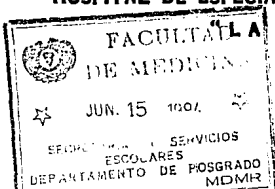


11213²
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO**



"LA RAZA"

**EVALUACION DE UN INHIBIDOR DE GLUCOSIDASAS
INTESTINALES (ACARBOSE) EN EL CONTROL
METABOLICO DE DM TIPO II**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN :**

ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

PRESENTADA POR :

ALEJANDRO CORREA FLORES

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DICIEMBRE

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"

**EVALUACION DE UN INHIBIDOR DE GLUCOSIDASAS INTESTINA-
LES (ACARBOSE) EN EL CONTROL METABOLICO DE DM TIPO II**

Dr. David González Bárcena
Profesor titular del Curso de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

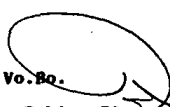


Director de Tesis:

Dr. David González Bárcena
Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología
Hospital de Especialidades, C.M.R. I.M.S.S.

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPTO. CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA**

Vo.Bo.



Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social



México, D.F. Diciembre 1993

PARA SERVIR

**Oh señor, para poder servir mejor
dame un noble corazón.**

**Un corazón fuerte
para aspirar por los altos ideales
y no por opciones mediocres
Un corazón generoso en el trabajo,
viendo en él no una imposición
sino una misión que me confías,
todos los días de mi vida.**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. David González Bárcena, por brindarme siempre su experiencia y conocimientos, influyendo constantemente en mi formación de endocrinólogo.

A cada uno de los médicos de base del departamento de Endocrinología, H.E. C.M.R., especialmente a la Dra. Raquel Bañuelos Alvarez y Dra. Rutila Castañeda Limones, por su ayuda constante en mi vida.

A mis compañeros residentes, de Endocrinología y Medicina Interna quienes han contribuido grandemente para la realización de esta tesis, en especial a los Drs. Mario Eduardo Martínez y Horacio Sanchez.

Al Departamento de Medicina Nuclear del H.E.C.M.R., por el apoyo técnico otorgado para el desarrollo de este trabajo.

Al Departamento de Fotografía y Dibujo con especial mención al Sr. Magdaleno Mendoza Aguilar.

DEDICATORIAS

**A DIOS, que me da la oportunidad de ver la luz de un nuevo
día**

A MI MADRE, por la confianza y el amor que siempre me brinda.

A MI PADRE, por su firme apoyo y paciencia.

**A MIS HERMANOS, que son un todo y un constante impulso para
seguir adelante.**

JUSTIFICACION

1.

El efecto de un adecuado control metabólico en las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus es debatible. Sin embargo, evidencias acumuladas sugieren un efecto benéfico en el desarrollo de la microangiopatía diabética con el control de la glucemia.

En México, al igual que en el resto del mundo, existe un aumento progresivo en el número de casos de diabetes mellitus, y de éstos, el 98% corresponden a la Diabetes Mellitus tipo II (DM Tipo II), Stern, en un estudio reciente realizado en México, reporta una prevalencia de la enfermedad en la población adulta del 10.6%, alcanzando en 20.8% de personas afectadas en el grupo de edad de 55-64 años. (1)

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, este padecimiento ocupa desde 1980 el primer lugar como causa de muerte en el grupo de 55 a 59 años de edad. Además la causa más frecuente de egresos hospitalarios de esta Institución (19.22%) del total, debido a las complicaciones crónicas que se reportan en DM Tipo II, en 40% con neuropatía periférica, 24% retinopatía proliferativa, 15.9% nefropatía. Estas complicaciones se asocian al grado de descontrol metabólico y duración de la enfermedad. (2-3)

Aunque la ecuación simple hiperglucemia igual a complicaciones, no es por completo válida, el riesgo de microangiopatía en diabéticos Tipo I, también se asocia a otros factores y parece ser menor si los niveles de Hb1Ac están por debajo de 7.5%. (4) Uno de los objetivos principales en el tratamiento de la DM Tipo II, es alcanzar la normoglucemia y un control metabólico

efectivo, disminuyendo los niveles de Hb1Ac . A las 3 alternativas de tratamiento clásicas, la dieta, los hipoglucemiantes bucales y la insulina, se ha agregado una nueva posibilidad terapéutica. Una alternativa que se añade al tratamiento, está basada en la disminución de la digestión y absorción de los carbohidratos por inhibición competitiva enzimática de las alfa-glucosidasas intestinales. Este efecto puede producirse con el pseudotetrasacárido Acarbose (Glucobay), que es un inhibidor de dicha enzima, y tiene aproximadamente 15.000 veces mayor afinidad por ésta, que el sustrato natural sucrosa. (5)

La evidencia encontrada en un gran número de estudios experimentales y algunos clínicos, demuestran mejoría en el control metabólico de los pacientes diabéticos tratados con Acarbose. Al Disminuir y retardar la absorción de la glucosa, reduce los niveles de glucemia postprandial y favorece el mantenimiento de la normogluemia. Si se usa por periodo de 4 meses o más, se reducen los niveles de hemoglobina glucosilada. (6)

Debido a que su absorción en el intestino delgado es insignificante, los eventos adversos ocurren en poca frecuencia. Los reportados ocasionalmente son meteorismo, flatulencia y diarrea, que desaparecen en las primeras fases de tratamiento. (4)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un numeroso grupo de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, en los cuales a pesar de las medidas dietéticas y el empleo de hipoglucemiantes bucales, mantienen niveles elevados de glucemia, con lo que se incrementa el riesgo de complicaciones tardías, por lo que es deseable disponer de recursos terapéuticos adicionales que sean eficaces, libres de efectos colaterales y que contribuyan a mantener normogluemia crónica.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La digestión y absorción de los hidratos de carbono de la dieta es un complejo proceso que finaliza con la absorción, en el tercio superior del intestino delgado, de los menosacáridos, glucosa, fructosa y galactosa. El último eslabón por el cual pasan los hidratos de carbono es el desdoblamiento de los disacáridos en monosacáridos, que son los únicos que se absorben. En este proceso juegan un papel fundamental, las alfa-glucosidasas intestinales, enzimas localizadas en las microvellosidades del intestino delgado (duodeno y tercio proximal de yeyuno), responsables de dicho desdoblamiento. Son alfa-glucosidasas importantes la sacarasa (desdobla una molécula de sacarosa en una de glucosa y otra de fructosa), la maltasa (desdobla una molécula de maltosa en 2 de glucosa), y lactasa (desdobla una molécula de lactosa en una de glucosa y otra de galactosa) (8-9).

Al inhibir la actividad de las alfa-glucosidasas intestinales se consigue enlentecer la absorción de los hidratos de carbono de la dieta. (10)

La acarbose, (0-4, 6-dideoxy-4-(CIS 4 R, 5 S, 6S)-4,5-trihidroxy - 3 - (hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl amino)-alpha-D-glucopyranosyl-(1-4)-0-alpha-D-glucopyranosyl-(1-4)-D-glucopyranose, Bay g 5421), un tetradisacárido de origen bacteriano, formada por 4 anillos, 2 de los cuales son residuos de glucosa, localizados a ambos lados de la molécula y en el centro un compuesto llamado acarviosina, formado por un anillo ciclohexano y 4-6 dideoxi-4-amino-D-glucosa. Tiene un peso

moléculas de 613 M. Se ha demostrado que de una dosis de 200 mg. por vía oral se absorbe solo un 4%, y se degrada en tubo digestivo por microorganismos y enzimas intestinales, logrando absorberse menos del 35% de los metabolitos, y la excreción de estos ocurre rápida y completamente por vía renal. Estudios in-vitro y en animales de experimentación han demostrado su efecto inhibidor competitivo reversible de, maltasa, sacarasa, glucoamilasa en más del 50% y en grado menor isomaltasa y lactasa. El efecto final es la disminución de glucosa e insulina post-prandiales a nivel plasmático. (11)

Ensayos clínicos controlados han demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes diabéticos insulino-dependientes, en los que reduce hasta un 40% la dosis total de insulina diaria, así como en los diabéticos Tipo II, donde puede llegar a sustituir a las sulfonilureas y, sobre todo puede convertirse en la primera intervención terapéutica. (6-12)

Al suspender la acarbose, se ha reportado elevación de la glucosa en las siguientes 2-4 semanas. Estudios de toxicidad en perros y ratas no revelan efectos tóxicos o cancerígenos de la acarbose.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo fué determinar la eficacia, seguridad y tolerancia del Acarbose (Glucobay Bay g5421), en el control ambulatorio del paciente con Diabetes Mellitus Tipo II.

