

## Caratteristiche dell'acarbose e sua utilizzazione nella gestione del paziente diabetico

Acarbose è un inibitore delle  $\alpha$ -glucosidasi intestinali in grado di determinare un significativo rallentamento dell'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale. Diversi studi dimostrano un impatto concreto della monoterapia con acarbose sul miglioramento del controllo glicemico a breve e lungo termine in misura paragonabile a quella di altri ipoglicemizzanti orali come le sulfoniluree. In associazione alle sulfoniluree, acarbose migliora il controllo metabolico e sembra ritardare l'esaurimento della  $\beta$ -cellula pancreatica a mezzo di una riduzione del picco insulinico post-prandiale. Nel diabetico di tipo 1 acarbose stabilizza e riduce nel tempo il fabbisogno insulinico. Il profilo di tollerabilità del farmaco risulta soddisfacente con effetti collaterali di scarsa entità a livello dell'apparato gastroenterico e con la riduzione di eventi ipoglicemici anche nei pazienti diabetici anziani, sia a riposo che durante l'esercizio fisico. Consistenti evidenze suggeriscono un possibile ruolo preventivo di acarbose nei confronti dell'insorgenza di diabete mellito in pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) e dello sviluppo di patologia cardiovascolare. In pazienti obesi o sovrappeso acarbose ha un effetto coadiuvante alla dieta nel diminuire e nello stabilizzare il peso corporeo. In pazienti con neuropatia diabetica il trattamento con acarbose risulta associato alla diminuzione della comparsa di ipotensione post-prandiale.

### Acarbose features and its use in diabetic patient management

#### Summary

Acarbose is an intestinal  $\alpha$ -glucosidase inhibitor effective in significantly reducing carbohydrates absorption. Many studies demonstrate a real impact of acarbose monotherapy on the short and long term improvement of glycaemic control, with a pattern similar to that observed with other drugs used in diabetes mellitus as sulphonylureas. Together with sulphonylureas, acarbose improves metabolic control and seems to slow  $\beta$ -cell impairment by reducing post-prandial insulin peaks. In type 1 diabetic patients, acarbose stabilizes and reduces insulin need during the treatment time. Acarbose is well tolerated with small side effects, particularly due to gastroenteric problems. Moreover, acarbose reduces the incidence of hypoglycaemic events also in the olders, both on rest and during sport activity. Consistent evidences which suggest a possible role of acarbose in preventing diabetes mellitus in patients with IGT and in preventing cardiovascular diseases are available. In obese or overweighted patients, acarbose is useful, in association with diet, in reducing and stabilizing body weight. In patients with diabetic neuropathy, acarbose reduces the number of hypotensive episodes.

Derosa G, Salvadeo S. Acarbose features and its use in diabetic patient management. *Trends Med* 2005; 5(3):183-194.

© 2005 Pharma Project Group srl

#### Giuseppe Derosa, Sibilla Salvadeo

Dip. di Medicina Interna e Terapia Medica  
Sezione di Medicina Interna, Malattie  
Vascolari e Metaboliche - Clinica Medica II  
Università degli Studi di Pavia

#### Key words:

**acarbose**  
**insulin**  
**glycaemic control**  
**diabetes mellitus**

#### ✉ Giuseppe Derosa

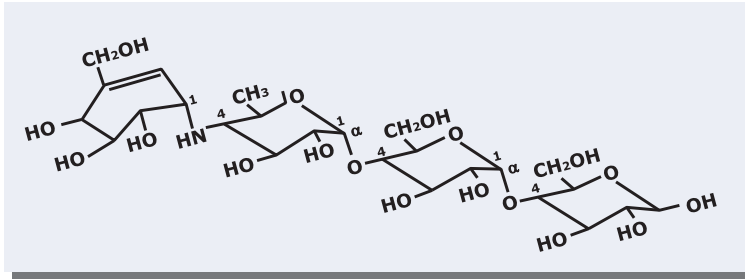
Dip. di Medicina Interna e Terapia Medica  
Università degli Studi di Pavia  
Piazzale C. Golgi, 2  
27100 Pavia

**A**carbose è un pseudo-tetrascaccaride composto da un residuo di ciclitolo insaturo legato a due residui di glucosio tramite un amino-zucchero e legami  $\alpha$  (1-4) glicosidici (figura 1). Viene prodotto mediante procedimenti di biotecnologia da colture filtrate di Actinomiceti, appartenenti alla famiglia delle *Actinoplanaceae*<sup>1,2</sup>.

Le  $\alpha$ -glucosidasi rivestono un ruolo fondamentale nel processo di gestione dei carboidrati

contenuti nei cibi. Nelle diete di tipo occidentale questi sono rappresentati principalmente da saccarosio (30%) e da amido (60%)<sup>3</sup>. Per poter essere assorbite, queste sostanze devono essere idrolizzate a zuccheri semplici (monosaccaridi). L'amido viene parzialmente digerito dalle  $\alpha$ -amilasi salivari e pancreatiche con produzione di disaccaridi (maltosio), trisaccaridi (maltotriosio) ed oligosaccaridi (destrine). Contrariamente alle  $\alpha$ -

**Figura 1.** Formula di struttura di acarbose. Acarbose è uno pseudo-tetrasaccaride composto da un residuo insaturo legato a due residui di glucosio tramite un amino-zucchero e legami  $\alpha$  (1-4) glicosidici. (Adattata da Bischoff H 1993<sup>1</sup>, Schmitt EW 1987<sup>2</sup>).



amilasi pancreatiche che agiscono nel lume intestinale, tutti gli altri enzimi responsabili dell'idrolisi dei di- e trisaccaridi e delle destrine sono localizzati nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale (figura 2).

Tali enzimi, denominati oligosaccaridasi, si suddividono in due classi: le  $\beta$ -galattosidasi, quali la lattasi, che idrolizza il lattosio a glucosio e galattosio, e le  $\alpha$ -glucosidasi, come la maltasi, la isomaltasi e la saccarasi<sup>3,4</sup>. Acarbose inibisce le  $\alpha$ -glucosidasi intestinali mediante competizione col substrato per il legame col sito attivo dell'enzima. Normalmente, affinché possa avvenire l'idrolisi degli oligosaccaridi, è necessario che l'enzima si leghi al substrato in modo tale che il gruppo reattivo di quest'ultimo sia posizionato nel centro attivo dell'enzima, dove viene catalizzata la reazione chimica, ovvero l'idrolisi del legame glicosidico. In questo caso, quando la reazione è completata, i due monosaccaridi, che rappresentano il prodotto finale di tale reazione, vengono rilasciati dall'enzima in seguito ad una modificazione di conformazione. Se una molecola con struttura analoga a quella del normale substrato viene in contatto con l'enzima, essa può essere riconosciuta e può legarsi al sito attivo. Questo è ciò che si veri-

