

11227
67



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "TACUBA"
I. S. S. S. T. E.

INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA EN EL
CONTROL DE LOS PICOS DE HIPERGLUCEMIA
POSPRANDIALES Y EN LA DISMINUCION DEL
INDICE DE MASA CORPORAL.

TRABAJO DE INVESTIGACION

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

OSCAR ERIK RAMIRO GUERRERO



SSSTE

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

FIRMAS

DR. ENRIQUE RODRIGO JIMÉNEZ
PROFESOR TITULAR

DR. EMILIO MONTAÑANA NÚÑEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

ASESORES

DR. ENRIQUE RODRIGO JIMÉNEZ
PROFESOR TITULAR
MEDICINA INTERNA

DRA. ANA PATRICIA MACÍAS BELMAN
PROFESOR ADJUNTO
MEDICINA INTERNA

DR. LUIS ROMERO GALLEGOS
PROFESOR ADJUNTO
MEDICINA INTERNA

I.S.S.S.T.E.
COORDINACIÓN DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
AGO. 28 2001
HOSPITAL GENERAL TACUBA

I.S.S.S.T.E.
Depto. de Investigación
AGO. 28 2001
**HOSPITAL TACUBA
REVISADO**

DEDICATORIAS

A SANTIAGO Y DULCE, A QUIEN MÁS SINO A ELLOS.

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
HIPÓTESIS	4
OBJETIVOS	5
PACIENTES METODOS Y MATERIAL DE ESTUDIO	5
RESULTADOS	8
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	15

RESUMEN

El Objetivo del presente estudio, fue determinar si los inhibidores de la alfa glucosidasa (a-carbosa) son útiles en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 por disminución de los picos de hiperglucemia posprandial, tanto en pacientes de reciente diagnóstico sin manejo, así como en pacientes con tratamiento previo con insulina y si modifican el índice de masa corporal

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, experimental y longitudinal en el periodo comprendido de enero a junio del 2000, en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico sin manejo y diabéticos de 0 a 5 años de diagnóstico en tratamiento con insulina, en el Hospital General Tacuba. Se incluyeron 30 pacientes en dos grupos de 15 personas, sin importar edad y sexo, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión definidos, a los cuales se les realizaron mediciones de glucosa sérica basal tanto en ayuno como posprandial (1 hora), medición del índice de masa corporal inicial y al final del estudio y posteriormente medición de glucosa sérica posprandial al primero y segundo mes de haber iniciado el tratamiento con inhibidor de la alfa glucosidasa (a-carbosa)

RESULTADOS

La glucosa inicial promedio del grupo 1 fue de 166.3 contra 155.93 del segundo grupo y una desviación estándar (DE) de 18.77 y de 25.28 respectivamente, no existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.20$) entre ambos grupos al inicio del tratamiento. Los resultados obtenidos para la glucosa posprandial iniciales para el grupo 1 fueron de 206.13 con una DE de 48.88 y para el grupo 2 fue de 267 con una DE de 92.4

El promedio de glucosa posprandial al primer mes de tratamiento con acarbosa del primer grupo fue 160.73 con una DE de 20.49. El grupo 2 obtuvo un promedio de 203 y una DE de 70. $*(P < 0.02)$ Fig 3. La glucosa posprandial al segundo mes para el primer grupo fue de 150.2 con una DE de 21.20 y de 162.06 y una DE de 50.7. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos $*(P > 0.20)$

El índice de masa corporal inicial promedio (IMCI) en el grupo 1 fue de 22.9 con una DE de 1.75. El grupo 2 mostró un IMCI de 27.50 y una DE de 1.95 entre ambos grupos con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.001$). El índice de masa corporal (IMCF) promedio entre ambos grupos fue de 16.23 en el grupo 1 y de 27.01 para el grupo 2, y una DE de 10.04 y de 1.99 respectivamente. La prueba de T mostró una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.0001$)

MARCO TEORICO

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de defectos en la secreción, acción o ambos de la insulina. Los síntomas más marcados de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y disminución de la agudeza visual así como susceptibilidad a múltiples procesos infecciosos. Las complicaciones agudas de la Diabetes mellitus incluyen Cetoacidosis, estado hiperosmolar no cetótico e hipoglucemia. Las complicaciones a largo plazo incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, y autismo secundario a la glicación de las proteínas tisulares y otras macromoléculas y la producción en exceso de polioles derivados de la glucosa son parte del mecanismo de daño tisular por la hiperglucemia crónica.

