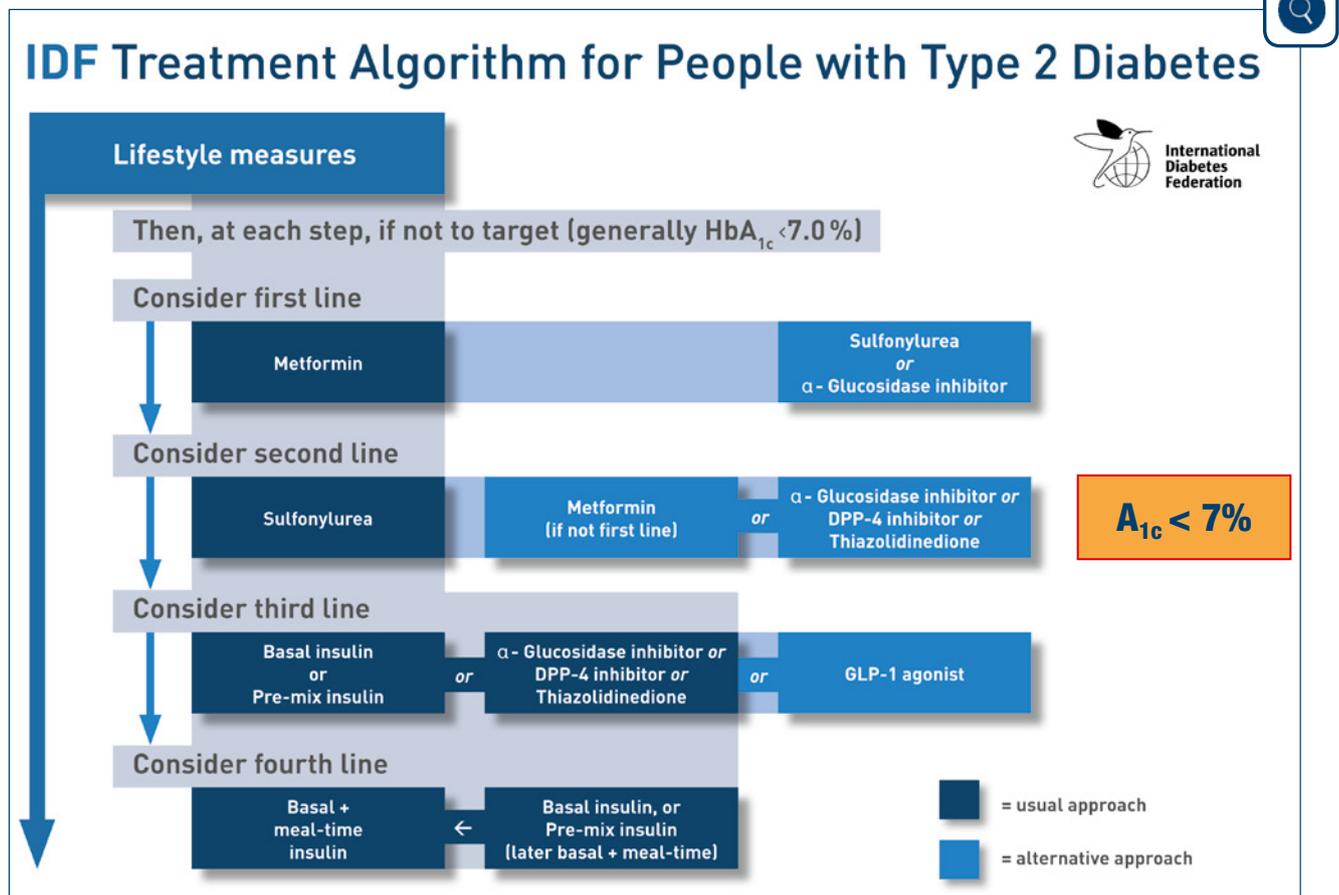
ze. Altre variabili considerate sono: funzione renale, obesità, rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie, variazioni glicemiche spiccate, precedenti episodi glicemici severi, fragilità.