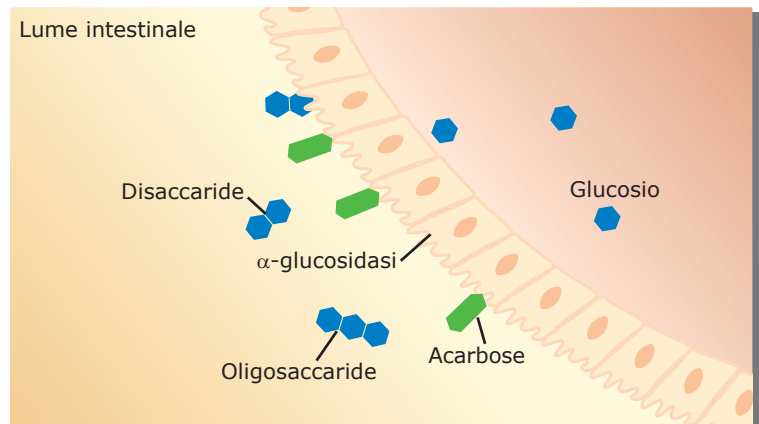
fica con acarbose. Acarbose possiede infatti una struttura simile a quella dei tetrasaccaridi e possiede, inoltre, un'affinità per le  $\alpha$ -glucosidasi 10.000 volte superiore a quella dei glucidi per il sito attivo delle  $\alpha$ -glucosidasi intestinali<sup>2</sup>.

Il grado di inibizione delle  $\alpha$ -glucosidasi indotto da acarbose è dose-dipendente e varia in funzione degli enzimi considerati. Secondo studi in vitro condotti da Caspary, l'effetto più marcato si osserva a carico delle glucoamilasi e, in modo crescente, saccarasi, maltasi e isomaltasi<sup>5</sup>. L'attività nei confronti della lattasi è invece pressochè nulla. L'inibizione enzi-

matica indotta da acarbose è quindi altamente selettiva.

L'inibizione delle  $\alpha$ -glucosidasi nei tratti prossimali dell'intestino, dove normalmente avviene la digestione e l'assorbimento dei carboidrati, comporta uno spostamento di tale assorbimento nei segmenti distali, questo anche grazie alla reversibilità dell'inibizione enzimatica indotta da acarbose. L'effetto consiste nel ritardo dell'assorbimento dei carboidrati e, da un punto di vista clinico, nella riduzione dei picchi glicemici postprandiali, particolarmente elevati nel paziente diabetico. Il rallentato assorbimento dei carboidrati fa sì che la quota indigerita che raggiunge il colon vada incontro a fermentazione ad opera della flora batterica, con produzione di acidi grassi a corta catena, anidride carbonica e metano. Ciò determina la possibile comparsa di meteorismo, flatulenza e, meno frequentemente, diarrea<sup>2,6</sup>. Da sottolineare che il riassorbimento degli acidi grassi consente di mantenere sostanzialmente invariato il bilancio energetico.

**Figura 2.** Meccanismo d'azione di acarbose. Contrariamente alle  $\alpha$ -amilasi pancreatiche, che agiscono nel lume intestinale, tutti gli altri enzimi responsabili dell'idrolisi dei di- e trisaccaridi e delle destrine sono localizzati nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale. (Adattata da Schmitt EW 1987<sup>2</sup>, Clissold SP 1988<sup>3</sup>).



**Tabella 1.** Studi clinici sull'acarbose verso placebo od altro ipoglicemizzante orale.

Autore	Anno	Farmaco in confronto	Soggetti	Durata dello studio	Riduzione HbA <sub>1c</sub> (%)
Watanabe	2004	Voglibosio	20	4 settimane	2.4
Van de Laar	2004	Tolbutamide	96	30 settimane	1.1
Göke	2004	Pioglitazone	265	26 settimane	1.2
Fischer	2003	Glibenclamide	77	16 settimane	0.0
Feinböck	2003	Glimepiride	219	26 settimane	1.7
Vichayanrat	2002	Voglibosio	30	28 settimane	0.3
Hasche	1999	Placebo	74	24 mesi	0.9
Scott	1999	Placebo	105	16 settimane	0.4
Fischer	1998	Placebo	495	24 settimane	1.0
Hoffmann	1997	Metformina	96	24 settimane	0.5-1.0
Hoffmann	1997	Placebo	96	24 settimane	1.3
Braun	1996	Placebo	86	24 settimane	0.9
Coniff	1995	Placebo	290	16 settimane	0.8
Coniff	1995	Placebo	212	24 settimane	0.6
Hoffmann	1994	Glibenclamide	96	24 settimane	0.5-1.0
Chiasson	1994	Placebo	354	12 mesi	0.9
Hotta	1993	Placebo	40	24 settimane	1.0
Santeusanio	1993	Placebo	62	16 settimane	0.6
Hanefeld	1991	Placebo	94	24 settimane	0.6

HbA<sub>1c</sub>= emoglobina glicosilata

**Tabella 2.** Studi clinici sull'acarbose in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali.

Autore	Anno	Randomizzazione	Soggetti	Durata dello studio	Riduzione HbA <sub>1c</sub> (%)
Rosak	2002	Glibenclamide+acarbose vs Glibenclamide+placebo vs Placebo+acarbose vs Placebo	84	1 giorno	-
Willms	1999	S+acarbose vs S+metformina vs S+placebo	89	12 settimane	1.0 (+acarbose) 1.2 (+metformina)
Holman	1999	V+acarbose vs V+placebo	973	36 mesi	0.2
Scorpiglione	1999	V+acarbose vs V+placebo	250	12 mesi	0.1
Rosenstock	1998	Metformina+acarbose vs Metformina+placebo	148	24 settimane	0.7
Costa	1997	Glibenclamide+acarbose vs Glibenclamide+placebo	65	6 mesi	0.8
Coniff	1995	Tolbutamide +acarbose vs Tolbutamide vs acarbose	290	24 settimane	0.4 (vs tolbutamide) 0.8 (vs acarbose)
Chiasson	1994	Metformina o S+acarbose vs Metformina o S+placebo	354	12 mesi	0.8-0.9

HbA<sub>1c</sub>=emoglobina glicosilata; S=sulfonilurea; V=vari trattamenti

## Acarbose in clinica

In letteratura sono presenti molti studi su acarbose, sia in monoterapia (tabella 1), sia in terapia combinata (tabella 2).

