

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Akarboza — nowe spojrzenie

Acarbose — the new look

STRESZCZENIE

W pracy opisano budowę i działanie akarbozy, jak i jej wpływ na glikemię poposiłkową. Akarboza jest ważnym lekiem hamującym powstanie jawnej cukrzycy i zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe u osób ze stanem przedcukrzycowym. Zarówno działanie, jak i charakter skutków ubocznych akarbozy jest bardzo zbliżony do leków inkretynowych. Być może mechanizm działania tego leku częściowo wiąże się z osią jelitowo-trzustkową. Głównymi beneficjentami akarbozy są pacjenci z cukrzycą typu 2 z wysoką glikemią poposiłkową i osoby ze stanem przedcukrzycowym. Podsumowując, akarboza może być przepisywana na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 4: 159–164)

Słowa kluczowe: inhibitory alfa-glukozydazy, akarboza, hiperglikemia poposiłkowa, inkretyny, wskazania do akarbozy

ABSTRACT

The structure and mechanism of action of acarbose as well as its role in normalization of postprandial hyperglycaemia is described. Acarbose is very important drug in reduction of risk of development of overt diabetes and in reduction of cardiovascular risk among persons with prediabetes state. The action as well as character of additional effects of acarbose is very similar to its described by incretins. Perhaps the mechanism of action of acarbose is

partially connected with its effect on intestine-pancreatic axis. The beneficiaries of acarbose are patients with type 2 diabetes with high postprandial glycaemia as well persons with prediabetes. In summary, acarbose can be prescribed in every stage of treatment of type 2 diabetes. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 4: 159–164)

Key words: alfa-glucosidase inhibitors, acarbose, postprandial hyperglycaemia, incretins, indications to acarbose

Budowa i mechanizm działania

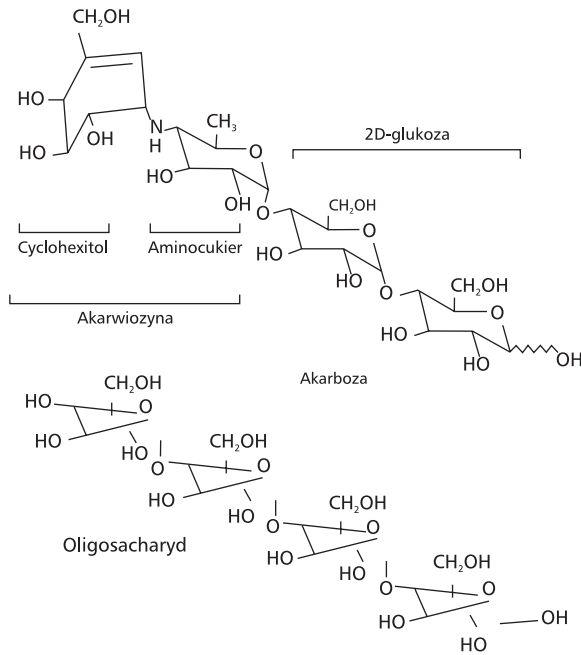
Akarboza należy do grupy leków hamujących działanie alfa-glukozydaz. W Polsce jest jedynym dostępnym przedstawicielem tej grupy leków. W niektórych krajach dostępne są jeszcze wogliboza i miglitol, niemniej najbardziej rozpowszechnionym preparatem, z którym przeprowadzono najwięcej badań klinicznych, jest właśnie akarboza. Budowę tego leku przedstawiono na rycinie 1 [1]. Jak wynika z ryciny, w wyniku podobieństwa do końcowego fragmentu wielocukrów, jednak zaakcentowanego różnicą wywołaną obecnością pseudomaltozy, sprządzającą się do obecności aminocukru z wiązaniem C-N, nie może ulegać hydrolizie przez alfa-glukozydazy. Akarboza łączy się z alfa-glukozydazą, posiadając nawet 100 000-krotnie większe powinowactwo niż oligosacharydy pochodzące z rozpadu węglowodanów zawartych w posiłkach, uniemożliwia w ten sposób działanie tych enzymów w jelitach, hamując rozpad wielocukrów do monosacharydów i upośledzając ich wchłanianie. Powoduje to zmniejszenie i spowolnienie wzrostu stężenia glukozy we krwi, szczególnie w okresie wchłaniania substratów pokarmowych po posiłku [1].

