

1262 J.  
91.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**EL ACARBOSE EN EL TRATAMIENTO DE  
LAS FALLAS SECUNDARIAS A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

**SUS EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO  
POSTPRANDIAL, LA SECRECIÓN Y LA  
ACCIÓN DE LA INSULINA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**P R E S E N T A**

**JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA**



**INNSZ**

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TUTOR:**

**CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**

**CO-TUTOR:**

**FRANCISCO J. GOMEZ PEREZ**



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 esta 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
SEDE SUR**

**DEPARTAMENTO DE DIABETES Y METABOLISMO DE LIPIDOS DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS  
COORDINADORES: Dr. ALFREDO ULLOA, Dr. JUAN JOSE CALVA, Dr. VICENTE DIAZ**

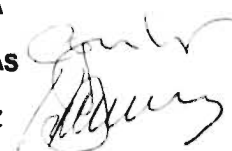
**EL ACARBOSE EN EL TRATAMIENTO DE LAS FALLAS  
SECUNDARIAS A HIPOGLUCEMIANTES ORALES.  
SUS EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO POSTPRANDRIAL, LA  
SECRECION Y LA ACCION DE LA INSULINA**

**ALUMNO: JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA**

**TUTOR: CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**

**CO-TUTOR: FRANCISCO JAVIER GOMEZ PEREZ**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN  
SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA  
Mexico, D.F.**



¡Pero sabed que el azúcar es una sal. Toda sal es secante. La más secante de todas las sales es el azúcar. Absorbe al través de las venas los líquidos de la sangre; de ahí la coagulación; después la solidificación de sangre; de aquí los tubérculos del pulmón; de aquí la muerte.  
¡Por esto es por lo que la diabetes confina con la tisis.  
¡Conque no comáis azúcar y vivireis!  
Disertación de Tholomyes en Los Miserables. (Victor Hugo 1862).

Dedicado con todo amor y veneración a Carlitos y Aminta.

Con ternura a Rosa Elena y Betina.

Con admiración y cariño a Roxana, Howard, Rafael Antonio, Jorge Eduardo y Lorena.

Con nostalgia a Carlos Eduardo, Pablito, Stephen, Karlita, Kimbely y al inolvidable Robertito.

#### Agradecimientos

A los pacientes que dedican generosamente tiempo y muestras de su propio organismo, convencidos que hacemos lo posible por mejorar nuestra comprensión de los fenómenos que estudiamos.

A los doctores Carlos Alberto Aguilar, Francisco J. Gómez Pérez, Juan J. Rull, Alfredo Ulloa, Vicente Díaz Sánchez, Juan José Calva Mercado, Sergio Ponce de León, Lourdes Guerrero y Antonio Villa, quienes han brindado esfuerzo para enseñar como caminar en el difícil campo de la investigación.

A los nutriólogos Griselda Xóchitl Brito, Lilliana León, Claudia B. Aburto, Víctor H. Mercado, por su empeño en la atención de los pacientes a los que dedicamos nuestro esfuerzo.

A la Dra. Onix Arta, los QFB Bella Wong, Lucy Guillén, Rocío Murcio, TS Silvia Bautista y la enfermera María Luisa Velasco, sin cuya colaboración no hubiera sido posible el término de este trabajo.

Al Dr. Jorge González Barranco y Dr. Alfredo Reza por el entusiasmo brindado.

A los doctores Enrique Poo, Arturo Torres y Rubén Orrantía por el importante apoyo técnico.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>1. RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>2. INTRODUCCION</b>	<b>7</b>
2.1 ANTECEDENTES	7
2.2 JUSTIFICACION	14
<b>3. HIPOTESIS</b>	<b>14</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>5. METODOS, SUJETOS Y MATERIALES</b>	<b>15</b>
5.1 ESTRUCTURA DEL ESTUDIO	15
5.2 ELEGIBILIDAD	17
5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION	17
5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION	18
5.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACION	18
5.3 FALLA TERAPEUTICA	18
5.4 NUMERO DE SUJETOS	19
5.5 DESCRIPCION DE MEDICIONES DE LABORATORIO A REALIZAR	19
5.5.1 EVALUACIONES METABOLICAS	19
5.5.2 TECNICAS DE LABORATORIO	21
<b>6. ANALISIS DE DATOS</b>	<b>22</b>

	4
<b>7. ACTIVIDADES DEL ALUMNO</b>	<b>23</b>
<b>8. CRONOGRAMA</b>	<b>24</b>
<b>9. CONSIDERACIONES ETICAS</b>	<b>24</b>
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>10.1 INGRESOS Y PERDIDAS DE PACIENTES EN LAS 6 SEMANAS DE ESCRUTINIO</b>	<b>26</b>
<b>10.2 ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACION EN ESCRUTINIO</b>	<b>26</b>
<b>10.3 FACTORES ASOCIADOS AL RECONOCIMIENTO DE FALLA SECUNDARIA</b>	<b>27</b>
<b>10.4 BRAZOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>31</b>
10.4.1 CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION EN ESTUDIO	33
10.4.2 ANALISIS DE PERIODO Y SECUENCIA	35
10.4.3 ANALISIS DE TRATAMIENTOS	38
<b>10.5 ANALISIS BIVARIADO</b>	<b>43</b>
<b>10.6 ANALISIS DEL SUBGRUPO DE INSULINA</b>	<b>45</b>
<b>10.7 ANALISIS MULTIVARIANTE</b>	<b>47</b>
<b>10.8 EFECTOS ADVERSOS</b>	<b>49</b>
<b>11. DISCUSION</b>	<b>52</b>
<b>11.1 ANALISIS DEL METODO</b>	<b>52</b>
<b>11.2 EFECTO SOBRE GLUCEMIA, INSULINA Y PEPTIDO C</b>	<b>53</b>
<b>11.3 EFECTO SOBRE RESISTENCIA A LA INSULINA</b>	<b>58</b>
<b>11.4 EFECTO SOBRE LIPIDOS</b>	<b>58</b>
<b>11.5 EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>59</b>
<b>11.6 CONCLUSIONES FINALES</b>	<b>60</b>

**12. ANEXOS** **62**

---

**13. BIBLIOGRAFIA** **66**

---





## 1. RESUMEN

La encuesta nacional de enfermedades crónicas confirmó la alta prevalencia de DMNID en México. Solo la mitad de los pacientes diabéticos se mantendrán controlados con hipoglucemiantes orales durante los primeros diez años del diagnóstico. El tratamiento aceptado de la falla secundaria es el empleo de insulina, ya sea sola o en combinación con hipoglucemiantes orales. Sin embargo es una medida frecuentemente rechazada por los pacientes y que si se utiliza en grandes cantidades, la hiperinsulinemia podría ser contraproducente. Un grupo de medicamentos inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas, cuyo principal representante es el acarbose, parece ser una alternativa más aceptada por el paciente. En el presente estudio se comparó la respuesta del control glucémico entre acarbose e insulina nocturna.

Entraron 100 pacientes a una fase de ascrutinio de 6 semanas. Se consideró falla secundaria verdadera a 37 pacientes que mantuvieron glucemia por arriba de 160 mg% y aceptaron participar en la segunda fase. Se asignó en forma aleatoria tratamiento con placebo, acarbose o insulina, durante un periodo de 12 semanas. El grupo de placebo y acarbose fue con tabletas, diseñado como doble ciego, cruzado, con aleatorización de secuencias e incluyó un periodo de lavado de tres semanas. Se tomaron exámenes de glucemia, perfil de lípidos, Hb A1c. Al inicio y final de cada brazo se realizaron tres pruebas dinámicas: Curva de alimentos, en la que se midió glucosa, triglicéridos e insulina; curva de tolerancia a la glucosa endovenosa, en la que se midió glucosa, insulina y péptido C; curva de insulina endovenosa, en la que se realizó un cálculo de regresión de la disminución de glucosa. Finalizaron el estudio completo 12 pacientes en el brazo de insulina y 17 pacientes en los brazos de secuencias de tratamiento con tabletas.

Tanto el acarbose como la insulina disminuyen la absorción de glucosa durante los alimentos. Ninguno de estos tratamientos modifica la sensibilidad a la insulina. En cuanto a la fase rápida de secreción de insulina al estímulo con glucosa endovenosa, ninguno produjo recuperación. En los pacientes con control óptimo, el tratamiento con insulina mejoró la secreción pancreática de insulina. Concluimos que un paciente con glucemia persistentemente por arriba de 160 mg/dl y en tratamiento con sulfonilureas y biguanidas, deberá entrar a un tratamiento con dieta durante un periodo máximo de 4 semanas. Si la glucemia permanece por arriba de 160 mg/dl, deberá iniciarse tratamiento con insulina nocturna. En aquellos casos en los que no acepten el empleo de insulina, el acarbose aumenta en 20% la probabilidad de mejoría. Sin embargo, la mayoría de casos no alcanzarán un control óptimo.

## 2. INTRODUCCION

### 2.1 ANTECEDENTES

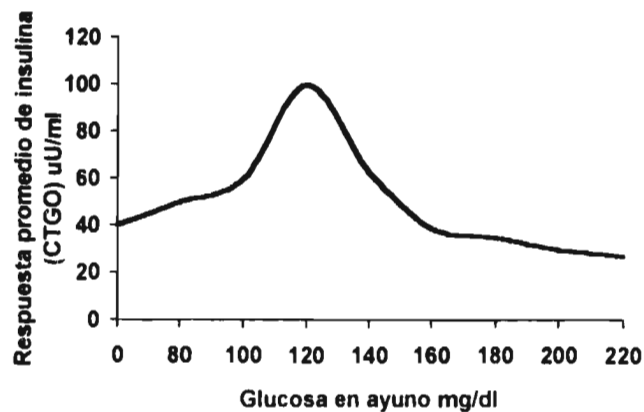
En la población mexicana la mortalidad por diabetes mellitus (DM) se incrementó de 0.3% a 5.1% en el periodo de 1950 a 1985. En 1991 causó el 6.6% de la mortalidad del país. De acuerdo a la dirección General de Epidemiología, la ocurrencia de casos nuevos de DM era de 18.4 por 100,000 habitantes en 1978 y llegó a 155.6 en 1990.

La Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas, realizada en 1993, mostró que el grupo de edades entre los 60 a 69 años fue el más afectado por diabetes, con una prevalencia de 20%. Considerando un mayor intervalo de edad, la prevalencia entre los 30 y 69 años fue de 9.6%. A medida que el índice de masa corporal (IMC) aumentó, el riesgo de padecer de DM fue mayor. Los que tuvieron IMC entre 25 y 29 kg/m<sup>2</sup>, el riesgo fue 1.7 veces mayor que los menores de 25 kg/m<sup>2</sup>, entre 30 y 34.9 kg/m<sup>2</sup> fue de 2.4, y los mayores de 35 kg/m<sup>2</sup> alcanzaron un riesgo 3.2 veces mayor<sup>1</sup>.

Los estudios efectuados en caucásicos han mostrado prevalencias menores de DM que lo encontrado en México, lo que indica que las diferencias étnicas son determinantes, incluso en lo que se refiere a fisiopatogenia de la enfermedad, por lo que se han investigado diferentes grupos raciales. Los indios Pima, característicamente, tienen una prevalencia de 50% en los mayores de 35 años<sup>2,3</sup>. En la población mexicano-americana la prevalencia es de 28.1% entre los familiares de primer grado del probando, 13.3% en los familiares de segundo grado y 11.1% con los de tercer grado<sup>3</sup>. Se ha postulado que estas diferencias podrían ser debidas a la alta prevalencia de resistencia a

la insulina de los naturales americanos, comparada con los caucásicos, lo que llevaría a un agotamiento temprano de la insulina por las células beta pancreáticas<sup>2</sup>.

El mecanismo patogénico más importante de la DM no insulino dependiente (DMNID), es la resistencia periférica a la insulina, y la alteración en la producción pancreática de insulina. La relación entre estas dos variables ha sido estudiada correlacionando las glucemias de ayuno con la respuesta de insulina plasmática al estímulo de una carga oral de glucosa en los pacientes de peso normal con intolerancia a la glucosa y diabetes leve. Se ha comprobado que la respuesta de insulina a la ingestión de glucosa (CTGO) aumenta progresivamente hasta que la glucemia en ayunas alcanza 120 mg/dl, y a partir de allí, la producción de insulina sufre una caída brusca<sup>4</sup>. Este fenómeno denominado: curva de "Starling" del páncreas, demuestra un claro agotamiento de la respuesta de insulina ante la hiperglucemia (Ver Ilustración).



**Ilustración 1.** Secreción pancreática de insulina en respuesta a una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO).

La hiperglucemia crónica tiene un efecto deletéreo sobre la secreción pancreática y la acción periférica de la insulina. Un aspecto muy interesante es que puede ser revertido parcial o completamente en animales de experimentación y en humanos<sup>5</sup>. La dieta y la subsecuente pérdida de peso, el ejercicio, las sulfonilureas y la insulina exógena mejoran la sensibilidad a la insulina, ya que al disminuir la hiperglucemia, mejora la función de la célula  $\beta$ .

El tratamiento de la diabetes tiene como base primordial las modificaciones en la alimentación. El 90% de los pacientes con DMNID tienen sobrepeso, por lo que se recomienda restricción calórica y ejercicio lo que podría ser suficiente para controlar los niveles de glucemia sin tratamiento farmacológico<sup>6</sup>.

El tratamiento de la DMNID tiene características de secuencia: cuando la dieta y ejercicio no han sido capaces de controlar la glucemia, el uso de fármacos es el siguiente paso. La combinación de sulfonilureas con biguanidas es una modalidad aceptada cuando la monoterapia con sulfonilureas es insuficiente. Se ha estudiado la adición de insulina nocturna combinada a hipoglucemiantes orales. Una descripción más detallada de estos esquemas terapéuticos la damos a continuación.

Las sulfonilureas se han utilizado por sus conocidos efectos hipoglucemiantes, aunque los mecanismos de acción permanecieron oscuros por más de 30 años. Elkeles y colaboradores<sup>7</sup> estudiaron, durante 12 meses, pacientes con DMNID, tratados con sulfonilureas, compararon las curvas de tolerancia a la glucosa oral, basales y postratamiento, y encontraron aumento en la secreción de péptido C. Estudios recientes dan soporte a que las sulfonilureas en forma aguda, estimulan la liberación de insulina tanto mediada por glucosa como en ausencia de glucosa. En subpoblaciones específicas de diabéticos, como los MODY del pedigrí RW, han mostrado que el tratamiento crónico con sulfonilureas puede mantener la secreción de insulina pancreática y el subsecuente

control de la glucemia durante seguimiento de más de tres décadas<sup>8</sup>. Sin embargo, el efecto crónico de las sulfonilureas aún permanece oscuro ya que la mayor dificultad en comparar la secreción de insulina es la diferencia significativa en glucemias antes del tratamiento<sup>9</sup>

A pesar de las ventajas del uso de sulfonilureas, el 50% de los pacientes mantendrán una respuesta satisfactoria en el control glucémico luego de 10 años de tratamiento<sup>10</sup>, el resto caerán en falla secundaria. En general la falla secundaria a hipoglucemiantes orales se caracteriza por alteración del péptido C e insulina al estímulo producido por alimentos, aumento de la producción hepática de glucosa y alteración del almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno. Groop y colaboradores<sup>11</sup> compararon 25 pacientes con DMNID, a los que clasificaron como "respondedores", 34 pacientes "no respondedores" al tratamiento con sulfonilureas, y 10 controles sanos. Comprobaron que no hubo diferencias entre los grupos de diabéticos en cuanto a la dieta, aspectos educativos sobre diabetes, las actividades diarias, y el estrés de vida. Las características fisiológicas fueron diferentes entre las dos poblaciones de diabéticos. Los "no respondedores" tuvieron más altos niveles de glucemia en ayuno al momento del diagnóstico, que los "respondedores" ( $241.2 \pm 7.2$  mg% vs  $136.8 \pm 3.6$  mg%, respectivamente), disminución en la utilización oxidativa de la glucosa mediada por insulina y disminución del 50% del metabolismo no oxidativo de la glucosa. Concluyeron que el principal determinante de la falla secundaria fueron las características de la enfermedad y no los factores relacionados con los pacientes

Las biguanidas pueden ser utilizadas concomitantemente a las sulfonilureas en pacientes con DMNID<sup>12,13</sup>. Reaven<sup>12</sup> investigó, en diabéticos caucásicos, la modalidad de agregar metformin a pacientes con falla secundaria a glipizida. Los triglicéridos plasmáticos disminuyeron y el C-HDL aumentó

La insulina nocturna es otra modalidad terapéutica para las fallas secundarias. Su mecanismo de acción es inhibir la producción hepática de glucosa. En un estudio con pacientes que tuvieron falla secundaria a sulfonilureas solas o combinadas con biguanidas, se comparó insulina NPH diurna, nocturna, régimen con múltiples inyecciones y un grupo control que continuó el tratamiento con hipoglucemiantes orales. Los mejores resultados en el control glucémico, disminución de triglicéidos en suero, y menor sobreinsulinización fueron obtenidos con la adición de insulina durante la noche<sup>10</sup>. Trischitta y colaboradores<sup>14</sup> en un estudio de pacientes con falla secundaria a sulfonilureas compararon el efecto de agregar insulina nocturna (0.2 U/kg) o metformin 500 mg tres veces al día; demostraron que ambos tratamientos fueron efectivos para mejorar el control glucémico. Los efectos indeseables de la sobreinsulinización, como el aumento de peso en los pacientes, fueron manifiestos; esta situación no aconteció con los que utilizaron metformin. El uso de insulina, cuando existe falla secundaria a sulfonilureas, ha demostrado mejorar los niveles de glucemia en ayunas, aunque este efecto sobre las complicaciones crónicas aún es desconocida<sup>15,16</sup>.