Acarbose, in condizioni sperimentali, non solo previene gli eccessivi aumenti postprandiali della glicemia, ma limita anche il calo glicemico che solitamente si osserva nelle fasi postprandiali tardive. L'effetto globale è rappresentato da un profilo glicemico più simile a quello fisiologico. Questo dato è stato confermato da studi condotti in soggetti sani trattati con una dose di 100 g di saccarosio, sola o con l'aggiunta di 200 mg di acarbose<sup>7</sup>. In studi di farmacologia clinica si è evidenziata la capacità di acarbose di ridurre significativamente il rialzo postprandiale di insulina sierica. Questo comporta un appiattimento del profilo insulinemico simile a quello della risposta glicemica. Questo dato proviene da studi in singolo cieco condotti su volontari sani di sesso maschile, obesi e non-obesi, trattati con dosi variabili (75, 150 e 300 mg) di acarbose o placebo prima dei pasti principali standardizzati<sup>8</sup>.

## Acarbose in monoterapia

La somministrazione di acarbose come unica terapia antidiabetica orale consente di migliorare significativamente il controllo metabolico di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 scarsamente compensati dalla sola dieta. In uno studio in doppio cieco, confrontato con placebo, condotto in 94 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e trattati con la dieta, Hanefeld<sup>9</sup> ha registrato una riduzione media del 10% dei livelli di glucosio a digiuno durante un trattamento di 6 mesi con acarbose, al dosag-

gio di 100 mg per tre/die. La glicemia postprandiale si è ridotta del 20%. Anche l'emoglobina glicosilata si è ridotta di circa il 10%, riflettendo un miglioramento del controllo metabolico a lungo termine con l'impiego di acarbose.

Che acarbose sia efficace nella riduzione dell'iperglicemia postprandiale ed a medio termine e che questo si rifletta sulla emoglobina glicosilata è stato confermato anche da uno studio di Coniff<sup>10</sup>.

Nonostante il meccanismo d'azione completamente diverso, acarbose ha un'efficacia simile a quella della glibenclamide nella riduzione dell'iperglicemia postprandiale e della glicemia a digiuno. Questo dato è stato accertato da Folsch<sup>11</sup> in uno studio comparativo, multicentrico, randomizzato, condotto su 55 pazienti con diabete mellito di tipo 2, non adeguatamente controllati dalla sola dieta. Durante le prime 4 settimane di studio, i pazienti sono stati trattati con 50 mg di acarbose, tre volte/die. La dose è stata successivamente aumentata a 100 mg di acarbose, tre volte/die. Il dosaggio della glibenclamide era di 3.5 mg, 1 o 3 volte al giorno, a seconda dei requisiti individuali. Acarbose e glibenclamide hanno fatto registrare una riduzione praticamente identica dei livelli postprandiali di glucosio, da 200 mg/dl a 150 mg/dl e una diminuzione della glicemia a digiuno, da 150 mg/dl a 120 mg/dl.

Acarbose è in grado di ridurre le elevate concentrazioni di emoglobina glicosilata, parametro che riflette la qualità a lungo termine del controllo metabolico. Tale effetto è sovrapponibile a quello osservato dopo assunzione di glibenclamide. In uno studio multicentrico, rando-

mizzato, condotto in 55 pazienti con diabete mellito di tipo 2 adeguatamente controllati dalla dieta, Folsch<sup>11</sup> ha osservato una diminuzione media del 2.3% nei livelli di emoglobina glicosilata dopo 6 mesi di trattamento, sia con glibenclamide, sia con acarbose. In accordo con tali risultati, acarbose rappresenta una valida alternativa, in particolare nei diabetici obesi con iperinsulinemia, alle sulfoniluree, che agiscono stimolando il rilascio di insulina.

Diversi studi hanno confrontato l'efficacia di acarbose con quella della sulfonilurea glicemipiride: nell'esperienza di Feinbock<sup>12</sup>, sia acarbose che glicemipiride si sono dimostrati efficaci nel migliorare significativamente il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato dalla dieta. In contrasto con la glicemipiride, il trattamento con acarbose, a fronte di un discreto incremento della frequenza di effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico, è risultato associato ad una riduzione significativa del peso corporeo e da un numero nettamente inferiore di episodi di ipoglicemia. L'equivalenza di acarbose e tolbutamide nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 è stata valutata in un'indagine condotta da van de Laar su 96 pazienti<sup>13</sup>. Sia acarbose che tolbutamide si sono dimostrati efficaci nel ridurre i livelli di emoglobina glicata al termine del trattamento, nonché nel ridurre i livelli di glicemia a digiuno e di glicemia ed insulinemia ad 1 ora dal carico orale di glucosio. Pur non avendo ottenuto risultati statisticamente significativi a conferma dell'obiettivo proposto, questo lavoro ha fornito autorevoli evidenze sul fatto che acarbose rimanga una valida

scelta come alternativa alle sulfoniluree o terapia di associazione in aggiunta ad altri trattamenti ipoglicemizzanti orali.

A fronte di una sostanziale equivalenza nel miglioramento del controllo glicemico rispetto alle sulfoniluree, un trattamento sufficientemente prolungato con acarbose sembra svolgere un ruolo anche nel miglioramento dell'insulino-sensibilità in pazienti diabetici di tipo 2 con obesità di grado moderato. Fischer<sup>14</sup> ha studiato tali effetti in 77 pazienti diabetici di tipo 2 che, dopo un periodo di trattamento con sola dieta per 4 settimane, sono stati randomizzati a ricevere acarbose 300 mg/die o glibenclamide 3 mg/die o placebo per 16 settimane. Nel gruppo trattato con acarbose è stata osservata la tendenza ad un miglioramento dell'insulino-sensibilità, probabilmente in relazione alla diminuzione dell'indice di massa corporea (BMI) nonché al miglioramento della glicemia e dell'insulinemia ad 1 ora dal pasto.

In uno studio condotto da Watanabe<sup>15</sup>, 20 pazienti con diabete mellito di tipo 2 sono stati randomizzati a ricevere acarbose o voglibosio per 4 settimane in aggiunta alla terapia, che poteva essere costituita da una sulfonilurea, da insulina o dalla sola dieta. I livelli di glicemia a digiuno, emoglobina glicosilata, albumina glicata e concentrazione sierica di 1,5 anidroglicitolo (1,5-AG) sono stati misurati al basale, dopo 2 e dopo 4 settimane. Inoltre sono state misurate le concentrazioni urinarie di 1,5-AG su campioni di urina prodotta nelle 24 ore raccolti allo stesso tempo. La funzione biologica dell'1,5-AG non è ancora stata completamente chiarita: questo monosaccaride viene completamente assorbito dal

piccolo intestino ed immagazzinato nell'intero organismo senza che la sua struttura venga modificata. La comparsa di 1,5-AG nelle urine si ha quando le concentrazioni sieriche della molecola superano la soglia di riassorbimento renale, che è competitivamente inibita dal glucosio: questo è considerato uno dei principali meccanismi alla base del decremento delle concentrazioni sieriche di 1,5-AG nei pazienti diabetici. Al termine dello studio tutti i marcatori del controllo glicemico valutati sono risultati significativamente migliorati da entrambi i trattamenti. In particolare, le concentrazioni sieriche di 1,5-AG hanno subito una significativa diminuzione in entrambi i gruppi. Allo stesso modo, l'escrezione urinaria del monosaccaride, se pur non significativamente, ha manifestato la tendenza a diminuire contemporaneamente alla diminuzione dell'escrezione urinaria di glucosio. Il fatto che il decremento di 1,5-AG sierico, a parità di concentrazione urinaria, sia stato più modesto in pazienti trattati con acarbose rispetto a quelli trattati con voglibosio e sia avvenuto più lentamente, è attribuibile al meccanismo di azione di acarbose che agisce anche a livello delle  $\alpha$ -amilasi, non interessate dal voglibosio, inibendo più fortemente l'assorbimento del polio. Per questi motivi, 1,5-AG non è da considerarsi un marker appropriato per definire l'efficacia sul controllo glicemico, che acarbose esercita ad un livello del tutto paragonabile al voglibosio.