W wyniku kompetencyjnego blokowania alfa-glukozydazy przez akarbozę rozkładane w począt-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków
e-mail: ja.sieradzki@gmail.com
Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 4, 159–164
Copyright © 2012 Via Medica
Nadesłano: 14.09.2012

Przyjęto do druku: 19.09.2012



Rycina 1. Budowa akarbozy w zestawieniu ze strukturą oligosacharydów po trawieniu skrobi

kowej części jelita cienkiego węglowodany, resorbując się dużo wolniej, przesuwały się do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. W związku z tym spowolnieniem wchłaniania węglowodanów dochodzi do zmniejszenia wzrostu glikemii po spożyciu posiłku węglowodanowego. Całe działanie akarbozy następuje w jelicie cienkim, a preparat nie wchłania się praktycznie z przewodu pokarmowego. Ocenia się, że tylko śladowa ilość 1–2% akarbozy wchłania się z przewodu pokarmowego, dając tak małe stężenie we krwi, że nie zagraża ono hamowaniu glukozydaz wątrobowych [1].

Działanie akarbozy w hiperglikemii poposiłkowej

Wzrost glikemii po posiłku, jako jeden z elementów dobowej zmienności stężenia glukozy, ma niewątpliwy wpływ na przebieg i wyrównanie cukrzycy. Wpływ ten manifestuje się szczególnie w odniesieniu do działania na układ krążenia [2]. Jak wykazano w badaniach doświadczalnych i klinicznych, wpływ glikemii poposiłkowej manifestuje się w efekcie zarówno krótkotrwałym, jak i długotrwałym, generując zmiany o charakterze miażdżycowym, ale też zmiany mikroangiopatyczne. W dużej metaanalizie dotyczącej prawie 200 tysięcy badanych wykazano, że o ile wpływ aterogenny glikemii na czczo pojawia się dopiero od pewnej wartości progowej, o tyle glikemia poposiłkowa w sposób linij-

ny koreluje ze wzrostem ryzyka chorób układu krążenia [3]. Wpływ glikemii poposiłkowej na wyrównanie cukrzycy mierzony odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) uwydatnia się coraz wyraźniej w miarę obniżania stężenia HbA_{1c} [4], a więc jest widoczny przy niezbyt wysokiej glikemii, np. na początku cukrzycy typu 2, lub też przy zbliżaniu się do celów terapeutycznych osiągniętych przy stosowaniu leczenia. Efekty proaterogenne glikemii poposiłkowej polegają na działaniach zarówno metabolicznych, jak i hemodynamicznych [5]. Gwałtowne zwwyżki glikemii po posiłku generują uruchomienie patologicznych reakcji śródbłonna, utrudniając uwolnienie tlenu azotu, a co się z tym wiąże, upośledzając możliwości rozszerzania naczyń krwionośnych [6–8]. Hiperglikemia jest istotnym generatorem stresu oksydacyjnego. Ścisłą zależność ze wzrostem glikemii poposiłkowej wykazano w odniesieniu do takich parametrów stresu oksydacyjnego, jak molekuly adhezyjne, nitrotyrozyna, metyloglioksal czy prostaglandyna PGF_{2α} [9, 10].

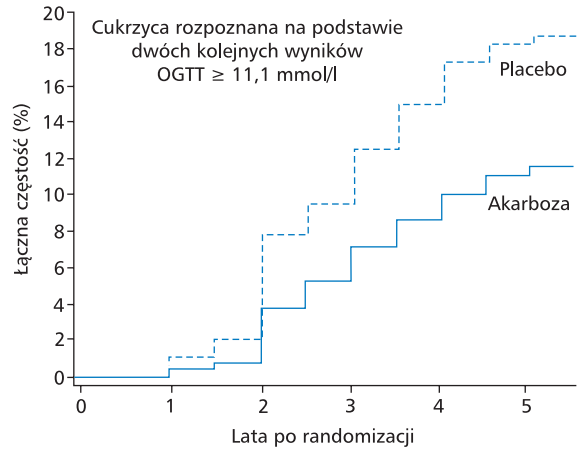
Glikemia poposiłkowa wydaje się niezależnym i silnie skorelowanym czynnikiem ryzyka miażdżycy i powstawania incydentów sercowo-naczyniowych niż glikemia na czczo i odsetek HbA_{1c} [11, 12]. Wykazano, że częstość zawałów serca i zgonów sercowo-naczyniowych związana jest z pogorszeniem kontroli glikemii poposiłkowej [13].