La efectividad de la insulina para mejorar la función de la célula  $\beta$  también ha sido estudiada. Aguilar y colaboradores<sup>17</sup> emplearon insulina intermedia, nocturna, a dosis promedio de  $6 \pm 2.09$  U/día, en nueve pacientes, con mínimos efectos secundarios. Luego de dos meses con esta terapia, todos tuvieron mejoría, y cuatro pacientes se mantuvieron sin insulina durante un seguimiento de seis meses.

Sóneru y colaboradores<sup>18</sup> compararon el uso de insulina nocturna o diurna en pacientes con falla secundaria a gliburide, utilizaron  $46 \pm 6$  U/día contra  $48 \pm 5$  U U/día respectivamente. En ambos grupos hubo un ligero aumento de peso con respecto al basal, pero no fue estadísticamente significativo. Los controles glucémicos mejoraron en

ambos regimenes, y aunque hubo más episodios hipoglucémicos durante las dosis matutinas, las diferencias no fueron significativas.

La hiperinsulinemia se ha asociado a aterosclerosis acelerada, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia<sup>5</sup>, hiperuricemia<sup>19</sup> y disminución de C-HDL<sup>20</sup>. Una limitante del tratamiento con insulina es el rechazo del paciente a recibirla. Por todo lo anterior, es deseable buscar un tratamiento farmacológico complementario, que permita tratar al paciente en falla secundaria a una mezcla de hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) sin los efectos colaterales de la insulina. Un método alternativo al uso de insulina podrían ser los inhibidores de la  $\alpha$  glucosidasa.

Los inhibidores de la  $\alpha$  glucosidasa han sido muy utilizados, desde una época relativamente reciente, en los países europeos. El compuesto 3, también llamado acarbose, es el que tiene un papel clínico más importante. Se sabe que estos compuestos retrasan la producción de monosacáridos de la dieta, debido a la interferencia entre las enzimas oligosacarasas y su unión al sustrato.

El acarbose es un pseudotetrasacárido parecido a un oligosacárido derivado de la digestión del almidón, excepto por un nitrógeno unido a la unidad designada como acarviosina. Este nitrógeno intramolecular del acarbose es el responsable de la alta afinidad por el receptor de glucosidasas ( $K_i \sim 10^{-7}$  M), que es más alto que los hidratos de carbono derivados de la dieta. Debido a que la unión C-N no puede ser rota, la actividad enzimática se detiene<sup>21</sup>. El acarbose no inhibe las  $\beta$  glucosidasas como la lactasa, por lo que la absorción y la digestión de la lactosa no se ve afectada.

Algunos estudios han demostrado que aumentan la producción de insulina en relación a la glucemia, pero esto permanece aún en controversia. En cuanto a lípidos, disminuye la producción de VLDL, y no afecta al colesterol HDL. La acción sobre

hormonas gastrointestinales también se ha investigado y los estudios han reportado inhibición sobre el GIP y estimulación del enteroglucagon<sup>22</sup>. Al utilizar acarbose como monoterapia, en pacientes que han presentado falla en el tratamiento con dieta, y que nunca habían utilizado hipoglucemiantes orales, Hanefeld y colaboradores<sup>23</sup> en un estudio aleatorizado con 47 pacientes en tratamiento con acarbose y 47 con placebo. Demostraron efectos benéficos sobre la reducción de triglicéidos e hipensulinemia postprandiales, no hubo cambios en el péptido C.

Existe un aumento de la proporción de bacterias carbohidrato-dependientes en heces, en especial las bifidobacterias y del lactobacilo. A su vez hay una disminución simultánea de las bacterias dependientes de proteínas (*enterobacterias*, *clostridios*, *bacteroides*). El gas formado cuando los hidratos de carbono entran al colon pueden dar molestias como meteorismo y en raras ocasiones diarrea<sup>24</sup>.

El acarbose ha sido utilizado solo, en combinación con hipoglucemiantes orales o con insulina.

En un estudio multicéntrico fase IV con 290 pacientes, Coniff et al<sup>25</sup> demostraron que dosis crecientes de acarbose, 100, 200 y 300 mg tid durante 22 semanas, disminuyen significativamente los niveles de Hb A<sub>1c</sub> y los niveles de glucemia posprandiales; además, el tratamiento fue efectivo y seguro. Encontraron elevaciones de transaminasas al utilizar dosis mayores de 200 mg tid, que fueron reversibles al retirar el tratamiento.

En otro estudio multicéntrico con 290 pacientes donde utilizaron acarbose solo, tolbutamida o ambos en pacientes con DMNID<sup>26</sup>, durante 24 semanas. La efectividad de la combinación fue mejor que tolbutamida sola o que de acarbose solo. Los pacientes que utilizaron el acarbose mostraron aumento de las transaminasas, lo que revirtió al dejar de utilizar el medicamento



Hasta la fecha no ha sido evaluada la utilidad del acarbose en el tratamiento de las fallas secundarias a mezcla de hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas)

## **2.2 JUSTIFICACION**

El acarbose podría tener por lo menos igual utilidad que el tratamiento con insulina, para la falla secundaria a hipoglucemiantes orales, en pacientes con diabetes mellitus IIb. El acarbose parece tener mejor aceptación que la insulina, en los pacientes en los que se ha encontrado falla secundaria a hipoglucemiantes orales. El acarbose podría no presentar los efectos crónicos de la sobreinsulinización a largo plazo, por lo que podría ser una buena alternativa a la insulina exógena. El costo económico puede ser parecido entre los dos tratamientos.

## **3. HIPOTESIS**

El acarbose, al disminuir la absorción intestinal de glucosa, impide las altas excursiones de glucemia postprandiales lo suficiente para evitar los efectos deletéreos de la hiperglucemia crónica. De esta manera, disminuirá los niveles de glucemia en ayuno al final de tratamiento y recuperará la función de la célula  $\beta$  (aumentando la secreción pancreática de péptido C e insulina) en los casos de falla secundaria a hipoglucemiantes orales, con por lo menos igual o mayor eficiencia que la insulina nocturna

#### **4. OBJETIVOS**

A. Conocer la eficacia del acarbose en la disminución de la glucemia de ayuno y la recuperación de la secreción de insulina pancreática el tratamiento para la falla secundaria a mezcla de sulfonilureas y biguanidas

B. Comparar la eficiencia del acarbose contra una de las modalidades terapéuticas ya aceptadas, como es el uso de insulina nocturna para la falla secundaria a la mezcla

C. Determinar si existe un efecto específico del acarbose sobre lipidos, secreción pancreática de insulina y resistencia periférica en DMNID

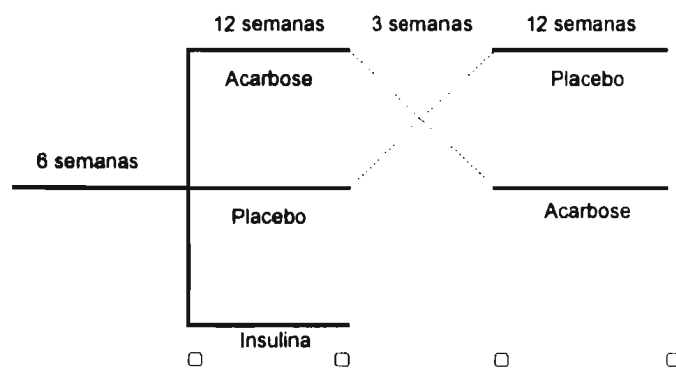
#### **5. METODOS, SUJETOS Y MATERIALES**

##### **5.1 ESTRUCTURA DEL ESTUDIO**

A cada paciente candidato se le entrevistó personalmente para informarle detalladamente acerca de los objetivos del estudio. Se obtuvo dirección y número telefónico para fácil localización en caso de faltar a alguna de las citas

Luego de las seis semanas de dieta controlada, y aún con dosis máxima de la mezcla, se dividieron aleatoriamente en dos grupos (Ver Ilustración 2). Al grupo I se le administro acarbose o placebo en dosis crecientes hasta llegar a dosis máxima de 300 mg/día repartido en tres dosis. Este tratamiento se mantuvo tres meses, al final de los cuales se les administró placebo durante tres semanas (periodo de lavado)<sup>25</sup>. luego se intercambiaron a tratamiento activo o placebo según correspondiera al 2do brazo del

estudio. Estos grupos se mantuvo con doble cegamiento y el laboratorio farmacéutico elaboró tabletas idénticas de activo y placebo.



☐ Pruebas dinámicas: Alimentación estandarizada, tolerancia a la glucosa e insulina e v.

**Ilustración 2. Esquema general del diseño del estudio y brazos de tratamientos a los que se sortearon los pacientes del estudio.**

Al grupo II se le agregó insulina intermedia humana, empezando con 6 U, por vía subcutánea, a las 11:00 p.m., en dosis crecientes cada dos semanas, hasta obtener, al igual que el grupo anterior, glucemias en ayuno menores de 160 mg/dl, este tratamiento se mantuvo por un período de tres meses y no fue cegado.

## **5.2 ELEGIBILIDAD**

### **5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes con DMNID que asisten a la Consulta de Especialidades en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".
2. Edad entre 35 y 70 años.
3. Los pacientes debían estar en tratamiento con sulfonilureas, biguanidas o mezcla de sulfonilureas y biguanidas por lo menos dos meses antes de su inclusión al estudio.
4. Sin complicaciones crónicas por diabetes, como afección cardiovascular, renal, neuropatía visceral, enfermedad vascular cerebral, y que no tuvieran otra enfermedad sistémica grave.
5. IMC mayor de 22.5 kg/m<sup>2</sup> y menor de 35 kg/m<sup>2</sup>.
6. La hemoglobina deberán estar por arriba de 12 g%.
7. Triglicéidos en suero menores de 450 mg/dl y el colesterol total menor de 300 mg/dl.
8. Para demostrar la falla secundaria, se hizo una fase de escrutinio durante seis semanas. Los pacientes mantuvieron dosis máxima de clorpropamida de 500 mg y de metformin 1200 mg diarios y se les indicó una dieta isocalórica (25 - 30 kcal/kg), 300 mg de colesterol, CHO 50% (10% de carbohidratos simples), lípidos 30% (distribuidos 10% como insaturados, 10% como monoinsaturados y 10% como poliinsaturados), proteínas 20% y 30 gr de fibra al día. Fueron entrevistados cada dos semanas por nutriólogo quien cuantificó las calorías y calidad de los alimentos que se ingirieron diariamente. Los pacientes que a la sexta semana mantuvieron glucemia de ayuno mayor de 160 mg/dl entraron al estudio.

### **5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes con DMNID con retinopatía proliferativa
2. Enfermedad sistémica grave, como insuficiencia cardíaca no controlada, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.
3. Pacientes con glucemias menores de 160 mg/dl en el transcurso de las seis semanas de dieta isocalórica
4. Los que faltaron a 2 de las 3 visitas de las seis semanas de dieta isocalórica

### **5.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Los que faltaron a 2 de las 6 visitas que corresponden al periodo de los brazos de tratamiento.
2. Cuando un paciente de cualquiera de los tres grupos presentó glucemias en ayuno mayores de 350 mg/dl en dos veces consecutivas. Se les excluyó y se inició tratamiento con insulina.
3. Descontrol agudo que requiriese hospitalización del paciente.
4. Efectos adversos del medicamento de tal grado que fuera necesario retirarlo. En este caso, se considerará dentro de análisis de efectos adversos del medicamento.
5. En cualquier momento en que el paciente deseara salir del estudio.

### **5.3 FALLA TERAPEUTICA**

El análisis de falla terapéutica se realizó de acuerdo a dos niveles de glucemia final: 160 mg%, que es el más conservador y 200 mg%. También se consideró falla a aquellos casos que estando con dosis máxima de acarbose (100 mg/dl tid) fueran eliminados por hiperglucemia importante

## 5.4 NUMERO DE SUJETOS

Utilizando

$$\frac{2.S^2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\delta^2}$$

Las mediciones para el péptido C muestran desviaciones estándar (DE) de 0.21 mM<sup>27</sup>. con diferencia mínima significativa de  $\delta = 0.3$  mM, por lo que tenemos  $n = 7.7$  pacientes para el péptido C en cada uno de los grupos.

Las glucemias presentan DE de 30 mg/dl, considerando una  $\delta$  mínima de 40 mg/dl y los mismos errores  $\alpha$  y  $\beta$  corresponden 8.24 pacientes para cada uno de los grupos.

La técnica de la prueba de tolerancia a la insulina dio una DE de 1.3 y la diferencia mínima significativa del k, es de 1.5 mg% por minuto. Corresponde a 12 pacientes<sup>28</sup> por brazo de tratamiento.

Así, el número de pacientes es de 12 para cada uno de los grupos.

Utilizando STATGRAPHICS versión 7.1, y calculando una  $\delta$  de 1 desviación estándar de diferencia para áreas bajo la curva en péptido C, insulina y glucemia, con una potencia de 80% y error  $\alpha$  de 0.05 la cantidad de pacientes es de 12 por cada grupo.

## 5.5 DESCRIPCION DE MEDICIONES DE LABORATORIO A REALIZAR

### 5.5.1 EVALUACIONES METABOLICAS

A todos los pacientes se les realizó una evaluación metabólica al momento de su inclusión y al final de cada brazo del estudio. Estas consistirán en

1) Curva de tolerancia a los alimentos. Se evaluó la respuesta de insulina a una alimentación estandarizada de 590 kcal dividida de la siguiente forma: 50% (75 gr) de carbohidratos, 30% (20 gr) de lípidos y 20% (30 gr) de proteínas. Esta dieta fue preparada por una nutrióloga del Departamento de Diabetes y Metabolismo de Lípidos del INNSZ el mismo día de la prueba. Esta alimentación estandarizada consistió en 2 rebanadas de pan integral, 2 rebanadas de jamón York, 60 gr de queso panela, 1 cucharadita de mayonesa, 4 galletas habaneras y un licuado consistente en 1 taza de leche descremada con ½ plátano. Las muestras de glucemia y triglicéridos, se tomaron a los 0, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos, 5, 6, 7 y 8 horas postprandiales. Las muestras de insulina se tomaron a los 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas postprandiales. La cantidad de sangre necesaria para toda la prueba fue de 80 ml. Esta prueba evaluó los niveles en suero de glucemia, triglicéridos y la producción pancreática de insulina, estimulados por los alimentos utilizados en la dieta estandarizada.

2) Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Luego de 10 horas de ayuno, a las 8 a.m. en el hospital, se les colocó un catéter en una vena y se les infundió glucosa al 25%, 0.5 gr/kg de peso con un máximo de 35 gr, en un periodo de 3 minutos. El "tiempo cero" fue al finalizar la infusión, la cánula se lavó con solución salina y las muestras se tomaron a los -5, 0, 1, 3, 5, 10 minutos<sup>28</sup>. La cantidad de sangre necesaria fue de 24 ml. Con esta prueba, se evaluó la fase rápida de la secreción de insulina y péptido C por el páncreas, estimulados directamente por la glucemia, sin intervención de hormonas gastrointestinales.

3) Prueba de tolerancia a la insulina endovenosa<sup>29,30</sup>. Las correlaciones con el pinzamiento metabólico euglicémico para medir la sensibilidad a la insulina han sido de  $r=0.81$ ; esta correlación mejora cuando se utiliza sangre arterializada para medir el  $k$ . Es aceptado como un método reproducible, cuyos coeficientes de variación oscilan entre 6 y

14% La cantidad de insulina exógena es suprafisiológica, por lo que inhibe la producción hepática de glucosa y estimula la captación de ésta por los tejidos periféricos<sup>31</sup> La prueba empezaba a las 8 a.m., luego de 10 horas de ayuno. Utilizamos insulina rápida humana 0.1 U/kg de peso en bolo, tomando muestras para glucemia a los -5, 0, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 minutos. Al tomar la última muestra se administró un bolo de dextrosa al 50%, 50 cc, para evitar la hipoglucemia. La cantidad total de sangre fue de 15 ml. Los pacientes fueron dados de alta de la unidad, luego de 1 hora de haber terminado la toma de la última muestra. Esta prueba nos valoró, con la pendiente de una regresión matemática, el grado de sensibilidad de los tejidos periféricos en cada paciente.

4) Cada mes se tomaron 6 ml de sangre para muestras de triglicéridos, colesterol total, colesterol de HDL, colesterol de LDL y HbA1c, cada dos semanas se tomó glucemia. Fueron utilizados para evaluar los cambios metabólicos en el tiempo, y comparar los tratamientos.

### 5.5.2 TECNICAS DE LABORATORIO

Todas las muestras fueron determinadas con técnicas estandarizadas en el laboratorio de la clínica de diabetes.

- 1 La glucosa plasmática fue medida por método enzimático colorimétrico de glucosa oxidasa (GOD-POD®) descrito por Trinder<sup>32</sup> El coeficiente de variación interensayo fue de 3.17%
- 2 La Hb A<sub>1c</sub> por el DCA 2000 de laboratorios Bayer® Es una técnica que utiliza anticuerpos monoclonales que mide la turbidez de la aglutinación por medio de un



espectrofotómetro<sup>33</sup>. El coeficiente de variación intraensayo es de 3.5% y el interensayo de 3.3%.

