

Use of Acarbose to Control Postprandial Hyperglycemia in Reducing Macrovascular Complication

Asman Manaf

Subbagian Metabolik Endokrin, Bagian Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas./ RSUP Dr. M Jamil Padang

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a **progressive disease** characterized by **declining pancreatic β cell function** leading to decreased plasma insulin levels, and **insulin resistance**. A maladaptive response to insulin resistance may lead to a vicious cycle with more impaired insulin secretion and progression from normal glucose tolerance (NGT) to IGT (prediabetic state), and T2DM and induces transient endothelial dysfunction. This process is triggered and accelerated by environmental factors such as excess exposure to **hyperglycemia** (glucotoxicity).

Acute postprandial hyperglycemia (APH), a rapid increasing of blood glucose level early after meal or food consumption, is considered as a determinant factor of postprandial hyperglycaemia (PPH). It is caused by the abnormality of **first (acute) phase of insulin secretion**, the early manifestation of β cell dysfunction. This important phenomenon, found in either IGT or DM2, could be the trigger of the progression of disease. Many evidences show that exposure to this metabolic dysregulation substantially increases the risk of developing **macrovascular** and **microvascular** complications. Such efforts should be considered in avoiding of increased APH or PPH in order to delay the progression of disease and vascular complications.

Lifestyle (diet and exercise) and genetic factors (insulin resistance and impaired insulin secretion) are believed as contributors or responsible to APH. Then, many studies about treatment on prediabetic person with lifestyle modification, insulin sensitizers (ie. metformin and glitazone), insulin secretagogue (glinides), or acarbose had been presented. As conclusion, all of

above interventions will decrease the incidence of either conversion to T2DM or cardiovascular events. However lifestyle modification will be the most effective strategy.

A rapid flux of glucose from the gut will be crucial in developing APH, and **alpha glucosidase inhibitors** (ie. acarbose) have demonstrated its efficacy to prevent it. Administration of acarbose, targeted at APH or PPH, will provide the beneficial effects to improve glucose control, reduce incidence of conversion of IGT to T2DM, and decrease cardiovascular events. So, acarbose is useful in **primary and secondary prevention** of T2DM .

Keywords : *postprandial hyperglycaemia, glucose toxicity, diabetes progression and cardiovascular events, acarbose.*

Pendahuluan.

Terdapat 5 hal terkait dengan etiologi DMT2 yang telah disepakati oleh para ahli yakni: 1. Ada dua penyebab, faktor genetik dan faktor lingkungan (*environment*), 2. Faktor genetik bersifat poligenik yang secara bersama sama menyebabkan diabetes, 3. Menurunnya sensitifitas jaringan terhadap insulin, dan gangguan sekresi insulin pada sel beta pankreas merupakan kelainan genetik utama, 4. Sebagian besar penderita adalah obese, 5. Obese, terutama tipe sentral, secara genetik bersifat *insulin resistant* (1, 2)

Faktor lingkungan seperti kebiasaan buruk dalam hal makan, minimnya aktivitas jasmani, dan kegemukan, akan memicu serta mempercepat proses perjalanan penyakit termasuk konversi pradiabetes menjadi diabetes dan timbulnya komplikasi. Patogenesis terjadinya berbagai kerusakan jaringan, terutama disebabkan hiperglikemia akibat ketidak terkontrol diabetes yang lazim disebut *glucotoxicity* atau dampak gabungan *glucolipotoxicity* (3, 4)

Kerusakan pada jaringan tubuh bermula dari adanya gangguan pada vaskular (makro / mikro), dan komplikasi ini meningkat sejalan dengan tidak terkendalinya glukosa darah pada DMT2 (5). Oleh karena itu hiperglikemia pada seorang penderita diabetes perlu mendapat penanganan optimal karena merupakan awal dari munculnya berbagai komplikasi serta progresivitas penyakit itu sendiri.