Para un mejor control epidemiológico y clínico se ha reclasificado a los pacientes diabéticos cambiando también los criterios diagnósticos. La Diabetes mellitus tipo 1 está mediada por un proceso inmunológico siendo la característica principal la destrucción de las células β pancreáticas. La diabetes mellitus tipo 2 previamente referida como Diabetes mellitus no insulino dependiente y a su vez subclasificada en obesos y no obesos se caracteriza por una predominante resistencia a la insulina por una deficiencia relativa o por una deficiencia en la secreción de la misma. (1)

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La hiperglucemia en la Diabetes mellitus tipo 2 es el resultado de una combinación de efectos: resistencia periférica a la insulina, producción excesiva de glucosa y una *secreción inadecuada de la misma*.

El tratamiento apropiado de cualquier enfermedad está basado en la comprensión de su fisiopatología. Después de la ingestión de glucosa, el mantenimiento de sus valores normales depende de tres eventos que pueden ocurrir en una forma coordinada estrechamente: 1) estimulación de la secreción de insulina, 2) supresión de la glucosa endógena mediada por insulina (principalmente hepática), por la hiperglucemia resultante, y 3) estimulación de la captación de glucosa mediada por insulina por los tejidos periféricos, principalmente por los músculos. La hiperglucemia también tiene su propio efecto supresor independiente la producción hepática de glucosa e incrementa la captación de glucosa por el músculo, pero estos efectos son poco importantes comparados con los de la insulina. Estos tres mecanismos son aun más marcados en los pacientes obesos, resultando en hiperglucemia más severa comparada con los no obesos, siendo también más difícil su control metabólico óptimo. (6)

Debido a las observaciones acerca de la historia natural de la enfermedad la Asociación Americana para la Diabetes ha establecido un objetivo ideal y aceptable para el tratamiento de la diabetes tipo 2, ya que sobre la base de resultados obtenidos por el UKPDS y el DCCT mostraron que la disminución de los valores de la HbA_{1c} en un rango del 6 al 7 % se asocia con una disminución significativa de las complicaciones.

micro y macro vasculares y debido a que los pacientes diabéticos tienen sobrepeso y además factores de riesgo cardiovasculares(2)

Las siguientes estrategias de tratamiento pueden ser propuestas para los pacientes diabéticos cuya enfermedad es inadecuadamente controlada inicialmente con dieta y ejercicio

- 1 - Iniciar tratamiento farmacológico con un agente oral o con insulina si el nivel de glucosa plasmática en ayuno excede los 140 mg/dl (7.8 mmol/L), si el nivel de glucosa posprandial excede los 160 mg/dL (8.9 mmol/L) o si el valor de la HbA_{1c} excede el 8%
- 2 - Incrementar rápidamente la dosis de agentes orales o de insulina hasta que se haya obtenido un control glucémico
- 3 - En los pacientes diabéticos tratados con agentes orales, elegir un fármaco con una potencia tal que disminuya la glucosa levemente y pueda adquirir el nivel deseado de control glucémico cuando sea usado como monoterapia
- 4 - En los pacientes diabéticos cuya enfermedad es inadecuadamente controlada con un agente oral único
- 5 - En los pacientes diabéticos cuyo control glucémico no es obtenido con el tratamiento combinado de agentes orales esta la opción de adicionar insulina e incluso un tercer agente oral (4)

Normalizar la hiperglucemia posprandial es más difícil que normalizar la hiperglucemia inmediata. Con ese propósito se han desarrollado drogas con diferente acción farmacológica, dentro de esas se incluye a la insulina lispro, análogos de la amilina, inhibidores de la α -glucosidasa y análogos de la meglitinidina.