3. El péptido C fue determinado por radioinmunoensayo (C-PEP-CT2<sup>®</sup>). El rango de referencia es de 0.12-1.25 pmol/ml. Los coeficientes de variación intraensayo con control normal fue de 10.8%, medio de 4.5% y alto de 2.5%. Para el interensayo el normal de 7.3%, medio de 4.6% y alto de 5.4%.
4. La insulina fue medida por duplicado a través de radioinmunoensayo por doble anticuerpo (ImmuChen™ @<sup>34</sup>). Los rangos de referencia proporcionados por el laboratorio son 5-25 µU/ml. El coeficiente de variación interensayo para control normal fue de 5.8%, para el medio 5.0% y el alto 3.5%.
5. El colesterol y los triglicéridos por método enzimático colorimétrico (SERA-PAK<sup>®</sup>). El coeficiente de variación interensayo fue de 3.3%. El colesterol HDL se precipitó con ácido fosfotúngstico e iones de magnesio, luego se utilizó el método enzimático colorimétrico (SERA-PAK<sup>®</sup>), el coeficiente de variación interensayo fue de 2.5%.

## 6. ANALISIS DE DATOS

**Hipótesis nula:** No hay diferencias en la glucosa basal en ayuno y al final de los tratamientos. Tampoco hay mejoría en la secreción de insulina (desensibilización de la célula β) entre el valor basal y final del uso de insulina nocturna, placebo y acarbose en pacientes con DMNID.

El análisis estadístico se hizo con el programa STATGRAPHICS versión 7.1, STATA versión 5.0 y EPIDAT-OPS versión 1.0. El nivel de error  $\alpha$  fue de 0.05 y el poder que esperamos obtener, será del 80% ( $\beta$  0.2). La distribución de frecuencias en las

variables se comparo con bondad para el ajuste a una curva normal con una prueba de Kolmogorov-Smirnov

Las áreas bajo la curva de glucemia, triglicéridos, se midieron en forma acumulativa<sup>35</sup> por el método de trapezoides<sup>36</sup>. El análisis de contrastes entre las mediciones basales y al final de cada tratamiento se realizó con prueba para rangos señalados de Wilcoxon o t de Student para muestras pareadas. Para comparar si existían variaciones entre los grupos de tratamiento se hizo prueba de Kruskal-Wallis. También se realizó prueba de MANOVA para muestras repetidas entre los grupos pretratamiento. Se utilizó  $\chi^2$  para variables categóricas o prueba exacta de Fisher de acuerdo si se cumplieron los supuestos para cada una de ellas.

Para el análisis de falla terapéutica se utilizó un análisis de riesgo a través de regresión logística. Se consideró dos niveles de respuesta adecuada: glucemias por debajo de 160 y 200 mg%. Las variables independientes fueron escogidas de acuerdo a la importancia clínica y el comportamiento del análisis bivariado con correlación de Pearson.

## **7. ACTIVIDADES DEL ALUMNO**

El alumno de maestría, en estrecha comunicación con sus tutores, se encargó de invitar y seleccionar a los pacientes, realizar las pruebas dinámicas y contribuyó a realizar las determinaciones de laboratorio.

## 8. CRONOGRAMA

<b>Marzo 1995</b>	Inició la selección de pacientes
<b>Julio 1995</b>	Seis semanas para evaluar la falla secundaria con hipoglucemiantes orales
<b>Septiembre 1995</b>	1. Curvas de tolerancia con alimentos y medición de insulina, lípidos, glucemia, péptido C 2. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. 3. Prueba de tolerancia a la insulina endovenosa. Distribución aleatoria entre los dos grupos e inicio de los tratamientos con insulina, acarbose y placebo.
<b>Diciembre 1995</b>	1. Curvas de tolerancia con alimentos y medición de insulina, glucemia, péptido C. 2. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. 3. Prueba de tolerancia a la insulina endovenosa.
<b>Noviembre 1996</b>	Terminaron los últimos pacientes las curvas de tolerancia a los alimentos, glucosa endovenosa e insulina endovenosa.
<b>Diciembre 1996</b>	Tabulación de datos y cálculos estadísticos.
<b>Enero 1997</b>	Redacción de las conclusiones del trabajo.
<b>Febrero 1997</b>	Presentación del trabajo

## 9. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Se realizó de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki. El estudio será confidencial y privado. Se explicó a los pacientes la importancia del apego al tratamiento, la asistencia a la clínica de diabetes, los riesgos de

hipoglucemia durante la prueba de tolerancia a la insulina endovenosa y los beneficios que se obtendrán de los resultados. Una vez que el paciente tuvo pleno conocimiento de del estudio, se le pidió un consentimiento por escrito (Ver anexo: hoja de consentimiento).

## **10. RESULTADOS**

### **10.1 INGRESOS Y PERDIDAS DE PACIENTES EN LAS 6 SEMANAS DE ESCRUTINIO**

Entraron 100 pacientes a la fase de 6 semanas de escrutinio con dieta isocalórica, cinco de ellos sólo asistieron a una consulta y tres a las dos primeras por lo que fueron excluidos del estudio. Noventa y dos pacientes finalizaron el período de seis semanas, 29 hombres y 63 mujeres. Se consideró falla secundaria verdadera a los que mantuvieron hasta las seis semanas glucemia por arriba de 160 mg/dl y correspondió a 42 pacientes\*.

### **10.2 ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACION EN ESCRUTINIO**

Se hizo una prueba para corroborar si la bondad del ajuste correspondía a una curva estándar. Se escogió el test de Kolmogorov-Smirnov y se consideró que el error  $\alpha$  debería ser 0.1 para aplicar pruebas de contraste paramétrico. La tabla 1 muestra las características generales de los pacientes con medidas de tendencia central y de dispersión de las variables. En el gráfico 1 de la sección de anexos se muestra un resumen de la distribución de frecuencias y el valor de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se observó que las distribuciones del tiempo de descontrol (meses), tiempo de evolución (años), ambas presiones arteriales (mmHg), glucemia basal (mg/dl), triglicéidos en suero (mg/dl) y la ingestión diaria de kilocalorías, tuvieron un sesgo importante a la derecha. El mejor ajuste fue en la distribución de HbA1c (%). Al realizar pruebas de contraste, se prefirió para las variables sesgadas pruebas no paramétricas

---

\* De acuerdo a la definición de falla secundaria que se usó en el estudio, los pacientes que no completaron las 6 semanas en el estudio se consideraron como fallas secundarias.

Variable (n=92)	Prom $\pm$ DE	Mediana	Q-1	Q-3	Min	Max	K-S
Edad (Años)	54.54 $\pm$ 6.98	55	50	59	36	67	0.43
Tiempo de evolución (Años)	9.92 $\pm$ 6.74	7.5	5	15	1	31	0.011
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.05 $\pm$ 3.3	27.59	25.19	30.4	23	34.9	0.43
TASIS (mmHg)	135.25 $\pm$ 19.38	130	120	150	100	180	0.096
TAdias (mmHg)	80.27 $\pm$ 6.8	80	80	80	60	100	<0.0001
Relación c/c	0.89 $\pm$ 0.07	0.9	0.84	0.94	0.7	1.1	0.96
Glucemia (mg%)	242.85 $\pm$ 59.24	231.5	197.5	282	157	422	0.02
Kilocalorias diarias (kcal)	1669.53 $\pm$ 287.43	1500	1500	1900	1200	2534	0.08

**Tabla 1. Características generales de los pacientes al inicio de 6 semanas de dieta isocalórica para demostrar falla secundaria verdadera. K-S: Prueba de bondad del ajuste para curva de distribución estándar, por Kolmogorov-Smirnov.**

### **10.3 FACTORES ASOCIADOS AL RECONOCIMIENTO DE FALLA SECUNDARIA**

Cuando se analizó el antecedente de diabetes mellitus en la historia familiar, 72 pacientes (78.3%) expresaron tener por lo menos un familiar (abuelos, padres, hermanos o hijos) con diabetes. Este antecedente no se relacionó como factor predictivo en la recuperación o no de la hiperglucemia del paciente (RM=1.51, IC95%: 0.54 a 4.21, p=0.38).

Al comparar los grupos, de acuerdo a si tuvieron falla o no al final de las seis semanas, no encontramos diferencias en edad, tiempo de evolución, TA, antropometría, perfil de lípidos. En cuanto a la glucemia, desde los valores basales los grupos se separan y se logra una mejor diferenciación a partir de la 2ª semana, acentuándose la diferencia hasta finalizar el periodo de escrutinio (tabla 2). La Hb A1c también mostró diferencias de 2% entre los grupos, aumentando esta brecha a 3% en la 6ª semana.

El tiempo de descontrol, aunque no alcanzó diferencia estadística, es mayor en los pacientes con falla secundaria verdadera. El IMC también mostró diferencias en los grupos, siendo los pacientes con falla verdadera los que presentaron menor peso.

Variable (n=92)	Grupo con falla (n=42)	Grupo sin falla (n=50)	p
Edad (Años)	54.02±6.69	54.98±7.25	0.52*
Tiempo de evolución (Años)	10.42±6.35	9.5±7.09	0.29**
Tiempo de descontrol (meses)	41.5±35.18	29.39±28.68	0.1**
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.14±3.08	28.82±3.31	0.01*
TA sistólica (mmHg)	135±18.9	135.46±19.96	0.88**
TA diastólica (mmHg)	79.17±5.73	81.2±7.53	0.094**
Relación c/c	0.88±0.06	0.9±0.08	0.2*
Glucemia basal (mg%)	269.81±68	220.2±38.74	0.0005**
Glucemia 2ª semana (mg%)	213.11±50.87	139.12±47.73	<0.00001**
Glucemia 4ª semana (mg%)	221.98±54.55	135.26±41.47	<0.00001**
Glucemia 6ª semana (mg%)	228.79±51.91	123.57±27.64	<0.00001**
Hb A1c % (basal)	10.14±2.4 (&)	8.2±1.56 (&&)	0.003*
Hb A1c % (6ª semana)	11.08±2.75	8.28±1.56	<0.00001*
Triglicéridos (mg%)	196.86±123.43	155.87±75.68	0.16**
Colesterol total (mg%)	216.83±41.22	201.96±42.76	0.1*
Calorías (mg%)	1616.12±204.83	1713.5±336.35	0.1*

**Tabla 2. Comparación entre los pacientes que tuvieron falla al final de la 6ª semana y los que se controlaron. Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar. \* t de Student, \*\* U de Wilcoxon-Mann-Whitney, & n=23, && n=24.**

Los tratamientos que recibían previo al ingreso fueron: Biguanidas solas 8 pacientes (8%), sulfonilureas solas 6 (6%), mezcla de sulfonilureas con biguanidas 67 (67%) y combinación de mezcla de hipoglucemiantes orales e insulina nocturna 19 (19%). La administración previa de insulina nocturna se asoció con falla verdadera a

mezcla de hipoglucemiantes orales al final de 6 semanas ( $\chi^2=6.37$ ,  $p= 0.012$ ), razón de momios de 4.18 (IC95% 1.21 a 15.25, tabla 3).

	Falla	No falla	
Insulina+hipoglucemiante	13	5	18
Sólo hipoglucemiante	29	45	74
	42	50	92

**Tabla 3. Tabla de contingencia en la que se muestra la asociación entre el uso de combinación de insulina e hipoglucemiantes orales y el riesgo de falla.**

Al realizar un análisis de MANOVA con la interacción entre la glucemia y el tiempo transcurrido, se corroboró una diferencia significativa en los dos grupos desde los valores basales del periodo de escrutinio ( $p=0.007$ , gráfico 1). En cuanto a la interacción de peso a través del tiempo (visitas) no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recuperó con el de falla verdadera ( $p=0.95$ , gráfico 2).

Concluimos que los pacientes que tuvieron falla secundaria se caracterizaron por:

1. Tiempo de descontrol mayor ( $41.5\pm35.18$  vs  $29.39\pm28.68$  meses,  $p=0.1$ ) aunque no alcanzó diferencia estadísticamente significativa muestra una tendencia importante. El tiempo de evolución no mostró diferencias entre los grupos.
2. IMC menor ( $27.14\pm3.08$  vs  $28.82\pm3.31$ ,  $p=0.01$ ).
3. Glucemias en ayuno en el periodo basal mayores ( $269.81\pm68$  vs  $220.2\pm38.74$  mg%,  $p=0.0005$ ), que se separan más a las dos semanas ( $213.11\pm50.87$  vs  $139.12\pm47.73$  mg%,  $p<0.00001$ ) y se mantienen hasta la sexta semana ( $228.79\pm51.91$  vs  $123.57\pm27.64$  mg%,  $p<0.00001$ ).
4. Hb A1c mayor tanto en el periodo basal como final ( $10.14\pm2.4$  vs  $8.2\pm1.56$  %,  $p=0.003$ ,  $11.08\pm2.75$  vs  $8.28\pm1.56$  %,  $p<0.00001$ , respectivamente).



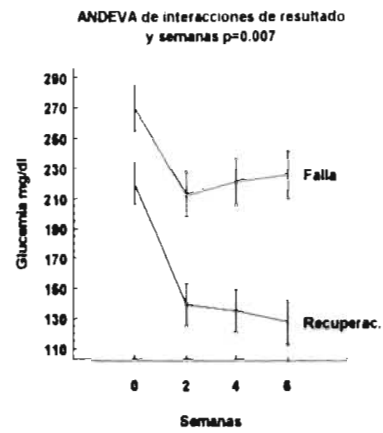


Gráfico 1. Interacción de la glucemia/tiempo en los grupos estudiados.  $P=0.007$  por MANOVA.

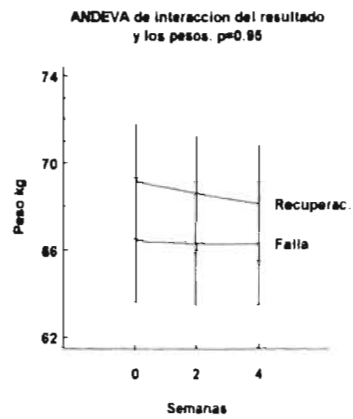
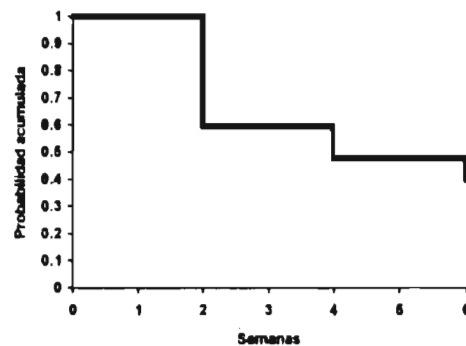


Gráfico 2. Interacción entre el peso y el tiempo en los grupos estudiados.  $P=0.95$  por MANOVA.

En el gráfico 3 podemos observar el producto de Kaplan-Meier para estimar las probabilidades acumuladas de permanecer hasta la 6ª semana sin lograr el control. La probabilidad acumulada a la 2ª semana fue de 0.5938, a la 4ª de 0.475 y a la 6ª de 0.3958



**Gráfico 3. Producto-momento de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de llegar a la 6ª semana sin lograr el control**

#### **10.4 BRAZOS DE TRATAMIENTO**

Entraron al estudio 37 de los 42 pacientes que cumplieron características de falla secundaria verdadera. Los cinco pacientes que se excluyeron fueron 3 mujeres que voluntariamente no desearon entrar y dos que mantuvieron glucemia en ayuno por debajo de 160 mg% a las dos semanas posteriores del período de escrutinio

De los 37 pacientes restantes que recibieron asignación, 13 entraron al brazo de insulina. Dos de ellos (N° 8-33 y 15-54) al saber que en forma aleatoria le correspondió insulina, se negaron a recibir el tratamiento. El grupo se completó por una paciente (N° 5-

27 en tratamiento con placebo) que por asignación le correspondió tabletas, pero en la primera semana de tratamiento tuvo glucemias de 470 mg%, por lo que se le inició tratamiento con insulina. Terminaron satisfactoriamente este brazo de insulina 12 pacientes.

Del grupo que tomó tabletas, 2 pacientes (N° 18-47 en tratamiento con placebo y 21-67 en tratamiento con placebo) recibieron la asignación, pero en las primeras cuatro semanas de tratamiento se habían retirado por motivos laborales. Completaron el primer brazo 21 pacientes.

En el segundo brazo se excluyeron cuatro pacientes. Una (N° 6-3 en tratamiento con acarbose) fue operada de cataratas por lo que hubo necesidad de utilizar insulina s.c. Otro paciente (N° 11-37 en tratamiento con placebo), hombre, no pudo continuar por motivos laborales. Uno (N° 28-81 en tratamiento con placebo) cambió de domicilio y otro (N° 30-93 en tratamiento con placebo) fue ingresada a otro hospital por vértigo, donde recibió tratamiento con insulina por presentar glucemia de 390 mg%. Completaron ambos brazos 17 pacientes.

En total tuvimos una pérdida del 21.6 % de la muestra inicial (8 de 37 pacientes). Al comparar el grupo de pacientes perdidos con el que completó los tratamientos, no se encontraron diferencias significativas en edad, IMC, tiempo de descontrol, tiempo de evolución, glucemia basal, HbA1c basal<sup>†</sup>.

La adherencia de los pacientes al tratamiento se evaluó de acuerdo al número de tabletas que regresaron en cada visita<sup>‡</sup>, de ésta manera obtuvimos un índice que se expresó en porcentaje. Excepto en un paciente, todos tuvieron una adherencia mayor al

† Comparación entre pacientes eliminados del estudio y los que completaron los de WII y de Mani-Watueyo.