Jak wynika z tych danych, glikemia poposiłkowa jest istotnym zjawiskiem w rozwoju powikłań cukrzycy i obniżanie jej jest uzasadnione możliwością zapobiegania rozwojowi tych powikłań. Hamowanie wchłaniania jelitowego glukozy przez akarbozę bardzo dobrze utrafia w możliwości opóźnienia wzrostu glikemii poposiłkowej [14]. Skuteczność stosowania akarbozy w obniżeniu glikemii poposiłkowej wykazano zarówno w monoterapii tym preparatem, jak i w sytuacji jego dołączenia do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika i metforminą [15, 16]. Warto dodać, że w obserwacyjnym polskim badaniu dotyczącym monoterapii akarbozą wykazano, oprócz wyraźnego obniżenia glikemii poposiłkowej, także korzyści w obniżaniu stężenia aterogennych triglicerydów [15]. W metaanalizie 17 badań obejmujących zastosowanie akarbozy po nieskuteczności leczenia dietetycznego w grupie ponad 1700 chorych z cukrzycą typu 2 wykazano, że przy obniżeniu HbA_{1c} o 0,74% uzyskano spadek glikemii na czczo o 21,6 mg/dl, przy obniżeniu glikemii poposiłkowej aż o blisko 49 mg/dl [17]. Trzeba też dodać, że wspomniany efekt obniżenia glikemii, zwłaszcza poposiłkowej, osiąga się podczas stosowania akarbozy jedynie przy bardzo

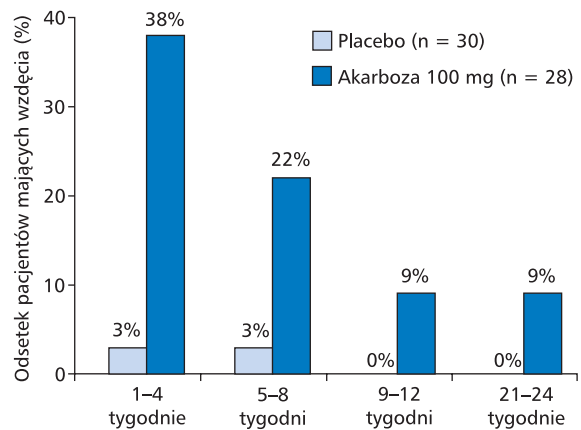
niewielkim, w porównaniu z przestarzałymi pochodnymi sulfonylomocznika, wzroście stężenia insuliny [17, 18]. Skuteczność akarbozy w hamowaniu glikemii poposiłkowej znalazła odzwierciedlenie w wykazie leków i sposobów obniżania tej formy hiperglikemii sformułowanym w zaleceniach Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) dotyczących właśnie zagadnienia postępowania w diagnostyce i zwalczaniu glikemii poposiłkowej oraz jej znaczenia [19]. Podsumowując dane na temat skuteczności i celowości stosowania akarbozy w obniżaniu glikemii poposiłkowej, należy podkreślić dużą efektywność tego preparatu w zwalczaniu tego aterogennego, grożącego przewlekłymi powikłaniami zjawiska w patogenezie i klinice cukrzycy.