Acarbosa

La acarbosa es un pseudotetrasacárido, inhibidor competitivo de la α -glucosidasa, inhibiendo la capacidad de las enzimas glucoamilasa, seguidas de la sucrasa, maltasa e isomaltasa en el borde en cepillo del intestino delgado para degradar a los oligosacáridos y disacáridos en monosacáridos. La acarbosa tiene un ligero efecto inhibitorio sobre la lactasa 10%. Mediante el retraso en la digestión de los carbohidratos, cambia su absorción en las partes más distales del intestino delgado y del colon. El fármaco no causa mala absorción. Mediante la retardación del proceso absorptivo/digestivo, la acarbosa retarda la entrada de la glucosa al sistema circulatorio permitiendo que las células β amplíen su tiempo para aumentar la secreción de la insulina en respuesta al incremento en el nivel de la glucosa plasmática. Afecta también la secreción de dos enterohormonas, el péptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). La acarbosa no revierte cualquier anomalía fisiopatológica en pacientes con diabetes tipo 2. En los pacientes con diabetes mellitus 2 e hiperglucemia en ayuno establecida, el índice de la producción hepática de glucosa basal es excesivo a pesar de las concentraciones plasmáticas de insulina que se incrementan de dos a cuatro veces. Estos hallazgos proporcionan una evidencia inequívoca de la resistencia hepática a la insulina, y esta evidencia es comprobada por una capacidad dañada de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa. (1)

La adición de acarbosa o el miglitol a otros hipoglucemiantes orales o a la insulina dio como resultado una disminución de 0.5% a 1.0% en la HbA_{1c} (1). Otros reportes han reportado incluso disminuciones de la HbA_{1c} de hasta un 0.4 a un 0.7% (4). Las concentraciones posprandiales no ejercen una influencia tan importante como la glucemia en ayuno o la HbA_{1c} (2).

La hipoglucemia no se presenta en los pacientes diabéticos que toman acarbosa. Sin embargo si la hipoglucemia ocurre cuando la acarbosa es usada con sulfonilureas simultáneamente, la recuperación será retardada si son administrados carbohidratos orales. La ingestión de glucosa pura es aconsejada en los pacientes que experimentan hipoglucemia cuando están tomando acarbosa. Los efectos colaterales gastrointestinales incluyen distensión, molestias abdominales, diarrea y flatulencia que ocurren hasta en un 30% de los pacientes diabéticos tratados con acarbosa los cuales tienden a disminuir con el uso continuo del fármaco.

El tratamiento con acarbosa debe ser iniciado a dosis bajas de 25 Mg una o dos veces al día para minimizar los efectos gastrointestinales colaterales. En algunos pacientes la acarbosa puede causar elevación asintomática de la transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) y de la transaminasa glutámico piruvica (TGP), las cuales retornaron a valores normales al cesar el tratamiento (4).

PROBLEMA

¿Que tanto se modifican la hiperglucemia posprandial y el indice de masa corporal posterior a la administración de los inhibidores de la alfa glucosidasa en los pacientes diabéticos tipo 2?

HIPÓTESIS

El uso de los inhibidores de la alfa glucosidasa en los pacientes diabéticos tipo 2, con o sin tratamiento previo modifica la hiperglucemia posprandial y el índice de masa corporal.

HIPÓTESIS ALTERNA

El uso de los inhibidores de la alfa glucosidasa en los pacientes diabéticos tipo 2, con o sin tratamiento previo no modifican la hiperglucemia posprandial y el índice de masa corporal.

OBJETIVOS

- Determinar si la administración de un inhibidor de la alfa-glucosidasa (acarbosa) disminuye los picos de hiperglucemia posprandial en los pacientes de reciente diagnóstico
- Determinar si la administración de un inhibidor de la alfa glucosidasa disminuye los picos de hiperglucemia posprandiales aun a pesar de recibir tratamiento previo con insulina
- Comprobar si la administración inhibidores de la alfa glucosidasa disminuye el índice de masa corporal (IMC) en los pacientes diabéticos

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 30 pacientes en dos grupos de 15. El primer grupo fueron diabéticos de reciente diagnóstico sin tratamiento previo. 7 hombres y 8 mujeres (n=15) con una edad promedio 40 años. El segundo grupo estuvo constituido por 10 hombre y 5 mujeres (n=15), con una edad promedio de 43 con menos de 5 años de evolución y tratados con insulina

DISEÑO

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental

UNIVERSO DE TRABAJO

El presente trabajo se realizó en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tacuba en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico y sin tratamiento previo y en pacientes diabéticos de 0-5 años de evolución en tratamiento previo con insulina, durante el periodo comprendido de enero a junio del 2000. Tanto en pacientes externos como hospitalizados

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo 1. - Diabéticos de reciente diagnóstico y sin tratamiento hipoglucemiante previo (Tabla 1)

Grupo 2 - Diabéticos de menos de cinco años de diagnóstico y con tratamiento previo con insulina (Tabla 2)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA AMBOS GRUPOS