HIPOTESIS

- Ho.-** En pacientes diabéticos Tipo II con descontrol crónico, a pesar de tratamiento dietético y/o hipoglucemiantes, la administración de acarbose por vía bucal a largo plazo, no disminuye los niveles anormalmente altos de glucemia.
- H1.-** En pacientes diabéticos Tipo II con descontrol crónico, a pesar de tratamiento dietético y/o hipoglucemiantes, la administración de acarbose por vía bucal a largo plazo, disminuye los niveles anormalmente altos de glucemia.

PROGRAMA DE TRABAJO

MATERIAL

NUMERO: El estudio fué realizado en pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus Tipo II (DM Tipo II) no insulino-requeriente ambulatorio, que acudieron a la Consulta Externa del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplieron con los criterios de inclusión y de no inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes ambulatorios con DM Tipo II, con historia de enfermedad mayor o igual a 3 meses.
- b) Edad comprendida entre 35 y 70 años, de sexo masculino o femenino.
- c) Niveles iniciales de Hemoglobina glucosilada HbA1c mayor de 7 y menor de 15%.
- d) Glucemia de ayuno menor ó igual a 250 mg/dl.
- e) Glucemia de 60 minutos post-prandial menor ó igual a 350 mg/dl.
- f) Pacientes capaces de seguir indicaciones dietéticas.
- g) Índice de masa corporal menor ó igual a 30.
- h) Pacientes capaces de dar su consentimiento oral y por escrito.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- a) Enfermedad sistémica grave o condiciones, incluyendo desórdenes emocionales o abuso de sustancias, que pudieran alterar el curso del estado diabético o la capacidad del paciente de completar el estudio, en opinión del investigador.
- b) Daño hepático, renal, cardíaco o neurológico severo.
- c) Pacientes con diabetes severa o pobremente controlada, manifestada por cetonuria, hiperglucemia severa y pérdida progresiva de peso (sugiriendo el diagnóstico de DM insulinorequiriente).
- d) Alteraciones gastrointestinales asociadas con motilidad intestinal anormal (v. gr. gastroparesia, diarrea) o absorción alterada de nutrientes (síndrome de mala absorción).
- e) Intolerancia a la lactosa.
- f) Pacientes que hubieran participado en otro estudio clínico 1 mes previo al inicio del protocolo.
- g) Pacientes que recibieran medicación que altere significativamente la motilidad o absorción intestinal.
- h) Pacientes que estuvieran recibiendo terapia con glucocorticoides.
- i) Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- j) Trastornos de la masticación.
- k) Falta de piezas dentarias.

RECURSOS MATERIALES

- Tabletas conteniendo 100 mg. de acarbose activo (vexum),
- Tabletas idénticas conteniendo placebo,

Ambas manufacturadas y empaquetadas por Bayer de México, S. A.
de C.V.

PLAN DE INVESTIGACION**Diseño General y Plan de Estudio:**

Se trató de un estudio clínico, unicéntrico, prospectivo, longitudinal, aleatorio, controlado vs placebo, doble ciego, comparativo intra e intergrupo, en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" del IMSS, México, D. F., de Abril de 1992 a Marzo de 1993.

Se detectaron pacientes ambulatorios con cuadro clínico de Diabetes Mellitus Tipo II. Los pacientes iniciaron con un periodo de selección de 2 semanas, seguidas por 16 semanas con medicamento en estudio (Grupo Acarbose a dosis de 100 mgs. ó Grupo placebo, misma presentación y posología), según la asignación aleatoria inicial, con evaluación cada 4 semanas.

Dosis Planeada y Duración del Tratamiento:

Los pacientes estuvieron dos semanas siguiendo indicaciones dietéticas, así como el tratamiento con hipoglucemiante previo (sulfonilureas), seguido por una fase de administración del medicamento de 16 semanas.

Los medicamentos administrados a cada grupo fueron:

Grupo Verum: Acarbose en tabletas de 100 mgs. tres veces al día por vía bucal.

Grupo Placebo: Placebo en tabletas de igual presentación y con la misma posología.

Las tabletas fueron masticadas y deglutidas 30 minutos antes del primer bocado en las 3 comidas principales. El tratamiento se

continúo durante 16 semanas y la dosis prescrita se documentó en la forma de reporte de casos (FRC).

Selección de pacientes:

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo II (DM Tipo II), previamente tratados con dieta y/o sulfonilureas, que reunieron los criterios de inclusión y no se presentaron criterios de no inclusión.

Método de asignación de pacientes:

Se asignó aleatoriamente y en forma ciega (en bloques de 10 a partir de la visita 2) a uno u otro tratamiento, a los pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza".

Variables Registradas:

En la primera visita, después de evaluar la posible inclusión del paciente al estudio y obtener el consentimiento oral y escrito, se registraron datos demográficos (edad, sexo y peso). Se le enfatizó el tipo de dieta y se citó en dos semanas.

En la 2a. visita (semana cero) se registraron los antecedentes médicos como intolerancia a medicamentos, fecha de diagnóstico de la Diabetes Mellitus, su evolución y tratamiento previos. Se realizó exámen físico completo, así como exámenes de laboratorio que incluyeron: biometría hemática, química sanguínea, exámen general de orina, glucemia en ayuno, glucemia postprandial,

determinación de niveles séricos de hemoglobina glucosilada HbA1c. También se determinó glucosa e insulina sérica cada 30 minutos durante 180 minutos, después de desayuno de 500 calorías, estándar. Se le entregó el medicamento (verum o placebo, de acuerdo a la asignación aleatoria inicial) y se le instruyó para su administración, así como para informarle la fecha de la visita subsecuente.

Los eventos adversos se registraron desde la fase inicial sin la administración del medicamento en estudio y durante todo el tratamiento. Se obtuvieron en forma espontánea, sin ser sugeridos por el médico. Este se limitó a preguntar sobre la severidad de la sintomatología, la duración de ésta, las medidas tomadas y evaluó la relación con el medicamento administrado.

El cumplimiento del paciente con el protocolo se efectuó en cada visita con el conteo de tabletas regresadas. Durante todas y cada una de las visitas realizadas en la fase de tratamiento (incluyendo la final), se registraron niveles séricos de glucosa e insulina de ayuno y cada 30 minutos durante 180 minutos así como niveles séricos de HbA1c. En la visita final además se realizó un examen físico completo y exámenes de laboratorio (Q.S., E.G.O., B.H.C.).

Criterios para evaluar la eficacia, la tolerancia y la seguridad.

Los criterios de eficacia primaria se evaluaron cada 4 semanas determinando la disminución de los niveles de glucemia postprandial y HbA1c sérica. Se valoró la modificación de los valores en relación a los basales registrados. Los criterios de eficacia secundaria fueron la glucemia de ayuno.