Zastosowanie akarbozy w prewencji cukrzycy

Postępowanie zapobiegające cukrzycy jest obecnie jednym z podstawowych działań mających na celu zmniejszenie epidemii tego schorzenia. Wykazano, że zmiana stylu życia może być skuteczna w prewencji cukrzycy, jednak wdrożenie tego postępowania, podobnie jak w leczeniu jawnej cukrzycy, natrafia na duże trudności w codziennym postępowaniu lekarskim. Z tego powodu poszukiwanie możliwości skutecznej i bezpiecznej interwencji farmakologicznej w celu zapobiegania cukrzycy typu 2 jest w pełni uzasadnione. W dużym badaniu STOP-NIDDM (*Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) wykazano znaczenie akarbozy w zapobieganiu przejściu stanu przedcukrzycowego do jawnej cukrzycy [20]. Badanie polegało na stosowaniu akarbozy u 1429 osób z nieprawidłową tolerancją glukozy przez średnio około 5 lat. Wykazano, że ryzyko wystąpienia cukrzycy zmniejszyło się u osób stosujących akarbozę o 25% (ryc. 2). Stwierdzono także, że wskutek podawania tego leku wzrosła liczba osób, u których nastąpiła normalizacja tolerancji glukozy [20]. Na rycinie 3 pokazano wyniki badania STOP-NIDDM dotyczące zmniejszenia ryzyka wystąpienia cukrzycy u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy. Skuteczności stosowania akarbozy w prewencji cukrzycy towarzyszyła także skuteczność w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie. Wykazano zmniejszenie ryzyka pojawienia się nadciśnienia tętniczego o 34%, a efekt ten dotyczył zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. Ogólne względne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych zmniejszyło się o 49%, natomiast ryzyko zawału serca o 91%, ko-



Rycina 2. Efekt prewencyjny akarbozy w badaniu STOP-NIDDM (zmodyfikowano na podstawie [20])



Rycina 3. Ustępowanie działań niepożądanych akarbozy w miarę trwania leczenia (zmodyfikowano na podstawie [1])

nieczności rewaskularyzacji o 39%, dławicy piersiowej o 55%, udaru mózgu o 44%, a zgonu sercowo-naczyniowego o 45% [21]. W badaniu STOP-NIDDM wykazano także korzystny wpływ akarbozy u osób z nietolerancją glukozy na spowolnienie progresji miażdżycy wyrażone wielkością wskaźnika intima-media [22]. W metaanalizie 7 badań odnotowano również skuteczność akarbozy w zmniejszeniu ryzyka zawału serca [23].

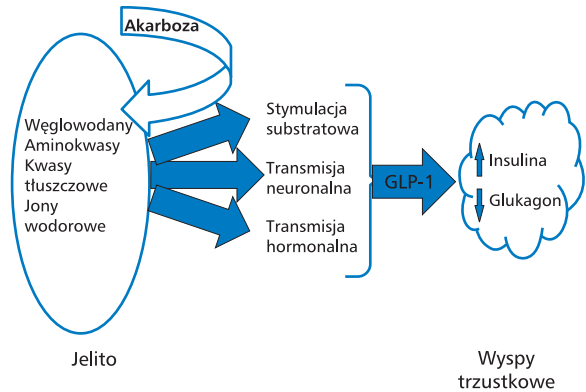
Wyniki tych badań stanowią podstawę do wprowadzenia w wielu krajach, także w niektórych krajach Unii Europejskiej, rejestracji akarbozy do celów prewencyjnych. Grupa konsultacyjna ds. prewencji cukrzycy IDF zaleca stosowanie akarbozy w prewencji cukrzycy w przypadku osób z dużym ryzykiem wystąpienia jawnej cukrzycy skojarzonej ze znacznym ryzykiem sercowo-naczyniowym [24].

Efekt inkretynowy akarbozy

Stosowanie akarbozy u części pacjentów jest ograniczone występowaniem niekorzystnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Warto zwrócić uwagę na fakt, że efekty te nie stanowią ryzyka dla zdrowia chorego, ale mogą stanowić pewien dyskomfort w leczeniu. Duża część tych działań ubocznych wynika jednak z błędów popełnianych w toku leczenia. Podstawową zasadą we wprowadzaniu stosowania akarbozy jest bardzo stopniowe zwiększanie dawki leku. Drugim problemem, na który należy zwrócić uwagę, jest fakt stopniowego wygaszania się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Na rycinie 3 przedstawiono przebieg zmniejszania się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w toku leczenia akarbozą. Oczywiście część dolegliwości pozostaje, jednak w stopniu znacznie mniejszym niż na początku leczenia. Warto zwrócić uwagę, że znaczna część dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego po stosowaniu akarbozy, jak wzdęcia, biegunki czy nudności, jest bardzo podobna do obserwowanych podczas stosowania preparatów inkretynowych. Wynika to z faktu dużego udziału mechanizmu „inkretynopodobnego” w działaniu akarbozy [25]. Niewchłonięte w górnym odcinku przewodu pokarmowego ilości cukrów powodują pobudzenie w jelicie czczym komórek L do wydzielania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i działanie jego podwyższonego stężenia na docelowe komórki z receptorami tego peptydu [26]. Wykazano, że po długotrwałym stosowaniu akarbozy dochodziło do podwyższenia stężenia GLP-1 w surowicy [27, 28]. Stąd też efektów ubocznych akarbozy, ale też wpływu obniżającego glikemię należy upatrywać nie tylko w miejscowym działaniu leku na śluzówkę jelita, ale też w oddziaływaniu na mechanizmy neurohormonalne związane z osią inkretynową [25, 29]. Na rycinie 4 przedstawiono mechanizm wpływu akarbozy na oś inkretynową. Ten „inkretynopodobny” mechanizm działania akarbozy nie tylko tłumaczy szereg działań niepożądanych tego leku, ale skłania również do wzięcia pod uwagę wykorzystania w terapii tego działania, tak zbliżonego do działania szeroko obecnie dyskutowanej grupy leków inkretynowych.