Il compenso glicemico, valutato mediante automonitoraggio, permette di identificare le seguenti condizioni:

- iperglicemia prevalentemente a digiuno/preprandiale (valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno/preprandiale, ad esempio 3 su 5 > 130 mg/dl);
- iperglicemia prevalentemente postprandiale (valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate 2 ore dopo i pasti, ad esempio 3 su 5 > 160 mg/dl);
- iperglicemia prevalentemente sia a digiuno/preprandiale sia postprandiale (quando coesistono entrambe le situazioni descritte sopra).

Stabilite le caratteristiche principali del paziente, l'algoritmo propone sei diversi quadri:

1. paziente con diabete tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA<sub>1c</sub>  $\geq 9\%$ , in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A);
2. paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo B);

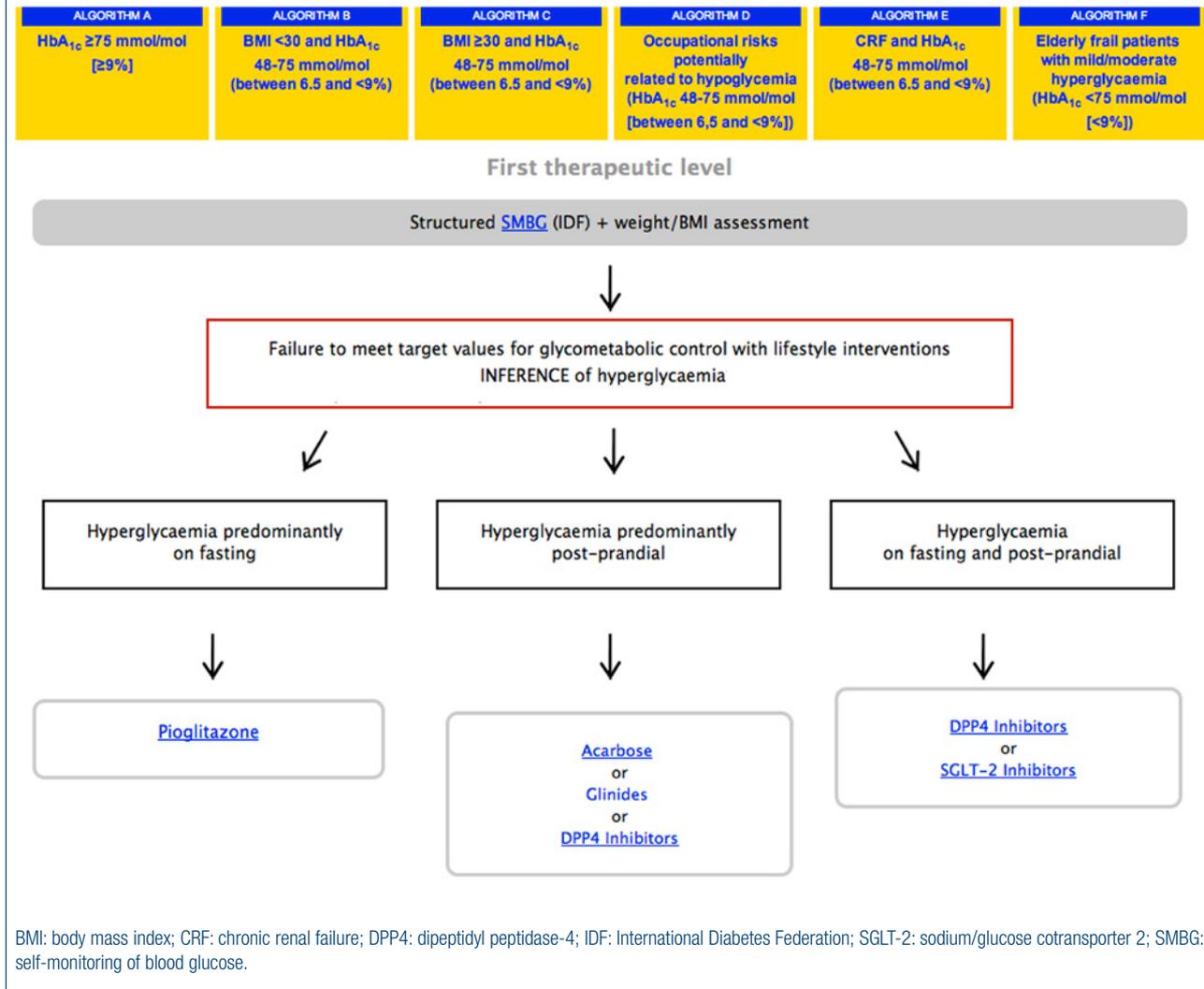


