

## Up-to-date sull'efficacia dell'acarbosio nel diabete tipo 2

**Gerardo Medea**

Area metabolica SIMG Brescia

L'acarbosio (un oligosaccaride di origine microbica in commercio in Italia dal 1995) è un antidiabetico orale con un peculiare meccanismo d'azione. Esso, infatti, inibisce l' $\alpha$ -glucosidasi dell'orletto a spazzola intestinale, enzima deputato alla degradazione dei oligo- e polisaccaridi presenti nella dieta. L'inibizione di questo enzima comporta un ritardo dose-dipendente nella digestione dei carboidrati, per cui il glucosio da essi derivante viene liberato e assorbito più lentamente nel circolo sanguigno.

Gli effetti farmacologici dell'acarbosio, pertanto, sono i seguenti:

1. riduzione prevalente della glicemia postprandiale;
2. miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub>: in media -0,86% (range 0,6-1,4%);
3. assenza di ipoglicemia (in caso di ipoglicemia causata da altri antidiabetici associati, non utilizzare saccarosio, ma glucosio o fruttosio).

L'acarbosio è associabile con qualsiasi altro ipoglicemizzante e in alcuni studi è stato associato anche all'insulina laddove vi erano difficoltà a raggiungere il target della glicemia post-prandiale.

La dose abituale è di 50-100 mg 3 volte al giorno, subito prima dei tre pasti principali, con la raccomandazione d'iniziare con bassi dosaggi (es. 25-50 mg  $\times$  3) al fine di evitarne l'abbandono da parte del paziente a causa degli effetti collaterali (si veda in seguito), aumentando il dosaggio in base alla tolleranza.

Gli effetti collaterali più frequenti sono meteorismo, dolori addominali, flatulenza, diarrea, aumento delle transaminasi. Per tali motivi il farmaco è controindicato nelle malattie gastrointestinali croniche associate a disturbi della digestione e dell'assorbimento, stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale, quali grosse ernie, ostruzioni o ulcerazioni intestinali, gastroresezione.

A causa della sua prevalente eliminazione con le feci, l'acarbosio può essere utilizzato nell'insufficienza renale cronica fino a una clearance di 25 ml/min.

Molti studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'acarbosio nella terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) nelle più disparate situazioni cliniche. Una breve sintesi della letteratura principale è riportata di seguito.

### Efficacia dell'acarbosio in monoterapia

In un trial pubblicato nel 1999<sup>1</sup>, 1.946 pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in doppio cieco, acarbosio (50 mg e poi 100 mg  $\times$  3 die) o placebo per un periodo di 3 anni. Dopo tale periodo una proporzione significativamente minore di pazienti continuava a prendere acarbosio rispetto al placebo (39% vs. 58%,  $p < 0,0001$ ), a causa della comparsa dei noti effetti collaterali, ma nei pazienti trattati con acarbosio la mediana dell'HbA<sub>1c</sub> era significativamente più bassa (diminuzione dello 0,2% secondo l'analisi "ITT" e dello 0,5% secondo l'analisi "per protocol" rispetto al placebo ( $p < 0,001$ )).

### Efficacia dell'acarbosio associato a metformina

Una metanalisi di 27 studi clinici randomizzati e controllati vs. placebo o vs. altri antidiabetici orali, con durata minima del trattamento di 3 mesi e massima di 12 mesi<sup>2</sup>, ha valutato l'effetto dei farmaci antidiabetici orali, aggiunti alla terapia con metformina (a un dosaggio  $> 1.500$  mg/die o al massimo dosaggio tollerato) se il paziente non era adeguatamente controllato dalla monoterapia. Le diverse classi di farmaci valutate hanno determinato risultati simili in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo (range: 0,64-0,97%).

L'utilizzo dei tiazolidinedioni, delle sulfaniluree e delle glinidi è risultato associato a un aumento di peso (range: 1,77-2,08 kg), mentre l'utilizzo di analoghi del GLP-1, di acarbosio e di inibitori del DPP-4 è risultato associato a una riduzione o a nessuna variazione del peso. Sulfaniluree e glinidi sono risultate associate a una maggiore incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo.