La tolerancia fué medida por la frecuencia de eventos adversos,

su intensidad (leve, moderada o severa) y la relación con el tratamiento (ninguna, remota, probable, posible o desconocida). La seguridad del medicamento se midió con exámenes rutinarios de biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina practicados al iniciar y finalizar el estudio.

Terapia concomitante:

Toda medicación hipoglucémica previa, se registró dos semanas antes de iniciar el tratamiento. Durante éste, se permitió la administración de aquellos medicamentos que fueran necesarios para controlar o curar las enfermedades concomitantes y que no intervinieran con el metabolismo de la glucosa.

Se registró el nombre del medicamento, la dosis, la fecha de inicio y de finalización de la administración, y si estaba presente al iniciar y al terminar el estudio. No se permitió la administración de otros medicamentos hipoglucemiantes.

Retiro de los pacientes del estudio o del análisis:

Los pacientes tuvieron la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento y por los motivos que ellos consideraran necesarios. Sin embargo se procuró que todos los pacientes cumplieran con el protocolo. En caso de discontinuar su estancia en el estudio. se anotaron las causas.

La terapia se pudo interrumpir en forma prematura en caso de enfermedad intercurrente severa, por eventos adversos serios o que pusieran en peligro la vida, la falta del cumplimiento del protocolo ó bien por cualquier causa que desde el punto de vista del investigador, hiciera necesario el retiro del paciente del estudio.

Aquellos pacientes que se retiraron durante el periodo de pretratamiento (antes de iniciar el tratamiento en estudio), no fueron incluidos en el análisis de eficacia. Solamente aquellos pacientes que recibieron medicamento activo y completaron el tratamiento por lo menos un mes, fueron considerados para el análisis de eficacia y todos aquellos pacientes que recibieron medicamento activo, se consideraron para evaluar la tolerancia.

Plan estadístico y de análisis:

El análisis estadístico incluyó métodos descriptivos (tablas de frecuencia) para las variables nominales, las variables de intervalo se describieron por media, desviación estándar, y valores máximo y mínimo, así como intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En el caso de las variables de eficacia y seguridad para la comparación intergrupo, se realizó el análisis por medio de prueba de "t" pareada entre la primera y la última semana registrada, y análisis de varianza para la comparación entre semanas de tratamiento, en el caso de variables continuas. Se realizaron pruebas exactas de Fisher para variables categóricas. Para la comparación intergrupo se utilizó prueba de "t" para muestras independientes.

Análisis estadístico:

Variables analizadas y técnicas estadísticas:

Todas las variables se describieron por métodos apropiados: nominales por tablas de frecuencia y porcentajes; ordinales por tablas de frecuencia; de intervalo por promedio, desviación estándar, y valores máximo y mínimo. También se realizó el

cálculo de intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Las variables analizadas para evaluar la eficacia fueron: glucemia de ayuno y postprandial: nivel de HbA1c y niveles de glucosa cada 30 minutos durante 180 minutos. Posterior a desayuno de 500 calorías antes y después del tratamiento y entre todas las semanas de tratamiento. Tablas de intervalos por promedio, desviación estándar y valores máximo y mínimo, basal y 1 hora posterior a desayuno de 500 calorías antes y después del tratamiento y entre todas las semanas de tratamiento se utilizaron para el análisis de insulina.

Para el análisis de eficacia, se realizó análisis antes, después, intra e intergrupar, glucemia de ayuno y post-prandial y HbA1c, así como análisis multivariado (Anova de dos vías) para medir la modificación de los niveles de HbA1c durante las semanas de tratamiento. Para el caso de variables categóricas (respuesta al medicamento, evaluación subjetiva del investigador, frecuencia e intensidad de eventos adversos), se calcularon pruebas exactas de Fisher. En el caso de variables de tolerancia, se realizaron tablas de frecuencia de eventos adversos por semana de tratamiento y se cruzaron por severidad, dosis administrada, reversibilidad y medidas tomadas. En las variables de seguridad (biometría hemática y química sanguínea) se analizaron los cambios entre los valores iniciales y finales intergrupo por medio de una prueba de "t" para muestras pareadas. En el examen general de orina solamente se utilizaron métodos descriptivos comparando los valores al inicio y al final del tratamiento. En todas las variables que se registraron al inicio y al final del estudio se seleccionó la prueba de "t" para muestras pareadas

en el caso de comparación intratratamiento y prueba de "t" para muestras independientes en la comparación intergrupala como la mejor opción para un análisis exploratorio.

Cálculo del tamaño de la muestra.

En este estudio clínico, unicéntrico, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, controlado vs. placebo, doble ciego y de comparación intra e intergrupo, se estimó una muestra inicial de 15 pacientes para cada grupo de tratamiento por el tipo de enfermos, los criterios estrictos de inclusión y la incidencia de enfermedad en el País.

Niveles de significancia.

Se consideró el valor α , $p \leq 0.05$ para significancia estadística.

RESULTADOS

Los 30 pacientes que ingresaron al estudio cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. Todos los pacientes fueron considerados para el análisis demográfico y de tolerancia y fueron aleatorizados (15 grupo acarbose, 15 grupo placebo). Tres pacientes abandonaron el tratamiento sin causa aparente antes de la semana 4 (paciente número 5 y 20, grupo acarbose y número 11, grupo placebo), por lo que en el análisis de eficacia únicamente se incluyeron 27 pacientes.

Tenían 52 ± 8.8 años (media \pm desviación estándar). Habían padecido diabetes de 3 a 256 meses (promedio = 81 meses) 21 fueron mujeres y 9 hombres. (Tabla 1)

Al aleatorizarlos quedaron distribuidos de la siguiente manera:

***Grupo Acarbose (15 pacientes)**

Hubo 12 mujeres y 3 hombres. La edad fué de 51 ± 9 años, el peso inicial de 67 ± 9 kg y la talla de 155 ± 5 cm. El índice de masa corporal fué de 27 ± 3 . La duración previa de la diabetes fué de 68 ± 73 meses (rango de 3 a 256 meses).

En este grupo, 13 pacientes seguían la dieta recomendada y 10 tenían tratamiento con hipoglucemiantes orales, (8 glibenclamida (5-15 mg/día) y 2 tobultamida (1.5 g/día)). Un paciente refirió alergia a la penicilina y otro a la butilhiosina. Nueve pacientes tenían complicaciones propias de la enfermedad (neuropatía periférica). Los demás antecedentes no fueron relevantes.

***Grupo Placebo (15 pacientes)**

Hubo 9 mujeres y 6 hombres. Los valores en este grupo fueron: edad 53 ± 9 años, peso inicial de 66 ± 13 kg. y talla de 156 ± 13 cm. El índice de masa corporal fué de 29 ± 4 m² sc. El tiempo con la enfermedad era de 94 ± 75 meses (rango de 4 a 240 meses). Todos los pacientes seguían recomendaciones dietéticas. Doce eran manejados con glibenclamida a diferentes dosis (15 mg. = 6 pacientes, 10 mg. = 4 pacientes y 5 mg. = 2 pacientes) durante 64 ± 55 meses (rango de 2 a 168 meses).

Entre los antecedentes de importancia, 2 pacientes refirieron alergia, uno a penicilinas y otro a sulfas.

Once pacientes presentaban complicaciones propias de la diabetes (10 con neuropatía periférica somatosensorial y uno impotencia).

RESULTADOS DE EFICACIA**(n=27)****-Enfermedades y tratamientos concomitantes.*****Grupo acarbose (n=13).**

Tres pacientes de este grupo presentaron enfermedades concomitantes al inicio del estudio. El paciente No. 5 laringitis tratada con dicloxacilina 500 mg cada 6 hrs por día; el No. 16 presentaba artritis reumatoidea y recibía antiinflamatorios no esteroideos (naproxen 400 mg. por día), y el paciente No. 28 quién padecía gastritis, manejado con ranitidina (300 mg. día).