Pacjenci odnoszący szczególne korzyści ze stosowania akarbozy

W świetle powyższych danych dotyczących wpływu akarbozy na glikemię poposiłkową, zastosowań prewencyjnych i znajomości mechanizmów działań niepożądanych oraz sposobów ich unikania można wskazać grupy pacjentów odnoszących



Rycina 4. Mechanizm wpływu akarbozy na oś inkretynową (zmodyfikowano na podstawie [25])

szczególne korzyści ze stosowania akarbozy. Niewątpliwie będą to osoby chore na cukrzycę, u których stopień zaawansowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie jest zbyt duży, a więc pacjenci w początkowych etapach cukrzycy typu 2. W tym okresie dominuje właśnie nieprawidłowość w zakresie wzrostu glikemii poposiłkowej, która jest głównym celem działania akarbozy. Ponieważ według obecnych schematów leczenie cukrzycy typu 2 (patrz niżej) rozpoczyna się od zmiany stylu życia i stosowania metforminy, w przypadku jej nietolerancji ważnym i wygodnym rozwiązaniem może być zalecanie przyjmowania akarbozy. W tej sytuacji jest czas na stopniowe wprowadzanie leku, co zabezpiecza przed skutkami ubocznymi, a i dawka leku nie musi być maksymalna. Pozytywne wyniki doświadczeń i zalecenia IDF dotyczące stosowania akarbozy w prewencji cukrzycy [20, 21, 24] pozwalają na postulowanie stosowania preparatu w stanach przedcukrzycowych, w których także najistotniejszym zaburzeniem jest najpierw podwyższenie glikemii poposiłkowej. Należy oczekiwać, że rejestracja do tego celu w Polsce jest tylko kwestią czasu. Do pacjentów z cukrzycą typu 2 mogących odnieść korzyści ze stosowania akarbozy należą też osoby, u których udało się poprawić wyrównanie cukrzycy, podając inne leki, co manifestuje się obniżeniem HbA_{1c} , jednak nadal występują u nich aterogenne zwyczaje glikemii poposiłkowej. W ten sposób stosowanie akarbozy ułatwia normalizację zbyt wysokich dobowych wahań glikemii. Ważnym rozwiązaniem w przypadku akarbozy jest leczenie skojarzone — może być ona stosowana w kombinacji z wszystkimi lekami dostępnymi, w tym także z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika [17, 18, 30]. Celowe jest też zastosowanie akarbozy w celu zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę w cukrzycy typu 2 leczonej już

insuliną, zwłaszcza u osób otyłych z dużą podażą insuliny [31]. Podsumowując, należy stwierdzić, że umiejętne stosowanie akarbozy, z uwzględnieniem zasad unikania działań niepożądanych, pozwala na jej podawanie w szerokiej grupie pacjentów w sytuacjach relatywnie niewysokich hiperglikemii, których unikanie, zwłaszcza w zakresie wzrostów poposiłkowych, chroni chorego przed ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Takie też przesłania należy odczytać z publikowanych zaleceń dotyczących leczenia cukrzycy typu 2.

