ŞEH TIP BÜLTENİ 37:3-2003

Diğer grup oral antidiabetiklere eklenen akarboz tedavisi metabolik kontrolü ilk 6 haftada sağlar

Additional acarbose therapy to other group of oral antidiabetics provides metabolic control in the first 6 weeks

Sema UÇAK, Okcan BASAT, Selçuk ŞEBER, Özdal ERSOY, Ahmet ŞENGÜL, Akın KÜRKLÜ, Taner BAŞTÜRK, Yüksel ALTUNTAŞ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: *Akarboz öncelikle postprandial kan şekeri üzerine etkilidir. Böylece glukozun insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu üzerine olan toksik etkilerini azaltır ya da önler. Amacımız eklenen akarboz tedavisinin tip 2 diabetiklerde kısa dönemde metabolik kontrol üzerine olan etkilerini değerlendirmekti.*

Gereç ve Yöntemler: *Daha önceden diğer oral antidiabetiklerle (OAD) tedavi edilen ve metabolik kontrolü sağlanamayan (HbA1c %7-10) hastalar çalışıldı. Tedaviye 3x100 mg/gün akarboz (grup 1, n=100) veya plasebo (grup 2, n=30) eklendi. Hastalar 12 hafta boyunca izlendi. Başlangıç, 6.hafta ve 12.hafta HbA1c, C-Peptid, insulin, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum lipidleri ölçüldü.*

Bulgular: *Grup 1'de akarboz tedavisi ile 6.hafta sonunda HbA1c düzeyinde %1.54 (p<0.001), C-Peptid ve insülin seviyelerinde anlamlı bir düşüş saptandı (p<0.05) ve bu etki 12. haftanın sonuna kadar devam etti. Plasebo grubunda böyle bir düşüş gözlenmedi.*

Sonuç: *Elde edilen veriler daha önceden OAD kullanan ve iyi metabolik kontrol sağlanamayan tip 2 diabet hastalarında eklenen akarboz tedavisinin kısa dönemde metabolik kontrolü sağladığını ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermiştir.*

Anahtar Kelimeler: *Akarboz, metabolik kontrol, tip 2 diabetes mellitus*

SUMMARY

Objective: *Acarbose primarily inhibits the post prandial blood sugar surge, so that the toxic effects of glucose on insulin resistance and the beta-cell function is reduced or prevented. We tried to evaluate the short term effects of additional acarbose treatment on metabolic control.*

Study Design: *Patients with poor metabolic control (HbA1c values between 7-10 nmol/L) under therapy were includued in the study. An acarbose 3x100mg/day (group 1, n=100) or placebo (group 2, n=30) therapy was added to their previous therapies. Patients were followed up for 12 weeks. Baseline to week 6 and week 12 in HbA1c, c-Peptide, immunoreactive insuline, body mass index (BMI) and serum lipids were measured.*

Results: *In group 1, additional acarbose therapy reduced HbA1c from baseline by 1.54 percentage points (p<0.001). C-Peptide and insulin levels signifantly reduced at week 6 (p<0.05). This reduction maintained at week 12. In group 2 this reduction was not observed*

Conclusion: *The data from this study show that additional acarbose therapy provides a good metabolic control and beneficial effects on insulin resistance even in short term in type 2 diabetic patients who previously received oral antidiabetic drugs.*

Keywords: *Acarbose, metabolic control, type 2 diabetes mellitus*

GİRİŞ

Tip 2 diabette birinci faz insülin sekresyonu bozulmuştur. Yemek sonrasında kan glukoz akışını karşılayacak yeterli insülin yoktur. Erken faz insülin salgısındaki bozukluk prediabetik dönemde başlayarak zaman içinde kötüleşir. İkinci faz insülin sekresyonu bu durumu kompanse etmeye çalışır. Tip 2 diabette karakteristik olan çift zirveli postprandial insülin sekresyon eğrisi bozulmuştur. Salınım daha yavaştır ve daha geç zirveye ulaşır. Bu durum hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olur (1-3).

Postprandial hipergliseminin tek başına bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (DECODE Study, Chicago Heart Study, Honolulu Heart Study, Paris Prospective Study, Rancho-Bernardo Study, Diabetes Intervention Study, Funangenta Study) (4-10). Bu nedenle tip 2 diabette en akılcı yaklaşım postprandial hipergliseminin azaltılmasıdır. Alfa glu-

Yazışma Adresi:

Dr. Sema Uçak
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. İç Hastalıkları Kliniği Şişli/İSTANBUL
Tel: 0212 231 2209 / 1455

kozidaz inhibitörleri; hiperglisemiyi, dolayısıyla HbA1c seviyelerini ve açlık kan glukozunu düşüren antidiabetiklerdendir (11).