Diabético de más de 5 años de evolución

Insuficiencia renal crónica

Diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Muerte del sujeto

Pacientes que abandonaron el tratamiento

Pacientes que por complicaciones requirieron otro tipo de tratamiento
Intolerancia al tratamiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Comparación entre grupos con "t" de Student y significancia estadística entre variables, para hiperglucemia en ayunas, posprandial e índice de masa corporal

A todos ellos se les informó del estudio obteniéndose su consentimiento. Se les tomaron controles glucémicos en ayuno, posprandiales (1 hora) y al primer y segundo mes de haber iniciado inhibidor de la alfa glucosidasa

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO I

NÚMERO	SEXO	IMC INICIAL	GLUCOSA INICIAL	GLUCOSA POSPRANDIAL SIN ACARBOSA	GLUCOSA POSPRANDIAL CON ACARBOSA 1º MES	GLUCOSA POSPRANDIAL CON ACARBOSA 2º MES	IMC FINAL
1	M	27.6	166	190	170	135	27.3
2	F	28.8	155	170	165	130	29.7
3	F	28.8	134	145	140	110	27.8
4	F	29.5	129	200	180	170	29.1
5	M	25.9	130	300	250	200	25.9
6	M	27.5	131	190	170	150	26.7
7	M	25.8	145	390	300	210	26.2
8	M	32	165	210	200	128	29.6
9	F	25.5	190	305	273	167	24.8
10	F	29.1	201	450	400	180	29.1
11	F	28.8	157	349	290	290	28.4
12	F	26.6	139	200	180	110	27.7
13	F	25.1	166	377	300	205	24.0
14	M	25.8	131	290	200	90	25.1
15	M	25.8	200	239	200	156	23.8

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES GRUPO 2

NUMERO	TALLA	EMC INICIAL	GLUCOSA INICIAL	GLUCOSA POSTPRANDIAL SIN ACARBOSA	GLUCOSA POSTPRANDIAL CON ACARBOSA 1ER MES	GLUCOSA POSTPRANDIAL CON ACARBOSA 2DO MES	EMC FINAL
1	1.66	22.2	145	188	133	139	22.5
2	1.67	24.0	139	205	124	122	25.7
3	1.65	20.3	180	300	165	162	20.7
4	1.58	22.9	156	199	168	134	22.5
5	1.70	23.3	190	250	190	167	22
6	1.71	23.7	154	197	190	165	24.1
7	1.80	25	148	189	145	144	23.7
8	1.65	25	169	201	136	161	26.6
9	1.65	20.3	188	206	178	169	21.1
10	1.76	22	177	285	169	139	22
11	1.66	21	166	170	145	135	21.8
12	1.69	21	157	169	144	125	21.4
13	1.63	25	188	201	159	157	25.3
14	1.70	25	167	188	149	137	25.2
15	1.65	24	188	242	188	201	22.9

RESULTADOS

La glucosa inicial promedio del grupo 1 fue de 166.3 contra 155.93 del segundo grupo y una desviación estándar (DE) de 18.77 y de 25.28 respectivamente, encontrándose que no existía una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.20$) entre ambos grupos al inicio del tratamiento. Fig. 1

Los resultados obtenidos para la glucosa posprandial iniciales para el grupo 1 fueron de 206.13 con una DE de 48.88 y para el grupo 2 fue de 267 con una DE de 92.4, los resultados se muestran en la grafica de la Fig. 2

La medicion promedio de glucosa posprandial al primer mes de tratamiento con acarbosa para el primer grupo fue 160.73 con una DE de 20.49. El segundo grupo obtuvo un valor promedio de 203 y una DE de 70. $*(P < 0.02)$ Fig. 3. La medición de la glucosa posprandial al segundo mes para el primer grupo fue de 150.2 con una DE de 21.20 y de 162.06 y una DE de 50.7. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos $*(P > 0.20)$. Las diferencias se muestran en la Fig. 4

El índice de masa corporal inicial promedio (IMCI) en el grupo 1 fue de 22.9 con una DE de 1.75. El grupo 2 mostró un IMCI de 27.50 y una DE de 1.95 entre ambos grupos la diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0.001$) (Fig. 5). El índice de masa corporal (IMCF) promedio entre ambos grupos fue de 16.23 para el grupo 1 y de 27.01 para el grupo 2, mostrando una DE de 10.04 y de 1.99 respectivamente. La prueba de T mostró claramente una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.0001$). La grafica se muestra en la Fig. 6

