

Diabetes mellitus: Acipimox

627

VLDL: very-low-density-lipoproteïne
LDL: low-density-lipoproteïne
HDL: high-density-lipoproteïne
OGTT: orale glucosetolerantie test
NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus
HbA1c: geglycosyleerd hemoglobine

Datum literatuursearch: 03-01-2022

CONCLUSIE

Bewaken.

Er zijn diverse placebogecontroleerde RCT's gevonden die de invloed van acipimox op diabetes mellitus onderzocht hebben. Vooral bij studies die de korte termijneffecten (enkele dagen) van acipimox bekeken zijn effecten op de glucosespiegel en/of insulineconcentraties te zien. Studies die een langere studieduur of follow-up hadden (enkele maanden), zien vaak geen significante veranderingen in glucosespiegel en/of HbA1c. Er was één lange termijn studie die een effect van acipimox zag op HbA1c [Davoren 1998]. Hoewel er tegenstrijdige resultaten zijn gevonden voor de korte en lange termijneffecten, en het mechanisme niet helemaal duidelijk is, is er voldoende bewijs voor een effect van acipimox op diabetes mellitus op de korte termijn, namelijk de eerste paar dagen na gebruik van acipimox.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mechanisme

Het mechanisme voor deze contra-indicatie is niet helemaal duidelijk.

Hogere concentraties vrije vetzuren in het plasma zijn kenmerkend voor diabetes type 2. Dit kan leiden tot verminderde excretie van glucose uit het hele lichaam en soms ook tot overmatige glucose vrijzetting uit de lever. (Worm, 2000; Davoren, 1998) Acipimox verlaagt de plasmaconcentraties van VLDL, LDL, triglyceriden en cholesterol. Daarnaast verhoogt het in lichte mate de concentratie van HDL. [SPC Acipimox] Acipimox remt ook de lipolyse, waardoor er op korte termijn minder vrijzetting plaatsvindt van vrije vetzuren. Dit zou mogelijk van invloed kunnen zijn op glucose concentraties. Op korte termijn zou dit kunnen zorgen voor lagere glucose concentraties en dus hypoglykemie, mogelijk vanwege een verminderde gluconeogenese. (1, Worm 2000) Of acipimox glucose concentraties verlaagt, is waarschijnlijk ook afhankelijk van de glycogeeninhoud in de lever. Als de hoeveelheid glycogeen in de lever laag is, bijvoorbeeld tijdens vasten, dan is de glycogenolyse niet in staat om de afgenomen gluconeogenese te compenseren. De glucose concentratie daalt hierdoor. (Santomauro, 1999)

Op lange termijn kan er rebound lipolyse plaatsvinden, waardoor de vrije vetzuurconcentratie toeneemt. Door deze verhoging in vrije vetzuren kan ook de glucosespiegel toenemen. (Worm, 2000; Davoren, 1998) De vraag is of de glucose concentratie dan weer teruggaat naar 'normaal' of dat dit leidt tot hyperglykemie. In de studies zijn geen significante veranderingen in glucose te zien op lange termijn, mogelijk gaan de glucoseconcentraties dus weer terug naar 'normaal'. Er is eveneens niet bekend of bij staken van acipimox er een tegenovergesteld effect te verwachten valt (hyperglykemie).

Selectiecriteria opgenomen artikelen

Er is zoveel mogelijk gezocht naar studies na 2004, aangezien dit een herziening van een rapport uit 2004 is. Echter waren er weinig relevante studies te vinden na 2004, daarom zijn ook studies voor 2004 opgenomen in dit rapport.

Door overvloed aan studies die voldeden aan PICO, zijn studies die niet voldeden aan PICO en geen bijdrage leverde aan de bewijslast, geëxcludeerd uit dit beoordelingsrapport.