Hiperglikemia postprandial menempati tempat tersendiri sebagai faktor risiko *independent* bagi kelainan kardiovaskuler pada DMT2. Banyak penelitian menunjukkan bahwa kelainan vaskuler baik mikro maupun makro, lebih ditentukan oleh kadar glukosa postprandial dari pada kadar glukosa puasa. Cukup banyak bukti menunjukkan tentang besarnya peran stress oksidatif terhadap gangguan kardiovaskuler akibat hiperglikemia postprandial yang tidak

terkendalii, bahkan juga terjadi pada mereka yang dengan kontrol metabolik yang masih relatif baik sekalipun (6)

Hiperglikemia dan disfungsi sel beta pankreas

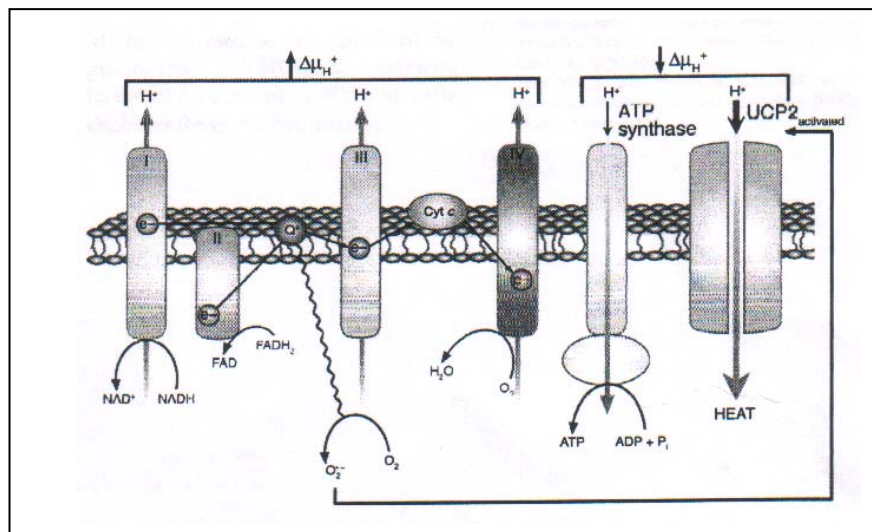
Disfungsi sel beta tahap awal adalah berupa abnormalitas fase 1 sekresi insulin (*acute insulin secretion response = AIR*). Ini merupakan penyebab meningkatnya kadar glukosa darah secara berlebihan dengan segera, sekitar ± 30 menit sesudah makan (1), dikenal sebagai hiperglikemia akut postprandial (HAP). Dapat dipahami pula bahwa HAP dalam hal ini tidak hanya disebabkan oleh disfungsi sel beta sendiri, tapi disertai defek genetik lainnya yakni faktor *insulin resistance*. Disamping itu, HAP sangat ditentukan pula oleh makanan yang dikonsumsi dan kemudian diabsorpsi usus sesuai jumlah maupun jenisnya. Abnormalitas fase 1 sekresi insulin akan berlanjut dengan abnormalitas fase 2, sejalan dengan berlanjutnya penyakit.

Pada umumnya, apabila hiperglikemia sebagai manifestasi gangguan metabolisme karbohidrat tidak tertanggulangi, akan diikuti pula oleh gangguan metabolisme lipid, suatu sumber kalori lainnya dalam tubuh. Sehingga tidak jarang hiperglikemia diikuti oleh hiperlipidemia, khususnya peningkatan asam lemak bebas (*free fatty acid*) dalam darah. Keadaan *glucolipototoxicity* ini, merupakan kelainan biokimiawi ganda yang merusak jaringan tubuh, termasuk menurunnya kinerja sel beta dalam fungsi sekresi insulin. Dampak ini dijelaskan oleh terjadinya peningkatan kadar glukosa ataupun asam lemak bebas secara berlebihan (*excess fuel substrate*) dalam sel beta, suasana yang justru akan menjadi penghambat proses sekresi insulin (3, 7)

Pada keadaan normal, glukosa memang diperlukan sebagai stimulator terhadap reseptor sel beta dalam memproduksi insulin. Glukosa ekstraseluler dengan bantuan *glucose transporter* (GLUT 2) akan memasuki sel beta untuk kemudian akan dimetabolisme, menjalani proses fosforilasi dan glikolisis. Proses

ini menghasilkan ATP atau energi yang berguna dalam sekresi insulin dari sel beta. Ini dimulai dari usaha penutupan *K channel*, berlanjut dengan depolarisasi membran sel, pembukaan *Ca channel* untuk memungkinkan masuknya Ca^{++} yang berguna bagi pelepasan insulin keluar melewati membran.

