

Zastosowanie akarbozy w różnych stanach zaburzeń metabolizmu glukozy

Acarbose use for prevention in various forms of metabolism glucose disturbances

STRESZCZENIE

Inhibitory alfa-glukozydazy poprawiają zależność czasową między wzrostem w osoczu insuliny oraz stężenia glukozy po posiłku. W związku z tym środki te mogą być stosowane w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami. Inhibitory alfa-glukozydazy mogą również okazać się przydatne jako uzupełnienie leczenia insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 1 czy w prewencji innych form zaburzeń metabolizmu glukozy. Akarboza jest uważana za preparat bezpieczny i efektywny.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 6, 443–446

słowa kluczowe: cukrzyca, insulinooporność, inhibitory alfa-glukozydazy

ABSTRACT

Alpha-glucosidase inhibitors improve the time relationship between plasma insulin and glucose increases after a meal. Therefore, these agents may be used in the treatment of patients with type 2 diabetes, either alone or in combination with other antidiabetic agents. Alpha-glucosidase inhibition may also prove useful as a supplement to insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus or for prevention in various forms of metabolism glucose disturbances. Acarbose is found to be a safe and effective agent.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 6, 443–446

key words: diabetes, insulin resistance, alpha-glucosidase inhibitors

WSTĘP

W chwili obecnej następuje bardzo szybki wzrost liczby różnych preparatów farmakologicznych wykorzystywanych w terapii zaburzeń homeostazy glukozy. Wymienić tu można

nowoczesne preparaty insulin analogowych, a także leki z grupy inkretyn czy też inhibitory SGLT2.

Renesans przeżywa metformina, należąca do grupy biguanidów — leki z tej grupy stosowa-

Ewa Otto-Buczowska,
Artur Chwalba

Specjalistyczne Centrum Medyczne
Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska
Specjalistyczne Centrum Medyczne
Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1897–3590

ne były już w średniowieczu. W początkach lat 70. XX wieku wycofano tę grupę leków z użycia na skutek doniesień o możliwości powikłań. Ponowna rejestracja nastąpiła po opublikowaniu w roku 1995 wyników badań dotyczących nowych preparatów. Od tej pory metformina weszła ponownie oficjalnie do kanonu leków stosowanych w cukrzycy typu 2, a przeciwwskazania do jej stosowania uległy radykalnemu ograniczeniu. W chwili obecnej, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, jest ona uznana za lek pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 [1]. Metformina znajduje coraz szersze zastosowanie także w cukrzycy typu 1 oraz w wielu innych stanach chorobowych, którym towarzyszy insulinooporność, także u młodych chorych [2–4].

Lekiem nie w pełni docenianym wydaje się należąca do grupy inhibitorów alfa-glukozydazy akarboza. Glukozydazy są to enzymy z grupy hydrolaz rozcinające wiązania między poszczególnymi cząsteczkami glukozy w cukrach złożonych. Do glukozydaz należy między innymi alfa-glukozydaza, enzym rozbijający oligosacharydy i polisacharydy do monocukrów w nabłonku jelita cienkiego.

Mechanizm działania inhibitorów alfa-glukozydazy polega na:

- blokowaniu enzymu alfa-glukozydazy;
- spowalnianiu wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego;
- obniżaniu stężenia glukozy we krwi, głównie popoślukowego.

W przeciwieństwie do leków stymulujących sekrecję insuliny inhibitory alfa-glukozydazy nie zwiększają ryzyka hipoglikemii. Trawienie cukrów prostych nie jest zaburzone, ponieważ nie muszą one być wcześniej rozszczepiane.

Wśród leków z tej grupy zarejestrowana w Polsce jest akarboza. Jest ona pseudooligosacharydem, który wykazuje wielokrotnie większe powinowactwo do alfa-glukozydaz jelitowych w porównaniu z naturalnymi oligo- i polisacharydami. W konsekwencji w trakcie stosowania tego leku obserwuje się zmniej-

szenie i wyraźne spowolnienie wchłaniania jelitowego węglowodanów, z których znaczna część dociera do jelita grubego. Akarboza zmniejsza stężenie cholesterolu oraz triglicerydów, przeciwdziała gromadzeniu się tłuszczów w narządach. Może być stosowana w monoterapii bądź też w terapii skojarzonej z innymi lekami, w tym z insuliną.

Bardzo ważną cechą inhibitorów alfa-glukozydazy jest zmniejszanie glikemii popoślukowej, co w świetle danych wskazujących na aterogenne działanie tego zjawiska przemawia za przydatnością tej grupy leków w profilaktyce powikłań przewlekłych cukrzycy [5–7].

Akarboza najczęściej stosowana jest u chorych z cukrzycą typu 2, ale również znajduje zastosowanie w terapii cukrzycy typu 1 jako lek wspomagający insulinoterapie.