***Grupo placebo (n=14).**

En este grupo el paciente No. 4 presentó artritis reumatoidea tratada con sulindac (400 mg) indometacina (50 mg) y cimetidina (900 mg).

-Dosis actual y duración del tratamiento.***Grupo Acarbose (n=13).**

La dieta se siguió adecuadamente en los 13 pacientes incluidos. Al inicio, 8 pacientes de este grupo recibían tratamiento hipoglucemiante que se continuó hasta el final en 6 y en 2 se suspendió su administración por indicación médica (paciente No. 16 a la semana 8 y paciente No. 17 a la semana 2).

El cumplimiento con el tratamiento en estudio (Acarbose 100 mg cada 8 hrs. antes de cada comida), fué adecuado en todos los pacientes de este grupo.

***Grupo Placebo (n=14).**

La dieta se siguió en 14 pacientes, el tratamiento hipoglucemiante estaba indicado en 11 pacientes al inicio. En 4 pacientes se disminuyó la dosis durante el estudio.

El cumplimiento con el tratamiento en estudio fué adecuado en todos los pacientes.

ANALISIS DE EFICACIA.

El número de pacientes evaluado para eficacia fué de 13 para el grupo (Acarbose 100 mg 3 veces al día), 2 se excluyeron por abandono. Para el grupo placebo fueron 14 pacientes, ya que uno abandono el tratamiento. (Tabla 2)

Como ya se mencionó, la eficacia fué evaluada por la reducción en los valores de glucemia en ayuno, postprandial y HbA1c.

***Grupo Acarbose (n=13)**

La disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada fracción 1c. al final del tratamiento fué de 1.59% (p=0.017, estadísticamente significativo) con respecto al inicio (gráfica 1 y 4b).

	Semana 0	Semana 16	Prueba "t" pareada
Hb A1c	10.45	8.86	1.59
%	± DE 2.07	± DE 1.9	p= 0.017

La glucemia postprandial disminuyó al final del tratamiento en 38.61 mg/dl (p=0.063, en límites de significancia estadística) (gráficas 2 y 4c).

	Semana 0	Semana 16	Prueba "t" pareada
Glucemia			
Post-prandial	217.15	178.54	38.61
mg/dl	± 59.76	± 62.68	p=0.063

Criterios secundarios

La glucemia en ayuno mostró una leve disminución

Glucemia	Semana 0	Semana 16	Prueba "t" pareada
en ayuno	164.62	162.46	2.13
mg/dl	± 51.63	± 60.30	p=0.799

*Grupo Placebo (n=14).

La disminución de los niveles de HbA1c fué mínima y no significativa.(gráficos 1y 4b).

	Semana 0	Semana 16	Prueba "t" pareada
Hb A1c	10.31	9.6	0.64%
%	± 2.44	± 3.28	p=0.312

Al igual que la disminución en la glucemia postprandial.
(gráficos 2,3y 4a).

	Semana 0	Semana 16	Prueba "t" pareada
Glucemia			
Postprandial	207.21	206	1.07 mg/dl.
mg/dl	± 86.07	± 58.62	p=0.964

La glucemia en ayuno mostró un incremento, aunque este no fué significativo.

	Semana 0	Semana 16	Prueba "t" pareada
Glucemia			
en ayuno	153.29	177.93	
mg/dl	± 65.13	± 66.04	p=0.249

TOLERABILIDAD***Eventos adversos**

Las enfermedades intercurrentes ocurrieron en 4 de los 30 pacientes considerados para el análisis de tolerancia. 8 tomaban medicación concomitante.

En las tablas 3 y 4, los pacientes con eventos adversos se listan individualmente separados por grupo de tratamiento.

Los pacientes que reportaron eventos adversos fueron:

	acarbose	placebo
ninguno	8	14
distensión abdominal	3	-
dolor abdominal	3	-
estreñimiento	-	-
edema de miembros inferiores*	1	-

El único paciente que abandonó el tratamiento por los eventos adversos observados fué el No. 5, pero el edema de miembros inferiores referido fué catalogado como remotamente relacionado con el tratamiento.

Los pacientes 5, 13, 16, que refirieron molestias gastrointestinales, ingerían crónicamente medicamentos relacionados con dichos síntomas.

SEGURIDAD

Evaluación de laboratorio

La seguridad del medicamento fué evaluada por las variables de laboratorio clínico siguientes: biometría hemática, química sanguínea y exámen general de orina.

***Grupo Acarbose**

No hubo modificaciones significativas después del tratamiento en relación a los valores basales en la biometría hemática (tabla 5). En la química sanguínea hubo disminución del ácido úrico (0.73 mg/dl. $p=0.04$) y el colesterol (19.93 mg/dl. $p=0.02$) (0.22 mg/dl) (tabla 6).

Los demás parámetros permanecieron sin cambios. El exámen general de orina tampoco presentó modificaciones.

***Grupo Placebo**

La biometría hemática no mostró modificaciones significativas en ninguna de las variables de seguimiento (tablas 7 y 8).

EFEECTO DE ACARBOSE SOBRE INSULINA

Se determinó en muestras de suero, mediante radioinmunoensayo niveles de insulina basal y postprandial cada 30 minutos durante 180 minutos, obteniendo en el grupo acarbose $n=13$ pacientes, niveles de insulina de ayuno con tendencia a disminuir progresivamente sin ser estadísticamente significativos, en comparación con los niveles de insulina postprandiales que

disminuyeron en forma significativa, como se muestra en las Gráficas Nos. 5 y 7.

<u>Insulina</u>	<u>Semana 0</u>	<u>Grupo Acarbose</u>				<u>Prueba "t" Pareada</u>
		<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>16</u>	
Basal	13.5	11.8	12.3	12.7	13.7	p= 0.22
Postprandial	39.4	29.5	25.5	25.5	27.8	p< 0.05

En el grupo placebo los niveles de insulina de ayuno se mantuvieron con discreta variación no significativa, en el transcurso del estudio y la insulina postprandial no mostró cambios significativos, como se muestra en las Gráficas Nos. 6 y 7.

<u>Insulina</u>	<u>Semana 0</u>	<u>Grupo Placebo</u>				<u>Prueba "t" Pareada</u>
		<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>16</u>	
Basal	19.3	19.9	16.4	15.7	14.7	p= 0.45
Postprandial	45.6	43.6	42.1	45.0	38.7	p= 0.62

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

GRUPO ACARBOSE		GRUPO PLACEBO		
Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	
3	12	6	9	
INCLUIDOS				
0	2	0	1	
* EXCLUIDOS				
51.0	—	EDAD	—	52.9
66.81	—	PESO	—	62.66
67 meses	—	DIAGNOSTICO	—	95 meses
124 / 79	—	TA	—	123 / 78
80 min.	—	FREC. CARD.	—	80 min.

* Debido a incumplimiento del paciente, se excluyeron del análisis de eficacia.