Variable	Eliminados (n=8)	Completados (n=29)	p
Edad (años)	55.0±6.5	54.8±7.1	0.24
IMC	27.0±3.2	27.0±3.2	0.18
Tiempo de descontrol (meses)	49.0±14.3	41.0±14.7	0.41
Tiempo de evolución (años)	6.0±3.4	10.1±6.5	0.06
Glucemia basal (mg/dl)	191.0±67.8	206.0±66.4	0.48
HbA1c basal (%)	11.0±1.2	11.3±1.0	0.37

‡ Índice de adherencia = (cantidad recibida / número de tabletas que se tomó) x 100 = número de adherencia por paciente.

80% de las tabletas. Este paciente (N° 30-91 en tratamiento con acarbose) extravió una semana de tratamiento al final del primer brazo, por lo que nos vimos obligados a adelantar 1 semana las pruebas dinámicas.

#### **10.4.1 CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION EN ESTUDIO**

Comparación de valores basales en los tres grupos de secuencias (Tabla 4) El grupo de insulina utilizó en promedio  $19.33 \pm 8.1$  U diarias al final de las 12 semanas de tratamiento. El grupo que recibió tratamiento con tabletas ingirió 300 mg diarios de acarbose. Solo en una paciente hubo necesidad de mantener el acarbose en 200 mg diarios (por diarrea).

En las tablas 5 y 6 se comparan los valores basales de las dos secuencias de tratamiento. El peso en la secuencia acarbose-placebo disminuyó en promedio 1.2 kg ( $p=0.02$ ), que en un periodo de 3 meses no es clínicamente significativo. En el resto de variables estudiadas, se observa recuperación en las muestras basales.

Variable	Secuencia placebo- acarbose	Secuencia acarbose- placebo	Grupo insulina	p
n	8	9	12	---
Sexo m / f	4 / 4	3 / 6	1 / 11	---
Edad	56.7±7.7	51.75±7.2	50.6±5.4	0.28
IMC	25.7±1.8	27.5±2.6	28.8±3.5	0.18
Tiempo de evolución (años)	11.5±5.1	9.4±6.7	9.7±6.9	0.92
Tiempo de descontrol (meses)	55.4±40.8	47±42.6	27±16.7	0.39
Peso (kg)	66.8±9.2	67.1±5.9	66.4±9.8	0.75
Glucemia (mg%)	230.4±45.4	246.22±39.8	237.8±53.1	0.9
Hb A1c (%)	11.2±1.3	10.7±3.9	11.7±2.9	0.67
Triglicéridos (mg%)	204.4±84.4	237.4±171.1	200.5±88.2	0.75
Colesterol (mg%)	180.9±56.4	241.3±45.2	226.1±46.1	0.43
C-HDL (mg%)	35.25±9.4	37±7.1	41.25±12.2	0.47

**Tabla 4. Comparación de las variables al momento de iniciar el estudio, los datos están expresados como promedio ± desviación estándar. El contraste se realizó con prueba de Kruskal-Wallis.**

Demostración de recuperación de los niveles basales en las dos secuencias de tabletas:

Variable	Basal 1 Placebo	Basal 2 Activo	p
n	8		
Peso (kg)	66.8±9.2	68.1±9.7	0.35
Glucemia (mg%)	230.4±45.4	239.1±51	0.53
Hb A1c (%)	11.2±1.3	11.4±3.6	0.78
Triglicéridos (mg%)	204.4±84.4	199.6±106.2	0.78
Colesterol (mg%)	180.9±56.4	207.9±63.6	0.18
C-HDL (mg%)	35.25±9.4	36±6.6	0.87

**Tabla 5. Comparación de las variables en ambos periodos basales de la secuencia placebo-acarbose. Se utilizó prueba para rangos señalados de Wilcoxon.**

Variable	Basal 1 Activo	Basal 2 Placebo	p
n	9		
Peso (kg)	67.1±5.9	65.8±6.0	0.02
Glucemia (mg%)	246.22±39.8	228±67.7	0.59
Hb A1c (%)	10.7±3.9	10.1±3.2	0.48
Triglicéidos (mg%)	237.4±171.1	253±116.6	0.37
Colesterol (mg%)	241.3±45.2	230.7±39.3	0.44
C-HDL (mg%)	37±7.1	38.3±9.4	0.55

**Tabla 6. Comparación de las variables en ambos períodos basales de la secuencia acarbose-placebo. Se utilizó prueba para rangos señalados de Wilcoxon.**

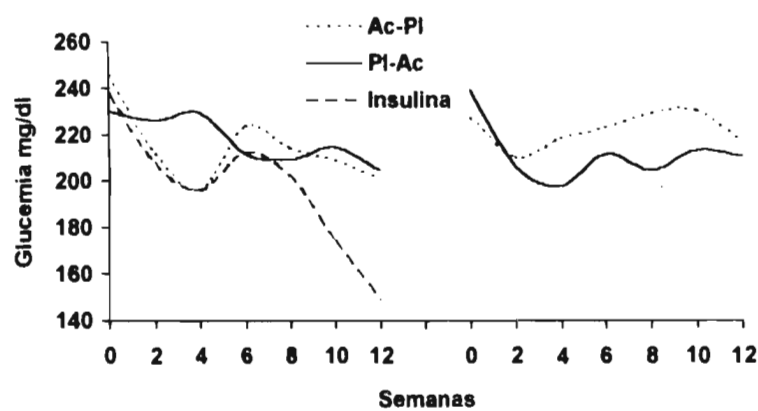
#### 10.4.2 ANALISIS DE PERIODO Y SECUENCIA

El diseño de estudio cruzado permite una mayor eficiencia estadística, sin embargo, una condición para el análisis es el demostrar si existe alguna influencia del tiempo sobre las variables de interés (análisis de periodo) o si hubiera algún efecto de la secuencia de los tratamientos (análisis de secuencia).<sup>37</sup> Si se demostraran modificaciones importantes en ellos, sería mejor sólo tomar en cuenta los resultados del primer brazo.

En el gráfico 4 se observan los promedios de glucemia de los tratamientos durante ambos periodos. Se han graficado ambos periodos de tratamientos y puede observarse la recuperación de la glucemia basal después del periodo de lavado (después de la semana 12 del primer periodo y la semana 0 del segundo) en los pacientes que tuvieron tratamiento con tabletas. El grupo con insulina muestra un descenso notable en la glucemia a partir de la 8ª semana de tratamiento. En cuanto a las secuencias de activo-placebo, se observa que las diferencias son muy pocas. Sin

embargo (como se verá más adelante) el análisis pareado muestra descenso en la glucemia de ayuno cuando se utiliza acarbose

La comparación entre los brazos se realizó con cambios porcentuales de las variables metabólicas y antropométricas (Tabla 7).



**Gráfico 4.** Comparación de la glucemia de acuerdo a los tratamientos en ambos períodos. Ac-PI: Grupo con la secuencia acarbose en el primer período y placebo en el segundo; PI-Ac: Grupo con la secuencia placebo en el primer período y acarbose en el segundo. Obsérvese la recuperación de la glucemia basal en el segundo período después del tiempo de lavado de tres semanas.

Variable ( $\Delta$ %)	Periodo 1 (n=17)	Periodo 2 (n=17)	p
Peso	-0.90 $\pm$ 1.51	-0.30 $\pm$ 1.84	0.38
Relación C/C	-0.95 $\pm$ 3.96	-0.03 $\pm$ 2.53	0.42
Glucemia	-14.37 $\pm$ 26.36	-7.93 $\pm$ 29.25	0.38
Hb A1c	-4.46 $\pm$ 31.1	4.10 $\pm$ 24.03	0.27
Colesterol	5.64 $\pm$ 21.1	6.36 $\pm$ 17.08	0.88
Triglicéridos	12.37 $\pm$ 51.14	17.2 $\pm$ 77.93	0.79
C-HDL	10.21 $\pm$ 33.3	7.47 $\pm$ 23.29	0.44

**Tabla 7. Análisis de período: Cambios porcentuales ( $\Delta$  %) de las variables metabólicas en estudio. Los datos se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar. El contraste se realizó con prueba de Wilcoxon para rangos señalados.**

Variable ( $\Delta$ %)	Secuencia placebo-acarbose (n=8)	Secuencia acarbose-placebo (n=9)	p
Peso	0.04 $\pm$ 1.59	-1.16 $\pm$ 1.62	0.02
Relación C/C	-0.82 $\pm$ 3.74	-0.24 $\pm$ 3.02	0.25
Glucemia	-10.17 $\pm$ 30.24	-12.03 $\pm$ 25.92	0.97
Hb A1c	0.07 $\pm$ 24.75	-0.40 $\pm$ 30.8	0.73
Colesterol	10.77 $\pm$ 19.67	1.00 $\pm$ 17.91	0.16
Triglicéridos	29.07 $\pm$ 76.38	2.08 $\pm$ 51.75	0.21
C-HDL	15.17 $\pm$ 38.44	3.65 $\pm$ 15.72	0.58

**Tabla 8. Análisis de secuencias: Cambios porcentuales ( $\Delta$ %) de las variables metabólicas en estudio. Los datos se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar. El contraste se realizó con prueba U de Wilcoxon-Mann-Whitney.**



Se utilizó un abordaje clásico como el propuesto por Hill-Armitage<sup>38</sup>. Puede observarse que el análisis de período, realizado en forma pareada, no muestra cambios importantes en las variables estudiadas. En el análisis de secuencias, hubo una diferencia de aproximadamente 1% entre el cambio porcentual de peso de los pacientes. Esta cifra está muy lejos de ser considerada significativa en cuanto a que es aceptado como una disminución importante del peso cuando se logra más del 5 % de cambio. En nuestros pacientes 1% esto representa un cambio de aproximadamente 1 kg de peso repartido en tres meses, en cambio 5% es más de 3 kg de diferencia en el peso.

El análisis realizado sugiere que analizar los tratamientos en forma acumulada es permisible y de esta manera se aumenta la eficiencia del estudio.

### 10.4.3 ANALISIS DE TRATAMIENTOS

El análisis pareado se realizó con los valores basal comparado con el final de cada uno de los tratamientos. Se acumularon para aumentar la eficiencia del análisis estadístico.

Con el tratamiento placebo (Tabla 9) solo se observó que el nivel de colesterol total empeoró 14.9 mg/dl ( $p=0.04$ ), en cuanto al resto de las variables no se observaron diferencias importantes.

En el tratamiento con acarbose (Tabla 10) la glucemia en ayuno mostró una disminución de 37.1 mg/dl ( $p=0.05$ ). Los niveles de colesterol, triglicéridos y C-HDL no mostraron cambios. En cuanto a las pruebas dinámicas, no hubo cambios en el área bajo la curva de insulina y péptido C al estímulo con glucosa endovenosa. En la prueba de alimentos hubo una disminución sustancial de 18.6% del área bajo la curva de glucosa ( $p=0.02$ ) y el área bajo la curva de insulina en la misma prueba no mostró diferencias importantes.

El grupo tratado con insulina (Tabla 11) disminuyó la glucemia de ayuno en 88.5 mg/dl ( $p=0.003$ ), la Hb A1c en 2.3% ( $p=0.008$ ). El colesterol total mostró mejoría en 17 mg/dl ( $p=0.02$ ) y no hubo cambios en triglicéridos o C-HDL. No hubo cambios sustanciales en insulina o péptido C al estímulo con glucosa endovenosa. En la curva de alimentos, el área bajo la curva de glucosa disminuyó en 18% ( $p=0.08$ ), sin modificaciones en la el área bajo la curva de insulina.

No hubo diferencias clínicamente importantes para ninguno de los tres tratamientos en lo que se refiere a la pendiente de la curva de tolerancia a la insulina ni en la relación glucosa / insulina (gráfico 11 en anexos)

Realizamos comparaciones entre los promedios de glucosa basal y al final de los tratamientos en la prueba de alimentos durante las 3 primeras horas postprandiales. Se consideró este tiempo por ser el más importante con relación a la secreción rápida de insulina. Mientras el grupo con placebo no mostró diferencias (Gráfico 5,  $p > 0.40$  en todos los puntos), el acarbose tuvo diferencias importantes de los valores basales con respecto al final del tratamiento luego de los 60 minutos de haber ingerido los alimentos (Gráfico 6,  $p < 0.05$  en los tiempos mayores a 60 minutos). El tratamiento con insulina tuvo las diferencias más importantes en los primeros 60 minutos de la prueba (Gráfico 7,  $p < 0.05$ ).

Ninguno de los tratamientos mostró diferencias importantes en los niveles de insulina de la misma curva (Gráficos del 8 al 10) ni en la relación insulina / glucosa (Gráfico 11).

En la sección de anexos se graficaron cada una de las curvas de los pacientes, con el objeto de apreciar la dispersión de los datos. Los gráficos anexos 4 al 5 se describen las pruebas dinámicas para el tratamiento con placebo, del 6 al 7 para el tratamiento con acarbose y del 8 al 9 el grupo con insulina. En los gráficos de anexos 10 y 11 se muestra la relación glucosa / insulina.

Variable	Basal	Final	p
n	17		
Peso (kg)	66.3± 7.4	65.9± 7.5	0.20
Glucemia (mg%)	229.1± 56.5	211.5± 78.6	0.62
Hb A1c (%)	10.6± 2.5	10.4± 2.7	0.62
Triglicéridos (mg%)	230.1± 102.7	203.2± 80.1	0.23
Colesterol (mg%)	207.2± 53.2	222.1± 52.9	0.04
C-HDL (mg%)	36.9± 9.2	40.5± 8.8	0.14
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa			
ABC de glucosa mg/ml × min	3709.5± 548.2	3884.9± 534.0	0.19
ABC de péptido C pmol/ml × min	4.9± 3.4	6.1± 3.4	0.36
ABC de insulina $\mu$ UI/ml × min	261.3± 111.3	228.5± 106.0	0.2
ABC de glucosa / insulina	182.8± 97.9	220.6± 111.4	0.15
Curva de insulina endovenosa			
Intercepto $\alpha$ mg%	235.3± 61.3	228.6± 76.4	0.69
Coefficiente $\beta$	-3.2± 1.7	-3.04± 1.5	0.46
Curva de alimentos de 8 horas			
ABC de glucosa mg/ml × hr	2082.8± 531.5	2082.3± 690.7	0.84
ABC de triglicérid mg/ml × hr	2041.4± 930.5	2173.2± 1247.1	0.76
ABC de insulina $\mu$ UI/ml × hr	331.0± 99.8	318.3± 187.9	0.92
ABC de glucosa / insulina	65.8± 27.8	103.4± 88.1	0.35

**Tabla 9. Tratamiento con placebo. El contraste se realizó con prueba para rangos señalados de Wilcoxon.**

Variable	Basal	Final	p
n	17		
Peso (kg)	67.5± 7.5	66.5± 7.8	0.20
Glucemia (mg%)	242.9± 44.1	205.8± 71.2	0.05
Hb A1c (%)	11.1± 3.4	10.3± 2.5	0.30
Triglicéridos (mg%)	219.6± 141.2	239.4± 147.2	0.43
Colesterol (mg%)	226.7± 54.8	229.7± 7	0.55
C-HDL (mg%)	36.6± 6.7	36.8± 6.8	0.82
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa			
ABC de glucosa mg/ml × min	3999.8± 475.3	3668.7± 846.8	0.07
ABC de péptido C pmol/ml × min	6.2± 4.6	5.4± 2.4	0.91
ABC de insulina µU/ml × min	281.7± 130.3	288.9± 140.8	0.87
ABC glucosa / insulina	175.6± 87.2	182.6± 96.6	0.79
Curva de insulina endovenosa			
Intercepto α mg%	261.5± 51.7	220.9± 79.8	0.1
Coefficiente β	-3.9± 2.2	-2.6± 1.6	0.01
Curva de alimentos de 8 horas			
ABC de glucosa mg/ml × hr	2196.8± 526.5	1876± 571.7	0.02
ABC de triglicérid mg/ml × hr	2102.4± 1409.3	2189.1± 997.1	0.92
ABC de insulina µU/ml × hr	358.4± 222.1	373± 189.9	0.3
ABC glucosa / insulina	70.9± 45.2	64.7± 43.4	0.35

**Tabla 10. Tratamiento con acarbose. El contraste se realizó con prueba para rangos señalados de Wilcoxon.**

Variable	Basal	Final	p
n	12		
Peso (kg)	66.4±9.8	65.7± 9.8	0.20
Glucemia (mg%)	237.8±53.1	149.3± 52.1	0.003
Hb A1c (%)	11.7±2.9	9.4± 2.7	0.008
Triglicéridos (mg%)	200.5±88.2	201.2± 146.9	0.75
Colesterol (mg%)	226.1±46.1	209.1± 31.8	0.02
C-HDL (mg%)	41.25±12.2	44.0± 13.6	0.25
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa			
ABC de glucosa mg/ml × min	3761.9±461.3	3585.1± 284.5	0.24
ABC de péptido C pmol/ml × min	5.2±4.5	4.6± 2.4	0.94
ABC de insulina µU/ml × min	376.9±178.6	608.5± 615.9	0.35
ABC glucosa / insulina	144.1± 102.9	126.8± 98.1	0.31
Curva de insulina endovenosa			
Intercepto α mg%	235.7±71.5	187.0± 66.9	0.06
Coefficiente β	-3.6±2.4	-4.5± 1.8	0.24
Curva de alimentos de 8 horas			
ABC de glucosa mg/ml × hr	1945±690.7	1594.8± 387.6	0.08
ABC de triglicérid mg/ml × hr	2138.2±1713.9	1509.2± 823.1	0.24
ABC de insulina µU/ml × hr	529.6±289.3	583.1± 289.1	0.43
ABC glucosa / insulina	50.14± 46.4	33.9± 22.8	0.48