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio se puede concluir lo siguiente

- 1 - La administración de inhibidor de la alfa-glucosidasa disminuye efectivamente los niveles de glucosa posprandiales
- 2 - La administración de inhibidores de la alfa-glucosidasa disminuye el índice de masa corporal

GLUCOSA INICIAL

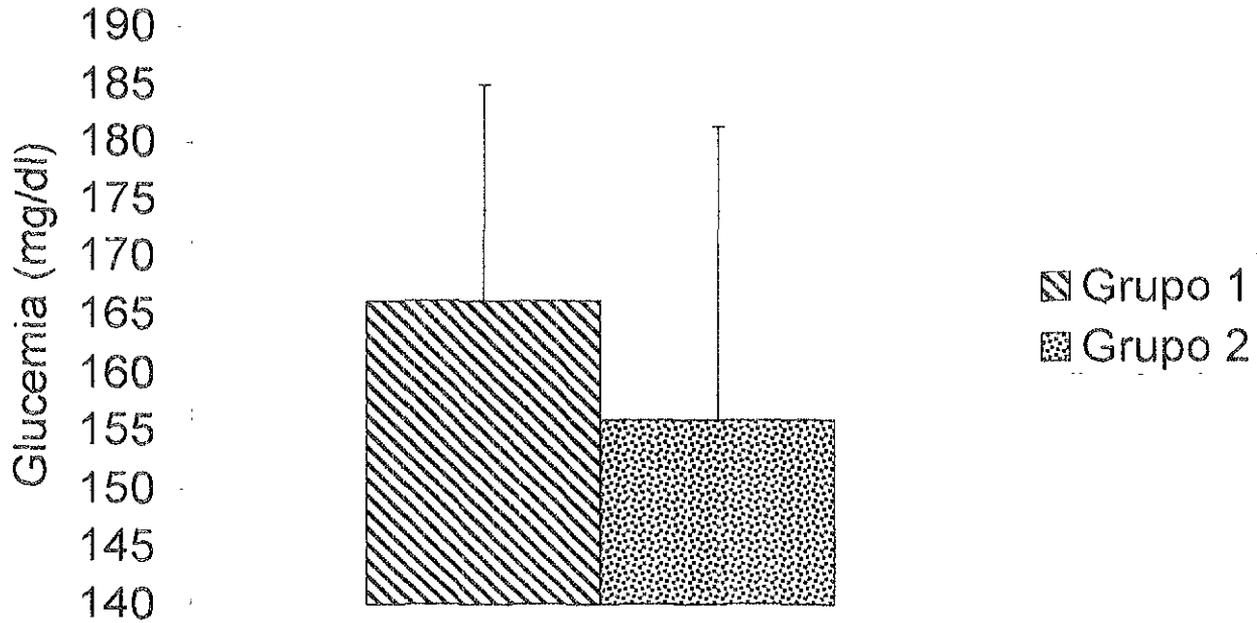


Fig 1 Se muestran los promedios y DE. La prueba de t no mostró diferencias estadísticamente significativas *($P > 0.20$)