Tabla No. 1

ANALISIS DE EFICACIA

NIVELES SERICOS	ACARBOSE n=13		Pbo."t" Par.	PLACEBO n=14		Pbo."t" Par.	Pbo."t" Indep.
	B	A		B	A		
Glucemia en ayuno (mg/dl)	164.62 DE 51.63	162.46 DE 60.30	-2.15 p=0.799	153.29 DE 65.13	177.93 DE 66.04	24.64 p=0.249	-15.47 p=0.399
Glucemia postprandial (mg/dl)	217.13 DE 59.76	178.54 DE 62.68	-38.61 p=0.063*	207.21 DE 86.07	206.14 DE 58.62	-1.07 p=0.964	-27.6 p=0.53
Hb A1c %	10.45 DE 2.07	8.86 DE 1.9	-1.59 p=0.017*	10.31 DE 2.44	9.67 DE 3.28	-0.64 p=0.312	-0.81 p=0.44

* Estadísticamente significativo

Tabla No. 2

EVENTOS ADVERSOS (GRUPO ACARBOSE)

Paciente No.	Eventos adversos leves	Sem. pres.	Relec. medic.	Medida tomada	Total eventos por paciente
1	DOLOR ABDOMINAL	1	PROB.	NINGUNA	1
5*	EDEMA DE Ms. ls.	1	REMOTA	ABANDONO	1
10	DOLOR ABDOMINAL	1 y 2	PROB.	NINGUNA	1
13*	DOLOR ABDOMINAL	1 y 5	PROB.	NINGUNA	2
16*	DISTENSION ABDOMINAL	1 y 16	PROB.	NINGUNA	2
19	DISTENSION ABDOMINAL	1	PROB.	NINGUNA	1
29	DIARREA DISTENSION ABDOMINAL	1	PROB.	NINGUNA	2
Tot. 7					10

* Recibían tratamiento concomitante con efectos secundarios similares.

Tabla No. 3

EVENTOS ADVERSOS (GRUPO PLACEBO)

Paciente No.	Eventos adversos (leves)	Sem. pres.	Relac. medic.	Medida tomada	Total eventos
4	Dolor abdominal	1	poco probable	ninguna	2
	Estreñimiento	8	no relacionado		

Tabla No. 4

SEGURIDAD DEL ACARBOSE

BIOMETRIA HEMATICA

	Inicial (n=15)	Final (n=13)	Diferencia	p*
Hemoglobina (g / 100 ml)	14.11	14.05	- 0.19	0.44
Eritrocito (X 10 ³ /mm ³)	4.82	4.78	- 0.48	0.60
Leucocitos ^x (X 10 ³ /mm ³)	7540.00	11707	3708	0.35
Hematocrito (g / 100 ml)	43.33	42.54	- 1.07	0.12
Plaquetas (X 10 ³ /mm ³)	223.33	236.61	7.33	0.38

* No se observaron diferencias significativas en la fórmula diferencial

Tabla No. 5

SEGURIDAD DEL ACARBOSE QUIMICA SANGUINEA

	Inicial (n=15)	Final (n=13)	Diferencia	p*
TGP	24.20	26.00	0.47	0.83
TGO	21.47	22.66	0.07	0.97
F.A.	76.50	82.76	3.65	0.73
Creatinina	0.87	0.81	-0.01	0.62
Acido úrico	4.66	3.61	-0.73	0.04*
Bilirrubina	0.78	0.77	0.03	0.81
Proteínas totales	6.95	6.81	-0.13	0.32
Na	141.27	139.54	-1.33	0.19
K	4.34	4.24	-0.09	0.51
Ca	4.89	5.26	0.27	0.42
Fe	82.71	97.72	15.43	0.16
Triglicéridos	186.00	179.08	13.67	0.51
Colesterol	218.66	199.46	19.93	0.02*

* Estadísticamente significativo

Tabla No. 6

SEGURIDAD DEL PLACEBO

BIOMETRIA HEMATICA

	Inicial (n=15)	Final (n=14)	Diferencia	p
Hemoglobina (g / 100 ml)	14.68	14.60	- 0.06	0.87
Eritrocito (X 10 ³ /mm ³)	5.01	4.90	- 0.09	0.46
Leucocitos* (X 10 ³ /mm ³)	7046.67	6621.43	- 366.66	0.18
Hematocrito (g / 100 ml)	45.47	44.43	- 0.87	0.52
Plaquetas (X 10 ³ /mm ³)	206.066	209.86	5.47	0.74

* No se observaron diferencias significativas en la fórmula diferencial

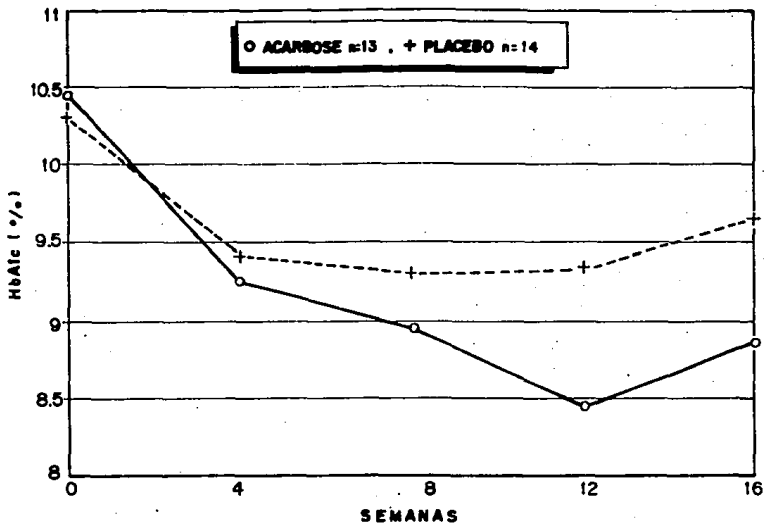
Tabla No. 7

SEGURIDAD DEL PLACEBO
QUIMICA SANGUINEA

Placebo	Inicial	Final	Dif.	Valor p
T.G.O.	30.87	30.07	- 0.66	0.91
T.G.P.	27.48	23.14	- 4.46	0.35
F.A.	74.00	80.00	4.08	0.48
Creatinina	0.88	0.85	- 0.04	0.38
Ac. Urico	4.91	4.6	- 0.32	0.27
Bilirrubinas	0.81	0.85	0.06	0.60
Prof. Totales	7.07	6.70	- 0.32	0.10
Na	139.67	140.36	0.87	0.57
K	4.47	4.25	- 0.22	0.15
Ca	5.5	4.99	- 0.53	0.16
Fe	92.6	100.23	6.07	0.51
Trigliceridos	170.40	217.00	46.8	0.17
Colesterol	199.73	199.29	0.8	0.89

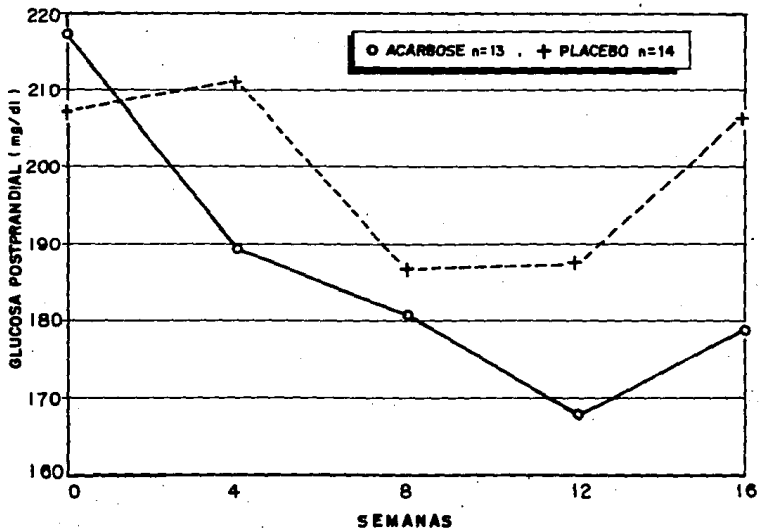
Tabla No. 8

NIVELES SERICOS DE HbA1c
(27 PACIENTES VALIDOS PARA EFICACIA)



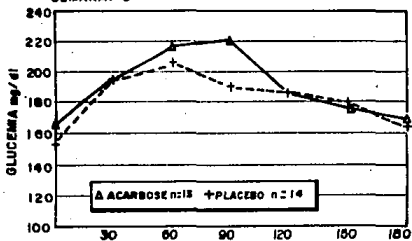
Gráfica No. 1

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA POSTPRANDIAL
(27 PACIENTES VALIDOS PARA EFICACIA)