Akarboza w aktualnych wytycznych

W aktualnych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego akarbozę wymienia się w leczeniu cukrzycy typu 2 na etapie drugim tego postępowania, kiedy do metforminy są dodawane dwa inne leki o różnych mechanizmach działania, a więc pochodna sulfonilomocznika lub lek inkretynowy bądź akarboza [32]. W świetle coraz mniejszego znaczenia pochodnych sulfonilomocznika model z zastosowaniem akarbozy wydaje się bardzo wartościowy. W najnowszych zaleceniach wspólnych ADA (*American Diabetes Association*) i EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) akarboza wymieniona w grupie inhibitorów alfa-glukozydazy opisana jest jako lek niepowodujący hipoglikemii i skutecznie obniżający glikemię poposiłkową. Podkreśla się również zadowalający umiarkowany wpływ na obniżenie HbA_{1c} i umiarkowaną cenę leku [33]. Również i w tych zaleceniach można lokować akarbozę w drugim etapie leczenia, chociaż jest też wymieniana w grupie preparatów, które można stosować w wypadku niemożności zalecenia metforminy [33]. Warto powtórzyć tutaj opinię, że ze względu na minimalne ryzyko ogólnoustrojowych skutków ubocznych akarbozę można bezpiecznie dodawać do każdego typu terapii [18]. W dużym badaniu wykazano skuteczność tego leku dodanego przy nieskuteczności uprzednio stosowanych dwóch innych preparatów doustnych, tj. pochodnej sulfonilomocznika i metforminy [30]. W tym kontekście należy także przytoczyć badania dotyczące stosowania akarbozy przy leczeniu insuliną cukrzycy typu 2. Ta kombinacja jest uzasadniona faktem udowodnionym w badaniu z klamrą metaboliczną, w którym wykazano zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę przy stosowaniu akarbozy [1]. Akarboza, podawana z insuliną, dzięki obniżaniu glikemii poposiłkowej, zmniejszała zapotrzebowanie na insulinę, co poprawiało komfort leczenia i umożliwiało unikanie powikłań wynikających z dużych dawek insuliny, jakie często otrzymują otyli chorzy na cukrzycę typu 2 [31].

Warto też dodać, że wykazano skuteczność akarbozy w zmniejszaniu dawki insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1, co także wynikało z obniżenia wartości glikemii poposiłkowej [34].

Jak wynika z przedstawionych danych, skuteczność akarbozy w leczeniu niewyrównanej cukrzycy wykracza znacznie poza miejsce dość wąsko określone w zaleceniach PTD. Można stwierdzić, co już podkreślono, że może być ona bezpiecznie stosowana w prewencji cukrzycy (konieczna rejestracja), w monoterapii, gdy nie można podawać metforminy, w leczeniu doustnym skojarzonym z wszystkimi stosowanymi lekami, wreszcie przy insulinoterapii w celu zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, zwłaszcza u otyłych chorych na cukrzycę typu 2.

Podsumowanie

Akarboza jest ważnym lekiem w schematach leczenia. Jej wartość opiera się nie tylko na umiarkowanej skuteczności w obniżaniu glikemii, ale przede wszystkim na utrwalonych i sprawdzonych wynikach w zapobieganiu cukrzycy. Należy też podkreślić brak ryzyka sercowo-naczyniowego, a wręcz przeciwnie — możliwości zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym w stanie przedcukrzycowym i, dzięki bardzo efektywnemu działaniu na hiperglikemię poposiłkową, także możliwości opóźnienia powikłań miażdżycowych w jawnej cukrzycy typu 2. Warto też dodać, że dolegliwości występujące po przyjmowaniu akarbozy nie są sytuacjami zagrażającymi życiu, mają charakter przejściowy i często wynikają z nieumiejętnego jej stosowania. Należy stwierdzić, że możliwości akarbozy, w tym jej efekt inkretynopodobny, a także wskazania prewencyjne nie są niewątpliwie w pełni wykorzystane w terapii cukrzycy typu 2. Należy zwrócić większą uwagę na zastosowanie tego preparatu, zwłaszcza obecnie, kiedy postępowanie terapeutyczne jest coraz bardziej indywidualizowane i zgodnie z najnowszymi wytycznymi ADA i EASD nastawione i ukierunkowane na pacjenta (*patient-centered approach* [31]). Wydaje się, że akarboza, przy uwzględnieniu wskazań i przeciwwskazań, a także dobrze znanego mechanizmu działania, powinna być w większym stopniu wykorzystana przy planowaniu indywidualnej terapii chorego na cukrzycę typu 2. Jak podkreślono, w praktyce klinicznej akarbozę można stosować we wszystkich etapach leczenia cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Sieradzki J. Leki blokujące alfa-glukozydazę. W: Grzeszczak W. (red.) Farmakoterapia w cukrzycy. Via Medica, Gdańsk 2010; 92–104.