Un'altra metanalisi di studi clinici ha voluto confrontare l'efficacia dei vari farmaci ipoglicemizzanti, somministrati in combinazione con metformina, in pazienti con fallimento alla monoterapia con metformina o con altri antidiabetici orali<sup>3</sup>.

Combinando i risultati di 16 studi clinici, controllati vs. placebo e in aggiunta alla metformina, la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub>

**Tabella I.**

Effetti clinici ed eventi avversi dell'associazione tra metformina e tutti gli altri antidiabetici (tranne l'insulina) (submitted).

|                            | ↓HbA <sub>1c</sub> | PPG | Efficacia a lungo termine | Ipoglicemia | Ritenzione idrica/scompenso | ↑peso | Disturbi gastrointestinali |
|----------------------------|--------------------|-----|---------------------------|-------------|-----------------------------|-------|----------------------------|
| Metformina<br>Sulfanilurea | +++                | +   | -                         | +++         | -                           | ++    | -                          |
| Metformina<br>Repaglinide  | ++                 | ++  | +                         | ++          | -                           | ++    | +                          |
| Metformina<br>Glitazoni    | ++                 | +   | ++                        | +           | ++                          | +     | -                          |
| Metformina<br>DPP4-GLP-1   | ++                 | ++  | ++                        | +           | -                           | -     | +                          |
| Metformina<br>Acarbiosio   | ++                 | ++  | +++                       | -           | -                           | -     | ++                         |

(95% CI) ottenuta con le sulfaniluree, i tiazolidinedioni e l'acarbiosio, è risultata, rispettivamente, pari allo 0,85% (0,78-0,94), 0,42% (0,40-0,44) e 0,61% (0,55-0,67).

Le differenze tra le sulfaniluree e l'acarbiosio e tra l'acarbiosio e i tiazolidinedioni non sono risultate statisticamente significative.

Un'analisi separata nei pazienti non rispondenti alla monoterapia con metformina ha evidenziato che l'effetto del trattamento con le sulfaniluree [-0,54(-0,51-0,59)%] non è risultato significativamente diverso da quello dell'acarbiosio [-0,61(-0,55-0,67)%].

Combinando, invece, 11 studi di confronto tra due diversi farmaci attivi, in aggiunta alla metformina, è risultato che le sulfaniluree sono significativamente superiori ai tiazolidinedioni nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>, con una differenza tra i due trattamenti, in termini di riduzione della HbA<sub>1c</sub>, pari allo 0,17% (0,16-0,18);  $p < 0,05$ .

Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra le sulfaniluree e l'insulina. Nell'ambito dei suddetti studi è stata inoltre effettuata un'analisi separata nei pazienti non rispondenti alla monoterapia con metformina: in questo gruppo le sulfaniluree hanno confermato un'efficacia maggiore rispetto ai tiazolidinedioni ( $p < 0,01$ ).

Gli Autori concludono che l'acarbiosio e le glinidi meritano di essere considerati, insieme a insulina, sulfaniluree e tiazolidinedioni, tra le possibili opzioni di trattamento in caso di fallimento della monoterapia con metformina.

In Tabella I sono riassunti effetti clinici ed eventi avversi dell'associazione tra metformina e tutti gli altri antidiabetici (tranne l'insulina).

### Efficacia dell'acarbiosio in associazione a insulina

Uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, per gruppi paralleli, della durata di 26 settimane ha valutato l'efficacia e la sicurezza di acarbiosio in pazienti con DMT2 trattati con insulina<sup>4</sup>.