Akarboz nişastanın sindirimi ve duodenum ve üst jejunumda amilazlar tarafından oligosakkaridlere yıkılan kompleks karbohidratlar üzerine etkilidir. Akarboz yarışmalı ve geri dönüşümlü bir şekilde alfa glukozidazın aktif enzim merkezine bağlanmasını inhibe eden bir psödotetrasakkariddir. İnce barsağın üst kısmında oligosakkaridlerin sindirilmesini azaltarak alt kısımlara daha fazla karbohidrat ulaşmasını sağlar. Böylelikle monosakkaridlerin emilimi geciktirilmiş ve daha uzun bir zamana yayılmış olur. Postprandial faz daha uzun sürer (11)

Akarboz öncelikle postprandial kan şekeri üzerine etkilidir. Böylece glukozun insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu üzerine olan toksik etkilerini azaltır ya da önler. Bunun sonucunda postprandiyal hipergliseminin neden olduğu kısır döngü kırılmış olur. Zaman içinde akarboz sayesinde azalan glukoz toksisitesi insülin sensitivitesinin artmasına yol açar. Sonuç olarak açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinde düşüş gözlenir (12).

Akarboz monoterapisinin etkinliği 13 çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, daha önceden diyet tedavisi altında olan hastalarda, 16-104 haftalık zaman dilimi içinde (n=1094, Lebowitz 1998) araştırılmıştır. Akarboz sulfonilüreye iyi yanıt vermeyen tip 2 diabetik hastalarda metabolizmayı önemli ölçüde iyileştirir (14-15). Yükse doz metformine rağmen metabolik kontrol sağlanamayan aşırı kilolu tip 2 diabetik hastalar insülin tedavisi için aday olarak görülmektedirler. Akarboz bu hastalarda metabolik kontrolü sağlamıştır (14-16).

Tüm bu çalışmalar akarboz tedavisinin en az 2 aylık süreç içerisindeki etkinliğini göstermişlerdir. Bu çalışmada biz ek akarboz tedavisinin metabolik kontrol üzerine kısa dönemdeki etkilerini değerlendirmeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma dizaynı: Bu çalışma tek merkezli, randomize, plasebo kontrollü, açık, prospektif bir çalışmadır.

Hastalar: HbA1c değerleri %7-10 arasında olan, C-peptid değeri>0, 6 nmol/l, VKİ= 20-40 kg/m2 olan, 45-72 yaş arası, toplam 130 tip 2 diabetik hasta çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri: Angina pektoris, kardiyak yetersizlik, renal yetersizlik, karaciğer hastalığı.

Hastalar OAD ile yeterli metabolik kontrole sahip olmayıp (HbA1C 7-10%), benzer yaş ve VKİ'ye sahipti. Hastaların önceki tedavilerine 3x100 mg/gün akarboz (Grup 1, n=100) ya da plasebo (Grup 2, n=30) eklendi. Tüm hastalar 12 hafta boyunca izlendi.

Etkinliğin değerlendirilmesi: Glisemik kontrol üzerine olan etkinliğin değerlendirilmesinde primer sonlanım noktası HbA1c'deki başlangıca göre 6. ve 12. haftadaki değişim oranı idi.

Diğer etkinlik ölçütleri C-peptid, insülin, VKİ ve serum lipidlerinin başlangıca göre 6 ve 12 hafta sonunda karşılaştırılmalarıydı.

Laboratuar ölçümleri: HbA1c Likid kromatografi yöntemi ile, C-peptid RIA ile ve insulin immunoenzimatik yöntemle çalışıldı. Serum lipidleri enzimatik yöntemlerle ölçüldü.

İstatistiksel analizler: Sonuçlar ortalama ve SD değerleri şeklinde yazıldı. Tedavi grupları kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. Başlangıca göre grup içi değişimler Student t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tüm hastalar çalışmayı tamamladı. İki grubun tüm özellikleri benzerdi (Tablo1).