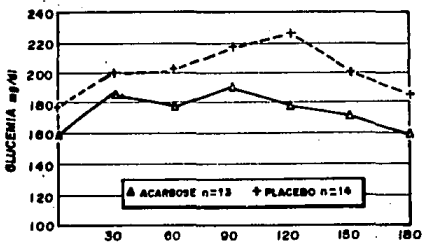


Gráfica No 2

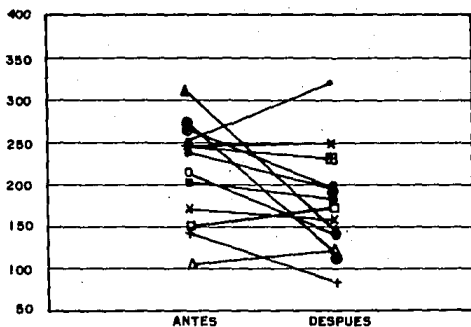
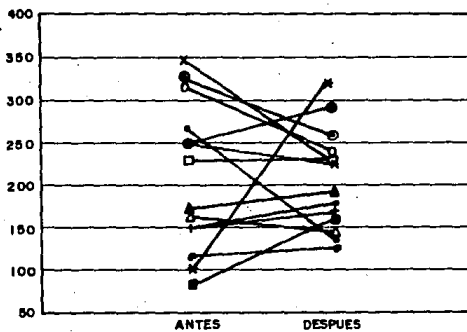
CURVA DE GLUCOSA POST-DESAYUNO DE 500 CALORIAS
COMPARACION ENTRE TRATAMIENTOS
SEMANA: 0

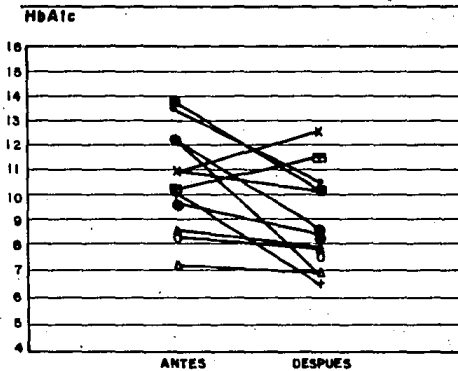
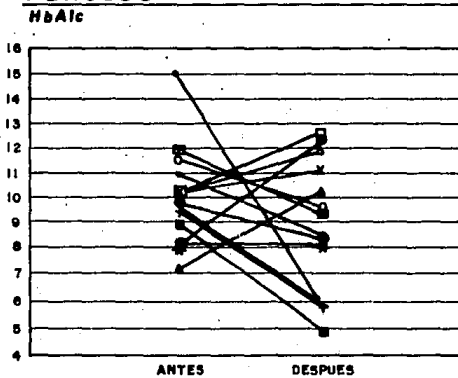


CURVA DE GLUCOSA POST-DESAYUNO DE 500 CALORIAS
COMPARACION ENTRE TRATAMIENTOS
SEMANA: 16



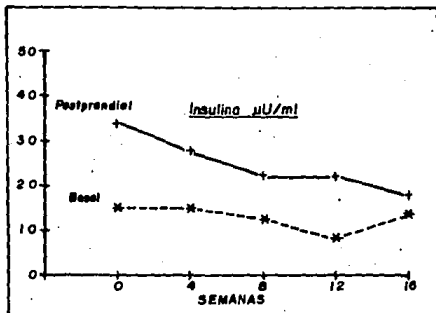
Gráfica No. 3

ACARBOSE**GLUCOSA POST-PRANDIAL****PLACEBO****GLUCOSA POST-PRANDIAL**

ACARBOSE**PLACEBO**

ACARBOSE

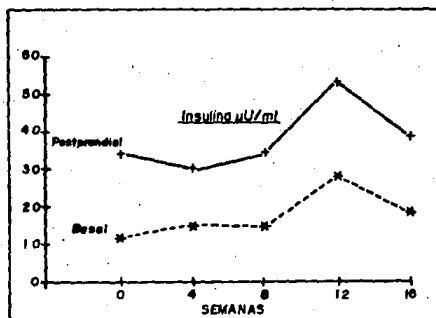
INSULINA PLASMÁTICA



Gráfica N. 5. Paciente N. 1. Efecto de Acarbose (100mg), 3 veces al día sobre insulina plasmática en el transcurso de 16 semanas, tras la ingestión de desayuno estándar de 500 calorías.

PLACEBO

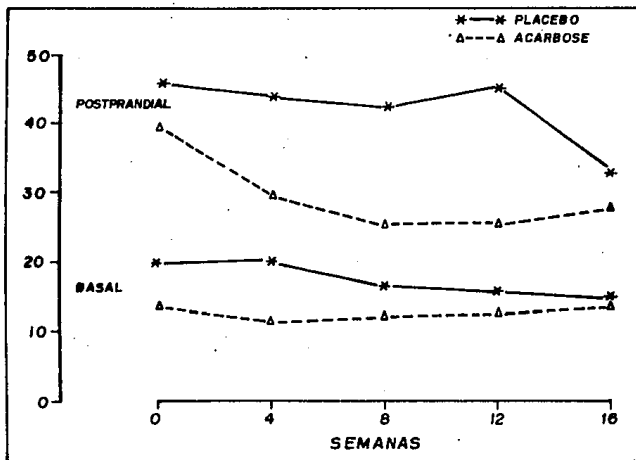
INSULINA PLASMÁTICA



Gráfica N. 6. Paciente N. 6. Efecto de Placebo (100mg), 3 veces al día, sobre insulina plasmática en el transcurso de 16 semanas, tras la ingestión de desayuno estándar de 500 calorías.

ACARBOSE VS PLACEBO

INSULINA PLASMÁTICA



Gráfica No. 7. Niveles comparativos de insulina plasmática en grupo de pacientes, que recibieron Acarbose (Bay g 5421), y Placebo (100 mg.) 3 veces al día, determinación basal y 1 hora post-prandial, posterior a la ingesta de desayuno estándar de 500 calorías.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este trabajo se evaluó el efecto de acarbose en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II ambulatorios, a dosis de 100 mg. administrado por vía bucal, 30 minutos antes de cada comida, sobre la elevación de la glucemia e insulina, inducidas con desayuno estándar de 500 cal., (1500 calorías totales por día) durante un periodo de 16 semanas, con evaluación de cada 4 semanas.

De la muestra aleatoria en estudio, la mayoría de los casos fueron mujeres, con una proporción de 2 a 1 en relación a los hombres, edad promedio de 52 ± 8.8 años, resultados similares a los obtenidos en otros estudios. (13)

Todos presentaron criterios de selección y no demostraron tener clínicamente gastroparesia, con tiempo de evolución promedio de 3 a 256 meses (promedio 81 meses), las manifestaciones clínicas de descontrol fueron principalmente, neuropatía periférica somatosensorial en miembros inferiores, en 60% de los casos. (14) El 70% de los pacientes en estudio, tenían tratamiento con hipoglucemiante bucal del tipo de las sulfonilureas, para corregir glucemia, sin lograrse en forma óptima, al menos en los últimos 2 meses, lo cual se demostró con niveles de hemoglobina glucosilada Alc promedio de 10.5%, utilizando dosis de 5 a 15 mg día de glibenclamida.

La dieta se indicó en la fase de selección de pacientes, la cuál se mantuvo por lo menos durante 15 días, antes de la fase de estudio y durante las 16 semanas.

El hecho de que los pacientes mantuvieran dieta, antes de la fase de estudio, indica que el desarreglo metabólico no fué corregido

por la educación dietética. Esto quiere decir, que no necesariamente una mejor adherencia a la dieta, debe relacionarse con un mejor control glucémico.