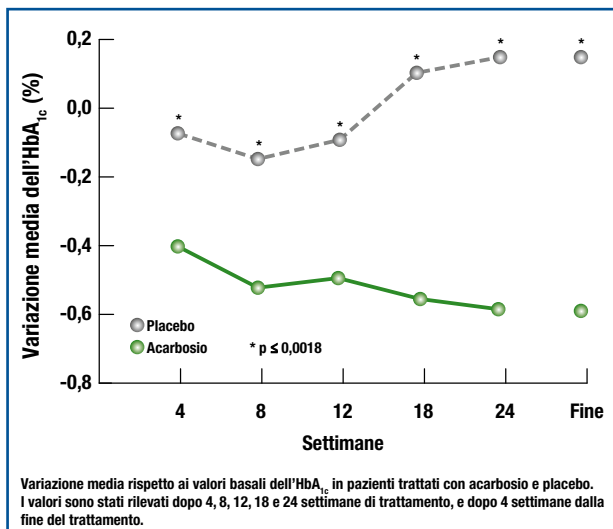
I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo ( $n = 97$ ) o acarbiosio ( $n = 98$ ) (con aumenti graduali della posologia da 25 mg  $\times$  3 ai pasti principali fino a 100 mg  $\times$  3 se la glicemia postprandiale del mattino (a 60 min) risultava maggiore di 160 mg/dl).

È stata osservata una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub> (-0,69%,  $p = 0,0001$ ) (Fig. 1), della glicemia postprandiale ( $p = 0,0178$  a 60 min,  $p = 0,0004$  a 90 min e  $p = 0,0001$  a 120 min), dell'area sotto la curva del glucosio ( $p = 0,0074$ ) e dei livelli di trigliceridi postprandiali ( $p = 0,0050$  a 60 min e  $p = 0,0133$  a 120 min), rispetto al placebo.

### Efficacia dell'acarbiosio nel prediabete

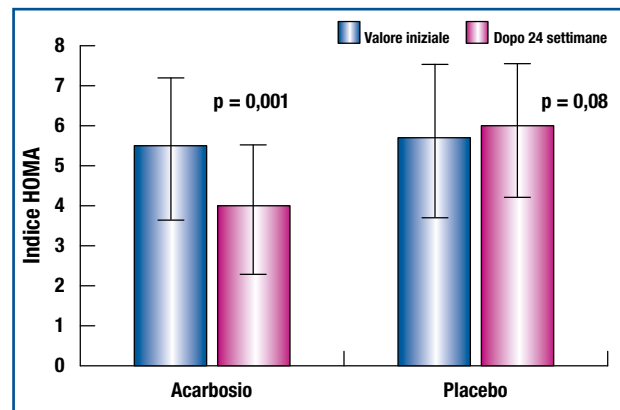
In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, 56 maschi obesi ipertesi con normale tolleranza glucidica<sup>5</sup> sono stati randomizzati a ricevere, per 24 settimane, acarbiosio 50 mg ( $n = 28$ ), con aumenti graduali della posologia da 1 a 3 compresse al giorno nelle prime tre settimane, o placebo ( $n = 28$ ).

Si è dimostrato che acarbiosio riduce in modo sensibile l'insulino-resistenza (calcolata con indice HOMA) (Fig. 2) e i trigliceridi. Nello studio STOP-NIDDM<sup>6</sup>, 1.429 partecipanti con IGT sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere acarbiosio o placebo. I soggetti in studio avevano un'età media di 55 anni e un BMI di 31 kg/mq. Dopo un follow-up medio di 3,3 anni è stata rilevata una riduzione del rischio relativo della progressione a DMT2 del 25% nel gruppo trattato con acarbiosio rispetto a quello con placebo. Tale stima è stata fatta basandosi su un solo OGTT diagnostico. In realtà se la diagnosi veniva posta con la conferma di un secondo OGTT, la riduzione del rischio saliva al 36%. La riduzione assoluta del rischio nel gruppo trattato con acarbiosio è stata del 9%. L'effetto è stato indipendente sia in ogni fascia di età che in ogni valore di BMI, e identica nei due sessi.



**Figura 1.**

Efficacia dell'acarbosio in confronto al placebo, in pazienti con DMT2 inadeguatamente controllati da dieta e insulina.