**Figura 2.**

Algoritmo terapeutico proposto dall'*International Diabetes Federation* (da <http://www.idf.org/sites/default/files/Type%202%20treatment%20algorithm.pdf>).



## The AMD Algorithm



**Figura 3.**

Esempio dell'Algoritmo terapeutico proposto dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (da <http://www.aemmedi.it>).

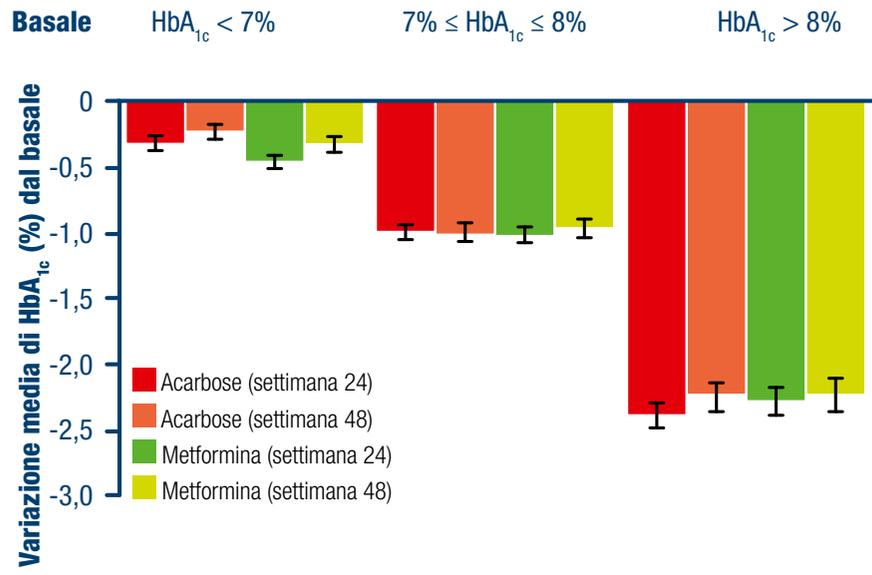
3. paziente con diabete tipo 2 - obesità (BMI > 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo C);
  4. paziente con diabete tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie (Algoritmo D);
  5. paziente con diabete tipo 2 - insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo E);
  6. paziente anziano fragile.
- Sulla base della glicemia prevalente si suggeriscono quindi far-

maci che agiscono prevalentemente sulla glicemia a digiuno/preprandiale o su quella postprandiale. Tra questi ultimi l'acarbose trova una collocazione importante.