In uno studio randomizzato di cross-over, Vichayanrat<sup>16</sup> ha voluto confrontare l'efficacia e la sicurezza di acarbose e di voglibosio su 30 pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adegua-

tamente controllato dalla dieta. L'efficacia di acarbose è risultata paragonabile a quella del voglibosio nel ridurre i livelli di glicemia ad 1 ora dal pasto ed i livelli di emoglobina glicata; inoltre, acarbose è risultato maggiormente attivo sulla riduzione dei livelli di glicemia a 2 ore dal pasto sia a 4 che a 8 settimane di trattamento, e dell'insulinemia a 2 ore dal pasto dopo 8 settimane di trattamento.

L'impiego di acarbose si dimostra vantaggioso nel prevenire la precoce insorgenza di insufficienza  $\beta$ -cellulare. La conferma di questo dato proviene da uno studio condotto da Göke<sup>17</sup>, in cui è stata analizzata la riduzione del coefficiente di insufficienza  $\beta$ -cellulare, calcolato sia per l'emoglobina glicosilata che per la glicemia a digiuno, in due gruppi di pazienti diabetici di tipo 2 randomizzati a ricevere pioglitazone (45 mg/die) o acarbose (300 mg/die). Acarbose appare inoltre indicato nel trattamento di soggetti anziani per i quali la terapia con ipoglicemizzanti tradizionali può essere associata ad un alto livello di rischio di ipoglicemia. In pazienti diabetici a rischio di imminente fallimento secondario da sulfonilurea, l'aggiunta alla terapia di acarbose migliora significativamente il controllo glicemico giornaliero.

L'effetto dell'aggiunta di acarbose è stato studiato da Willms<sup>18</sup> su pazienti diabetici in trattamento con sulfonilurea per un periodo di 7 giorni. Acarbose ha dimostrato di ridurre significativamente la glicemia media e massima e l'ampiezza dell'escursione glicemica.

### **Acarbose più sulfonilurea**

La combinazione di acarbose con sulfonilurea si è dimostrata più efficace del trattamento con

sola sulfonilurea nella riduzione della glicemia postprandiale e dell'insulinemia postprandiale rispetto alla monoterapia con sulfonilurea o acarbose e al placebo. In un lavoro condotto da Rosak<sup>19</sup>, 84 pazienti diabetici di tipo 2 sono stati randomizzati a ricevere acarbose o glibenclamide in monoterapia, la combinazione dei due o placebo. Il gruppo trattato con la combinazione ha registrato un numero significativamente minore di eventi ipoglicemici legati ad una riduzione significativa dell'insulinemia post-prandiale: lo studio suggerisce come l'effetto sinergico di acarbose e di glibenclamide sulla riduzione della glicemia post-prandiale possa efficacemente contrastare il difetto di fondo che si riscontra nel funzionamento della  $\beta$ -cellula nel diabete di tipo 2, cioè la perdita della prima fase secretoria della  $\beta$ -cellula e l'eccessiva secrezione dell'ormone durante la seconda fase. In conseguenza di quanto detto, l'associazione di acarbose alla sulfonilurea appare vantaggiosa nella riduzione del rischio cardiovascolare legato all'eccessiva insulinemia che si rileva in monoterapia con la glibenclamide.

La somministrazione di acarbose in soggetti diabetici trattati con sulfonilurea induce un sostanziale miglioramento della loro condizione metabolica. Durante uno studio controllato verso placebo e nei 6 mesi di associazione di acarbose alla terapia standard, si è osservata una caduta dei livelli di emoglobina glicosilata mediamente dal 12.4 al 9.1%, a testimonianza di un sostanziale miglioramento del controllo metabolico nel tempo. Questo risultato assume un particolare significato in relazione al trattamento di soggetti diabetici anziani, per i quali può esse-

re difficilmente accettabile il passaggio al trattamento insulinico.

Acarbose riduce l'escrezione di glucosio nelle urine. In uno studio condotto da Sachse<sup>20</sup>, dopo un periodo di 3 mesi di trattamento in monoterapia con sulfonilurea, 12 pazienti sono stati trattati con 300 mg/die di acarbose per 6 mesi, mentre altri 12 hanno ricevuto placebo e sulfonilurea per lo stesso periodo di tempo. I pazienti, dopo la sospensione della terapia aggiuntiva, sono stati osservati per altri 3 mesi con la sola sulfonilurea.

L'associazione di acarbose ha significativamente ridotto la quantità di glucosio presente nell'urina. Dopo la sospensione della terapia con l'inibitore delle  $\alpha$ -glucosidasi, la glicosuria è tornata ai livelli iniziali.

Acarbose previene o ritarda il progressivo deterioramento del controllo metabolico in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente compensati da una terapia con sulfonilurea al massimo dosaggio. Questa conclusione è stata raggiunta da Innerfield in uno studio multicentrico, in doppio cieco, condotto in 112 pazienti ambulatoriali con diabete mellito di tipo 2 con anamnesi della malattia non inferiore a 6 mesi ed a livelli di glucosio a digiuno superiori a 140 mg/dl. Oltre al massimo dosaggio di sulfoniluree ed alla solita dieta, i pazienti sono stati trattati per 6 mesi con acarbose, 50 mg per tre/die (massima dose 300 mg per tre/die) o placebo. I livelli di emoglobina glicosilata, che sappiamo essere un indice qualitativo a lungo termine del controllo glico-metabolico, si sono ridotti in maniera significativa nel gruppo trattato con l'associazione sulfonilurea ed acarbose,

mentre hanno fatto registrare un graduale innalzamento nel gruppo sulfonilurea e placebo. Inoltre, alcuni dei pazienti trattati con acarbose hanno potuto ridurre drasticamente la loro dose di sulfonilurea, senza evidenziare alcun peggioramento del controllo metabolico. Questo non è stato possibile per nessuno dei pazienti del gruppo placebo.