Ostatnio kanadyjscy autorzy przedstawili wyniki badań nad przydatnością akarbozy w kontroli metabolicznej cukrzycy typu 2 [8]. Wyniki obszernych wielośrodkowych badań przeprowadzonych w społeczności azjatyckiej przedstawili ostatnio również autorzy chińscy [9–11]. Także inni autorzy wskazują na przydatność zastosowania akarbozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną przy użyciu metforminy [12].

Wydaje się jednak, że lek ten zbyt rzadko jest wykorzystywany w innych stanach przebiegających z zaburzeniami homeostazy glukozy. W pierwszej kolejności należy rozważyć stosowanie akarbozy jako leku wspomagającego insulinoterapię, w cukrzycy typu 1. Coraz częściej bowiem w tym typie cukrzycy mamy do czynienia z występowaniem nadwagi. Przyjmuje się, że preparaty akarbozy stosowane mogą być u pacjentów od 16 roku życia. Tak więc u chorych z cukrzycą typu 1, u których występuje znaczna nadwaga, której pacjent nie potrafi zredukować poprzez stosowanie diety, może być wskazane dołączenie akarbozy do metforminy, jako leków wspomagających. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, w których występują dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, a więc cechy zespołu metabolicznego [13–15].

Wielu autorów stoi na stanowisku, że akarboza jest lekiem przydatnym w terapii cukrzycy typu 2 oraz jako lek wspomagający insulinoterapię w cukrzycy typu 1 [16, 17]. Zastosowanie akarbozy w cukrzycy typu 1 ma dość długą historię [18–21]. Autorzy amerykańscy już przed wielu laty przedstawili korzystne zastosowanie akarbozy jako leku wspomagającego insulinoterapię w redukcji poposiłkowej hiperglikemii [22]. Podobne obserwacje poczynili później inni autorzy [23, 24]. Maule i wsp. [25] przedstawili zastosowanie akarbozy w leczeniu poposiłkowej hipotensji u pacjenta z cukrzycą typu 1.

W piśmiennictwie opisywane są przypadki zastosowania akarbozy u pacjentów we wczesnym stadium cukrzycy typu LADA.

Japońscy autorzy przedstawili przypadek pacjenta, u którego przez 10 lat stosowano ten lek w prewencji rozwoju procesu autoimmunizacji [26]. Terapia ta pozwoliła na zachowanie sekrecji insuliny endogennej oraz utrzymanie dobrej kontroli glikemii mimo podwyższonego miana przeciwciał a/GAD.

ZASTOSOWANIE AKARBOZY U PACJENTÓW Z UPOŚLEDZONĄ TOLERANCJĄ GLUKOZY

Ukazało się wiele doniesień na temat korzyści zastosowania akarbozy w stanach zaburzeń homeostazy glukozy, klasyfikowanych zarówno jako nieprawidłowa tolerancja na czczo (IFG, *impaired fasting blood glucose*) bądź jako nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*).

Autorzy kanadyjscy, którzy przedstawili wyniki wielośrodkowych badań nad zastosowaniem akarbozy u chorych z IGT stwierdzili, że taka terapia nie tylko poprawia homeostazę

glukozy, ale także redukuje ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego [27]. Podobne obserwacje poczynili również autorzy niemieccy [28].

Zwrócono również uwagę na prewencję rozwoju cukrzycy typu 2 [29–32]. Ostatnio autorzy włoscy przedstawili wyniki badań nad prewencją cukrzycy typu 2 z zastosowaniem między innymi inhibitorów alfa-glukozydazy [33]. Interesujące są obserwacje DeFronzo i Abdul-Ghani, którzy w badaniach nad prewencją rozwoju cukrzycy typu 2 zwrócili uwagę na skomplikowany mechanizm działania inhibitorów alfa-glukozydazy [34].

Autorzy niemieccy zwrócili uwagę na przydatność akarbozy w prewencji rozwoju cukrzycy u pacjentów z zespołem metabolicznym i nietolerancją glukozy [35]. Podobne obserwacje na temat przydatności zastosowania akarbozy u chorych z zespołem metabolicznym przedstawili autorzy japońscy [36].

Z uwagi na znaczenie insulinoooporności w patogenezie zaburzeń homeostazy glukozy badano również wpływ akarbozy na wskaźniki insulinoooporności [37]. Po zastosowaniu akarbozy autorzy zaobserwowali poprawę glikemii i wskaźnika insulinoooporności (HOMA-IR), a także poprawę profilu lipidowego u pacjentów z cukrzycą po obciążeniu lipidami (OFL, *standardized oral fat load*).

PODSUMOWANIE

Zastosowanie inhibitorów alfa-glukozydazy ma wprawdzie już dość długą historię, wydaje się jednak, że w praktyce klinicznej leki tej grupy są zbyt rzadko stosowane w stanach chorobowych innych niż cukrzyca typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko PTd. *Clinical Diabetology* 2015; 4 (supl. A).
2. Drzewoski J. „Staruszka” metformina potwierdza swoje ogromne znaczenie terapeutyczne. *Diabetologia po Dyplomie* 2012; 9: 27–29.
3. Otto-Buczowska E. Cukrzyca typu 1 — co nowego w prewencji i programach terapii? *Med. Metabol.* 2013; 17: 84–90.
4. Otto-Buczowska E. Metformina — blaski i cienie jej stosowania u młodych pacjentów. Dylematy refundacyjne. *Med. Rodz.* 2013; 16: 154–157.