GLUCOSA POSPRANDIAL SIN ACARBOSA

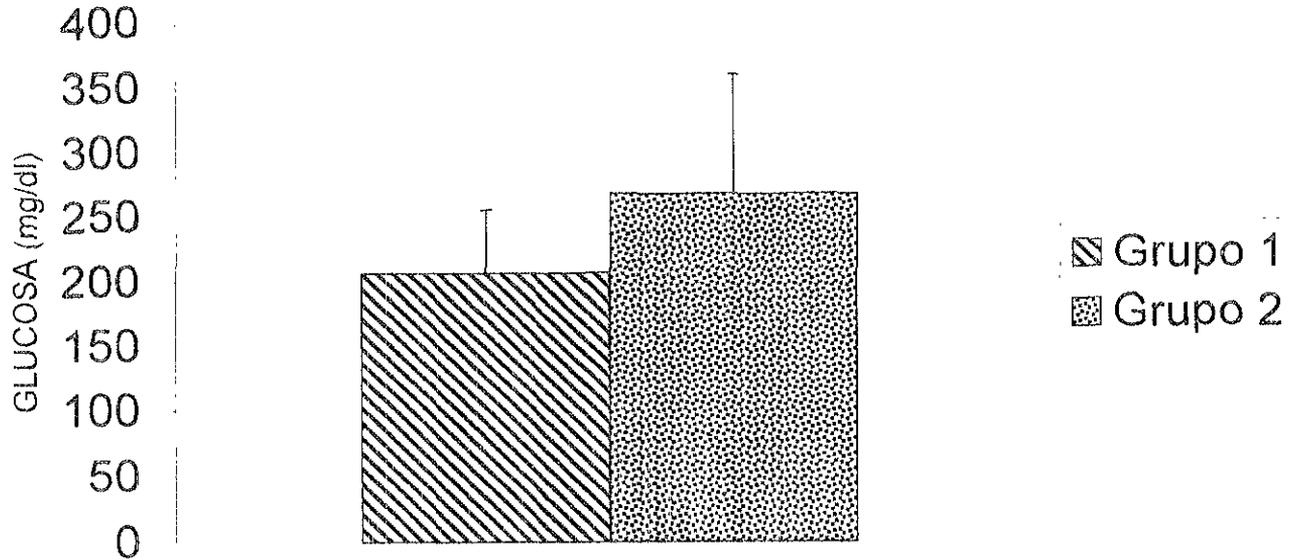


Fig 2 Se muestran los promedios y la DE. La prueba de T, fue estadísticamente significativa $^*(P<0.02)$. El grupo 2 continuaba recibiendo insulina

GLUCOSA POSPRANDIAL CON ACARBOSA PRIMER MES

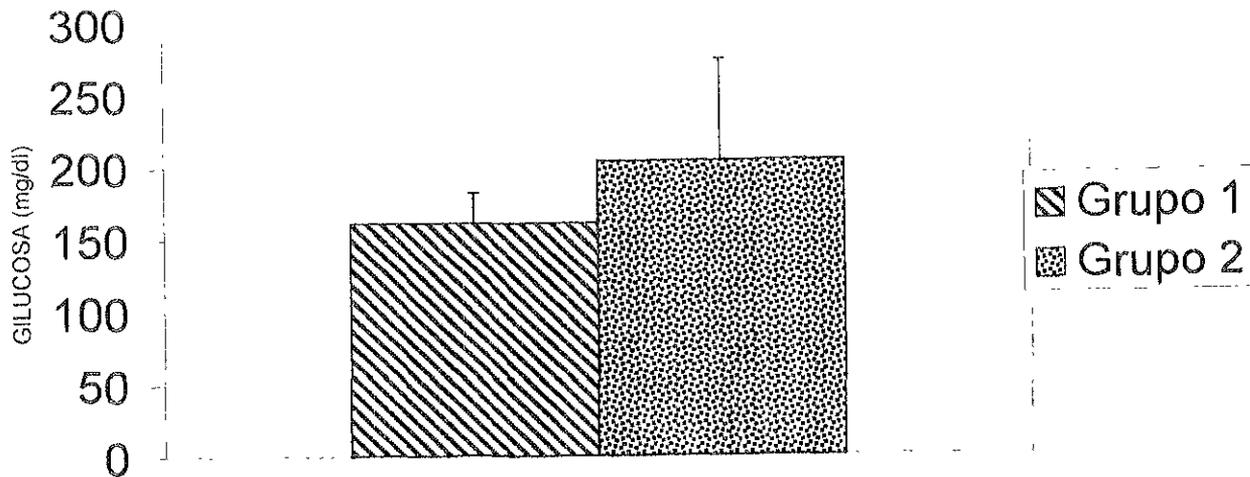


Fig. 3 Se muestran los promedios y las DE la prueba de T no mostro una diferencia estadisticamente significativa *($P < 0.02$)