**Figura 2.**

Resistenza insulinica (indice HOMA) all'inizio e dopo 24 settimane di trattamento con acarbosio (150 mg/die) o placebo. I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard.

## Acarbosio e riduzione del rischio cardiovascolare

Molto interessanti sono, da questo punto di vista, i risultati del già citato studio STOP-NIDDM relativamente agli end-point secondari, rappresentati dagli eventi cardiovascolari (CV) maggiori e dall'ipertensione. Nel gruppo trattato con acarbosio, rispetto al gruppo placebo, si è osservata una riduzione del rischio di infarto acuto del miocardio del 91%, una minore incidenza

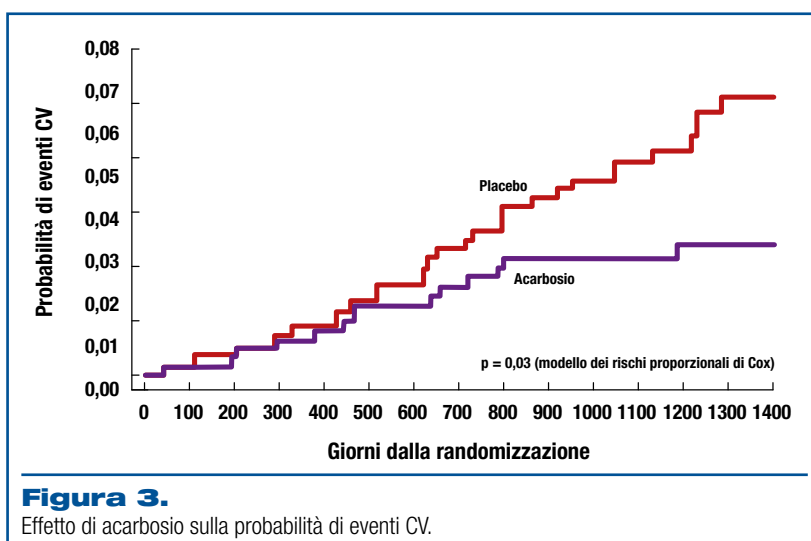
della comparsa di ipertensione e, in generale, una riduzione di tutti gli eventi CV<sup>7</sup>.

Una metanalisi di sette studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, con durata minima del trattamento di 52 settimane, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio per tutte le categorie di eventi CV (infarto e altri eventi CV) nei pazienti con DMT2 trattati<sup>b</sup> con acarbosio (Tab. II, Fig. 3)<sup>8,9</sup>.

In un sottogruppo (n = 132) di soggetti facenti parte sempre dello studio STOP-NIDDM, è stata effettuata un'analisi per verificare l'efficacia dell'acarbosio nel far diminuire la progressione dello spessore dell'intima-media carotidea (vs. placebo). Una riduzione significativa è stata osservata nel gruppo in terapia con acarbosio rispetto al gruppo di controllo. Dopo un periodo di 3,9 anni l'aumento dello spessore medio dell'intima-media è stato di  $0,02 \pm 0,07$  mm nel gruppo con acarbosio, rispetto a  $0,05 \pm 0,06$  mm nel gruppo placebo (p = 0,027), con una riduzione del 50% di aumento per anno.

Gli Autori concludono che questa potrebbe essere una prova indiretta dell'effetto protettivo sul rischio CV del trattamento della glicemia postprandiale.

Altri effetti ancillari extraglicemici dell'acarbosio sono stati osservati in studi minori e che necessitano di ulteriori conferme.



**Figura 3.**

Effetto di acarbosio sulla probabilità di eventi CV.

<sup>b</sup> È stato aggiunto diabetici di tipo 2 per differenziare da studio STOP.

Tabella II.