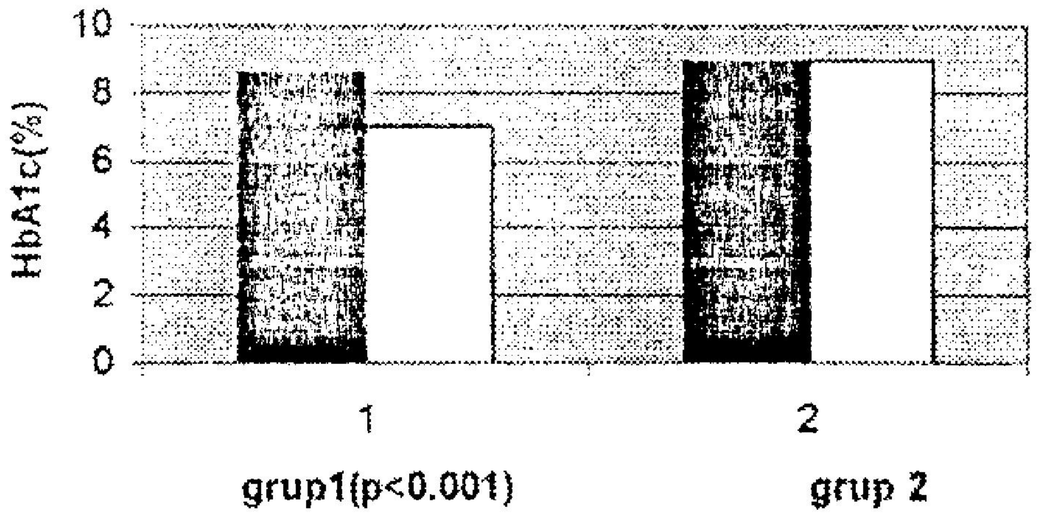
Grup 1'de eklenen akarboz tedavisi ile 6.hafta sonunda HbA1c düzeyinde başlangıca göre %1.54 azalma sağlandı ($p<0.001$) ve bu etki 12.haftanın sonuna kadar devam etti. Plasebo grubunda anlamlı bir düşüş gözlenmedi (Şekil A).

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

	Akarboz grubu (n=100)	Insülin grubu (n=30)
Yaş (yıl)	58.1±10.8	60.2±7.3
Cinsiyet e/k	18/82	7/23
VKİ	31.69±6.06	29.31±4.73
Diabet süresi (yıl)	5.12±2.78	5.76±2.39
HbA1c	8.56±2.04	8.96±1.02
C-Peptid	3.77±1.38	3.02±1.59
T.Kolesterol	211.32±46.28	225.1±57.1
HDL	42.97±11.15	45.13±10.53
LDL	129.56±39.15	127.85±45.75
Trigliserid	192.53±99.02	194.13±112.81

Tablo 2: Eklenen akarboz tedavisinin HbA1c, C-peptid ve insülin seviyeleri üzerine olan etkisi

	Başlangıç	6.hafta	p
HbA1c	8.56+-2.04	7.02+-1.11	<0.05
C-Peptid	3.77+-1.38	3.55+-1.30	<0.05
Insülin	10.68+-6.33	6.08+-2.13	<0.05



Şekil 1: Tedavi sonrası akarboz grubu ve plasebo grubunda HbA1c değişim oranı

OAD grubunda C-Peptid ve insulin seviyelerinde 6.hafta sonunda başlangıca göre anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0.05$). Bu düşüş 12.hafta sonunda da devam etti (Tablo 2). Serum lipid düzeyleri ya da VKİ değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışma eklenen akarboz tedavisinin metabolik kontrolü sağlamada kısa dönem etkisini gösteren ilk çalışmadır.Bu çalışmadan elde edilen veriler daha önceden diğer grup oral antidiyabetiklerle tedavi edilen ve metabolik kontrol sağlanamayan hastalarda eklenen akarboz tedavisinin kısa dönemde metabolik kontrolü sağladığını ve insülin direncini düzelttiğini gösterdi.

Akarboz grubunda 6. haftanın sonunda HbA1c seviyeleri başlangıca göre %1.5 oranında düşüş gösterdi. Ancak plasebo grubunda bir değişiklik saptanmadı. Bu bulgular diğer OAD'lerle yapılan tedavi ile metabolik kontrolü sağlanamayan tip 2 diyabetiklerde erken dönemde akarboz tedavisinin eklenmesinin uygun olacağını destekler yöndedir.