**Tabla 11. Tratamiento con insulina. El contraste se realizó con prueba para rangos señalados de Wilcoxon.**

Gráfico 5. Glucosa en prueba de alimentos  
Tratamiento placebo  $p > 0.40$

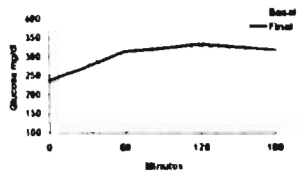


Gráfico 6. Glucosa en prueba de alimentos  
Tratamiento acarbose  $p < 0.06$

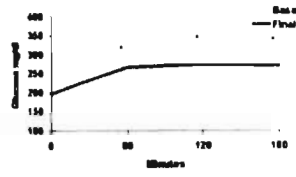


Gráfico 7. Glucosa en prueba de alimentos  
Tratamiento insulina  $p < 0.06$

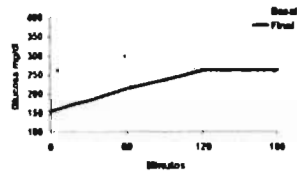


Gráfico 8. Insulina en prueba de alimentos  
Tratamiento placebo  $p > 0.20$

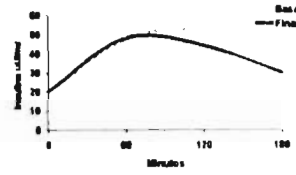


Gráfico 9. Insulina en prueba de alimentos  
Tratamiento acarbose  $p > 0.20$

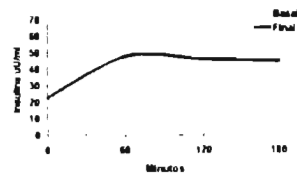
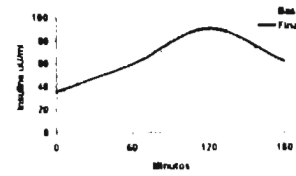
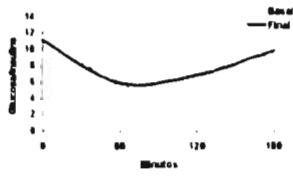


Gráfico 10. Insulina en prueba de alimentos  
Tratamiento insulina  $p > 0.30$

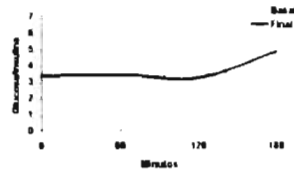


**Gráfico 11. Relación Glucosa/Insulina en pruebas dinámicas del tratamiento placebo.**

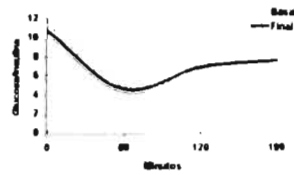
Glucosa / Insulina en prueba de alimentos  
Tratamiento placebo  
 $p > 0.10$



Glucosa / Insulina en prueba de alimentos  
Tratamiento insulina  
 $p > 0.14$

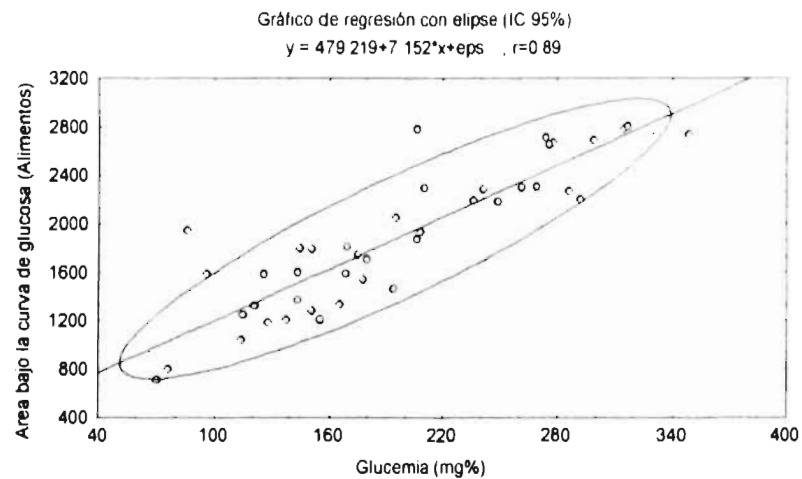


Glucosa / Insulina en prueba de alimentos  
Tratamiento acarbose  
 $p > 0.08$



### 10.5 ANALISIS BIVARIADO

En la tabla de matriz de correlaciones (ver anexos matriz de correlaciones y gráficos anexos 2 y 3) se consideró como importantes a aquellas que pudieran explicar cerca del 20 % del fenómeno, con el objeto de ser consideradas para el análisis multivariado



**Gráfico 12. Demostración de la colinearidad entre la glucemia en ayuno y el área bajo la curva de glucosa en la prueba de alimentos, ambos al final de 12 semanas de tratamiento ( $r=0.89$ ,  $p<0.0005$ ).**

El tiempo de descontrol correlacionó positivamente con el tiempo de evolución ( $r=0.43$ ,  $p=0.003$ ), la covarianza se explica en solo 18.5%. Al realizar el análisis multivariado (más adelante), el tiempo de evolución no tuvo peso importante para explicar la respuesta al tratamiento, en cambio, el tiempo de descontrol fue una de las variables que explican la respuesta. El tiempo de descontrol también correlacionó con la glucemia ( $r=0.384$ ,  $p=0.005$ ), el área bajo la curva de glucosa en la curva de alimentos ( $r=0.47$ ,  $p=0.0012$ ) y el área bajo la curva de la relación glucosa / insulina en la curva de alimentos ( $r=0.41$ ,  $p=0.003$ ), todos al final de 12 semanas de tratamiento. Esta relación



se mantuvo incluso durante el análisis multivariado. El tiempo de descontrol tuvo relación inversa con el área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos luego de recibir el tratamiento durante 12 semanas ( $r=-0.43$ ,  $p=0.004$ ).

La glucosa al final de 12 semanas de tratamiento mostró colinearidad con el área bajo la curva de glucosa en la curva de alimentos ( $r= 0.89$ ,  $p<0.0005$ , gráfico 12). También mostró correlación positiva con la relación glucosa / insulina tanto de la curva de glucosa endovenosa como de alimentos después de 12 semanas de tratamiento ( $r= 0.38$ ,  $p=0.0095$ ;  $r= 0.46$ ,  $p=0.0017$ , respectivamente). Mostró correlación inversa con el área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos final ( $r=-0.36$ ,  $p=0.018$ ).

El IMC, que desempeñó un papel importante en el período de escrutinio de 6 semanas, mostró solo una correlación modesta con la relación glucosa / insulina de la curva de alimentos final ( $r= -0.34$ ,  $r^2=0.12$ ,  $p=0.03$ ) y no tuvo correlaciones importantes con el resto de variables. Esto probablemente se deba a que el grupo que entró finalmente a la aleatorización de los tratamientos era más homogéneo que el grupo de las semanas de escrutinio.

Hubo una correlación inversa, no rectilínea, entre el cambio porcentual<sup>9</sup> de péptido C estimulado por glucosa endovenosa y el área bajo la curva de insulina en la curva de alimentos después de 12 semanas de tratamiento ( $r=-0.49$ ,  $p=0.0007$ , gráfico 13). Los pacientes que mostraron mayor cambio porcentual de péptido C tuvieron menor área bajo la curva de insulina. Esto podría ser explicado en parte por la disminución en la proinsulina y por lo tanto menor cruzamiento en el RIA para insulina.

Al señalar los tratamientos en el gráfico 14, se observa que el tratamiento con insulina tiende a tener menor relación glucosa / insulina en la prueba de alimento y mayor área bajo la curva que los pacientes que fueron tratados con placebo. Sin embargo, los pacientes tratados con insulina también tendieron a disminuir la secreción de péptido C.

El cambio porcentual de peso y la pendiente de la curva de insulina endovenosa no mostraron correlación importante con ninguna de las variables clínicas.

<sup>9</sup> Este índice se calculó de la siguiente manera:  $ABP$  de péptido C final -  $ABP$  de péptido C inicial /  $ABP$  de péptido C inicial. También se calculó el índice de  $ABP$  de péptido C.

Grafico 13. Cambio porcentual de péptido C y área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos.

Grafico del cambio porcentual de péptido C y el área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos. Se realizó una estimación por recíproco ( $p < 0.0005$ )

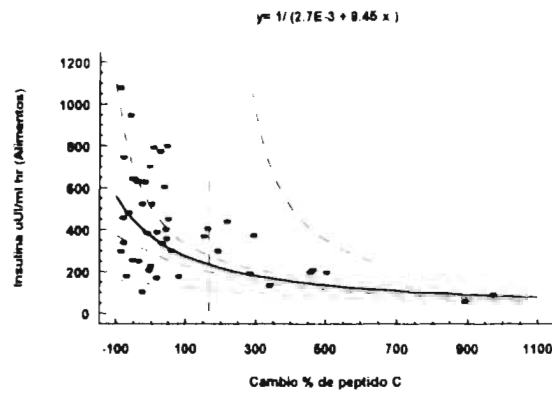


Grafico del cambio porcentual de péptido C.  
Se señalaron los diferentes tratamientos.

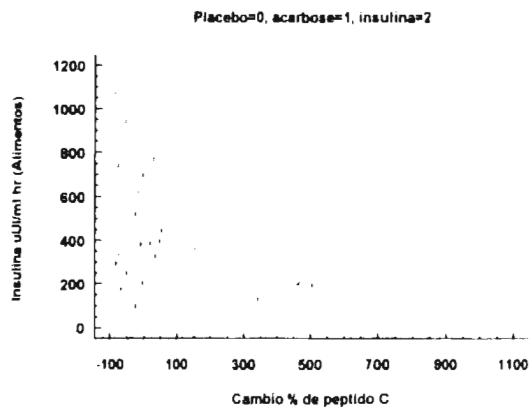


Grafico 14. Relación glucosa/insulina y área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos.

Grafico de la relación glucosa/insulina y el área bajo la curva de insulina en prueba de alimentos. Se realizó una estimación por recíproco ( $p < 0.0005$ )

$$y = 1 / (4E-5 + 8.8E-3 x)$$

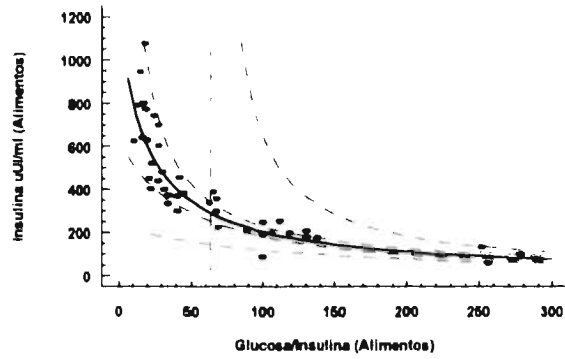
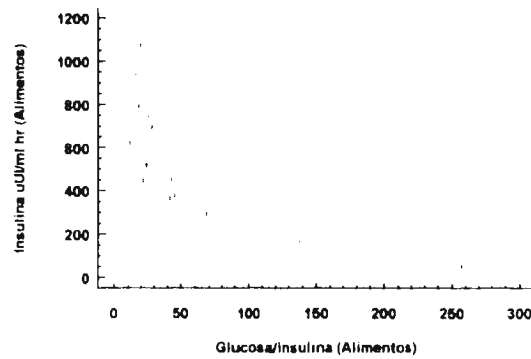


Grafico de la relación glucosa/insulina en prueba de alimentos. Se señalaron los diferentes tratamientos.

Placebo=0, acarbose=1, insulina=2



### 10.6 ANALISIS DEL SUBGRUPO DE INSULINA

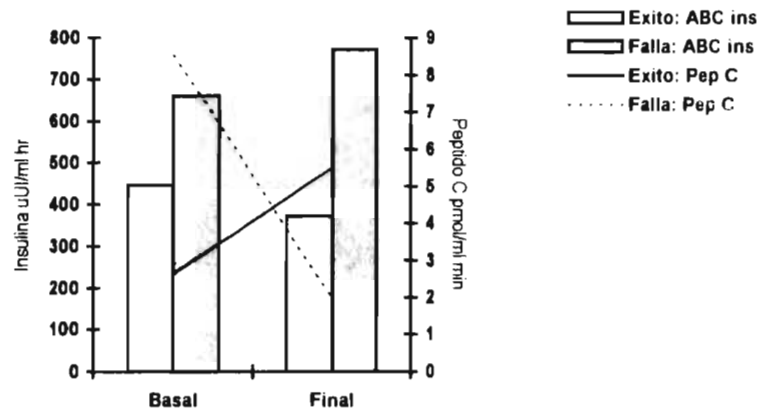
Realizamos un examen separado del grupo de insulina debido a que el análisis de covarianza mostró que es este grupo el que tiene muestra más precisión y consistencia en los hallazgos de secreción de insulina. De los 14 pacientes inicialmente asignados a este tratamiento, sólo dos pacientes fueron excluidos por rechazo al tratamiento. Se obtuvo éxito (disminución mayor de 160 mg% al final de las 12 semanas de tratamiento) en 7 pacientes y falla en 5. La tabla 11 muestra la comparación dentro de cada grupo. Las calorías ingeridas en la dieta, glucemia, HbA1c, IMC, relación C/C, ácido úrico, lípidos, insulina y péptido C basal no tuvieron diferencias entre los grupos.

		Basal	Final	p
Glucemia (mg%)	Exito	249 (173-338)	121 (70-155)	0.01
	Falla	225.2 (180-247)	194 (168-249)	0.059
Insulina nocturna (Unidades s.c.)	Exito	6	24 (6-28)	<0.01
	Falla	6	18 (12-28)	<0.01
Peso (kg)	Exito	61 (55.7-73.7)	61.7 (55.1-75.3)	0.612
	Falla	70.6 (57.2-81.7)	73.4 (57-84.6)	0.1
C-HDL (mg/dl)	Exito	35 (20-48)	43 (16-54)	0.45
	Falla	52 (29-62)	50 (33-68)	0.58
Relación Glu/Ins	Exito	12.7 (4.4-23.23)	6.85 (3.6-12.57)	0.04
	Falla	6.26 (2.9-9.4)	3.95 (1.4-7.14)	0.2
CTGIV PepC (Área bajo curva)	Exito	2.63 (0.5-4.42)	5.48 (3.31-6.68)	0.014
	Falla	8.5 (2.96-14.4)	1.99 (0.63-8.91)	0.059
CTGIV Insulina (Área bajo curva)	Exito	329.5 (127.25-502.5)	299.25 (141.5-585.25)	0.67
	Falla	457.9 (242.75-817)	976.25 (222.75-2316.5)	0.1
Curva de alimentos (Área bajo curva de insulina)	Exito	446.25 (171.5-733)	372 (88-800)	0.8
	Falla	661 (310.75-1126.25)	772.5 (475-1076)	0.05

**Tabla 12. Contraste pareado del grupo de insulina, categorizado de acuerdo a la respuesta al tratamiento. Se realizó prueba para rangos señalados de Wilcoxon.**

La sensibilidad a la insulina mejoro en ambos grupos de pacientes, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pacientes que tuvieron éxito mostraron mejoría en la respuesta del péptido C al estímulo de glucosa endovenosa. En cambio los que no respondieron mostraron deterioro en la respuesta del péptido C. Uno de los mecanismos que explican esta situación es la condición de hiperinsulinemia, que se ve reflejada en el aumento de peso de 3 kg con respecto al basal. La no significancia estadística de algunas de las variables se relaciona seguramente con el poder del estudio.

Al realizar un análisis similar con los pacientes que estuvieron en tratamiento con acarbose, no se encontraron diferencias importantes en ninguna de las variables descritas.



**Gráfico 15.** Comparación entre el área bajo la curva de insulina al estímulo con alimentos y el área bajo la curva de péptido C al estímulo con insulina endovenosa.

Las diferencias significativas: área bajo la curva de insulina en los pacientes con falla  $p=0.05$ ; área bajo la curva de péptido C en los pacientes con falla  $p=0.01$  y en los pacientes con éxito  $p=0.05$ .

### 10.7 ANALISIS MULTIVARIANTE

La ventaja de utilizar regresión logística en vez de regresión lineal múltiple estriba en que consideramos el criterio clínico para definir la variable dependiente. Los criterios con los que realizamos este análisis fueron uno laxo y otro conservador. Si consideramos que un tratamiento es aceptable si disminuye la glucemia en la sexta semana por debajo de los 200 mg% (criterio laxo) o por debajo de 160 mg% (criterio conservador) obtenemos las *probabilidades crudas* de la tabla 13

Tratamiento	Glucemia < 200 mg% (%)	Glucemia < 160 mg% (%)
Placebo	7 / 10 (41.20)	7 / 10 (41.20)
Acarbose	9 / 8 (52.94)	5 / 12 (29.40)
Insulina	11 / 1 (91.7)	7 / 5 (58.30)

**Tabla 13. Probabilidades crudas de lograr disminuir la glucemia < 200 y < 160 mg% luego de 12 semanas de tratamiento. Los datos se expresan como: éxito / fracaso (% de éxito).**

Pueden existir factores que influyen en la respuesta de la glucemia menor de 200 mg/dl, por lo que se decidió ajustar los OR de la respuesta al tratamiento. El tratamiento, en forma cruda, tiene una OR de 3.1 (IC95% 1.3-7.5,  $r^2=0.12$ ) para la disminución de la glucemia por debajo de 200 mg/dl. Cuando se ajustó para el tiempo de descontrol de la glucemia, respuesta de insulina al estímulo de los alimentos y la interacción del tratamiento con la respuesta de insulina al alimento, la OR aumentó a 13.6 (IC95% 0.99-188, pseudo  $R^2=0.36$ ). El modelo obtenido es el siguiente:

$$e^{(2.352 + 2.608 \text{ tx} - 0.018 \text{ tiempo descontrol en meses} - 0.017 \text{ gluc basal mg\%} + 0.004 \text{ area de insulina} - 0.003 \text{ interacción tx} \times \text{area de insulina})}$$

Los parámetros pseudo  $R^2=0.36$ ,  $\chi^2=21.72$ ,  $p=0.0006$ , muestran que con el modelo se puede explicar casi el 40 % del fenómeno. La bondad del ajuste mostró  $\chi^2=37.27$ ,  $p=0.5$  y el área bajo la curva de la curva ROC= 0.88.