La dieta indicada fué de 1500 calorías al día, con un desayuno estándar de 500 calorías, preparado por el mismo personal para evitar en lo mínimo, cambios en la proporción de nutrientes, el contenido calórico fué similar al utilizado por otros estudios.

(22-23)

A pesar de que el índice de masa corporal en los 30 casos fué de 28 ± 3 m2SC, la hiperinsulinemia relativa no se demostró con determinaciones basales, que reportaron 16.9 uU/ml. (V.N. 5-20 uU/ml). Las enfermedades concomitantes, presentes desde el inicio y durante el estudio con acarbose se mantuvieron en tratamiento con medicamentos que no modifican motilidad gástrica intestinal ni absorción de azúcares o metabolismo de acarbose, por lo tanto no influyeron en la respuesta final.

La asociación de sulfonilureas en el grupo tratado con acarbose, 8 pacientes (5-15 mg día), fué necesario suspenderlo en 2 pacientes entre la semana 8 y 12, por la presencia de hipoglucemia sintomática, corroboradas con determinaciones de glucemia capilar; en el grupo placebo, 11 eran tratados con sulfonilureas (5-15 mg día glibenclamida), y en 4 se disminuyó la dosis, debido a datos vagos de hipoglucemias intradomiciliarias, no corroboradas y referidas por el paciente. Algunos de los síntomas de hipoglucemia experimentados durante el tratamiento, pudieron ser por defecto en la contrarregulación, ya que los pacientes tenían más de 6 años de evolución de su Diabetes Mellitus, aunque no se corroboró con niveles de hormonas

contrarreguladoras. (25)

Cuando se administra acarbose, el efecto esperado se presenta entre los 10 y 14 días; como se ha referido por algunos autores, el efecto de acarbose es retardar y disminuir la elevación postprandial de glucemia e insulina sérica, dicho efecto no se observa de inmediato al iniciar acarbose. (15)

Por lo tanto, esta eficacia para reducir la respuesta glucémica a una dieta estándar, se establece y depende del tiempo de inicio en la terapia; al igual la respuesta de insulina sérica, es dependiente de la dosis y en menor intensidad del tiempo de inicio en el tratamiento, esto quiere decir que acarbose reduce insulina, en una manera dosis dependiente y la glucosa se reduce dependiendo del tiempo de inicio, pero no de una manera dosis dependiente (19). Los niveles de insulina postprandiales disminuyeron progresivamente durante el estudio en el grupo acarbose, mientras que el grupo placebo, mantuvo concentraciones con mínimos cambios no significativos, lo que demostró también que seguían indicaciones establecidas con apego y adherencia a la dieta indicada.

Los niveles de insulina se reducen, no solo por vía de una disminución del estímulo glucémico, sino también por interferencia con otros mecanismos de liberación de insulina (19). La dosis utilizada en este grupo fue de 100 mg de acarbose 3 veces al día, otros autores han utilizado dosis de 25 a 200 mg 3 veces al día, reportando con dosis de 25 mg mejoría del control glucémico, al reducir hiperglucemia postprandial, sin tener efecto sobre niveles de insulina o perfil de lípidos, sin presentar efectos gastrointestinales colaterales. (24)

En este estudio los niveles de colesterol determinados al inicio y al final del estudio disminuyeron significativamente, lo que traduce mejor control glucémico en el transcurso del estudio, sin modificación en niveles de triglicéridos.

El efecto máximo inhibitorio de los niveles de insulina se presenta 69 minutos después del desayuno. Una dosis de 100 a 200 mg de acarbose, son igualmente efectivas para inhibir los niveles de insulina, mientras que dosis mayores son más efectivas sobre los niveles de triglicéridos, que dosis bajas (26). Una dosis dependiente ha sido observada: A mayor dosis de acarbose, ésta fué más efectiva que 50 mg., mientras una diferencia entre los efectos de 100 y 200 mg no fué demostrado. Es evidente que entre 100 y 200 mg no existe incremento dosis dependiente del efecto inhibitorio. (26)

La respuesta al reducir insulina postprandial fué observada sin una concomitante reducción en los niveles de péptido C, resultando en una disminución en la relación de insulina/péptido C durante el tratamiento con acarbose, autores han demostrado cambios en la respuesta del polipéptido inhibitor gástrico (GIP) después de acarbose, que correlacionan positivamente con los cambios en la relación insulina/péptido C, lo que desafía el concepto de que acarbose afecta la secreción de insulina, ante esto se sugiere que GIP afecta el metabolismo de insulina o péptido C. (16), sin afectar el metabolismo de glucagón o somatostatina (17). Otros estudios han demostrado que no existe alteración en la composición enzimática del páncreas. (20)

La dosis de acarbose utilizada, fué efectiva para mejorar control glucémico y secundariamente disminuir los niveles de hemoglobina

glucosilada 1Ac, y glucemia postprandial, comparativa con los niveles del grupo placebo, lo que apoya el efecto terapéutico potencial de acarbose como droga de primera línea en el control de la DM Tipo II, tratada insuficientemente solo con dieta. (24)

La tolerabilidad reportada como eventos adversos, se presentó en 6 con dolor y distensión abdominal, eventos gastrointestinales similares como flatulencia y meteorismo, se reportan en la mayoría de estudios y se explican por una respuesta funcional del tracto gastrointestinal a una alteración temporal en el metabolismo intraluminal de los carbohidratos, provocado por acarbose y establecidos por: Producción de gas anaeróbico, niveles de hormonas peptídicas con acción en tuvo digestivo, dichos parámetros se adaptan a través del tiempo, ya que el meteorismo disminuye cuando la fermentación de carbohidratos permanece alta y disminuye aún más cuando se reducen los niveles de GIP en forma sostenida. (21)

Otros estudios han demostrado elevación de enteroglucagón y prolongación en la liberación de motilina postprandial. (23)

El efecto de acarbose sobre la glucemia postprandial y respuesta endócrina se mantiene constante durante el período de ensayo, y la respuesta retorna a valores pretratamiento dentro de los 2 días después de suspender el tratamiento. (23-26)

CONCLUSIONES

El mantenimiento de unas cifras de glucemia lo más cercano posible a la normalidad durante la mayor parte del día, es el objetivo fundamental que se persige con el control de la diabetes. Este objetivo nunca es fácil de alcanzar y especialmente, el conseguir cifras de glucemia próximas a la normalidad, después de las comidas muchas veces es difícil, con el arsenal terapéutico actual. Es ahí donde radica el poder terapéutico de la acarbose. Su administración por vía bucal, en este caso a diabéticos tipo II, consigue suprimir prácticamente esos picos hiperglucémicos. Obviamente esto representa un avance notable en el control metabólico de la enfermedad y en la repercusión que dichas elevaciones de glucemia o insulinemia pueden tener sobre el desarrollo de complicaciones tardías.

Los inhibidores de alfa-glucosidasas intestinales, a través de su efecto intraluminal al inhibir la sacarasa (desdobla una molécula de sacarosa en una de glucosa y otra de fructosa), la maltasa (desdobla una molécula de maltosa en dos de glucosa) y lactasa (desdobla una molécula de lactosa en una de glucosa y otra de galactosa).