Spengler e Cagatay hanno confermato pienamente l'ottimizzazione del controllo metabolico, a breve e lungo termine, indotta dall'assunzione di acarbose in monoterapia od in combinazione<sup>21</sup>. Anche in una somministrazione a lungo termine, l'efficacia di acarbose rispetto al bilancio dei carboidrati non risulta influenzata da processi intestinali di adattamento. Sebbene l'inibitore delle  $\alpha$ -glucosidasi agisca sul rilascio degli ormoni gastrointestinali, la risposta ormonale postprandiale rimane integra e torna al suo livello iniziale dopo la sospensione del trattamento con acarbose. A questa conclusione è giunto Utenthal<sup>22</sup> in uno studio in doppio cieco, verso placebo, condotto in 13 soggetti diabetici di tipo 2. Acarbose, alla dose giornaliera di 300 mg verso placebo, riduce del 45% il rilascio del GIP (polipeptide inibitorio gastrico). La risposta dell'enteroglucagone sale al 152% durante il pasto, mentre il rilascio postprandiale della motilina risulta soltanto leggermente ritardato rispetto al placebo. Questi effetti di acarbose sono rimasti praticamente invariati per l'intero periodo medio del trattamento (46 settimane). Tuttavia ci sono discordanti evidenze circa gli effetti dell'acarbose sugli altri ormoni gastrointestinali come la gastrina e la colecistochinina. Takei<sup>23</sup> ha ipotizzato che la risposta all'acarbose può

essere influenzata dalla funzionalità ormonale gastrica e pancreatica. Il miglioramento del controllo metabolico era chiaramente evidente in tutti i 14 pazienti diabetici di tipo 1 osservati nello studio di Marena<sup>24</sup> per 6 settimane. La marcata riduzione dei valori di emoglobina glicosilata testimoniava tale favorevole andamento nel lungo termine ottenuto con un dosaggio di acarbose pari a 100 mg per tre/die.

I soggetti diabetici di tipo 1 possono ridurre notevolmente il loro dosaggio di insulina grazie all'assunzione di acarbose. Utilizzando un pancreas artificiale (Biostator), Raptis ha riscontrato una riduzione del fabbisogno giornaliero di insulina del 40-46% rispettivamente dopo 1 e 6 mesi di associazione con 200 mg di acarbose, tre volte/die<sup>25</sup>. Utilizzando il dosaggio di 100 mg per tre/die, Marena ha ottenuto una riduzione del fabbisogno di insulina pari al 35% dopo 6 settimane di trattamento.

A prescindere dal tipo di diabete e dal regime di somministrazione a lungo termine, acarbose induce un sostanziale miglioramento del controllo metabolico. In uno studio multicentrico di tipo aperto<sup>26</sup>, 143 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, precedentemente curati con dieta, dieta e sulfonilurea, o insulina, sono stati trattati con acarbose per un periodo di 12 mesi. A questo è seguita una fase di osservazione, senza assunzione di acarbose. Dopo 3 mesi è stata registrata una riduzione dei livelli medi della glicemia postprandiale e di quella a digiuno, da 29 a 40 mg/dl, valori che sono rimasti praticamente invariati fino al termine della somministrazione di acarbose. Quando tale somministrazione è stata interrotta, i livelli della

glicemia sono ritornati ai valori di pre-trattamento. I diversi sottogruppi terapeutici (dieta, sulfonilurea, insulina) hanno fatto registrare una simile riduzione della glicemia. I valori medi in quei pazienti precedentemente trattati con la semplice dieta sono diminuiti fino al limite superiore del range di normalità durante la terapia con acarbose. Inoltre, acarbose ha ridotto di circa il 50% il numero di pazienti con glicosuria. Tale riduzione non è riscontrabile nel successivo periodo di osservazione. Considerando il trattamento globale con acarbose, il numero dei pazienti che presentavano un controllo metabolico ottimale è quadruplicato. Lebovitz ha verificato in uno studio che i diabetici di tipo 2 ricevono una riduzione della glicemia postprandiale di circa 50 mg/dl, con una diminuzione media dell'emoglobina glicosilata di 0.86% (range: 0.6-1.4%) ed una diminuzione media della glicemia basale di 21.8 mg/dl<sup>27</sup>. Uno studio recente ha dimostrato che acarbose migliora significativamente il controllo glicemico dopo 3 anni di valutazione nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, molti dei quali stavano prendendo altri ipoglicemizzanti orali<sup>28</sup>.

### Tollerabilità e sicurezza

L'ampia indagine postmarketing di Spengler e Cagatay<sup>21</sup> ha confermato il buon profilo di tollerabilità di acarbose: più di tre quarti dei pazienti non hanno manifestato reazioni avverse. A tale quadro favorevole si associa il vantaggio, con acarbose, del rischio nullo di ipoglicemia in monoterapia, al contrario di quanto può talvolta osservarsi con la terapia standard. Lo stesso studio di Spengler e Cagatay ha evidenziato una minima in-

cidenza di ipoglicemia e soltanto nei pazienti trattati con insulina, ad indicare la necessità di un adattamento/riduzione del dosaggio di quest'ultima. Gli effetti indesiderati gastrointestinali (tensione addominale, flatulenza, meteorismo e diarrea), osservati dopo somministrazione di acarbose, sono in genere di scarsa rilevanza e regrediscono con la stabilizzazione della terapia<sup>29</sup>. Possono essere notevolmente ridotti iniziando con il dosaggio di 50 mg per tre/die per passare a 100 mg per tre/die dopo 3-4 settimane di trattamento. Tali effetti solo raramente impongono l'interruzione del trattamento (2.7 vs 1.2% con placebo).

È stato ipotizzato che l'acarbose possa in qualche modo ritardare l'insorgenza del diabete nei pazienti presentanti intolleranza ai carboidrati (IGT).

### Progressione dell'insulino-resistenza: ruolo di acarbose

L'insulino-resistenza è ritenuta essere la prima anomalia che porta alla ridotta tolleranza glucidica. Quanto più a lungo la  $\beta$ -cellula può compensare l'omeostasi glicemica aumentando la secrezione insulinica, tanto più sarà mantenuta una corretta tolleranza al glucosio. Solo quando la  $\beta$ -cellula non è più in grado di compensare, allora si svilupperà ridotta tolleranza glucidica, inizialmente con iperglicemia postprandiale. Questa iperglicemia aumenta l'insulino-resistenza e l'inefficacia della  $\beta$ -cellula, un fenomeno noto come glucosio-tossicità. Un gran numero di questi soggetti IGT ha la possibilità di sviluppare diabete mellito di tipo 2. Con questa premessa, è stato ipotizzato che qualunque intervento tera-

peutico sulle persone IGT in grado di ridurre l'insulino-resistenza o di proteggere la  $\beta$ -cellula o entrambi, possa prevenire o ritardare la progressione da IGT a franco diabete mellito. Nello studio Study TO Prevent - Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)<sup>30</sup> è stato infatti ipotizzato che l'acarbose, riducendo in modo significativo la glicemia postprandiale e quindi la stimolazione della  $\beta$ -cellula pancreatica, potesse prevenire l'insorgenza di diabete mellito in persone predisposte.