5. Holman R.R., Bethel M.A., Chan J.C. i wsp.; ACE Study Group. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial. *Am. Heart J.* 2014; 168: 23–29.
6. Joshi S.R., Ramachandran A., Chadha M. i wsp. Acarbose plus metformin fixed-dose combination in the management of type 2 diabetes. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 1611–1620.
7. Standl E., Theodorakis M.J., Erbach M., Schnell O., Tuomilehto J. On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 81.
8. Punthakee Z., Miller M.E., Simmons D.L. i wsp.; for the ACCORD Group of Investigators. Durable change in glycaemic control following intensive management of type 2 diabetes in the ACCORD clinical trial. *Diabetologia* 2014; 57: 2030–2037.
9. Su B., Liu H., Li J. i wsp. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes.* 2014. doi: 10.1111/1753-0407.12232. [Epub ahead of print].
10. Weng J., Soegondo S., Schnell O. i wsp. Efficacy of acarbose in different geographical regions of the world: analysis of a real-life database. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015; 31: 155–167.
11. Zhang W., Kim D., Philip E. i wsp.; 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: 263–274.
12. Chen P.H., Tsai Y.T., Wang J.S. i wsp. Post-meal β -cell function predicts the efficacy of glycemic control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy after addition of glibenclamide or acarbose. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6: 68.
13. Gabbay M.A. Adjunctive therapies to glycaemic control of type 1 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008; 52: 279–287.
14. Scheen A.J. Limited add-on value of oral glucose-lowering agents in type 1 diabetes. *Rev. Med. Liege.* 2013; 68: 16–21.
15. Sels J.P., Verdonk H.E., Wolffenbuttel B.H. Effects of acarbose (Glucobay) in persons with type 1 diabetes: a multicentre study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 41: 139–145.
16. Ma Y.R., Xu Y.C., Ge J.P. Improvement in blood glucose fluctuations of insulin-treated type 1 diabetic patients with additional use of acarbose and assessed by continuous blood glucose monitoring program. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2012; 33: 854–856.
17. Neuser D., Benson A., Brückner A. i wsp. Safety and tolerability of acarbose in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25: 579–587.
18. Juntti-Berggren L., Pigon J., Hellström P. i wsp. Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr. Metab.* 2000; 13: 7–12.
19. Rabasa-Lhoret R., Burelle Y., Ducros F. i wsp. Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. *Diabet. Med.* 2001; 18: 739–744.
20. Raptis S.A., Dimitriadis G.D. Oral hypoglycemic agents: insulin secretagogues, alpha-glucosidase inhibitors and insulin sensitizers. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001; 109 (supl. 2): S265–287.
21. Riccardi G., Giacco R., Parillo M. i wsp. Efficacy and safety of acarbose in the treatment of Type 1 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Diabet. Med.* 1999; 16: 228–232.
22. Hollander P., Pi-Sunyer X., Coniff R.F. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 248–253.
23. Dash S., Crisp S., Hartnell S. i wsp. Successful use of acarbose to manage post-prandial glycaemia in two patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 95: 49–51.
24. Scheen A.J. Limited add-on value of oral glucose-lowering agents in type 1 diabetes. *Rev. Med. Liege* 2013; 68: 16–21.
25. Maule S., Tredici M., Dematteis A. i wsp. Postprandial hypotension treated with acarbose in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Auton. Res.* 2004; 14: 405–407.
26. Munakata Y., Yamada T., Takahashi K. i wsp. A case of slowly progressive type 1 diabetes with insulin independence maintained for 10 years with α -glucosidase inhibitor monotherapy. *Intern. Med.* 2012; 51: 3391–3394.
27. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
28. Hanefeld M., Schaper F., Koehler C. Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2008; 22: 225–231.
29. Chiasson J.L. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr. Pract.* 2006; 12 (supl. 1): 25–30.
30. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 2354–2366.
31. Smith-Marsh D. Pharmacological strategies for preventing type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance. *Drugs Today (Barc.)* 2013; 49: 499–507.
32. Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P. i wsp. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD005061.
33. Merlotti C., Moabito A., Pontiroli E. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16: 719–727.
34. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes Care.* 2011; 34 (supl. 2): S202–209.
35. Hanefeld M., Karasik A., Koehler C. i wsp. Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2009; 6: 32–37.
36. Yamagishi S., Matsui T., Ueda S. i wsp. Clinical utility of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor in cardiometabolic disorders. *Curr. Drug Metab.* 2009; 10: 159–163.
37. Derosa G., Maffioli P., D'Angelo A. i wsp. Acarbose on insulin resistance after an oral fat load: a double-blind, placebo controlled study. *J. Diabetes Complications* 2011; 25: 258–266.