Las probabilidades *ajustadas por tratamiento solo* (en el modelo) muestran que para el tratamiento con insulina aumentó en 48.4 % la probabilidad de lograr glucemia por debajo de 200 mg% que la dieta sola y 20.9% más que los pacientes que utilizan

acarbose. El acarbose aumentó en 27.5 % la probabilidad de lograr glucemia por debajo de 200 mg% que la dieta sola.

Las probabilidades de éxito *ajustadas para el tratamiento, tiempo de descontrol en meses, glucemia basal, área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos luego de 12 semanas de tratamiento y considerando la interacción entre el tratamiento y el área de insulina*, observamos que el tratamiento con insulina aumentó 70.9 % las probabilidades de lograr glucemia por debajo de 200 mg% que los pacientes con dieta sola y 34.1% más que los pacientes con acarbose. El acarbose aumentó 36.8 % la probabilidad de lograr glucemia por debajo de 200 mg% que los pacientes con dieta sola.

	□ tratamiento solo	□ ajustada*
Placebo	0.359	0.193
Acarbose	0.634	0.561
Insulina	0.843	0.902

**Tabla 14. Probabilidades de lograr disminución de la glucemia por debajo de 200 mg%. \* El ajuste se realizó con el tratamiento, tiempo de descontrol en meses, glucemia basal, área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos luego de 12 semanas de tratamiento y considerando la interacción entre el tratamiento y el área de insulina.**

El análisis del tratamiento de acuerdo a disminución de la glucemia por debajo de 160 mg%, mostró que el tratamiento, en forma de *probabilidad del modelo ajustada para el tratamiento solo*, tiene una OR de 1.35 (IC95% 0.63-2.86, pseudo  $r^2=0.0099$ ) para la disminución de la glucemia. Cuando se *ajustó la probabilidad para el tiempo de descontrol de la glucemia, respuesta de insulina al estímulo de los alimentos al final de 12 semanas de tratamiento y la interacción del tratamiento con la respuesta de insulina al alimento*, la OR aumentó a 8.44 (IC95% 0.78-91.42, pseudo  $r^2=0.28$ ). El modelo es el siguiente:

$$e^{-1.354 + 2.134 \text{ tx} - 0.033 \text{ tiempo descontrol en meses} - 0.011 \text{ gluc basal mg\%} + 0.004 \text{ área de insulina} - 0.004 \text{ interaccion tx} \cdot \text{área de insulina}}$$

La pseudo  $R^2= 0.28$ ,  $\chi^2= 16.49$ ,  $p=0.006$ , muestran que se puede explicar con ella casi el 30 % del fenómeno. La bondad del ajuste mostró  $\chi^2= 34.93$ ,  $p=0.61$ . El área bajo la curva de la curva ROC= 0.82

Las probabilidades del *tratamiento solo* para la disminución de la glucemia por debajo de 160 mg% para insulina fue de 49.4%, acarbose 42.0% y placebo 34.9%. Las *probabilidades de éxito ajustadas* corroboraron que las magnitudes de las diferencias entre los tratamientos estaban influidas por confusores.

	$\Pi$ tratamiento solo	$\Pi$ ajustada*
Placebo	0.349	0.157
Acarbose	0.420	0.390
Insulina	0.494	0.686

**Tabla 15. Probabilidades de lograr disminución de la glucemia por debajo de 160 mg%.\* El ajuste se realizó con el tratamiento, tiempo de descontrol en meses, glucemia basal, área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos luego de 12 semanas de tratamiento y considerando la interacción entre el tratamiento y el área de insulina.**

### 10.8 EFECTOS ADVERSOS

Para este análisis se revisó a 18 pacientes que utilizaron placebo, 19 acarbose y 12 insulina. Se investigó en cada visita la historia de hipoglucemia, meteorismo, diarrea y la necesidad de dar tratamiento con metronidazol.

Para registrar hipoglucemia se le preguntó al paciente la presencia de sudoración, taquicardia y sensación de hambre, en ninguno de los pacientes pudo comprobarse bioquímicamente el dato debido a que todos los episodios fueron afuera del hospital y



solo en un paciente que estuvo en tratamiento con insulina (N° 29-80) hubo repetición del episodio, en el resto fue único

El meteorismo se clasificó de la siguiente manera

+ Si el paciente tenía sensación de gases abdominales, sin molestia y con control de su expulsión.

++ Si el paciente se quejaba de gases abundantes, con molestia abdominal como dolor leve y con control de su expulsión.

+++ Si el paciente se quejaba de no poder controlar la expulsión de los gases

En los pacientes que se quejaron de meteorismo +++, se decidió utilizar metronidazol<sup>39</sup> en dosis de 250 mg dos veces al día durante 7 días. En aquellos que continuaban quejándose de la molestia, se repitió el ciclo. En uno de los pacientes que utilizó placebo (N° 1-10) hubo necesidad de tres ciclos. Una de las pacientes que utilizó acarbose (N° 26-84) expresó que "si estuviera en la consulta particular ya hubiera dejado este medicamento". Ella tuvo incluso un episodio diarreico y fue necesario disminuir la dosis a 200 mg de acarbose diarios en la segunda visita (4 semanas de tratamiento) manteniéndose la misma dosis en el segundo brazo. La paciente toleró muy bien esta dosis. En el resto de pacientes un solo ciclo de metronidazol fue necesario, con lo que mejoraron los síntomas.

Estudios recientes han demostrado que el acarbose no produce cambios sobre macronutrientes en los residuos fecales. Disminuye el pH y aumenta los ácidos grasos de cadena corta, butirato y acetato. Estos últimos son marcadores biológicos de protección sobre neoplasia colónica<sup>40</sup>

	Placebo	Acarbose	Insulina
n	18	19	12
Hipoglucemia	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (16.7%)
Diarrea	1 (5.6%)	1 (5.3%)	1 (8.3%)
Meteorismo +	3 (16.7%)	3 (15.8%)	3 (25%)
Meteorismo ++	7 (38.9%)	4 (21.1%)	4 (33.3%)
Meteorismo +++	2 (11.1%)	6 (31.6%)	1 (8.3%)
Sin meteorismo	6 (33.3%)	6 (31.6%)	3 (25%)
Metronidazol	3 (16.7%)	3 (15.8%)	0 (0%)

**Tabla 16. Efectos adversos de los medicamentos utilizados en el estudio.**

## **11. DISCUSION**

El problema de la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales es preocupante debido a la alta incidencia de pacientes que habiendo respondido al tratamiento dejan de hacerlo. Las alternativas para los pacientes con este problema se han limitado al tratamiento con insulina, ya sea en sustitución de los hipoglucemiantes orales o agregados a éstos. En este estudio hemos querido responder a la pregunta sobre el grado de eficiencia de los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas en la recuperación de la fase temprana de insulina. Hasta ahora, varios autores han sugerido que el acarbose podría utilizarse como una alternativa en falla secundaria pero no hay estudios que hallan medido la magnitud de su utilidad.

Otros investigadores han insistido en que el lugar preciso del acarbose en el tratamiento del paciente diabético deberá de precisarse con más claridad, especialmente en el caso de pacientes diabéticos con falla secundaria a hipoglucemiantes orales<sup>41</sup>

### **11.1 ANALISIS DEL METODO**

Desde un punto de vista metodológico, este es un estudio con un número pequeño de pacientes, por lo que para el análisis insistimos no solo en el aspecto matemático de los valores exactos de "p", sino que también en la medición de la magnitud del efecto<sup>42</sup>. La pura descripción de los cambios en las variables ha sido relevante para las conclusiones.

En nuestro diseño el uso de placebo estuvo justificado como un punto de referencia en la comparación del acarbose con la insulina. La FDA recomienda fehacientemente el uso de placebo, incluso cuando se compara con el tratamiento

estándar. Esto logra disminuir la variabilidad y es más factible obtener la significancia estadística<sup>43</sup>.

El análisis de estudio cruzado representa un reto para el metodólogo y para el clínico, debido a la probabilidad siempre presente del efecto residual del tratamiento. La característica más importante de este tipo de estudio es que cada sujeto recibe diferentes tratamientos en periodos sucesivos de administración<sup>44</sup>. Demostramos que los grupos recuperan la glucemia basal en el segundo periodo y que al realizar un análisis pareado, que conlleva mayor poder, no hubo efectos del periodo. En el caso del efecto de la secuencia, no hubo modificaciones importantes en las variables estudiadas. El tratamiento del análisis en forma acumulada fue la fase final, con el que se optimizó la muestra.

Nosotros no utilizamos valores de áreas incrementales por resultar poco prácticos y las diferencias entre sexos sugerida por otros autores no nos afectaron debido al análisis pareado que realizamos. La substracción de áreas construidas por métodos de áreas trapezoides fue la mejor estimación para realizar la comparación<sup>45</sup>.

### **11.2 EFECTO SOBRE GLUCEMIA, INSULINA Y PEPTIDO C**

Desde el punto de vista clínico, el tratamiento de elección para las fallas secundarias es la insulina en vez o combinadas con sulfonilureas. La reversión de la hiperglucemia aún permanece en controversia y existen dudas en cuanto al mejor tratamiento. Es reconocido que el principal problema de la falla a sulfonilureas es la dificultad del paciente en llevar la dieta<sup>46</sup>, en realidad esto no es una falla del medicamento, sino falta de apego al tratamiento. Con el uso de placebo pudimos medir

la magnitud del problema, mucho mejor que si solo hubiéramos comparado medicamentos activos.

Aunque la adherencia al tratamiento con sulfonilureas o insulina ha mostrado ser parecida, 60% de sujetos prefieren utilizar medicamentos por vía oral, contra 40 % que prefieren insulina. La implementación de insulina junto a hipoglucemiantes orales ha demostrado que disminuye la glucemia entre 30 a 40 mg/dl. En 10 estudios diferentes<sup>47</sup>, se utilizó entre 39 a 205 U dianas de insulina, el número de pacientes fue entre 5 y 12 sujetos con IMC entre 26.2 y 42.2 kg/mt<sup>2</sup>. El tratamiento para estos pacientes fue entre 1 a 8 semanas y en promedio la glucemia basal fue de  $264.4 \pm 48.42$  y al final  $139.3 \pm 40.32$  mg/dl.

Se ha sugerido que el uso de insulina al momento de acostarse tiene algunas ventajas sobre la aplicación del medicamento por la mañana. Esta estrategia está basada en algunos aspectos fisiopatológicos de la DMNID. La glucosa de ayuno está principalmente determinada por la producción hepática de glucosa, que está principalmente regulada por los niveles portales de insulina<sup>48</sup>. La insulina necesaria para suprimir la producción hepática de glucosa y la lipólisis es poca comparada con la cantidad necesaria para estimular la utilización de glucosa en los tejidos periféricos. Algunos estudios sugieren que el uso de insulina al momento de acostarse evita el aumento nocturno de glucosa<sup>18</sup>.

Al realizar un diseño con 12 pacientes, seguidos durante 12 semanas, cubrimos con mayor amplitud el tiempo empleado en los estudios mencionados. Además nuestros pacientes están en tratamiento con sulfonilureas y biguanidas, en cambio los estudios descritos fueron realizados con sulfonilureas. Por otro lado, en la mayoría de estos estudios el diagnóstico de falla secundaria verdadera se basó principalmente en el tiempo de mantener glucemias altas y no hubo un control óptimo de la alimentación del

paciente. El promedio de IMC de nuestra población tratada con insulina fue de  $28.8 \pm 3.5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , que está en el límite bajo de IMC de los demás estudios. Tuvimos un control estricto de la alimentación y al final de 6 semanas demostramos que continuaban con glucemia alta. Con los datos de la fase de escrutinio, que no son en objetivo principal de esta tesis, reportamos que el IMC tiene una relación negativa con la probabilidad de falla verdadera a hipoglucemiantes orales<sup>49</sup>. Si consideramos sólo el hecho de tener IMC menor de  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , la especificidad diagnóstica de falla secundaria es muy alta 92 (IC 95%: 80 a 97) % y sensibilidad baja 31 (IC 95%: 18 a 47) %. Este hallazgo nos contrapone con los pesos de los pacientes registrados en los demás estudios en los que probablemente el tratamiento con insulina no es adecuado ya que los pacientes estarían sobreinsulinizados.

En un estudio multicéntrico con 354 pacientes que no tenían demostrada falla secundaria alguna, combinaron acarbose con dieta sola, sulfonilureas, metformin o insulina<sup>50</sup>. El IMC promedio  $\pm$  ESM fue de  $29.1 \pm 0.6 \text{ kg}/\text{m}^2$  y la duración promedio de la diabetes mellitus de  $9.1 \pm 0.7$  años. El acarbose disminuyó en promedio de  $342 \pm 7.2$   $\text{mg}/\text{dl}$  a  $279 \pm 7.2$   $\text{mg}/\text{dl}$ . En nuestra población hicimos dos secuencias de tratamientos que pudimos acumularlos. La glucemia disminuyó en el tratamiento con acarbose de  $242.9 \pm 44.1$  a  $205.8 \pm 71.2$   $\text{mg}/\text{dl}$  ( $p=0.05$ ). El acarbose alcanzó una diferencia promedio parecida en pacientes en los que no se les había demostrado falla.

La magnitud de diferencia del tratamiento placebo fue de  $229.1 \pm 56.5$  a  $211.5 \pm 78.6$   $\text{mg}/\text{dl}$  ( $p=0.62$ ). Y la magnitud de diferencia obtenida con insulina de  $237.8 \pm 53.1$  a  $149.3 \pm 52.1$   $\text{mg}/\text{dl}$  ( $p=0.003$ ). La insulina fue mejor que placebo y que acarbose.

Para el análisis multivariante se categorizó la glucosa en ayuno como respuesta al tratamiento. El nivel de glucemia aceptado para determinar falla secundaria a hipoglucemiantes orales no tiene consenso. Oscila entre  $180 \text{ mg}/\text{dl}$  y los más

conservadores 144 mg/dl<sup>51</sup>. Nosotros optamos por realizar el análisis en base a dos niveles de corte para falla secundaria luego de recibir tratamiento. Uno conservador (glucemia > 160 mg/dl) y otro más laxo (glucemia > 200 mg/dl).

El tratamiento de las variables con regresión logística mostró que la interacción del tratamiento con el área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos era determinante. Otras variables como el tiempo de descontrol y no el tiempo de evolución, glucemia al momento del inicio del tratamiento, también tenían algún peso en la respuesta. Ajustando las probabilidades de éxito con estas variables, obtuvimos que el tratamiento con insulina aumentó 70.9 % las probabilidades de lograr glucemia por debajo de 200 mg% que los pacientes con dieta sola y 34.1% más que los pacientes con acarbose. El acarbose aumentó 36.8 % la probabilidad de lograr glucemia por debajo de 200 mg% que los pacientes con dieta sola.

Utilizamos diferentes estrategias que nos permitieran dar explicación para la recuperación en los pacientes. Es conocido que el uso de insulina nocturna disminuye la producción hepática de glucosa nocturna y así aumenta la utilización periférica de glucosa<sup>52</sup>. El mecanismo de acción del acarbose es diferente, actúa esencialmente en las excursiones de glucemia postprandiales. Algunos estudios han demostrado que el retorno de los niveles de insulina prealimentos en pacientes con diabetes mellitus no tratados es de 4 a 5 horas (no hay estudios mayores de 5 horas que midan insulina) y se sabe que la ingestión de proteínas en comidas mixtas no aumenta la concentración de glucosa pero sí la de insulina<sup>53</sup>.

En algunos pacientes se observó que el péptido C o la insulina mostraron curvas negativas. Esto se ha observado también en pacientes obesos sin diabetes mellitus cuando se han realizado estudios de estímulo de la fase cefálica de la alimentación<sup>54</sup> o en sujetos diabéticos muy descontrolados<sup>55</sup>.

Cuando revisamos los resultados de la curva de tolerancia a los alimentos, observamos que la relación glucosa / insulina disminuye notablemente en el área. Esto no alcanzó ningún tipo de significancia estadística debido a que las áreas basales comprenden las áreas finales, sin embargo, el gráfico es muy explícito. Los pacientes están disminuyendo la relación de glucosa / insulina.

Una relación curvilínea inversa la observamos en la relación del área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos con la relación glucosa / insulina de la misma prueba. A mayor área bajo la curva de la relación glucosa / insulina el área bajo la curva de alimentos hizo una meseta. Esto es compatible con que a medida que la glucosa aumenta, la secreción de insulina tiene un límite, y es cuando hace la meseta.