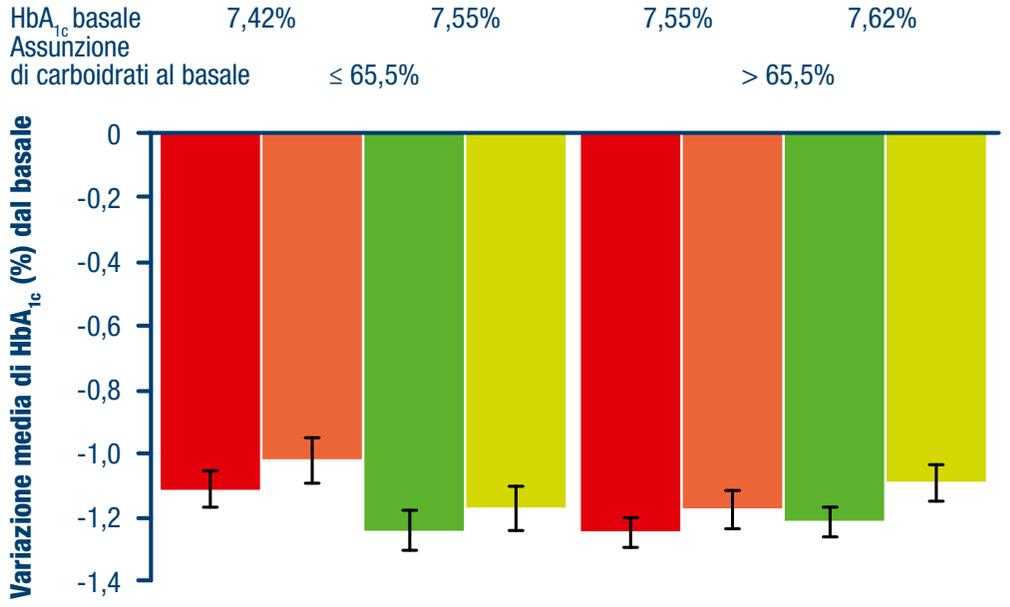
È evidente, da tutte le considerazioni sopra riportate, che si possa tranquillamente concludere che l'acarbose ha dimostrato di essere sicuro ed efficace nel migliorare il controllo glicemico e in particolare la PPG, e per tali ragioni costituisce un validissimo e attuale strumento terapeutico per il controllo metabolico del paziente diabetico.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Yang W, Liu J, Shan Z, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial*. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014;2:46-55.
- <sup>2</sup> Piñol C, Roze S, Valentine W, et al. *Cost-effectiveness of the addition of acarbose to the treatment of patients with type-2 diabetes in Spain*. *Gaz Sanit* 2007;21:97-104.
- <sup>3</sup> Roze S, Valentine WJ, Evers T, et al. *Acarbose in addition to existing treatments in patients with type 2 diabetes: health economic analysis in a German setting*. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1415-24.
- <sup>4</sup> Mori Y, Shiozaki M, Matsuura K, et al. *Evaluation of efficacy of acarbose on glucose fluctuation and postprandial glucose using continuous glucose monitoring in type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:467-70.
- <sup>5</sup> Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. *Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison*. *Clin Ther* 2011;33:1932-42.
- <sup>6</sup> Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, et al. *Acarbose on insulin resistance after an oral fat load: a double-blind, placebo controlled study*. *J Diabetes Complications* 2011;25:258-66.
- <sup>7</sup> Shimazu T, Inami N, Satoh D, et al. *Effect of acarbose on platelet-derived microparticles, soluble selectins, and adiponectin in diabetic patients*. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:429-35.
- <sup>8</sup> Hirano M, Nakamura T, Obata JE, et al. *Early improvement in carotid plaque echogenicity by acarbose in patients with acute coronary syndromes*. *Circ J* 2012;76:1452-60.
- <sup>9</sup> 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;32:1610-7.

**A**

	Acarbose (settimana 24)	Acarbose (settimana 48)	Metformina (settimana 24)	Metformina (settimana 48)
HbA <sub>1c</sub> < 7%	-0,32, SE 0,05 (n = 130)	-0,23, SE 0,06 (n = 122)	-0,46, SE 0,05 (n = 122)	-0,32, SE 0,06 (n = 108)
7% ≤ HbA <sub>1c</sub> ≤ 8%	-0,99, SE 0,06 (n = 130)	-1,00, SE 0,07 (n = 124)	-1,02, SE 0,06 (n = 125)	-0,97, SE 0,07 (n = 116)
HbA <sub>1c</sub> > 8%	-2,38, SE 0,10 (n = 100)	-2,25, SE 0,12 (n = 89)	-2,28, SE 0,10 (n = 103)	-2,23, SE 0,12 (n = 93)
	<b>p, settimana 24</b>	<b>A-M (95% CI), settimana 24</b>	<b>p, settimana 48</b>	<b>A-M (95% IC), settimana 48</b>
<b>Acarbose vs. metformina</b>				
HbA <sub>1c</sub> < 7%	0,0483	0,14 (0,0-0,27)	0,2973	0,09 (-0,08-0,26)
7% ≤ HbA <sub>1c</sub> ≤ 8%	0,7434	0,03 (-0,13-0,18)	0,7229	-0,03 (-0,22-0,15)
HbA <sub>1c</sub> > 8%	0,4699	-0,09 (-0,35-0,16)	0,9087	-0,02 (-0,32-0,29)