Tale studio multicentrico ha randomizzato 1429 soggetti con intolleranza al glucosio ad acarbose (714) ed a placebo (715) ed ha voluto verificare se l'acarbose poteva prevenire la comparsa del diabete rispetto al placebo. L'acarbose era usato alla dose di 100 mg/tre volte al giorno. Alla fine dello studio, durato circa 3 anni, si è visto che i soggetti in terapia con placebo per 3 mesi andavano più spesso incontro, rispetto a quelli trattati con acarbose, al diabete. L'acarbose si dimostrava quindi efficace nel prevenire la comparsa del diabete. Questo fa riflettere sul fatto che, oltre alla modificazione dello stile di vita, si deve pensare ad una terapia farmacologica preventiva<sup>31</sup>.

Inoltre, lo STOP-NIDDM ha valutato la possibilità di un effetto protettivo di acarbose verso l'insorgenza di malattia cardiovascolare nei pazienti con IGT. Per definire l'insorgenza di patologia vascolare sono stati presi in considerazione eventi cardiovascolari maggiori, scompenso cardiaco congestizio, eventi cerebrovascolari e patologie a carico della circolazione periferica. I dati disponibili al termine dello studio hanno dimostrato che acarbose è asso-

ciato ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare la patologia cardiovascolare, anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare presenti al basale nei partecipanti allo studio.

L'analisi di un possibile effetto benefico di acarbose sullo sviluppo di ipertensione arteriosa è stato un altro degli obiettivi secondari di questo grosso studio. Acarbose si è dimostrato efficace nel ridurre sia la pressione arteriosa sistolica che la pressione arteriosa diastolica, ma, evidenza ancora più importante, ha dimostrato un'efficacia preventiva sull'insorgenza dell'ipertensione arteriosa, efficacia anche in questo caso indipendente dalla presenza di altri fattori di rischio presenti al basale.

Lo STOP-NIDDM è stato il primo studio prospettico di intervento farmacologico che ha dimostrato un effetto di acarbose nella prevenzione di ipertensione e patologia cardiovascolare: i risultati ottenuti hanno suggerito la possibilità che l'azione benefica della molecola sia correlata ad una riduzione dello stress ossidativo postprandiale a mezzo di un significativo miglioramento di alcuni importanti parametri metabolici<sup>32</sup>. Questi dati sono stati confermati da una meta-analisi condotta da Hanefeld<sup>33</sup> su sette studi clinici della durata di almeno 52 settimane di trattamento su almeno 50 pazienti. L'analisi ha dimostrato che acarbose risulta efficace nella prevenzione di tutte le classi di patologia cardiovascolare, ed in particolare l'infarto miocardico. Il miglioramento del controllo glicemico, del peso corporeo, della trigliceridemia e della pressione arteriosa sistolica indotto dal farmaco, nonché gli effetti aggiuntivi, e primo tra

tutti il miglioramento dell'insulinemia post-prandiale e dell'insulino resistenza, sembrano essere determinanti nel contesto dell'attività protettiva di acarbose nei confronti del rischio cardiovascolare.

A proposito di insulino-resistenza, una caratteristica associata a tale condizione è l'iperinsulinemia: acarbose è in grado anche di diminuire i livelli di insulinemia postprandiale<sup>34</sup>.

Pochi studi hanno dimostrato l'effetto benefico dell'esercizio fisico sul controllo glicemico, ma è stato ipotizzato che i pazienti diabetici di tipo 1 possano beneficiare dell'esercizio regolare in termini di fitness cardiovascolare, benessere psicologico e sociale. Tuttavia, il peggiore nemico per i diabetici di tipo 1 è l'ipoglicemia indotta dall'esercizio fisico. La maniera più sicura per gestire l'esercizio è poco chiara e l'American Diabetes Association (ADA)<sup>35</sup> ha recentemente enfatizzato l'importanza di sviluppare strategie per far sì che i diabetici di tipo 1 possano svolgere attività fisica. Sono state suggerite due strategie da seguire per prevenire l'insorgenza di ipoglicemia postprandiale quando si prevede di svolgere attività fisica postprandiale: diminuire la dose di insulina prima del pasto oppure aumentare la quantità di carboidrati ingeriti. Si ritiene che l'aumento della quantità di carboidrati da ingerire vada evitato, perché potrebbe aumentare i valori di glicemia postprandiale ed inoltre c'è poca chiarezza sul momento in cui assumere più carboidrati e sulla quantità stessa. Nei diabetici di tipo 1 è stato dimostrato che l'assunzione di acarbose è in grado di prevenire sia l'iperglicemia postprandiale che l'ipoglicemia postprandiale indotta dall'esercizio fisico<sup>36</sup>.



Sembra che l'acarbose, al contrario di altri farmaci utilizzati nella cura del diabete mellito di tipo 2 (sulfoniluree ed insulina) che provocano aumento di peso, faccia diminuire di peso. Questo aspetto è da tenere ben presente, dal momento che molti diabetici di tipo 2 sono obesi e che un ulteriore aumento di peso può avere effetti nefasti su fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Queste condizioni sono frequentemente associate al diabete mellito di tipo 2 e sono importanti determinanti dell'aumentato rischio cardiovascolare tipico dei soggetti diabetici. La perdita di peso è una misura molto efficace per migliorare il controllo glicemico nei soggetti obesi e diabetici di tipo 2 e può essere ottenuta con diversi farmaci. Tuttavia, gli approcci attuali danno risultati discordanti per quanto riguarda il mantenimento del peso dopo riduzione. Dopo una perdita sostanziale di peso c'è un elevato rischio di ripresa del peso nei soggetti obesi senza e con diabete mellito tipo 2. Alcuni studi recenti hanno dimostrato che l'acarbose è in grado di ridurre il peso nei soggetti obesi e diabetici di tipo 2. Sebbene questo effetto sia modesto, rappresenta tuttavia un vantaggio rispetto agli altri farmaci usati nel trattamento del diabete mellito, in particolare sulle sulfoniluree e sull'insulina, che invece fanno aumentare il peso corporeo. Hauner<sup>37</sup> ha però dimostrato che la somministrazione di acarbose fornisce un piccolo e non significativo beneficio nello stabilizzare il peso corporeo delle persone obese, che hanno ottenuto una consistente perdita di peso dopo dieta ipocalorica. I meccanismi attraverso cui l'acarbose fa diminuire il peso corpo-

reo non sono completamente chiari. La perdita di peso non sembra essere dovuta ad un effetto dell'acarbose sull'assunzione del cibo e nemmeno al cambio del tipo di dieta. Inibendo l'assorbimento dei carboidrati, la terapia con acarbose potrebbe ridurre l'apporto energetico. I carboidrati non assorbiti sono fermentati nel colon e sono assorbiti nelle parti terminali del tratto gastroenterico come acidi grassi a catena corta quali acetato, butirato e propionato. Mentre i carboidrati normalmente forniscono circa 4 cal/g, la fermentazione e la conversione in acidi grassi a catena corta provocano una riduzione di energia. È stato stimato che la fermentazione dei carboidrati nel colon è associata ad una riduzione del 50% del contenuto energetico disponibile per l'organismo. Studi eseguiti sui ratti hanno evidenziato che la riduzione dell'ingestione di energia che si ha durante la terapia con acarbose può successivamente stimolare la assunzione di cibo.