El cambio del área de péptido C también mostró una relación curvilínea inversa con el área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos. Mientras hubo mayor incremento positivo en el péptido C, el área bajo la curva de insulina disminuyó. Esto lo podemos explicar por modificaciones en el tipo de secreción pancreática. Una de las limitantes de nuestro trabajo es el no haber podido medir proinsulina. Es conocido que la proinsulina cruza con insulina cuando la medición se realiza por RIA. Tal es el grado de cruzamiento que pacientes con insulinoma, el 77 % de la insulina inmunorreactiva es proinsulina<sup>56</sup>

Se sabe que la relación proinsulina/insulina está aumentada en pacientes con DMNID. En ratones hiperglucémicos esto expresa una reducción del contenido pancreático de insulina<sup>57</sup>. Los diferentes tratamientos pueden influir en la secreción de proinsulina, la sulfonilurea parece inducir la secreción de gránulos menos maduros<sup>7</sup>. La disminución del área bajo la curva puede ser debida a modificaciones en la maduración de los gránulos. El péptido C aumentado expresa mayor secreción de insulina, que es lo que pudimos observar en los pacientes que recibieron tratamiento con insulina nocturna.



### **11.3 EFECTO SOBRE RESISTENCIA A LA INSULINA**

El método que utilizamos para medir la resistencia a la insulina demostró que el acarbose disminuye la resistencia a la insulina. Diferentes estudios utilizando pinza metabólica euglicémica han demostrado que el acarbose no afecta la resistencia periférica a la insulina<sup>58</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente con 18 pacientes obesos que mostraron intolerancia a la glucosa oral, Chiasson y colaboradores<sup>59</sup>, utilizando desayuno estandarizado y el modelo mínimo, encuentran que luego de 4 meses de tratamiento la sensibilidad a la insulina mejora en 8 pacientes tratados con acarbose. Sin embargo, estos resultados deberán tomarse con cautela ya que aunque el IMC no disminuyó a un valor estadísticamente importante, el grupo con acarbose parece haber disminuido en promedio 3 kg de peso, cantidad que clínicamente puede ser importante. Los autores no pudieron diseccionar este fenómeno.

En nuestro grupo las diferencias en el peso fueron en promedio 1 kg. El acarbose no mostró ningún efecto importante en lo que se refiere a resistencia a la insulina.

### **11.4 EFECTO SOBRE LÍPIDOS**

La principal alteración de lípidos en los pacientes con DMNID es la hipertriglicidemia. La hipensulinemia se asocia a disminución en la inhibición de lipólisis en tejido adiposo, lo que lleva a aumento en ácidos grasos libres y síntesis de VLDL. La hipensulinemia también retarda la secreción de lipasa de lipoproteína de tejido adiposo y músculo. A pesar de tratamiento óptimo para la disminución de la glucosa, los pacientes con DMNID tienen aumento moderado de triglicéridos después de

comer<sup>60</sup>, el tratamiento con fibratos disminuye este problema. El efecto neto de la insulina es la disminución de VLDL<sup>61</sup>

El efecto del acarbose sobre los lípidos no ha sido consistente. En animales disminuye el los triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres. Los estudios en humanos no han demostrado el mismo éxito. Aunque no se demostramos una diferencia estadísticamente significativa, la tendencia a la mejoría con el uso de insulina es clara. El acarbose mantuvo prácticamente los mismos niveles.

El efecto de la insulina sobre el colesterol es poco consistente. Aunque en estudios iniciales no se habían mostrado cambios importantes<sup>7</sup>, in vitro se ha demostrado que aumenta la actividad del receptor de LDL tanto en pacientes con DMNID como DMID<sup>62</sup>. El acarbose sólo ha mostrado en un estudio que es capaz de modificar el colesterol<sup>46</sup> y en nuestro estudio no se demostró que hubiera algún efecto. La insulina si tuvo un efecto benéfico en la disminución del colesterol. Se ha sugerido que la insulina disminuye la síntesis de apo B, probablemente por aumentar su degradación dentro del hepatocito<sup>63</sup>.

### **11.5 EVENTOS ADVERSOS**

Los episodios de diarrea no fueron diferentes entre los tratamientos. En el caso de el meteorismo que no puede controlar la expulsión de gases, el acarbose tuvo mayor frecuencia de estos casos (31.6%) contra placebo (11.1%) e insulina (8.3%). El tratamiento con metronidazol se dio tanto para pacientes que utilizaban placebo como aquellos que tuvieron acarbose. Los pacientes con acarbose mejoraron notablemente con solo un ciclo de metronidazol a dosis más bajas que las utilizadas en otros estudios.

Aunque se ha descrito que el acarbose no produce hipoglucemia, tuvimos dos pacientes que se quejaron de estos síntomas. Aunque no pudimos demostrar bioquímicamente que en realidad hubo hipoglucemia, en ninguno de los pacientes que utilizaron placebo se informó de estos síntomas. Los pacientes con diabetes descontrolada, aunque no lleguen a presentar niveles de glucemia por debajo de 60 mg%, disminuciones rápidas de la glucemia pueden desencadenar síntomas adrenérgicos.

Excepto por las molestias descritas en un paciente, el acarbose puede ser bien tolerado por los pacientes.

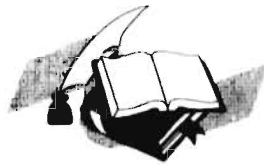
### **11.6 CONCLUSIONES FINALES**

Dentro del marco de un paciente con diabetes mellitus que ha fallado al tratamiento combinado con sulfonilureas y biguanidas, lo primero que deberá hacerse es demostrar que no es debido a problemas en la alimentación. Un período de 2 a 6 semanas es suficiente para determinar si el paciente requiere un tratamiento adicional para la hiperglucemia.

El uso de insulina nocturna debe ser el tratamiento de elección en el caso de pacientes en los que sospechemos falla secundaria verdadera. Sin embargo, este tipo de tratamiento tenderá a ser rechazado por un grupo de pacientes. El acarbose es mejor aceptado aunque es menos eficiente en la reducción de la glucemia. Estos pacientes pueden beneficiarse con aumento del 20% de probabilidad de recuperación. El acarbose, a pesar de los efectos adversos como el meteorismo importante, fue bien tolerado y aceptado por la mayoría de los pacientes.

El mecanismo de acción por el que un paciente tratado con insulina mejora se debe probablemente a la capacidad de formar gránulos maduros que aumentan la secreción de insulina, esto reflejado por el aumento de péptido C.

No pudimos demostrar que el acarbose tuviera alguna ingerencia sobre el aumento de la secreción de insulina de la célula  $\beta$  ni encontramos efectos específicos en el perfil de lípidos o resistencia periférica a la insulina.



## **12. ANEXOS**

- 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**
- 2. MATRIZ DE CORRELACIONES**
- 3. GLOSARIO DE CLAVES DE LAS VARIABLES**
- 4. GRAFICO 1: DISTRIBUCION DE VARIABLES**
- 5. GRAFICO 2: MATRICES DE CORRELACION**
- 6. GRAFICO 3: CURVA ROC DEL MODELO DE REGRESION**
- 7. GRAFICOS 4 AL 11: RESULTADOS INDIVIDUALES DE  
PRUEBAS DINAMICAS**
- 8. HOJA DE VACIADO DE DATOS**

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL**

### **ESTUDIO**

#### **“EL ACARBOSE EN EL TRATAMIENTO DE LAS FALLAS SECUNDARIAS A HIPOGLUCEMIANTES ORALES. SUS EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO POSTPRANDIAL, LA SECRECION Y LA ACCION DE LA INSULINA.”**

#### **INTRODUCCION**

La encuesta nacional de enfermedades crónicas, realizada en 1993 por la Secretaria de Salud, confirmó la conocida alta prevalencia de diabetes mellitus en México. El tratamiento generalmente es progresivo: se dan recomendaciones dietéticas, que si fallan, se utilizan fármacos orales, frecuentemente sulfonilureas; si es necesario, pueden combinarse con biguanidas, insulina nocturna y finalmente exclusivamente insulina. Una alternativa al uso de insulina en los pacientes que no responden a la combinación de sulfonilureas y biguanidas es el acarbose.

Este protocolo permitirá ampliar los conocimientos acerca de este medicamento y conocer su eficacia en los pacientes con falla secundaria a hipoglucemiantes orales. A través del estudio, conoceremos la efectividad del acarbose y las forma de como trabaja disminuyendo las grasas y el azúcar en sangre (glucemia), comparándolos con un tratamiento aceptado, como es el uso de insulina nocturna. Al azar se le designará en uno de dos grupos, uno con el uso de insulina nocturna y otro en el que recibirá acarbose o placebo (tabletas que no tienen medicina). Esto servirá para comparar mejor los tratamientos. Después de tres meses, se intercambiarán las tabletas.

Su participación en el estudio incluye la realización de las siguientes pruebas, las cuales se realizarán al momento de su inclusión y al final de cada brazo del estudio.

1. Curva de tolerancia a los alimentos. Se le colocará un pequeño catéter (tubo de plástico estéril) en una de las venas del brazo, con el fin de evitarle múltiples punciones para toma de muestras. Ingerirá una alimentación típica mexicana, estandarizada. La cantidad de sangre necesaria para toda la prueba será de 80 ml. Las muestras obtenidas servirán para medir las elevaciones de azúcar, grasas y hormonas que regulan sus concentraciones luego de las comidas.

2. Al día siguiente, se colocará un catéter en una vena y luego se le administrará una cantidad de azúcar (glucosa). Se tomarán 6 muestras después de la infusión. La cantidad de sangre necesaria para toda la prueba será de 36 ml. Estas muestras servirán para medir la forma de cómo esa azúcar estimula su páncreas.

3. Al tercer día, se colocará un catéter en una vena de un brazo, se le administrará una cantidad determinada de insulina (de acuerdo a su propio peso) y luego se tomarán muestras, en total 30 ml, para medir cómo baja el azúcar. Para evitar el posible malestar de esta baja de azúcar, a los 15 minutos se le repondrá glucosa por la vena. Ya que evitaremos la caída máxima de azúcar, cosa que ocurre a los 20 minutos, esto no representa riesgo para usted.

Las cantidades de sangre descritas se tomarán en dos ocasiones con un intervalo de tres meses.

Cada mes se le tomarán 8 ml para conocer como se encuentra su glucemia y lípidos durante el tratamiento. Además cada dos semanas será entrevistado por médicos y un nutriólogo con el fin de evaluar las molestias que podría sentir y conocer los problemas en su alimentación.

**CONSENTIMIENTO.**

Yo..... declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "EL ACARBOSE EN EL TRATAMIENTO DE LAS FALLAS SECUNDARIAS A HIPOGLUCEMIANTES ORALES. SUS EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO POSTPRANDIAL. LA SECRECION Y LA ACCION DE LA INSULINA" cuyos objetivos consisten en conocer la efectividad y el mecanismo de acción del acarbose en romper la glucotoxicidad, comparándolo con una modalidad terapéutica ya aceptada, como es, el uso de insulina nocturna para la falla secundaria a mezcla.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y cantidad de muestras de sangre necesaria para lograr los objetivos son los mencionados en la introducción de ésta forma de consentimiento. Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que recibo como paciente no se verá afectada. Recibiré, si así lo solicito, los resultados obtenidos de mi participación. Debo informar, tan pronto como sea posible, a los investigadores, de cualquier cambio importante que ocurra en mi estado de salud, incluyendo consumo de medicamentos, suspensión o inicio de algún hábito (ej. Tabaquismo) o cambio de domicilio.

.....  
Firma del paciente y fecha

.....  
Firma del testigo y fecha

.....  
Firma del investigador y fecha  
Tel 5731200 ext. 2405-07

.....  
Firma del testigo y fecha



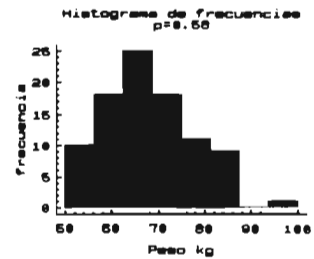
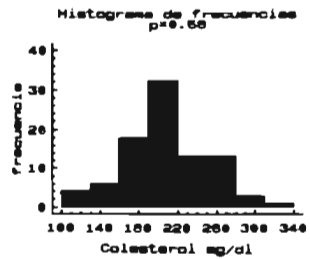
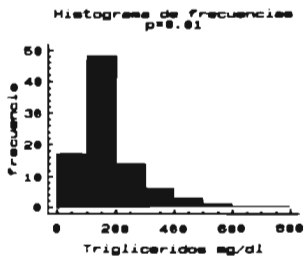
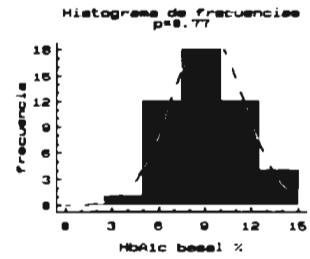
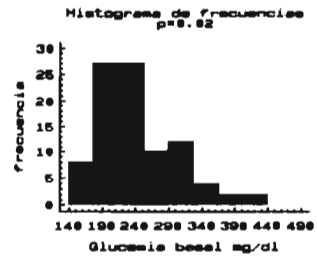
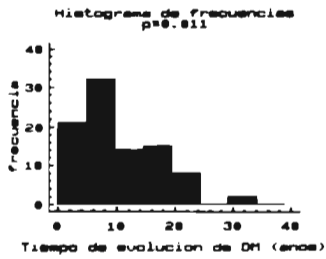
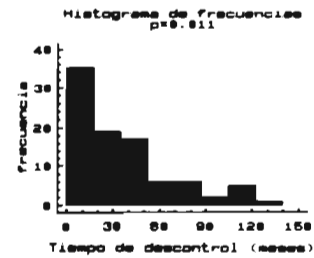
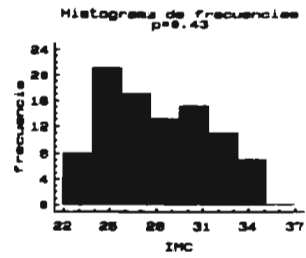
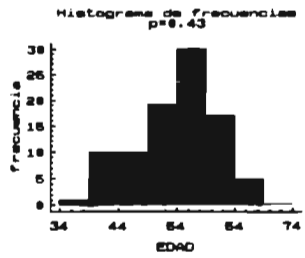




**Glosario de claves de variables, utilizados para la matriz de correlación.**

aucgin1	Area bajo la curva de insulina en la prueba de glucosa endovenosa basal
aucgin2	Area bajo la curva de insulina en la prueba de glucosa endovenosa final.
aucmgl1	Area bajo la curva de glucosa en la prueba de alimentos basal.
aucmgl2	Area bajo la curva de glucosa en la prueba de alimentos final.
aucmin1	Area bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos basal.
aucmin2	Area bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos final.
aucmtg1	Area bajo la curva de triglicéridos en la prueba de alimentos basal.
aucmtg2	Area bajo la curva de triglicéridos en la prueba de alimentos final.
dcc1	Cambio porcentual en la relación cintura/cadera.
dccl1	Cambio porcentual en colesterol total.
dglgl1	Cambio porcentual en el área bajo la curva de glucosa de la prueba de glucosa endovenosa.
dglgin	Cambio porcentual en el área bajo la curva de la relación glucosa/insulina en la prueba de glucosa endovenosa.
dglpc1	Cambio porcentual en el área bajo la curva de péptido C de la prueba de glucosa endovenosa.
dglucom1	Cambio porcentual en glucosa de ayuno.
dhb1	Cambio porcentual en hemoglobina A1c.
dinter1	Cambio porcentual en el intercepto de glucosa de la prueba de insulina endovenosa.
dmgl	Cambio porcentual en el área bajo la curva de glucosa en la prueba de alimentos.
dmgin	Cambio porcentual en el área bajo la curva de la relación glucosa/insulina en la prueba de alimentos.
dmnin1	Cambio porcentual en el área bajo la curva de insulina en la prueba de alimentos.
dmtg	Cambio porcentual en el área bajo la curva de triglicéridos en la prueba de alimentos.
dpend1	Cambio porcentual en la pendiente de glucosa de la prueba de insulina endovenosa.
dpeso1	Cambio porcentual en peso.
dtrg1	Cambio porcentual en triglicéridos.
edad	Edad en años.
ggl_1	Area bajo la curva de glucosa en la prueba de glucosa endovenosa basal.
ggl_2	Area bajo la curva de glucosa en la prueba de glucosa endovenosa final.
glucom6	Glucemia en ayuno final.
glucomb	Glucemia en ayuno basal.
hemogb	Hemoglobina glucosilada A1c basal.
hemogb5	Hemoglobina glucosilada A1c final.
imc_1	Índice de masa corporal basal.
mgi_1	Relación glucosa/insulina en la prueba de alimentos basal.
mgi_2	Relación glucosa/insulina en la prueba de alimentos final.
pend1	Intercepto en la curva de glucosa en la prueba de insulina endovenosa basal.
pend2	Intercepto en la curva de glucosa en la prueba de insulina endovenosa final.
ti_evol	Tiempo de evolución: Tiempo en años desde el diagnóstico de DMNID hasta la fecha.
tidesc	Tiempo de descontrol: Tiempo en meses registrado en el expediente durante el que permanece la glucemia > 160 mg/dl. Se consideró como inicio el registro de dos ó más exámenes con glucemia < 160 mg
triglb	Triglicéridos basales.