Tapi, keadaan hiperglikemia akan memicu terjadinya peningkatan kadar glukosa intrasel. Suasana kelebihan substrat yang kaya energi intrasel ini, pada gilirannya akan memberi dampak buruk berupa peningkatan produksi superoksida dalam mitokondria serta berpotensi mengaktivasi *UCP-2* (*uncoupling protein-2*) secara berlebihan. Situasi tersebut memediasi terjadinya pemborosan kalori melalui banyaknya bentuk panas yang terbuang. Akibatnya, proses pembentukan ATP jadi terganggu, *ATP/ADP ratio* menurun, sehingga proses *glucose stimulated insulin secretion* menurun (8, 9, 10). Proses pembentukan ATP melalui rantai perpindahan elektron di mitokondria terlihat pada gambar 2 (7).



Gambar 1. Peningkatan superoksida mitokondria, aktivasi UCP-2 dan penurunan rasio ATP/ADP pada keadaan hiperglikemia

Selanjutnya, tentang bagaimana ramalan perjalanan penyakit seorang penderita diabetes masih belum begitu dimengerti sepenuhnya. Yang jelas, pada kenyataannya semakin buruk pengendalian diabetes, semakin cepat dan luas kerusakan yang timbul, namun perjalanan penyakit antara satu dengan lainnya beragam. Ini tampaknya justru merupakan cerminan dari bervariasinya faktor etiologi yang bersifat poligenik tersebut, dan tidak samanya pula faktor lingkungan yang melatarbelakangi. Kombinasi kedua faktor etiologi tersebut, genetik dan lingkungan, merupakan elemen yang penting dalam patogenesis dan perjalanan penyakit.

Etiologi yang bersifat genetik, sulit dimodifikasi (*unmodifiable*), sedangkan faktor lingkungan (*acquired*) adalah sesuatu yang mungkin dikendalikan. Intervensi terhadap *lifestyle*, pola makan, dan kelebihan berat badan misalnya, terbukti dapat memberi dampak positif terhadap perjalanan penyakit. Diantara semua faktor yang dapat dimodifikasi, faktor pola makan ternyata merupakan masalah yang paling sulit dikendalikan oleh penderita diabetes.

Akibat buruk dari pola makan yang tidak benar adalah perubahan pada homeostasis tubuh yang pada dasarnya diawali oleh hiperglikemia terutama HAP. Secara tidak langsung, akibat gangguan metabolisme karbohidrat pada gilirannya akan berpengaruh pada metabolisme lainnya termasuk lipid. Gangguan pada metabolisme lipid akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke dalam darah. Peningkatan asam lemak bebas (*free fatty acid = FFA*) dalam darah kemudian dalam sel beta, berdampak sama dengan glukosa, yakni memperburuk fungsi sel beta dalam sekresi insulin (*lipotoxicity*) (11, 12).

Hiperglikemia dan peningkatan resistensi insulin.

Sampai saat ini, masih banyak yang belum begitu jelas mengenai mekanisme sesungguhnya dari *insulin resistance*. Bagian yang paling rumit dan jutu masih

belum terungkap secara jelas itu adalah pada fase 2 (*post signaling*) dari proses utilisasi glukosa dalam sel (13)

Insulin resistance secara patogenesis selalu mengalami peningkatan oleh karena adanya interaksi faktor genetik dengan faktor lingkungan (*enviromental factors*).Salah satu faktor lingkungan yang berpengaruh adalah obesitas, postur tubuh yang seringkali ditemui pada DM2. Obesitas adalah kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan yang saling terkait dan mempengaruhi satu sama lain. Bakat gemuk hampir selalu dikaitkan dengan kebiasaan makan berlebihan dan kekurangan aktifitas fisik. Interaksi kedua faktor tersebut secara klinis akan memberikan gejala hiperglikemia yang terjadi secara langsung atau tidak langsung (14). Hiperglikemia yang kronis (*glucotoxicity*), pada gilirannya akan memberi dampak desensitisasi jaringan terhadap insulin (*insulin desensitizer*). Obesitas sendiri diperkirakan menyebabkan peningkatan resistensi insulin melalui jalur gangguan pada aktifitas insulin reseptor kinase (Matthaei, 2000). Terdapat bukti bahwa semakin tinggi indeks massa tubuh maka semakin tinggi tingkat resistensi insulin.