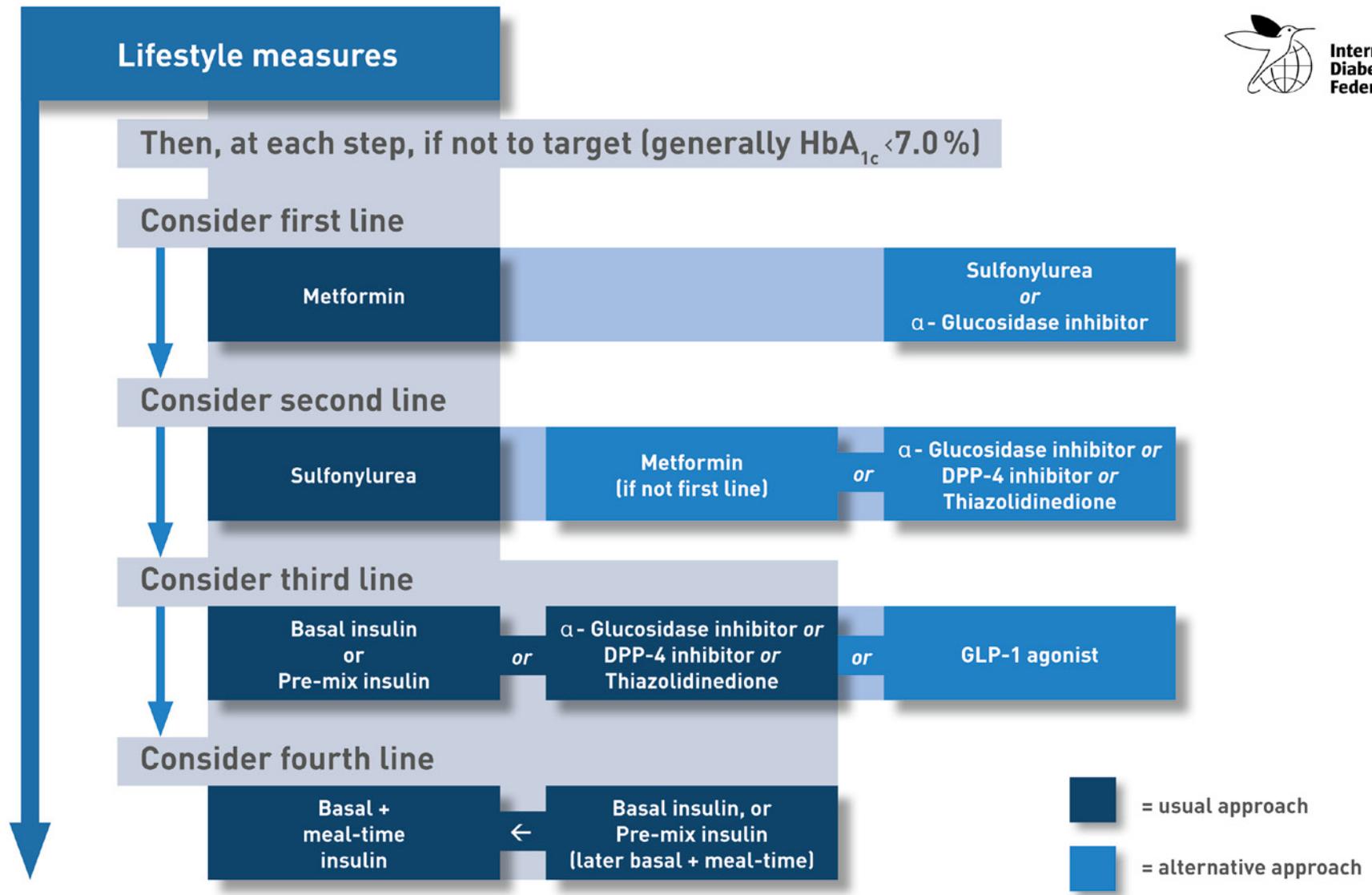
**B**

	Acarbose (settimana 24)	Acarbose (settimana 48)	Metformina (settimana 24)	Metformina (settimana 48)
≤ 65,5%	-1,11, SE 0,06 (n = 148)	-1,02, SE 0,07 (n = 139)	-1,24, SE 0,06 (n = 134)	-1,17, SE 0,07 (n = 123)
> 65,5%	-1,24, SE 0,05 (n = 212)	-1,17, SE 0,06 (n = 196)	-1,21, SE 0,05 (n = 216)	-1,09, SE 0,06 (n = 194)
	<b>p, settimana 24</b>	<b>A-M (95% CI), settimana 24</b>	<b>p, settimana 48</b>	<b>A-M (95% IC), settimana 48</b>
<b>Acarbose vs. metformina</b>				