2. Sieradzki J. Glikemia poposiłkowa — niezależny cel leczenia cukrzycy. *Diabetologia Prakt.* 2009; 10: 1–6.
3. Levitan E.B., Song Y., Forf E.S., Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch. Int. Med.* 2004; 164: 2147–2155.
4. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglucemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
5. Sieradzki J. Patofizjologiczne i kliniczne znaczenie glikemii poposiłkowej. *Diabetologia Prakt.* 2007; 8: 212–218.
6. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
7. Williams S.B., Goldfine A.B., Timimi F.K. i wsp. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701.
8. Kawano H, Motoyama T., Hirashima O. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 146–154.
9. Beisswenger P.J., Howell S.K., O'Dell R.M. i wsp. alfa-Dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 726–732.
10. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L. i wsp. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53: 701–710.
11. Temelkova-Kurktschiev T.S., Koehler C., Henkel E. i wsp. Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830–1834.
12. Cavalot F., Petrelli A., Traversa M. i wsp. Postprandial blood glucose is stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2006; 91: 813–819.
13. Hanefeld M., Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet. Med.* 1997; 3: S6–S11.
14. Sieradzki J. Miejsce akarbozy w schematach leczenia cukrzycy typu 2 — komentarz. *Diabetologia Prakt.* 2009; 10: 81–83.
15. Sieradzki J., Soszyński P. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akarbozy w leczeniu cukrzycy. Badanie obserwacyjne w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. *Przegl. Lek.* 1999; 56: 335–341.
16. Rosenstock J., Brown A., Fischer J. i wsp. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050–2055.
17. Van de Laar F., Lucassen P.L., Akkermans R.P. i wsp. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 166–175.
18. Rabasa-Lhoret R., Chiasson J.L. Alpha-glucosidase inhibitors: W: DeFronzo R.A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (red.) *International textbook of diabetes mellitus*. Wyd. 3. Wiley and Sons, Chichester 2004; 901–914.
19. International Diabetes Federation: Guideline for management of postmeal glucose. IDF Brussels 2011.
20. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
21. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
22. Hanefeld M., Chiasson J.L., Koehler C. i wsp. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35: 1073–1078.
23. Hanefeld M., Cagatay M., Petrowitsch T. i wsp. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 10–16.
24. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet. Med.* 2007; 24: 451–463.
25. Sieradzki J. Efekt inkretynowy akarbozy. *Diabetologia Prakt.* 2010; 11: 80–83.
26. Goke B., Herrmann C., Goke R. i wsp. Intestinal effects of alfa-glucosidase inhibitors: absorption of nutrients and enterohormonal changes. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24 (supl. 3): 25–30.
27. Fukase N., Takahashi H., Igarashi M. i wsp. Differences in glucagon-like peptide 1 and GIP responses following sucrose ingestion. *Diab. Res. Clin. Pract.* 1992; 15: 187–195.
28. Seifarth C., Bergmann J., Holst J.J. i wsp. Prolonged and enhanced secretion of glucagon-like peptide (7–36 amide) after oral inhibition of glucose absorption (acarbose) in type 2 diabetic patients. *Diabetic Med.* 1998; 15: 485–491.
29. Enc F., Imeryuz N., Akin L. i wsp. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol.* 2001; 281: G752–G763.
30. Derosa G., Salvadeo S.A., D'Angelo A. i wsp. Metabolic effect of repaglinide and acarbose, when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 607–615.
31. Delgado H., Lehmann T., Bobbioni-Harsch E. i wsp. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metabol.* 2002; 28: 195–200.
32. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetologia Klin.* 2012; 1 (supl. A): A14–A15.
33. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
34. Juntti-Berggren L., Pigon J., Karpe F. i wsp. Influence of acarbose on postprandial insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr. Metabol.* 2000; 13: 7–12.