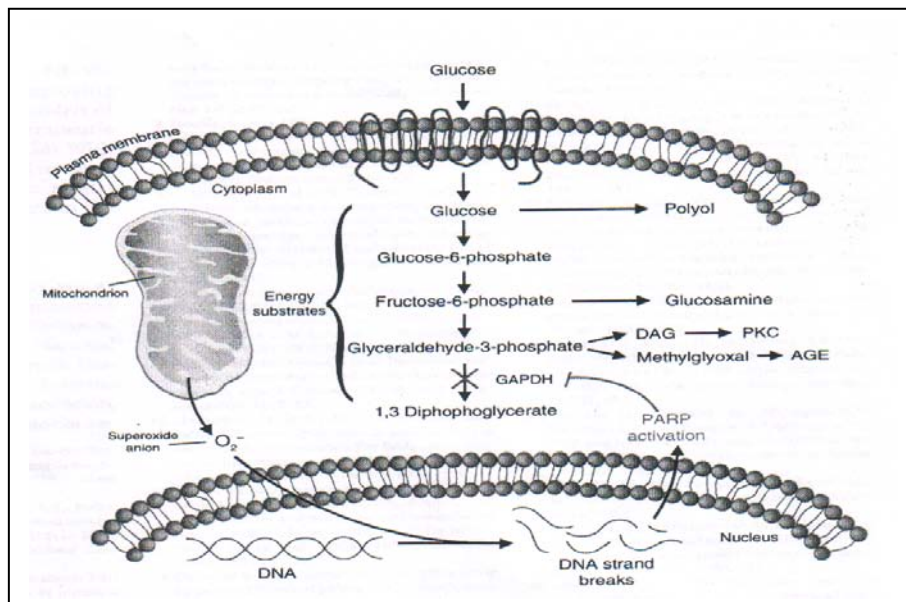
Disamping peningkatan kadar glukosa plasma, asam lemak bebas yang ditemukan dalam serum dengan kadar tinggi juga berkaitan dengan *insulin resistance* (15). Hiperlikemia kronis (*glucose toxicity*) akan berakibat penurunan ambilan glukosa di otot oleh karena terjadinya gangguan pada translokasi *GLUT 4*, aktivasi *protein kinase C* yang pada gilirannya meningkatkan fosforilasi dari serine dan menurunkan aktifitas reseptor insulin dan juga *IRS-1*. Hiperglikemia juga memberi peluang bagi peningkatan *glucosamine pathway* sehingga meningkatkan resistensi insulin.

Terdapat satu komponen metabolik lainnya yang juga memberi dampak negatif terhadap sensitifitas jaringan terhadap insulin yakni keadaan hiperinsulinemia itu sendiri (16) Hiperinsulinemia merupakan bagian dari

sindroma resistensi insulin, dan sering ditemukan pada tahap pradiabetes atau diabetes tahap awal. Hiperinsulinemia sesungguhnya adalah bagian dari gangguan dinamika sekresi insulin, diawali oleh tidak adekuatnya AIR, diikuti oleh HAP, kemudian muncul mekanisme kompensasi pada fase 2 sekresi insulin sebagai antisipasi.

Hiperglikemia pemicu kerusakan jaringan tubuh

Proses glikolisis didalam sel berlangsung secara normal kalau enzim glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase (GAPDH) mencukupi. Gangguan proses glikolisis akibat tidak aktifnya atau tidak cukupnya enzim GAPDH terjadi pada keadaan *glucotoxicity*. Kadar glukosa yang tinggi dalam sel, produksi superoksida mitokhondria yang berlebihan yang merusak DNA, dan teraktivasinya PARP, merupakan urutan proses yang menghambat enzim GAPDH (7).



Gambar 2. Peningkatan superoksida pada mitokhondria berperan sebagai *unifying mechanism* pada kerusakan sel akibat hiperglikemia pada diabetes

Sel endotel kapiler retina, sel mesangial glomerulus neuron dan sel Schwann saraf perifer misalnya, rawan kerusakan. Sel sel tersebut tidak mereduksi transportasi glukosa yang berlebihan dari darah ke dalam sel, seperti yang dilakukan jaringan lainnya yang tidak rentan.

Unifying mechanism menjelaskan teraktivasinya empat jalur kerusakan akibat terhalangnya proses glikolisis yang normal akibat hiperglikemia yang diikuti oleh *excess fuel substrate* intra sel (17)

Keadaan patologis diatas diperkirakan dapat berlangsung secara cepat atau lambat tergantung pada faktor pemicu (*trigger*) kerusakan, dalam hal ini seberapa tinggi derajat hiperglikemia dan seberapa lama keadaan tersebut dibiarkan berlangsung. Dalam keseharian penderita DM, hiperglikemia akut postprandial (HAP) merupakan faktor risiko yang dapat terjadi dengan frekuensi yang berulang kali, dan sangat potensial memicu kerusakan jaringan.

Penanganan postprandial hiperglikemia.