≤ 65,5%	0,1181	0,13 (-0,03-0,29)	0,1380	0,15 (-0,05-0,34)
> 65,5%	0,6217	-0,03 (-0,18-0,12)	0,3653	-0,08 (-0,25-0,09)
≤ 65,5% vs. > 65,5%				
Acarbose	0,0859	-	0,0882	-
Metformina	0,8525	-	0,9724	-

**Figura 1.** Riduzione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale stratificata per (A) HbA<sub>1c</sub> basale e (B) percentuale di energia giornaliera derivante dall'assunzione di carboidrati (da Yang et al., 2014, mod.)<sup>1</sup>.



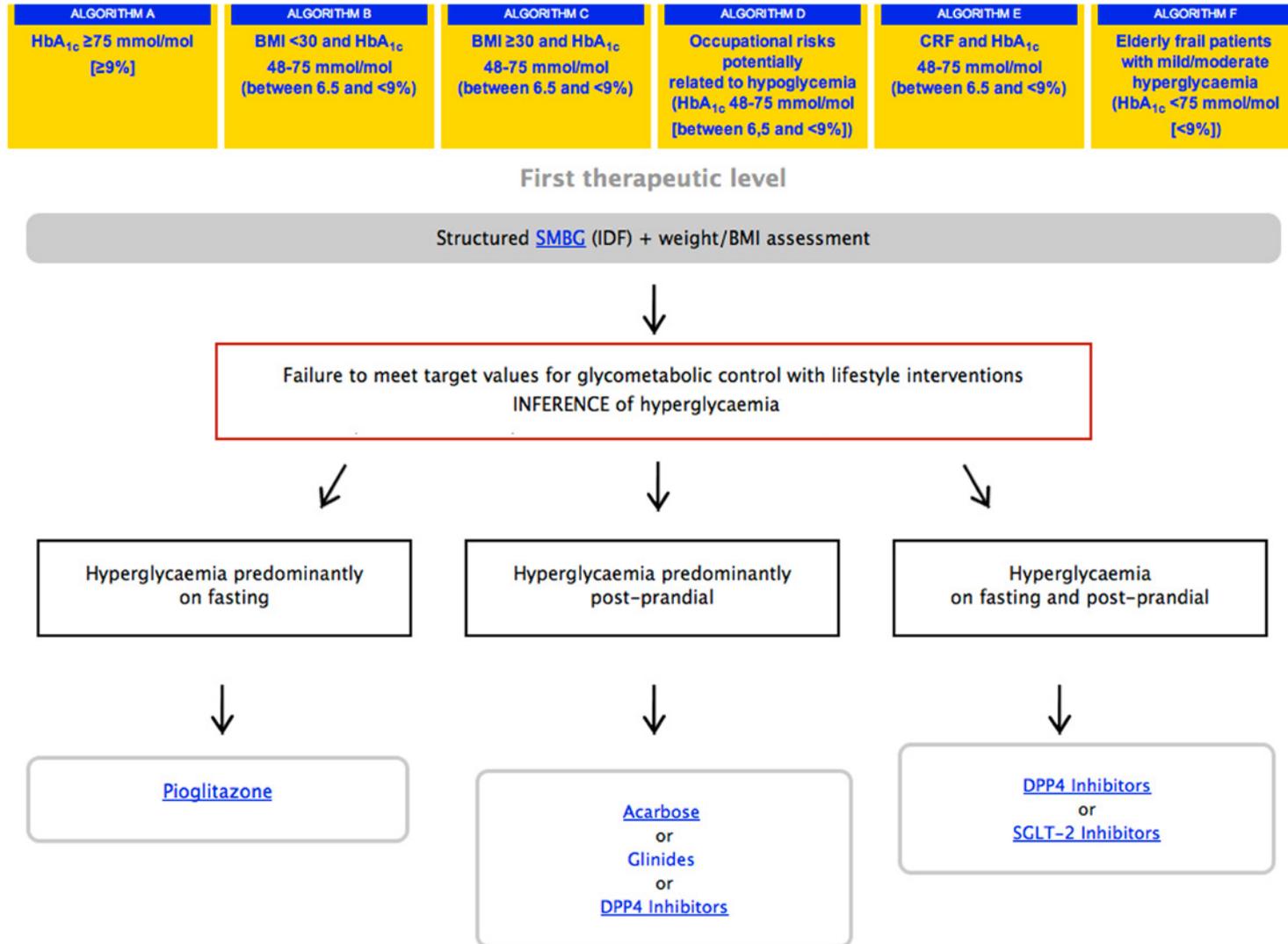
# IDF Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes



**Figura 2.** Algoritmo terapeutico proposto dall'International Diabetes Federation (da <http://www.idf.org/sites/default/files/Type%20%20treatment%20algorithm.pdf>).



# The AMD Algorithm



BMI: body mass index; CRF: chronic renal failure; DPP4: dipeptidyl peptidase-4; IDF: International Diabetes Federation; SGLT-2: sodium/glucose cotransporter 2; SMBG: self-monitoring of blood glucose.

**Figura 3.** Esempio dell'Algoritmo terapeutico proposto dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (da <http://www.aemmedi.it>).



**Tabella I.** Caratteristiche delle diverse classi di antidiabetici orali.

	AGI	METFORMINA	SU	GLINIDI	TZD	INIBITORI DPP	AGONISTI GLP-1	INSULINA
Effetto sulla glicemia a digiuno*	0	+++	+++	+	+++	+	+++	++++
Effetto sulla glicemia post prandiale*	+++	+	++	+++	+	+++	+++	++++
Peso**	0	0	++	+	+++	0	-	++++
Rischio di ipoglicemia <sup>§</sup>	0	0	+++	++	+	0	+	++++
Effetti collaterali <sup>§</sup>	++	+	0	0	++++	0	++	0
Costi***	++	+	+	+++	++	+++	++++	Variabile
Disponibilità globale <sup>#</sup>	++	++++	++++	+	++	+	+	++++
Esperienza con il farmaco <sup>#</sup>	++	++++	++++	++	++	+	+	++++

\* Effetto: 0 = neutrale; + = lieve; ++ = moderato; +++ = da moderato a marcato; ++++ = marcato; \*\* Effetto: - = favorevole; 0 = neutrale; + = aumento lieve; ++ = aumento moderato; +++ = aumento da moderato a marcato; ++++ = aumento marcato; <sup>§</sup> Rischio: 0 = neutrale; + = lieve; ++ = moderato; +++ = da moderato a marcato; ++++ = marcato; \*\*\* Costi: + = economico; ++ = quasi economico; +++ = costoso; ++++ = molto costoso; # Disponibilità ed esperienza: + = minima; ++ = poca; +++ = alta; ++++ = molto alta.

AGI: inibitore di alfa-glucosidasi; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedione; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; DPP: dipeptidil peptidasi.