Literatuur

[1] Appleton A, Vanbergen O. Metabolism and Nutrition. Vierde editie. Missouri; Mosby Ltd; 2012.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Gebruik acipimox
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder diabetes mellitus)
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

ZOEKTERMEN:

Pubmed:

((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND acipimox

Embase:

'diabetes mellitus' AND 'acipimox'
('hyperglycemia' OR 'hypoglycemia') AND 'acipimox'

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Hansen D et al. Adipose tissue lipolytic inhibition enhances the glucoregulatory properties of exercise in type 2 diabetes patients. European Journal of Sport Science 2018; 18(9):1245-1254. RCT	n = 14	Resultaten - Patiënten met diabetes type 2 werden gerandomiseerd in een groep lichaamsbeweging + placebo of in een groep lichaamsbeweging + acipimox (250mg). - Gedurende de lichaamsbeweging, zonder inname van voedsel, waren de glucose- en insulinewaarden niet significant verschillend tussen acipimox en placebo. - Tot 7,5 uur na stoppen van de lichaamsbeweging waren de glucose concentraties postprandiaal significant lager in de acipimox groep vergeleken met de placebogroep ($P = 0.009$). - Acipimox verlaagde de postprandiale insuline-excretie significant t.o.v. placebo ($P = 0.001$). - OGTT op de dag na lichaamsbeweging liet geen significante verschillen zien in glucose- en insulinewaarden. Opmerkingen auteurs 24 uur na lichaamsbeweging werd er geen betere glucosetolerantie gezien na behandeling met acipimox of placebo. - Deze studie-opzet maakt het niet mogelijk om de impact van acipimox op glucose te evalueren zonder lichaamsbeweging. Middels de OGTT op de dag na de lichaamsbeweging mogelijk wel. Opmerkingen SHB - Dosering aan de lage kant. Dosering bij hypertriglyceridemie: oraal; volwassenen aanvankelijk 250mg 2x per dag na het eten, zo nodig verhogen tot 250mg 3x per dag, bij ouderen 250mg 1x per dag. (KNMP IM)

		De auteurs geven aan dat chronisch gebruik van nicotinezuur (waar acipimox analogon van is) zonder gelijktijdige lichaamsbeweging gecontra-indiceerd is. Middels een snelle zoektocht in de SPC kon dit niet gevonden worden.
Santomauro A et al. Overnight Lowering of Free Fatty Acids With Acipimox Improves Insulin Resistance and Glucose Tolerance in Obese Diabetic and Nondiabetic Subjects. Diabetes 1999;48:1836-1841. RCT	n = 11	Resultaten 9 gezonde proefpersonen zonder obesitas en zonder een familiegeschiedenis van diabetes, hypertensie, dyslipidemie of andere endocriene of metabole ziekte en 34 obesitas patiënten werden verdeeld in 3 groepen; obese nondiabetic (n=13), obese impaired glucose tolerance (n=10) en obese diabetic (n=11). - Deelnemers zijn om 19:00 (avond voor de studie), 1:00 en 7:00 (dag van de studie) blootgesteld aan zowel acipimox (250mg) als placebo, in een gerandomiseerde volgorde. - Basale plasma glucose concentraties verschilden matig in obese, diabetische patiënten ten opzichte van de gezonde controle subjects (6.8 ± 0.4 vs. 4.98 ± 0.1 mmol/l, $P < 0.01$). - Na toediening van acipimox waren basale plasma glucose concentraties lager dan bij placebo in alle groepen, zo ook bij obese, diabetische patiënten (6.83 ± 0.44 mmol/l naar 5.78 ± 0.23 mmol/l, $P < 0.01$). De afname, hoewel statistisch significant, was klein in de twee niet-diabetische groepen (gemiddeld 0.4 mmol/l of gemiddeld 7%), maar groter in de groep met diabetische patiënten (gemiddeld 1.1 mmol/l of gemiddeld 15%). - Ook tijdens OGTT verlaagde acipimox de AUC van glucose en insuline significant bij alle groepen, met uitzondering van glucose bij de gezonde controles.
Davoren PM et al. Long-Term Effects of a Sustained-Release Preparation of Acipimox on Dyslipidemia and Glucose Metabolism in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Metabolism 1998;47(3):250-256. RCT	n = 29	Resultaten - NIDDM-patiënten werden gerandomiseerd voor het krijgen van placebo of acipimox (2dd 500mg MVA) gedurende 12 weken. 31 patiënten kregen placebo en 29 patiënten kregen acipimox. - De verandering in glucose concentratie was niet verschillend tussen placebo en acipimox (-0.5 mmol/L; (95% BI, -1.4 tot 0.3). - HbA1c was significant lager in de acipimox groep vergeleken met de placebo groep (-1.4%; (95% BI, -3.0% tot -0.1%). - Insulinespiegels veranderden niet. Opmerkingen auteurs - Mogelijk waren vrije vetzuren in de patiënten verhoogd toen monsters werden verzameld, waardoor de hepatische glucose vrijzetting en dus de glucose concentratie hier beïnvloed door had kunnen zijn. Dit kan een verklaring zijn waarom de glucose concentraties niet verbeterde in de patiënten, hoewel andere indicatoren van de glykemische regulatie (HbA1c en fructosamine) wel verbeterden. - In het verleden is bij nicotinezuur (waar acipimox een derivaat van is) beïnvloeding van diabetes gezien. Opmerkingen SHB - De gebruikte dosering in deze studie is hoger dan gebruikelijk.