Idealnya, pemilihan jenis obat pada DM haruslah bertujuan mengatasi secara optimal permasalahan dasar yakni hiperglikemia, dan diusahakan sedini mungkin. Ini merupakan upaya untuk menghindarkan seseorang dari bahaya kerusakan jaringan termasuk kelainan kardiovaskuler akibat hiperglikemia (*glucotoxicity*), sekaligus menghambat progresivitas penyakit (18). Penting untuk dipahami bahwa postprandial hiperglikemia (PPH) memberikan kontribusi utama terhadap terjadinya hiperglikemia pada umumnya. Kontribusi PPH bila dibandingkan dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa, lebih menonjol lagi pada stadium awal DMT2 atau pada saat HbA1c masih belum terlalu tinggi (19)

Dengan demikian, penanganan PPH secara optimal, memiliki arti penting dalam penundaan terjadinya komplikasi kardiovaskuler. Terdapat hubungan yang cukup kuat antara PPH dengan risiko dan progresi penyakit kardiovaskuler. Dibuktikan pula bahwa jika dibandingkan dengan kadar glukosa darah puasa, PPH ternyata mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan angka kematian oleh penyebab kardiovaskuler pada diabetes. Disimpulkan bahwa PPH merupakan faktor yang penting sebagai pemicu terjadinya penyakit kardiovaskuler sekaligus juga memacu progresivitas penyakit tersebut (20, 21).

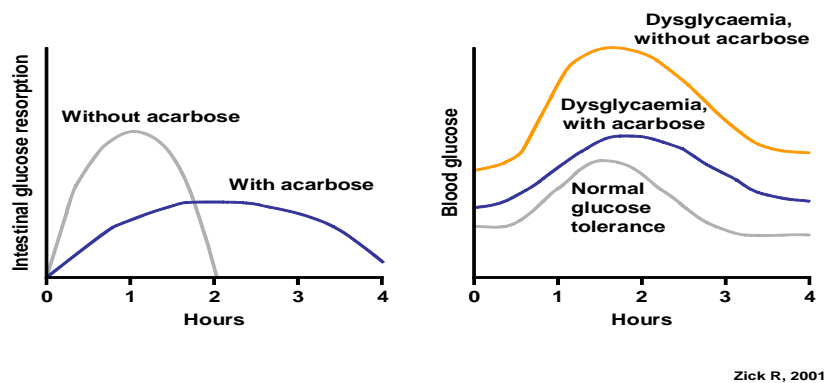
Permasalahan utama kenapa hiperglikemia sulit dihindari oleh seorang penderita diabetes secara berkesinambungan (*sustainable*) adalah kepatuhan penderita dalam pengendalian makan. Sedangkan dari penelitian, sampai saat ini strategi yang paling efektif dalam mengatasi hiperglikemia pada DM2 justru melalui modifikasi gaya hidup terutama *diet* dan *exercise*. Apabila upaya ini berhasil diterapkan, terutama pada tahap awal perjalanan penyakit diabetes, pengobatan secara medikamentosa tidak diperlukan. Namun, meskipun *lifestyle modification* dianggap efektif dan murah, sebagian besar penderita gagal mematuinya, apalagi untuk jangka waktu tahunan. Dalam hal ini diperlukan terapi tambahan secara medikamentosa, dapat dalam bentuk obat anti hiperglikemi oral maupun suntikan insulin. Berbagai jenis dan strategi pengobatan dapat diterapkan dalam mengatasi hiperglikemia pada diabetes. Mengingat besarnya dampak negatif dari hiperglikemia pada diabetes, strategi utama yang direkomendasikan adalah sesegera mungkin melakukan regulasi glukosa darah, bila perlu dengan segera menggunakan terapi kombinasi (22), dengan tetap mengusahakan efek samping pengobatan seminimal mungkin, terutama hipoglikemia.

Peran *Alpha Glucosidase Inhibitor (Acarbose)*

Acarbose, suatu jenis obat diabetes dengan sasaran pencegahan hiperglikemia postprandial. Senyawa ini adalah suatu *pseudo oligosaccharide* yang bekerja

secara kompetitif dengan karbohidrat di saluran cerna untuk berikatan dengan enzim *alpha glucosidase*, sehingga memperkecil peluang penyerapan karbohidrat. Dengan demikian hiperglikemia akut postprandial dapat dihindarkan pada penderita diabetes maupun prediabetes.