Wilms ve Ruge (14) sulfonilüre tedavisine yanıt vermeyen tip 2 diabetiklerde 1 hafta boyunca uygulanan sıkı diyet sonrasında, sulfonilüre tedavisine akarboz ya da plasebo eklediler. On iki haftanın sonunda HbA1c seviyeleri akarboz grubunda %2.3 ve plasebo grubunda %1.3 oranında düştü. İki grup arasındaki fark anlamlıydı.

Bir çalışmada Halimi ve arkadaşları aşırı kilolu tip 2 diyabetlilerde metformin tedavisine eklenen akarboz tedavisi ile metabolik kontrolün sağlandığını gösterdiler, HbA1c seviyeleri %0.9 oranında azaldı (16).

Bir hastada başlangıçta iyi bir cevap sonrasında oral ilaçlara giderek kötüleşen yanıt (sekonder yetersizlik) sonrasında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (17). Sekonder oral antidiyabetik yetersizliğinin yıllık hızı %3-30 arasında değişmektedir ve diabet süresiyle birlikte artış gösterir (18, 19). Altta yatan mekanizmalar kesinlik kazanmamış olsa da bu durumdan beta hücre sekresyon kapasitesindeki azalma ve kronik glukoz toksisitesi sorumlu tutulmuştur (20).

Tip 2 diabetes mellitus progresif bir hastalıktır. Oral monoterapi başlangıçta başarılı olsa da ileriki dönemde yüksek sekonder yetersizlik hızı ile ilişkilidir. Bu durum persistan hiperglisemi sonucu gelişen uzun dönem komplikasyonların oluşmasına katkıda bulunur. İnsülin almayan hastalarda oral antidiyabetik ajan kombinasyonlarının farklı mekanizmalarla hedef kan glukozu seviyelerini sağlama ve sürdürmede etkin oldukları bilinmektedir. Düşük doz kombinasyon tedavileri yüksek doz monoterapiye göre daha az yan etkiyle daha iyi bir glisemik kontrol sağlayabilir. Kombinasyon oral ajan kullanımı birçok hasta için insulin ihtiyacını geciktirebilir (21, 22).

Akarboz sekonder yetersizliği olan tip 2 diabetiklerde glisemik kontrolü düzeltir (23). Bizim sonuçlarımıza göre akarboz bu etkiyi kısa sürede sağlar ve bu nedenle insülin tedavisi adayı olan sekonder yetersizlikli hastalarda ilk tercih olabilir.

Invivo ve invitro teknikler kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda kronik fizyolojik hipergliseminin insülin direncini tetiklediği gösterilmiştir (24-27).

Akarboz sadece HbA1c seviyelerini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda insülin direncini ve kan insülin düzeylerini de azaltır. Meneilly ve arkadaşları 12 ay süreli bir çalışmada bunu doğrulamışlardır, insülin duyarlılığı akarboz ile düzelmiştir (28).

Bu çalışmada akarbozun plazma insülin ve C-peptid düzeyleri üzerine olan etkisi, insülin direncindeki azalmayı yansıtmakla ilişkilidir. Bu etki de kısa dönemde oluşmaktadır. VKİ ve serum lipid düzeyleri üzerine kısa dönemde herhangi bir etki görülmemiştir.

Akarboz izole glukoz intoleransı olan hastalarda bile postprandial glukoz düzeylerini düşürmektedir. Chaisson ve arkadaşları bu etki ile beta hücre fonksiyonunun korunduğunu ve diabetin aşikar hale gelmesinin önlenebileceğini savunmaktadırlar (29).

Akarbozun diyabet komplikasyonları üzerine olan etkileri hayvan deneylerinde detaylı olarak çalışılmıştır. Tip 1 diyabet modellerinde nonenzimatik glikozillenmede azalma sonucu HbA1c düzeylerinde %2-3 oranında düşüş sağlanmaktadır. Böylece glomerüler bazal membran glikozillenmesinde azalma, bağ dokusunda glikozillenmiş son ürünlerin oluşmunda azalma, renal hipertrofinin önlenmesi, glomerüler mezengium kalınlaşmasında azalma, glomerüler sklerozda azalma, katarakt oluşumunda azalma ve nöropati ile retinopati önlenmesi sağlanmaktadır (30-32).

Diyabette metabolik kontrolün sağlanması ve sürdürülmesinin süresi komplikasyonları azaltmak açısından son derece önemlidir.