		1.4% afname van HbA1c is volgens het kader klinisch relevant, terwijl de auteurs het zelf 'bescheiden' noemen.
Worm D et al. Pronounced Blood Glucose-Lowering Effect of the Antilipolytic Drug Acipimox in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients during a 3-Day Intensified Treatment Period. J of Clin Endocrinol & Metab 1994;78:717-21. RCT	n = 8	Resultaten m.b.t. glucosespiegel - NIDDM-patiënten zijn blootgesteld aan zowel acipimox (125mg) als placebo, elke 2 uur gedurende een studieperiode van 3 dagen. - Glucose concentraties waren op alle dagen significant verlaagd (gemiddeld 3 mmol/L). - Insulineconcentraties waren significant verlaagd op dag 2 en 3. Opmerkingen auteurs - Drie dagen van intensieve toediening van acipimox aan NIDDM-patiënten resulteerde in 30% lagere gemiddelde plasma glucose concentraties. Opmerkingen SHB - De gebruikte dosering is hoger dan gebruikelijk. - De studieperiode was 3 dagen, dus over de langdurige behandeling met acipimox kunnen de auteurs niets zeggen.
Fulcher G et al. Metabolic Effects of Suppression of Nonesterified Fatty Acid Levels With Acipimox in Obese NIDDM Subjects. Diabetes 1992;41:1400-08. RCT	n = 8	Resultaten - Patiënten met NIDDM waarbij de diabetesmedicatie voorafgaand aan de studie werd gestaakt. - Patiënten zijn blootgesteld aan zowel acipimox (250mg) als placebo om 19:00, 01:00 en 06:00 uur op verschillende studie dagen. - Plasma glucose concentraties waren significant lager met acipimox behandeling versus placebo (8.3 ± 1.2 vs. 9.8 ± 1.2 mM; $P < 0.001$). Opmerkingen auteurs - Vrije vetzuren zijn karakteristiek verhoogd in obese NIDDM-patiënten, in zowel de basale toestand als na het gebruik van insuline. Deze verhoging kan glykemische controle verslechteren, zowel door het verminderen van de perifere glucoseafvoer (glucose-vetzuurcyclus) en door het verhogen van de glucose vrijzetting door de lever. Het verlagen van de vrije vetzuren kan dus het koolhydraatmetabolisme beïnvloeden.
Fulcher GR et al. Acute metabolic and hormonal responses to the inhibition of lipolysis in non-obese patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus: effects of acipimox. Clinical Science 1992;82:565-571. RCT	n = 8	Resultaten - NIDDM-patiënten kregen zowel acipimox (500mg) of placebo op verschillende studiedagen in een gerandomiseerde volgorde, waarna tot 120 min na toediening om de 15 min en vervolgens tot 150 min om de 5 min verschillende variabelen werden gemeten. - Glucose concentraties verschilden niet significant 120-150 minuten na toediening van acipimox in vergelijking met placebo. - Acipimox: min 0 10.7 ± 0.9 mmol/L, min 120-150 8.6 ± 0.7 mmol/L - Placebo: min 0 11.1 ± 0.7 mmol/L, min 120-150 8.9 ± 0.7 mmol/L - Insulineconcentraties waren na 120-150 minuten significant verlaagd na behandeling met acipimox (12.0 ± 2.8 vs. 8.7 ± 1.6, $P = 0.01$).