Metanalisi di Hanefeld circa la riduzione del rischio CV con acarbiosio.

|                                 | Numero pazienti (%) |                 | Hazard ratio (95% IC) | p value | Effetti acarbiosio |     | Effetti placebo |     |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|---------|--------------------|-----|-----------------|-----|
|                                 | Acarboso n = 1.248  | Placebo n = 932 |                       |         | 0                  | 0,5 | 1               | 1,5 |
| Morte CV                        | 5 (0,40)            | 6 (0,64)        | 0,62 (0,1-2,05)       | 0,4368  |                    |     |                 |     |
| Infarto miocardico              | 9 (0,72)            | 19 (2,04)       | 0,36 (0,16-0,80)      | 0,0120  |                    |     |                 |     |
| Angina                          | 26 (2,08)           | 25 (2,68)       | 0,79 (0,45-1,36)      | 0,3883  |                    |     |                 |     |
| Insufficienza cardiaca          | 7 (0,56)            | 10 (1,07)       | 0,55 (0,21-1,45)      | 0,2251  |                    |     |                 |     |
| Rivascolarizzazione             | 6 (0,48)            | 5 (0,54)        | 0,78 (0,24-2,56)      | 0,6784  |                    |     |                 |     |
| Malattia vascolare periferica   | 14 (1,12)           | 14 (1,50)       | 0,75 (0,36-1,58)      | 0,4558  |                    |     |                 |     |
| Ictus/malattie cerebrovascolari | 10 (0,80)           | 10 (1,07)       | 0,75 (0,31-1,81)      | 0,5269  |                    |     |                 |     |
| Qualsiasi evento CV             | 76 (6,09)           | 88 (9,44)       | 0,65 (0,48-0,88)      | 0,0061  |                    |     |                 |     |

Di seguito un breve elenco.

- Efficacia nel trattamento della ipertrigliceridemia familiare<sup>10</sup>.
- Efficacia nel ridurre l'ipertrigliceridemia postprandiale e delle apolipoproteine nel DMT2<sup>11</sup>.
- Efficacia nel ridurre le concentrazioni sieriche di insulina e ormoni androgeni in pazienti iperinsulinemiche con sindrome dell'ovaio policistico<sup>12</sup>.
- Efficacia nel ridurre l'attivazione dell'emostasi indotta dal pasto nei pazienti diabetici<sup>13</sup>.
- Efficacia nel ridurre la disfunzione endoteliale (base fisiopatologica delle complicanze microvascolari) indotta dalla glicemia postprandiale<sup>14</sup>.
- Efficacia nel ridurre l'attivazione piastrinica nel DMT2 con un conseguente effetto cardioprotettivo<sup>15</sup>.

## Bibliografia

- Holman RR, Cull CA, Turner RC. *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44)*. Diabetes Care 1999;22:960-4.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. *Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain and hypoglycaemia in type 2 diabetes*. JAMA 2010;303:1410-8.
- Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. *Comparison of different drugs as add-on treatment to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2008;79:196-203.
- Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, et al. *Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;21:2056-61.
- Rachmani R, Bar-Dayan Y, Ronen Z, et al. *The effect of acarbose on insulin resistance in obese hypertensive subjects with normal glucose tolerance: a randomized controlled study*. Diabetes Obes Metab 2004;6:63-8.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in patient with impaired fasting glucose the STOP-NIDDM trial*. J Am Med Ass 2003;290:486-94.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: metanalysis of seven long-term studies* Eur Heart J 2004;25:10-6.
- Hanefeld M, Chiasson JL, Koeler C, et al. *Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance*. Stroke 2004;35:1073-8.
- Malaguamra M, Giugno I, Ruello P, et al. *Treatment of familial hyperglyceridemia with acarbose*. Diabetes Obes Metab 2000;2:33-8.
- Kado S, Murakami T, Aoki A, et al. *Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 1998;41:49-55.
- Ciotta L, Calogero E, Farina M, et al. *Clinical endocrine and metabolic effects of acarbose an alpha-glucosidase inhibitor in PCOS patients with increased insulin response and normal glucose tolerance*. Hum Reprod 2001;16:2066-72.
- Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. *Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose*. Diabetologia 1996;39:469-73.
- Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, et al. *Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:837-42.
- Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. *Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus*. J Thromb Haemost 2010;8:828-37.