### Effetti sul profilo lipidico

L'acarbose è anche in grado di ridurre il livello del colesterolo e dei trigliceridi sierici<sup>38-40</sup>. Sempre nello studio di Takei, la terapia con acarbose ha avuto effetti lievi sul metabolismo lipidico. I livelli di colesterolo HDL erano significativamente diminuiti nei responders dopo tre mesi di terapia e c'era anche una non significativa riduzione dei valori di colesterolo totale e trigliceridi. Alcuni studi non hanno evidenziato alcuna riduzione dei valori di trigliceridi e colesterolo nei diabetici di tipo 1. Gli effetti dell'acarbose sul controllo metabolico sono molto

più evidenti quanto peggiore è lo stato di partenza.

Una metanalisi recente ha evidenziato un elevato rischio cardiovascolare nei soggetti che presentavano elevati valori sierici di trigliceridi, indipendentemente da altri lipidi. La ipertrigliceridemia familiare è caratterizzata dalla presenza di ipertrigliceridemia senza altre alterazioni del metabolismo lipidico ed è secondaria probabilmente ad una eccessiva sintesi endogena di VLDL. Al momento attuale, solo pochi farmaci sono in grado di controllare l'ipertrigliceridemia e alcuni di essi provocano seri effetti collaterali che ne inducono la sospensione. Studi eseguiti su volontari sani hanno evidenziato una riduzione dei livelli sierici di trigliceridi e di VLDL. Malaguarnera<sup>41</sup> ha valutato l'efficacia dell'acarbose nel trattamento della ipertrigliceridemia familiare nei pazienti non diabetici. Essi hanno evidenziato che né la dieta né la terapia con acarbose era in grado di provocare effetti significativi sui valori di colesterolo totale ed LDL. I valori di colesterolo HDL sono inversamente aumentati rispetto ai valori ridotti dei trigliceridi.

### Trattamento dei pazienti con complicanze e comorbilità

Nei pazienti con neuropatia diabetica, il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo è una complicanza che compromette significativamente la sopravvivenza. Un segno di tale complicanza è l'ipotensione postprandiale. Per ipotensione postprandiale si intende la riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica di oltre 20 mmHg dopo i pasti. La causa dell'ipotensione postprandiale non è nota; una

**Tabella 3.** Confronto su alcuni parametri di acarbose con altri ipoglicemizzanti orali.

Parametro	Sulfonilurea e Repaglinide	Metformina	Tiazolidinedioni	Acarbose
Meccanismo d'azione	Aumento della secrezione insulinica	Diminuzione nella produzione epatica di glucosio; aumento della sensibilità muscolare alla insulina	Diminuzione nella produzione epatica di glucosio; aumento della sensibilità muscolare alla insulina	Diminuzione dell'assorbimento gastro-intestinale
Peso corporeo	Aumento	Diminuzione	Aumento	Nessun effetto
FPG (mg/dl)	-60/70	-60/70	-35/40	-20/30
HbA <sub>1c</sub> (%)	-1.5/2.0	-1.5/2.0	-1.0/1.2	-0.7/1.0
LDL-C	Nessun effetto	Diminuzione	Diminuzione/Aumento	Nessun effetto/Diminuzione
HDL-C	Nessun Effetto	Lieve aumento	Aumento	Nessun effetto/Diminuzione
TG	Nessun Effetto	Diminuzione	Diminuzione/Aumento	Diminuzione/Nessun effetto
Insulinemia	Aumento	Diminuzione	Diminuzione	Diminuzione/Nessun effetto
Eventi avversi	Ipoglicemia	Disturbi gastro-intestinali, acidosi lattica	Anemia, tossicità epatica*	Disturbi gastro-intestinali

FPG=glicemia basale; HbA<sub>1c</sub>=emoglobina glicosilata; LDL-C=colesterolo LDL; HDL-C=colesterolo HDL; TG=trigliceridi  
\*tale tossicità è stata dimostrata per il troglitazone

compromessa risposta ortosimpatica secondaria all'espansione del pool ematico splancnico, causato dalla digestione e dai neuropeptidi vasodilatatori, è stata ipotizzata esserne la causa. Sasaki ha evidenziato una riduzione dell'ipotensione postprandiale dopo terapia con acarbose<sup>42,43</sup>. Acarbose può essere indicato anche nel controllo glico-metabolico dei soggetti diabetici che risultino epatopatici<sup>44</sup>. Infatti, i pazienti cirrotici spesso hanno un'alterata tolleranza alla preparazione NPH dell'insulina; qualora presentino episodi ipoglicemici, questi possono essere pericolosi, in quanto gli effetti del danno cerebrale possono sommersi a quello dell'encefalopatia

porto-sistemica; le sulfoniluree, sebbene non direttamente epatotossiche, sono preferenzialmente metabolizzate dal fegato, ed una riduzione della funzionalità epatica può prolungare la loro emivita; può comparire, durante la terapia con sulfoniluree, ittero colestatico<sup>45</sup>; le biguanidi sono strettamente controindicate nei soggetti cirrotici, in quanto nell'epatopatico potrebbe presentarsi acidosi lattica.

### Conclusioni

In base all'attuale ampia esperienza clinica, è possibile affermare che acarbose è indicato sia nel trattamento del diabete mellito di tipo 1, sia nel tipo 2. In

quest'ultimo caso può porsi come alternativa alla restante terapia ipoglicemizzante orale, soprattutto su alcuni parametri (tabella 3).