		Opmerkingen auteurs - Acipimox wordt snel geabsorbeerd en piek plasmaconcentraties worden binnen 2 uur bereikt, daarom is er alleen gemeten tot 120-150 min na inname van acipimox. - Het is mogelijk dat, omdat glucose concentraties na acipimox geen significant verschil liet zien, glucose homeostase behouden werd door een versnelde glycogenolyse. - Door hormonale feedbackmechanismen is het onwaarschijnlijk dat door een afname in vetoxidatie het glucosemetabolisme wordt beïnvloed.
--	--	---

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Shih KC et al. Acipimox attenuates hypertriglyceridemia in dyslipidemic noninsulin dependent diabetes mellitus patients without perturbation of insulin sensitivity and glycemic control. Diabetes Res & Clin Pract 1997;36:113-9. RCT	n = 16	Resultaten - NIDDM-patiënten met hypertriglyceremia werden random verdeeld in twee groepen, waarin gedurende 12 weken of acipimox (250mg 2dd) of placebo werd gegeven. Na deze 12 weken wisselden de twee groepen van behandeling. - Behandeling met acipimox zorgde niet voor een significante verandering in glucose concentraties, HbA1c en insuline sensitiviteit. Opmerkingen auteurs - Rebound lipolyse (het terugkeren van verhoogde vrije vetzuurspiegels na een periode van verlaagde spiegels) kan een verklaring zijn waarom er geen verbetering zichtbaar was in glucose concentraties of HbA1c spiegels na 12 weken acipimox behandeling (de auteurs noemen hier verder geen verklaring voor).
Koev D et al. Improvement of Lipoprotein Lipid Composition in Type II Diabetic Patients With Concomitant Hyperlipoproteinemia by Acipimox Treatment. Diabetes Care 1993;16(9):1285-1290. RCT	n = 82	Resultaten - NIDDM-patiënten werden gerandomiseerd (2 tot 1) om of acipimox (250mg 3dd) of placebo te krijgen. In totaal zijn er 121 patiënten geïnccludeerd, waarvan er 82 acipimox kregen. Patiënten waren geblindeerd, de onderzoekers niet. - Behandeling met acipimox liet geen significante verandering zien in glucose concentraties of HbA1c ten opzichte van placebo na 3 maanden. - Glucose- en insulineparameters bepaald met een OGTT werden eveneens niet significant beïnvloed.
Fulcher GR et al. A Double Blind Study of the Effect of Acipimox on Serum Lipids, Blood Glucose Control and Insulin Action in Non-obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetic Medicine 1992;9:908-914. RCT	n = 30	Resultaten - Diabetes type 2 patiënten werden gerandomiseerd voor een behandeling met acipimox (250mg 3dd) of placebo voor 3 maanden. Na een wash-out periode van 1 maand werd de behandeling omgewisseld voor nog eens 3 maanden. - Behandeling met acipimox zorgde niet voor een significante verandering in glucose concentraties en HbA1c. - Acipimox had geen invloed op glucose of insuline gemeten middels OGTT. - Gedurende een insuline sensitiviteitstest beïnvloedde acipimox insuline niet significant, maar glucose was significant lager t.o.v. placebo (10.65 ± 3.18 vs. 11.60 ± 3.47, $P < 0.05$).