GLUCOSA POSPRANDIAL CON ACARBOSA AL SEGUNDO
MES

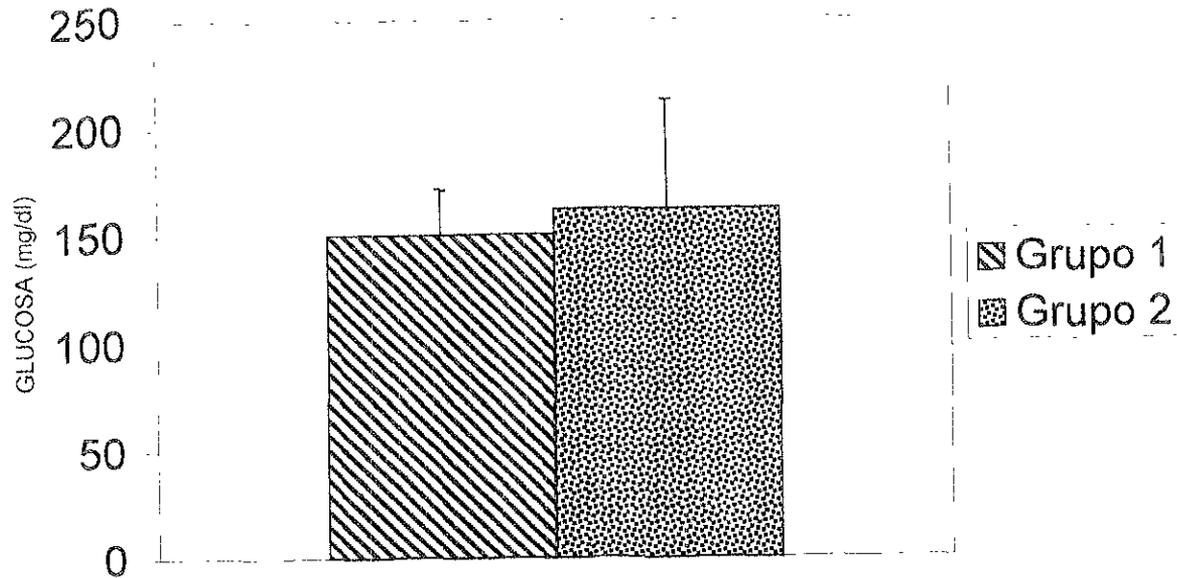


Fig. 4. Se muestran los promedios y la DE. La prueba de T no mostro diferencias estadisticamente significativas *($P > 0.20$)

INDICE DE MASA CORPORAL INICIAL

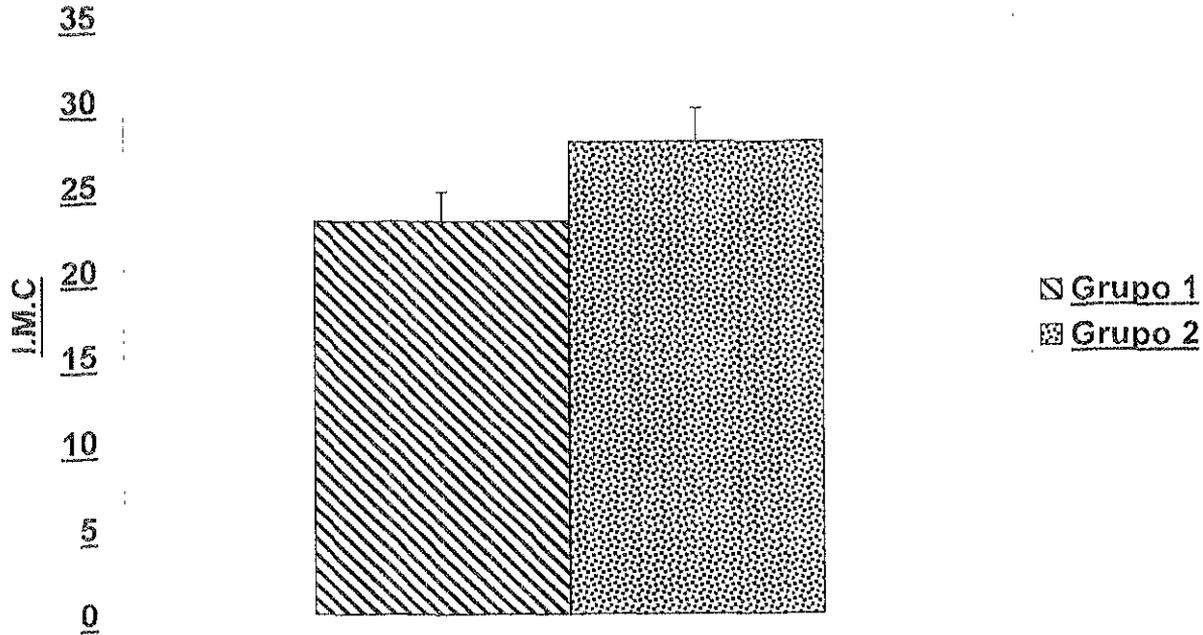


Fig 5 Se muestran los promedios y la DE. La prueba de T mostro una diferencia estadisticamente significativa *($P < 0.001$)