Dalam menurunkan kadar glukosa darah, tingkat penurunan A1c yang relatif tidak begitu tinggi (0.5 – 0.8 %), tapi punya keuntungan tidak menaikkan berat badan dan juga tidak memberikan efek samping hipoglikemia (23). Khasiat khusus dalam mencegah hiperglikemi postprandial dari *acarbose* telah terbukti tidak hanya bermanfaat dalam pengendalian diabetes, tapi juga menekan terjadinya komplikasi kardiovaskuler (24). Gb



Gb.3 Khasiat acarbose dalam menurunkan hiperglikemia postprandial

Hasil penelitian menunjukkan khasiat lain dari *acarbose* yakni dalam bidang kardiovaskuler. Mekanisme kardioprotektif dari *acarbose* ini disebabkan oleh efeknya mencegah terjadinya disfungsi endotel, menurunkan kadar C-reactive protein (CRP) serum, menurunkan aktivitas pro inflamasi seperti NFκβ, dan menurunkan tingkat oksidasi LDL dalam tubuh (25, 26, 27, 28).

Kesimpulan

1. Hiperglikemia merupakan kelainan utama pada DM2 yang bila tidak dapat dikendalikan akan mendatangkan berbagai dampak negatif terhadap jaringan tubuh melalui proses *glucotoxicity*
2. Postprandial hiperglikemia merupakan kontributor penting dari keadaan hiperglikemia yang perlu mendapat perhatian khusus untuk mencegah kerusakan jaringan dan progresivitas penyakit
3. *Alpha glucosidase inhibitor* (Acarbose) merupakan obat yang bekerja khusus mencegah postprandial hiperglikemia, dan berkhasiat kardioprotektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gerich JE. 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Reviews* 19: 491 – 503.
2. Vauhkonen I. 1998. Defects in insulin secretion and insulin action in non insulin dependent diabetes melitus are inherited. *J Clin Invest* 101: 86 – 96.
3. Haffner S.1997. Defining the problem of glucose toxicity in type 2 diabetes. *Glucose toxicity: Clinical implication for type 2 diabetes*: 4 – 6.
4. Brownlee M. 2000.2000.Negative consequences of glycation. *Metabolism Clinical and Experimental* 49: S9-S13.
5. UKPDS 33. 1998. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837 – 853.
6. Ceriello A.1998. The emerging role of postprandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Medicine* 15: 188 – 193, 1998.
7. Brownlee, M. 2003. A radical explanation for glucose-induced β cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1788-1790.
8. Krauss S, Zhang CY, Scorrano L et al. 2003 Superoxide mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1831-1842.
9. Echtay KS, Roussel D, St Pierre J et al.2002 Superoxides activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 415 : 96-99.
10. Zhang CY, Baffy G, Perret P et al 2001. Uncoupling protein 2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 105 (6) : 745-755.
11. Poitout V, Robertson RP. 2002. Minireview : Secondary β -cell failure in type 2 diabetes- A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 143:339-342.

12. Rabuazzo AM, Piro S, Anello M, Patane G, Purrello F. 2003. Glucotoxicity and lipotoxicity in the beta cell. *International Congress Series* 1253: 115-121.
13. Suryohudoyo P. 2000. Ilmu kedokteran molekuler. Ed I, Jakarta: Perpustakaan Nasional, hlm 48-58.
14. American Diabetes Association. 2000. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23: S32-S42.
15. American Diabetes Assosiation 2001. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*; 24: 558-561.
16. Matthaei S. 2000. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine reviews* 21: 585 – 618.
17. Brownlee M. The pathology of diabetic complication 2005; A unifying mechanism. *Diabetes* 54 : 1615-1625.
18. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. 2002. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus; the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359 : 2072-2077.
19. Monnier L et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-885
20. Nakagami T, et al. *Diabetologia* 2004;47:385–94.
21. DECODE Study Group. *Lancet* 1999;354:617–21
22. PERKENI. 2005 Konsensus penetalaksanaan dibetes melitus di Indonesia
23. Nathan DM, et al. *Diabetes Care* 2008;31:173–5.
24. Hanefeld M, et al. *Eur Heart J* 2004; 25 : 10-16
25. Wascher T, et al. *Eur J Clin Inves* 2005 ; 51:551–7.
26. Inoue I, et al. *Metabolism* 2006;55:946–52.
27. Rudofsky G, et al. *Horm Metab Res* 2004 ;36:630–8.
28. Lu JM, et al. *Chin J Endocrinol Metab* 2003;19:254–6.