		Opmerkingen auteurs • Deze studie laat zien dat glucose concentraties en HbA1 geen significant verschil toonden, dit ondersteunt de opvatting dat acipimox veilig toegediend kan worden aan patiënten met diabetes type 2. • De duur van de onderdrukking van lipolyse kan belangrijk zijn om veranderingen in bloedglucose concentraties te bereiken, aangezien effecten op glucose niet na een enkele gift gezien worden.
Dean JD et al. The Effect of Acipimox in Patients with Type 2 Diabetes and Persistent Hyperlipidaemia. Diabetic Medicine 1992;9:611-615. RCT	n = 21	Resultaten • Patiënten met diabetes type 2 met persisterende hyperlipidemie werden na 6 weken placebo gerandomiseerd naar acipimox (250mg 3dd) of placebo gedurende 12 weken. 27 patiënten kregen placebo en 21 patiënten kregen acipimox. • Er werd geen significant verschil gezien in glucose concentratie en HbA1 na behandeling met acipimox ten opzichte van placebo. Opmerkingen auteurs • Hoewel het verschil tussen acipimox en placebo niet statistisch significant was voor verandering in glucose concentratie, kan acipimox een voordelig effect hebben op glucose in sommige patiënten. Het betrouwbaarheidsinterval indiceert dat glykemische regulatie door acipimox niet slechter is dan placebo en misschien wel beter kan zijn. • Twee patiënten die placebo gekregen hadden grote veranderingen in verschillende variabelen. Als deze patiënten uit de analyse zouden zijn gehaald, waren de conclusies vergelijkbaar (nog steeds niet significant) maar was het 95% betrouwbaarheidsinterval voor glucose concentraties smaller geworden (-1.63 tot 0.15 mmol/L). • Er kon niet worden gecorrigeerd voor verschil in diabetesmedicatie.
Vaag AA et al. Effects of prolonged Acipimox treatment on glucose and lipid metabolism and on in vivo insulin sensitivity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Acta Endocrinologica 1992;127:344-50. RCT	n = 6	Resultaten • NIDDM-patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met placebo of acipimox (250mg 3dd) gedurende 3 maanden. 6 patiënten kregen placebo en 6 patiënten kregen acipimox. • Glucose- en insulinespiegels waren niet beïnvloed na acute toediening van acipimox of door 3 maanden behandeling met acipimox of placebo. • HbA1c was niet beïnvloed door 3 maanden behandeling met acipimox of placebo. • Lichaamsgewicht was hetzelfde voor en na behandeling in de placebogroep en in de acipimox groep. • Herhaalde acute toediening van acipimox na de behandelperiode van 3 maanden verlengde de totale insuline-gestimuleerde glucoseafvoer, glucoseoxidatie en niet-oxidatieve glucoseafvoer in dezelfde mate als acute toediening van acipimox voordat de behandelperiode werd gestart. • Totale perifere glucoseopname in de basale toestand en glucose vrijzetting door de lever in de basale toestand en tijdens insuline-infusie waren niet beïnvloed door zowel acute toediening van acipimox als herhaalde toediening van acipimox na de langdurige behandelperiode.

		Opmerkingen auteurs - Het rebound lipolyse fenomeen gedemonstreerd in deze studie kan een verklaring zijn waarom er geen verbetering werd gezien in glucose concentratie of HbA1c in NIDDM-patiënten na 3 maanden behandeling met acipimox. - Het feit dat acipimox de totale perifere glucose opname niet verhoogde in de basale toestand, niet als acipimox acuut werd toegediend en ook niet als acipimox een langere periode werd toegediend, suggereert dat dit waarschijnlijk geen grote invloed heeft op bloedglucoseregulatie.
--	--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567407.	Geen relevante informatie, acipimox wordt niet benoemd.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Olbetam (Acipimox) 28-07-2014	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus dient men er rekening mee te houden dat tijdens de behandeling met acipimox de gevoeligheid van het lichaam voor insuline toeneemt. Dit kan tot gevolg hebben dat de insuline dosering verlaagd moet worden.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	07-04-2022