Al inhibir la actividad de las alfa-glucosidasas intestinales se consigue enlentecer la absorción de los hidratos de carbono de la dieta. Su administración por vía bucal retarda la absorción de los hidratos de carbono de la dieta, especialmente del almidón y de la sucrosa (los dos hidratos de carbono fundamentales en la dieta occidental estándar), aunque no tiene efecto sobre la absorción de la lactosa. Por supuesto la acarbose no afecta la absorción de los monosacáridos de la dieta, y en consecuencia,

no modifica la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Es importante destacar por un lado, la gran reducción de la elevación postprandial de la glucemia observada con la administración de acarbose, y por otro, la duración de dicho efecto a los 180 minutos del desayuno, todavía persisten las diferencias entre el grupo placebo y acarbose. Con los niveles plasmáticos de insulina ocurre prácticamente lo mismo; gran reducción de hiperinsulinismo postprandial y una larga duración de dicho efecto. Estos resultados no son diferentes a los observados por otros autores, que, aunque con el diseño diferente, incluían determinaciones glucémicas postprandiales. Se considera a la acarbose como un inhibidor de alfa-glucosidasas intestinales de primera generación, con efectos mínimos indeseables a nivel intestinal, al inicio del tratamiento y con duración promedio de 5 días, que posteriormente desaparecen sin requerir tratamiento, los nuevos fármacos inhibidores de alfa-glucosidasas como el miglitol, considerado como de segunda generación, tiene menos efectos colaterales posterior a la administración por vía bucal, con un efecto sistémico en la captación hepática de glucosa, de cualquier manera con acarbose tenemos una droga de primera línea para el control de la Diabetes Mellitus Tipo II, incluso puede sustituir en pacientes seleccionados a las sulfonilureas. Sin embargo lo anterior no es dogma, puesto que cada paciente es único, amerita evaluación individual para valorar el beneficio del tratamiento médico, se debe mencionar también que los pacientes diabéticos con gastroparesia importante asociada con trastornos en la motilidad gastrointestinal con neuropatía autonómica no responderán en

forma significativa.

Queda como corolario la utilidad de la acarbose, que permite su administración para control crónico de la Diabetes Mellitus Tipo II, pudiendo aplicarse a futuro de manera ambulatoria, corroborado por tolerancia favorable (efectos colaterales mínimos), y la mejoría clínica progresiva con reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada IAC.

Los resultados presentados permitieron alcanzar los objetivos fijados, corroborándose la hipótesis propuesta.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Informe Epidemiológico sobre causas de defunción en la Población Mexicana. Estadísticas vitales de los Estados Unidos Mexicanos. Biblioteca CMN Siglo XXI. 1988; 920.
- 2.- Informe Epidemiológico de Causas de Defuncion en la Población Derechohabiente del IMSS. Archivo Biblioteca CMN Siglo XXI. 1989; 11-22
- 3.- Adalia F. Lee Ramos, Jorge Ramirez Ojeda. Estudio sobre egresos hospitalarios de Diabetes Mellitus en el IMSS (1980-1986). Revista Médica del IMSS. 1989; 27: 141-6.
- 4.- A.V.Thompson, H.A.W.Neil, Thoro Good. Diabetes Mellitus; attitudes, knowledge and glycaemic control in a cross-sectional population. Journal of the Royal College of General Practitioners. 1988; 38: 450-52.
- 5.- Rodler M., Richard JL., Momier L., Mirouze J. Effect of long acarbose (Bay g 5421), therapy on metabolic control of non insulin dependt (type II), diabetes mellitus. Diabetes Metab. 1988; 14: 12-4.
- 6.- Marena S., Tagliaferro V., Cavallero G., Pganí A., Montegrosso G., Bianchiw., Zaccarinip., Pagamo G. Double-blind crossover study of acarbose in type I diabetic patients. Diabetic - Med. 1991; 8: 674-8.
- 7.- Reeven GM., Lardinols Ck., Greenfield MJ., Schwartz HC., Vireman HJ. Effect of Acarbose on carbohidrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. Diabetes Care. 1990; 13: 32-36.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 8.- W. F. Caspary and H. Kalisch. Effect of alfa glucosidehydrolase inhibition on intestinal absorpction of sucrose; water, and sodium in man. Gut 1978; 20: 750-755.
- 9.- D.D. Schidt W., Frommer B., Jungle L., Muller W., Wingender Bayer AG., D-5600 Wuppertal. Alfa-Glucosidasa Inhibitors. Naturwissencchaften 1977; 648: 535.
- 10.- Madriaga H., Lee PC., Heitlinger LA., Lebenthal E. Effects of graded alpha glucosidase inhibition on sugar absorction in vivo. Dig Dig Sci 1988; 33: 1020-4.
- 11.- AHR HJ., Boberg M., Krause HP., Maul W., Muller FO. Pharmacokinetics of acarbose. Prt 1; Absorption, concentration in plasma, metabolism and excretion after single administration of acarbose to; rats, dog, and man. Arneimittelforschung; 1989; 39: 1254-60.
- 12.- Hanefeld M., Fisher S., Schulzej., Spengler M., Wargenau M., Schollergk., Fucker F. Therapeutic potenciales of acarbose as first - line drug in no insulin dependient diabetes mellitus. Diabetes Care. 1991; 14: 732-7.
- 13.- Castañeda Limones Rutila. Importancia de la Educación del Equipo de Salud en el Control del Diabético Tipo II ambulatorio. Memorias de la XXX Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 26 nov. al 1o. dic. de 1990. Acapulco, Gro: 25.
- 14.- Correa Flores Alejandro. Evaluación de Complicaciones Crónicas en DM Tipo II ambulatorio. Memorias del 6o. Congreso Anual de Asociaciones Mexicanas de Diabetes,A.C. Saltillo, Coahuila. Marzo 1993; 91: 18-20.

- 15.- Walter-Sackie., Itther-Holland A., Wolfran G. Effect of acarbose on carbohydrate tolerance during administration of a fibre - free formula diet on healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1986; 30: 607-14.
- 16.- Groop PH., Gropp L., Totterman KJ., Fyhrquist F. Effects of acarbose on the relationship between changes in GIP and insulin responses to meals in normal subjects. Acta Endocrinol-(Copenh). 1986; 112: 361-6.
- 17.- Lacavalier L., Hamet P., Chiasson JL. The effects of sucrose meal on insulin requirements in IDDM and its modulation by acarbose. Diabete-Metab. 1986; 12: 156-61.
- 18.- Dimitriadis G., Karaiskos C., Raptis S. Effects of prolonged (6 months), alpha glucosidasa inhibition on blood glucose and insulin requirements in patients with insulindependent diabetes mellitus. Horm Metab Res. 1986 Apr; 18 (4): 253-4.
- 19.- William-Olsson T. Alpha Glucosidase inhibition in obesity. Acta Med Scand S. 1985; 706: 1-39.
- 20.- Folsch UR., Creutzfeldt W. Adaptation of the pancreas during treatment with enzyme inhibitors in rats and man. Scan J Gastroenterol S. 1985; 112: 54-63.
- 21.- Fritz M., Kasper H., Schreznmeir J., Siebert G. Effect of Acarbose on the production of hydrogen and methano and on hormonal parameters in young adults under standardized low-fibre mixed diets. Z-Ernahrungswiss. 1985; 24: 1-18.
- 22.- O. Deak., Turton J. Optimum effectiveness of intestinal alpha-glucosidase inhibitors importance of uniform distributio through a meal. Am J Clin Nut. 1985; 41: 511-6.

23.- Uttenthal LO., Ukponmwan OO., Wood SM., G Higllone M., Ghateri MA., Trayner IM., Bloom SR. Long term effects of intestinal alpha glucosidasa inhibition on postprandial glucose, pancreatic and gut lipids in diabetics on sulphonylureas. Diabetic - Med. 1986; 3: 155-60.

I N D I C E

Justificación	1
Planteamiento del Problema	3
Antecedentes Científicos	4
Objetivos del Estudio	6
Hipótesis	7
Programa de Trabajo	8
Plan de Investigación	11
Resultados	18
Tablas y Gráficas	26
Análisis de Resultados	41
Conclusiones	46
Bibliografía	49