Daha önceki çalışmalarda akarbozun uzun dönemdeki etkinliği araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda akarboz tedavisinin daha önce diğer OAD'leri almış hastalarda metabolik kontrol üzerine etkisinin 6 hafta içinde ortaya çıktığı ve 12 hafta boyunca bu etkinin sürdüğü gösterilmiştir. Verilerimize göre diğer OAD'lerle metabolik kontrolü zayıf olan ve insülin tedavisine aday olan hastalarda akarboz birinci seçenek olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Weir GC, Leahy JL. Pathogenesis of non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC. Eds. Joslin's Diabetes mellitus, 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994: 240.
2. Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Waldenstrom J. Fasting serum insulin concentration and early insulin response as risk determinants for for developing diabetes. Diabetic Med 1990;7:407.
3. Hanefeld M, Temelkova-Kurtschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. Diabetic Med1997, 14:6-11.
4. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality, comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397-404.
5. Pan WH et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. Am J Epidemiol 1986;123: 504-544.
6. Donahue RP, Abbot RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. Diabetes 1987;35:689-692.
7. Balkau B et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. British Medical Journal 1993;307: 295-299.
8. Barret-Connor E, Ferara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men, the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998; 21:1236-1239.
9. Hanefeld M, Temelkova-Kurtschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. Diabetic Medicine 1997;14: 6-11.
10. Tominaga et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose, the Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22: 920-924.
11. Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, Boehme K, Temelkova-Kurtschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first line drug in non-insulin dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. Acta Diabetologica 1998;35: 34-40.
12. Hasche H, Mertes G, Burns C, Englert R, Genthner P, Heim D, Heyen P, Mahla G, Schmidt C, Schulze-Schleppinghoff B, Steger Johannsen G. Effects of acarbose treatment in type 2 diabetic patients under dietary training: a multicentre, double-blind, placebo-controlled 2 year study. Diab Nutr Metab 1999;12:277-285.
13. Lebovitz HE. ?-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. Diabetes Reviews 1998;6:132-145.
14. Willms B, Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients withtype 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study. Diabetic Medicine 1999;16: 755-761.
15. Holman RR, Cull CA, Turner RC (on behalf of the UKPDS-Study Group). A randomised double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years(UK Prospctive Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999; 22:960-964.
16. Halimi S, Le Berre MA, Grange V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double blind, placebo-controlled study. Diabetes Research and Clinical Practice 2000; 50: 49-56.
17. DE Delawter, JM Moss, S Tyroler. Secondary failure of response of tolbutamide treatment. JAMA 19660;171:1786-1792.
18. LP Krall, RF Bradley. Secondary failure in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformine. Diabetes 1962; 11: 88-91.
19. SW Shen, R Bressler. Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents. N Eng J Med 1977;296:787-793.
20. L Rossetti, A Giaccari. Glucose toxicity. Diabetes Care 1990;13:610.
21. Riddle M. Combining sulphonylureasand other oral agents. Am J Med 2000; 108 (Suppl6a): S15-22.
22. Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002;18(Suppl 3):S70-6.
23. Brooks B, Molyneaux L, Zilkens R, Ross G, Yue DK. The use of Acarbose in Type 2 diabetic patients in secondary failure: effects on glycaemic control and diet induced thermogenesis. Diabetes Res Clin Pract 1998;42(3):175-80.
24. Rosetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest 1987;79: 1510.
25. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. Endocr Rev 1992; 13: 415.
26. Rosetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care 1990;13:610.
27. Rosetti L, Laughlin MR. Correction of chronic hyperglycemia with vanadate, but not with phlorizin, normalizes invitro glycogen synthase activity in diabetic skletal muscle. J Clin Invest 1989;84:892.
28. Meneilly et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. Diabetes Care 2000;23. 1162-1167.
29. Chaisson J-L, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, NathanDM, Palmasson C, Cohen RM, Wolever tMS. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1996;19: 1190-1193.
30. Bischoff H. Pharmacology of ?-glucosidase inhibition. Eur Clin Invest 1994;3 (suppl3): 24.
31. Lee SM. The effect of choronic ?-glucosidase inhibition on diabetic nephropathy in the db/db mouse. Diabetes 1982;31: 249.
32. Sima AAF, ChakrabartiS. Long-term supression of postprandial hyperglycemia with acarbose retards the developement of neuropathies in the BB/W rat. Diabetologia 1992;35:325.