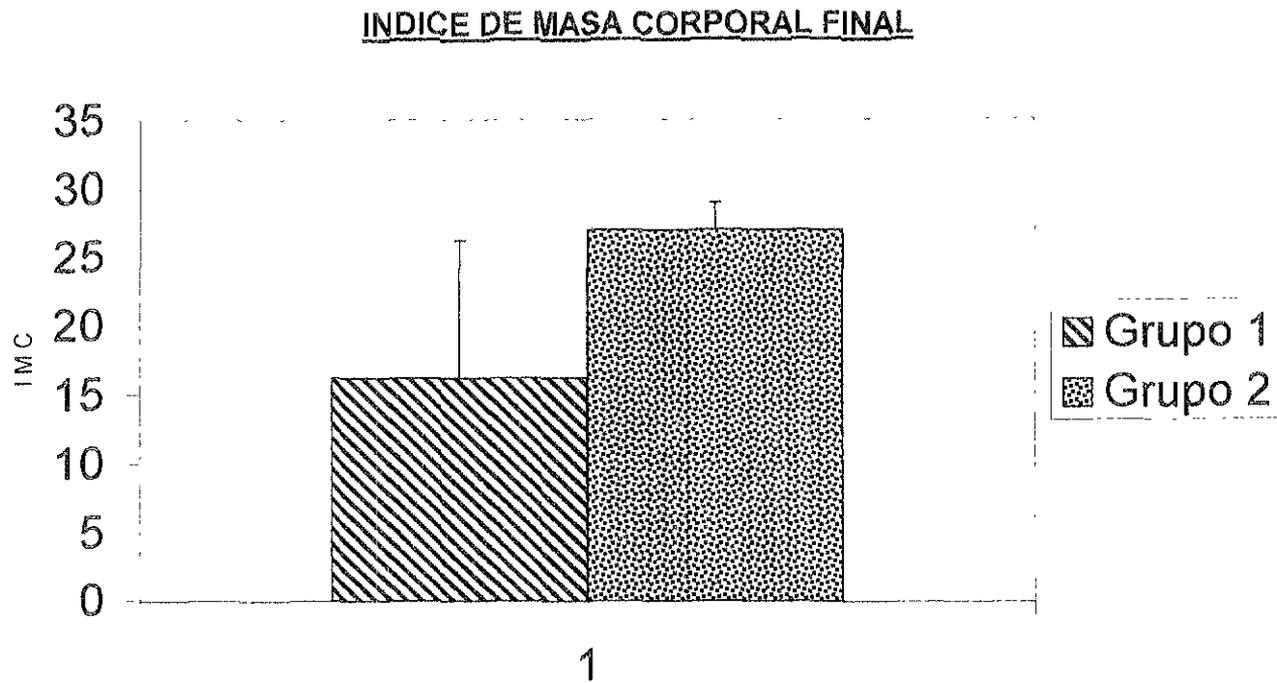


Fig 6. Se muestran los promedios y la DE. La prueba de T mostro una diferencia estadisticamente significativa *($P > 0.001$)

COMENTARIO

En base a estos resultados, consideramos que los inhibidores de la alfa-glucosidasa son medicamentos de gran utilidad para el control de los pacientes diabéticos y probablemente a largo plazo retrasen la presentación de complicaciones crónicas, mejorando su pronóstico y calidad de vida. Encontramos también reducción significativa en el índice de masa corporal en pacientes tratados con inhibidor de la alfa glucosidasa, suponemos siendo debido a 1) el porcentaje de reducción en la absorción de carbohidratos (30%), 2) reducción de los picos posprandiales, y secundario a esto mejoría a la sensibilidad periférica y hepática a la insulina.

Este estudio demuestra que el control metabólico posprandial evita los picos de hiperglucemia e incide en el mejor control metabólico, así como en el control de la masa corporal en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; Vol 20, No 7 July
- 2 - Ralph De Fronzo MD. Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus tipo 2. *Annals of Internal Medicine* 1999;131: 281-303
- 3 - David S H Bell MD, Fernando Ovalle MD. Avances en la terapéutica para la diabetes tipo 2. *Patient Care* 1999; Oct
- 4 - Feinglos MN, Bethel MA. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1998; Jul;82(4):757-90
- 5 - Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; Sep;26(3):539-51
- 6 - Gumbiner B. The treatment of obesity in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care* 1999; Dec; 26(4): 869-83