Nel tipo 2 è utilizzabile come intervento farmacologico a fianco della dieta, quando questa non sia sufficiente per un efficace controllo metabolico, o come supporto della terapia standard, quando questa perda di efficacia col tempo, per prevenire e ritardare il ricorso alla terapia insulinica. Nel tipo 1, l'utilizzo di acarbose ha l'obiettivo di stabilizzare o ridurre nel tempo il fabbisogno insulinico, attraverso il miglioramento del controllo metabolico indotto dall'inibizione delle  $\alpha$ -glucosidasi<sup>3,6</sup>. **TiM**

## Bibliografia

- Bischoff H.** Pharmacology of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Drugs in Development* 1993; 1:3-13.
- Schmitt EW.** A new principle in the treatment of diabetes mellitus.  $\alpha$ -glucosidase inhibition by Acarbose. Bayer AG, Leverkusen, 1987; 74-79.
- Clissold SP, Edwards C.** Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988; 35:214-243.
- William-Olsson T, Krotkiewski M, Sjostrom L.** Relapse-reducing effects of Acarbose after weight reduction in severely obese subjects. *Journal of Obesity and Weight Regulation* 1985; 4:20-32.
- Caspary WF.** Inhibition of human intestinal  $\alpha$ -glucosidase activity by acarbose and clinical consequences. In: *Proceedings First International Symposium on Acarbose-Effects on carbohydrate and fat metabolism*, Montreaux, 1981; 27-37.
- Puls W, Bischoff H.** The pharmacological rationale of diabetes mellitus therapy with Acarbose. In: *Creutzfeldt W. (Ed). Acarbose for the treatment of diabetes mellitus*, Springer-Verlag, Berlin, 1988; 29-38.
- Caspary WF.** Diabetes mellitus: Verzögerung der Kohlenhydrat-Resorption als therapeutisches Prinzip *Dtsch Arzteblatt* 1985; 82:1413-1423.
- Hillebrand I, Boehme K, Frank G, et al.** The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal stimulated elevation of circulating glucose, insulin, and triglyceride levels in man. *Res Exp Med* 1979; 175:81.
- Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al.** Therapeutic potential of acarbose as first line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991; 14:732-737.
- Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, et al.** Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18:817-824.
- Folsch UR.** Efficacy of glucosidase inhibitors compared to sulphonylureas in the treatment and metabolic control of diet treated type II diabetic subjects: two long-term comparative studies. *Diab Nutr Metab* 1990; 3(Suppl 1):63-68.
- Feinböck C, Luger A, Klingler A, et al.** Prospective multicentre trial comparing the efficacy of, and compliance with, glimepiride or acarbose treatment in patients with Type 2 diabetes not controlled by diet alone. *Diab Nutr Metab* 2003; 16:214-221.
- van de Laar FA, Lucassen PL, Kemp J, et al.** Is acarbose equivalent to tolbutamide as first treatment for newly diagnosed diabetes in general practice? A randomised controlled trial. *Diabetes Res and Clin Pract* 2004; 63:57-65.
- Fischer S, Patzak A, Rietzsch H, et al.** Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5:38-44.
- Watanabe K, Uchino H, Ohmura C, et al.** Different effects of two  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, acarbose and voglibose, on serum 1,5-anhydroglucitol (1,5AG) level. *J Diabetes Complications* 2004; 18:183-186.
- Vichayanrat A, Polybutr S, Tunlakit M, et al.** Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res and Clin Pract* 2002; 55:99-103.
- Göke B, Lübken G, Bates PC on behalf of the German Pioglitazone Study Group.** Coefficient of  $\beta$ -cell failure in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or acarbose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:115-117.
- Willms B.** Acarbose in non insulin-dependent diabetes mellitus: combination with sulphonylureas and interaction with diet. In: *Lefebvre PJ, Standl E (Eds). New Aspects in diabetes*, Walter de Gruyter, Berlin, 1992; 163-176.
- Rosak C, Haupt E, Walter T, et al.** The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on postprandial glucose and insulin profiles: additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. *Diab Nutr Metab* 2002; 15:143-151.
- Sachse G.** Effect of long-term acarbose therapy on the metabolic situation of 298 sulphonylurea-treated diabetics. *1<sup>st</sup> Int Symp On Acarbose*, Excerpta Medica 1982; 298.
- Spengler M, Cagatay M.** Evaluation of efficacy and tolerability of Acarbose by postmarketing surveillance. *Diab Stoffw* 1992; 1:218-222.
- Uttenthal LO, Ukponmwan OO, Wood SM, et al.** Long-term effects of intestinal alpha-glucosidase inhibition on postprandial glucose, pancreatic and gut hormone responses and fasting serum lipids in diabetics on sulphonylureas. *Diabet Med* 1986; 3:155-160.
- Takei I, Miyamoto K, Funae O, et al.** Secretion of GIP in responders to acarbose in obese Type 2 (NIDDM) patients. *J Diabetes Complications* 2001; 15:245-249.
- Marena S.** Double-blind crossover study of acarbose in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8:674-678.
- Raptis SA.** European experience in the treatment of IDDM with Acarbose in combination with insulin. In: *Lefebvre PJ, Standl E (Eds). New Aspects in diabetes*, Walter de Gruyter, Berlin, 1992; 213-225.
- Aubell R, Boehme K, Burchtold P.** Blood glucose concentrations and glycosuria during and after one year of Acarbose therapy. *Arzneimittel-Forschung* 1983; 33:1314-1318.
- Lebovitz HE.** Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:539-551.
- Holman RR, Cull CA, Turner RC.** A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years. *Diabetes Care* 1999; 22:960-964.
- Rybka J, Gregorova A, Zmydlenova A, et al.** Clinical study of Acarbose. *Drug Invest* 1990; 2:264-267.

30. **Chiasson J-L, Gomis R, Hanefeld M, et al.** The STOP-NIDDM Trial. An international study on the efficacy of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998; 21:1720-1725.
31. **Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al.** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
32. **Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al; for the STOP-NIDDM Trial Research Group.** Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290:486-494.
33. **Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al.** Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal* 2004; 25:10-16.
34. **Lebovitz HE.**  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6:132-145.
35. **American Diabetes Association.** Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1):S64-S68.
36. **Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F, et al.** 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.
37. **Hauner H, Petzinna D, Sommerauer B, et al.** Effect of acarbose on weight maintenance after dietary weight loss in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3:423-427.
38. **Zavaroni I, Reaven GM.** Inhibition of carbohydrate-induced hypertriglyceridemia by a disaccharidase inhibitor. *Metabolism* 1981; 30:417-420.
39. **Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, et al.** Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98:443-451.
40. **Malaguarnera M, Giugno I, Ruello P, et al.** Acarbose is an effective adjunct to dietary therapy in the treatment of hypertriglyceridaemias. *Br J Chem Pharmacol* 1999; 48:605-609.
41. **Malaguarnera M, Giugno I, Ruello P, et al.** Treatment of familial hypertriglyceridaemia with acarbose. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:33-38.
42. **Sasaki E, Kitaoka H, Ohsawa N.** Postprandial hypotension in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 18:113-121.
43. **Sasaki E, Goda K, Nagata K, et al.** Acarbose improved severe postprandial hypotension in a patient with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2001; 15:158-161.
44. **Gentile S, Turco S, Guarino G, et al.** Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3:33-40.
45. **Carratù R, Parisi P, Frullone S.** Glibenclamide associated reversible cholestasis. *Eur J Med* 1992; 1:441-443.