**Gráfico 1. Distribución de frecuencias de las variables más importantes**



Matriz de correlación de las variables más importantes

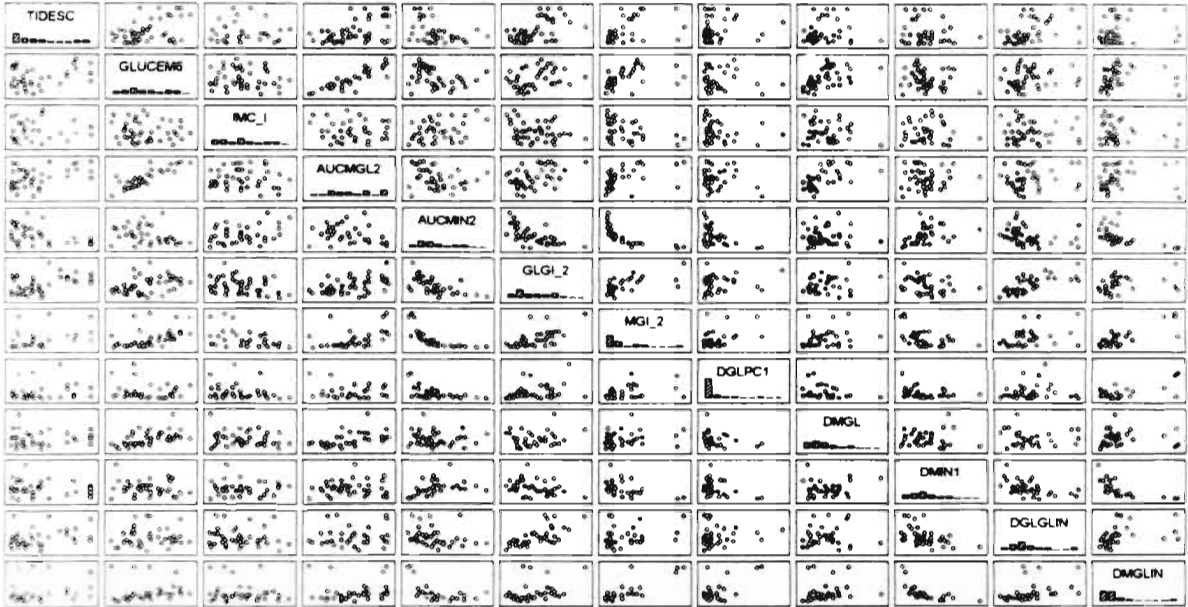
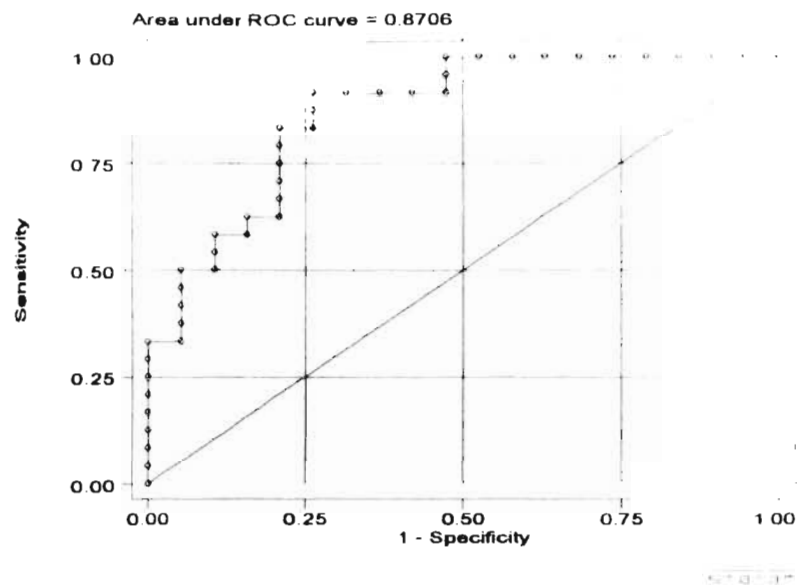


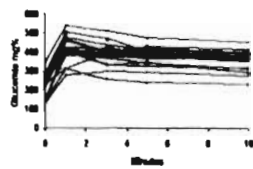
Gráfico 2.



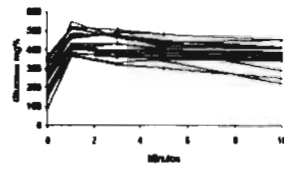
**Gráfico 3. Area bajo la curva ROC del modelo de regresión logística.**

### Gráfico 4. Prueba de glucosa endovenosa basal y final en el tratamiento con placebo

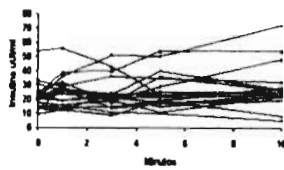
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo basal



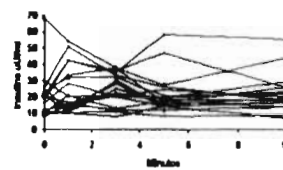
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo final



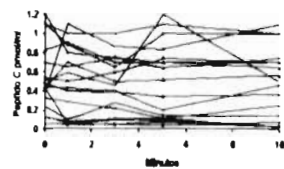
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo basal



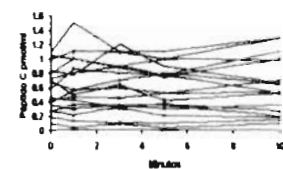
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo final



Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo basal



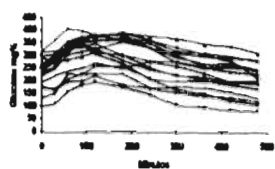
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo final



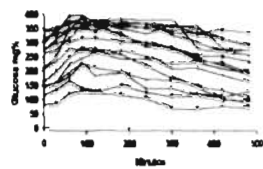


### Gráfico 5. Prueba de alimentos basal y final en el tratamiento con placebo

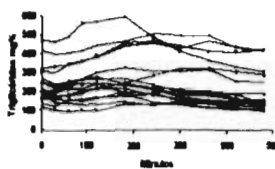
Curva de alimentos Placebo basal



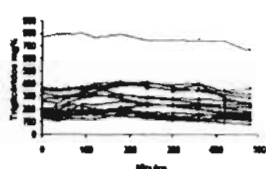
Curva de alimentos Placebo final



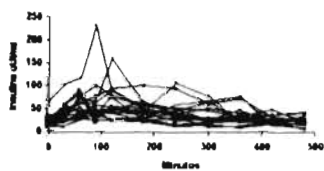
Curva de alimentos Placebo basal



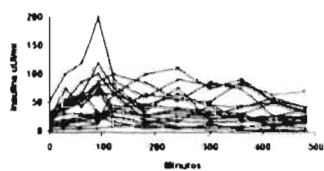
Curva de alimentos Placebo final



Curva de alimentos Placebo basal

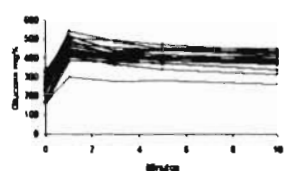


Curva de alimentos Placebo final

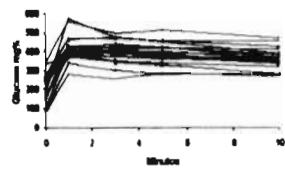


## Gráfico 6. Prueba de insulina endovenosa basal y final en el tratamiento con acarbose

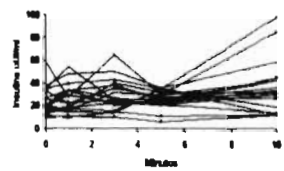
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbose basal



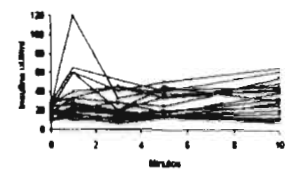
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbose final



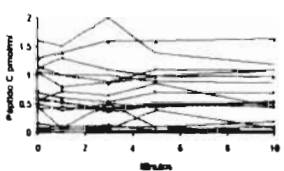
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbose basal



Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbose final



Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbose basal



Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbose final

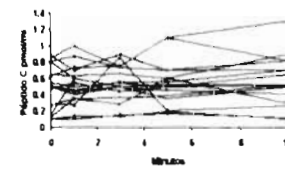
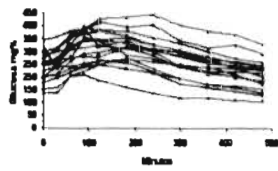
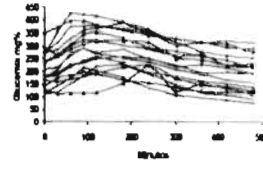


Gráfico 7. Prueba de alimentos basal y final en el tratamiento con acarbose

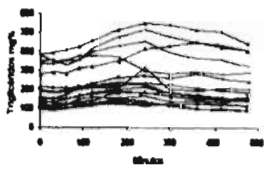
Curva de alimentos Acarbose basal



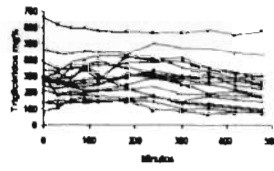
Curva de alimentos Acarbose final



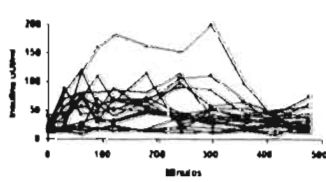
Curva de alimentos Acarbose basal



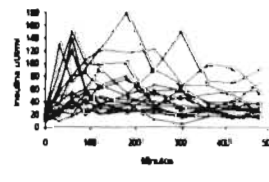
Curva de alimentos Acarbose final



Curva de alimentos Acarbose basal

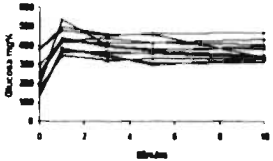


Curva de alimentos Acarbose final

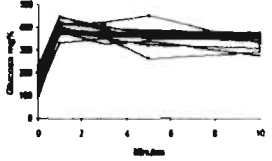


### Gráfico 8. Prueba de glucosa endovenosa basal y final en el tratamiento con insulina

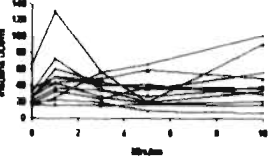
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina basal



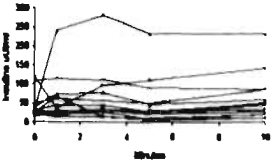
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina final



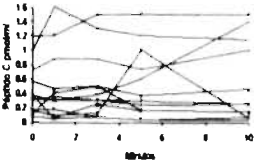
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina basal



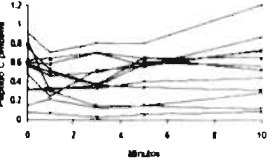
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina final



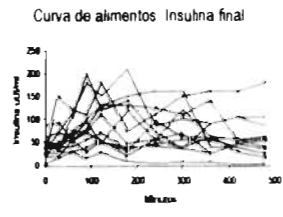
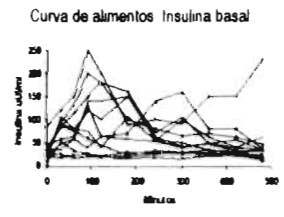
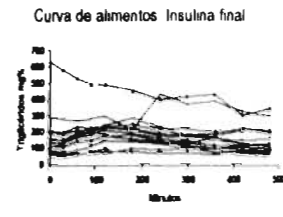
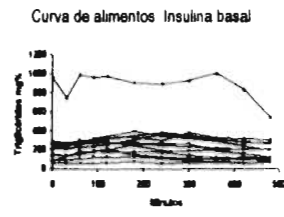
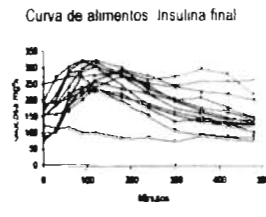
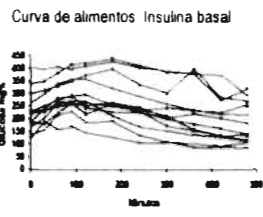
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina basal



Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina final

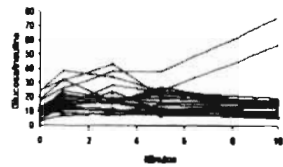


### Gráfico 9. Prueba de alimentos basal y final en el tratamiento con insulina

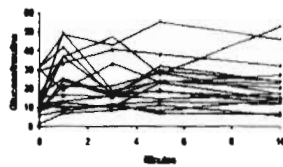


## Gráfico 10. Prueba de glucosa endovenosa basal y final y la relación glucosa / insulina

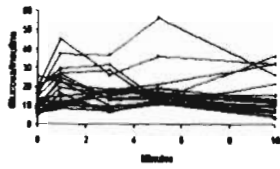
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo basal.



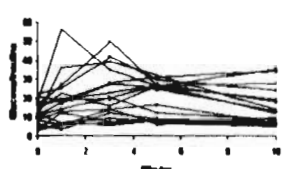
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Placebo final.



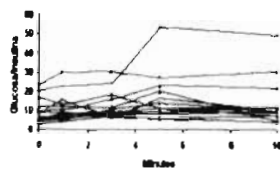
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbosee basal.



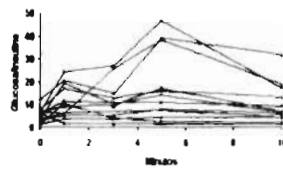
Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Acarbosee final.



Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina basal.

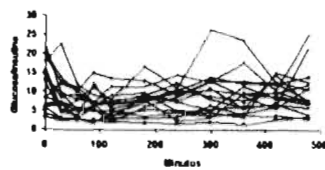


Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa  
Insulina final.

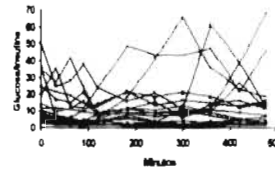


# Gráfico 11. Prueba de alimentos basal y final y la relación glucosa / insulina

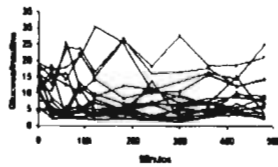
Curva de alimentos Placebo basal



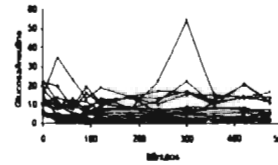
Curva de alimentos Placebo final



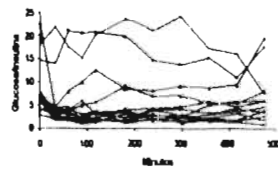
Curva de alimentos Acarbose basal



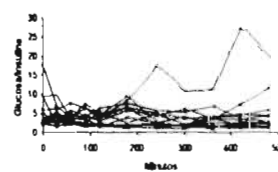
Curva de alimentos Acarbose final



Curva de alimentos Insulina basal



Curva de alimentos Insulina final



**PROTOCOLO DE ACARBOSE EN EL TRATAMIENTO DE LAS FALLAS SECUNDARIAS A HIPOGLUCEMIANTES ORALES**  
**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA SELECCION**

Fecha de recoleccion: \_\_\_\_\_  
 Fuente de recolección: \_\_\_\_\_

**I. Aspectos generales**

Num Numero correlativo	Nombre Apellidos, nombres del paciente	Edad En años	Sexo M: 1, F: 2
Dirección:			
Teléfono:		Nº de registro del INN	

**II. Criterios clínicos**

Talla Talla en cms	Peso hace 6 meses Peso en kg	Peso actual Peso en kg	IMC Calculada con peso actual
Complicaciones agudas de DM	Cetoacidosis		Hiperosmolar
Complicaciones crónicas de DM	Ninguna	Neurop. visceral	Enf. coronaria
Tiempo de evolución	Renal Mo- gensen( )	Neurop. somática	Enf. vasc cerebral
Enfermedades del sistema GI			
Otras enfermedades sistémicas	HTA	Dislipidemias	
Alergias a medicamentos			
Otros medicamentos utilizados:			
Nivel de actividad física			
Ocupación			
Datos relevantes del examen físico	TA		
Cataratas	Edema	Charcot	Ulceras MIs
			Pulsos
			Soplos

Historia Familiar

Tiempo de descontrol (Meses)



Nombre \_\_\_\_\_  
 Numero \_\_\_\_\_  
 Registro \_\_\_\_\_

III. Criterios de laboratorio

Glucemia 0		Glucemia 1		Glucemia 2		Hb A <sub>1c</sub>	
Al inicio de las 6 sem		Final de 4 sem		Final de 6 sem		Final de 6 sem	
Tratamiento	Sulfonylureas	Biguanidas	Mezcla	Triglicéridos		Colesterol	
Nombre *				Al inicio de las 6 sem			
Dosis				Triglicéridos		Colesterol	
Fecha de inicio				Final de 6 sem			
Modificaciones del Tratamiento, Sem 2				Notas			
Modificaciones del Tratamiento, Sem 4				Notas			

IV. Control de la evaluación nutricional

Semana 0		Semana 2		Semana 4	
Fecha	Datos	Fecha	Datos	Fecha	Datos
Peso:		Peso:		Peso:	
Seguimiento		Seguimiento		Seguimiento	
Cintura:		Cintura:		Cintura:	
Cadera:		Cadera:		Cadera:	
Relac. C/C:		Relac. C/C:		Relac. C/C:	
Calorías		Calorías		Calorías	
CHO	gr.	CHO	gr.	CHO	gr.
Prot	gr.	Prot	gr.	Prot	gr.
Lípidos	gr.	Lípidos	gr.	Lípidos	gr.
Seguimiento		Seguimiento		Seguimiento	
Excelente, Bueno, Regular, Malo		Excelente, Bueno, Regular, Malo		Excelente, Bueno, Regular, Malo	

**VALORES BASALES**

NOMBRE		NUMERO	REGISTRO	FASE
FECHA			ERUCTOS	
	SEMANA 0		PLENITUD	
PESO			OTROS	
CINTURA			GLUCEMIA	
CADERA			TRIGLIC	
RELAC. C-C			COLESTEROL	
TA			C-HDL	
PULSO			Hb A	
			Ac URICO	
METEORISMO			Biom. Hemática	
DOLOR ABDOMINAL				

OBSERVACIONES

NOMBRE	NUMERO		REGISTRO	FASE		
	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6
FECHA	SEMANA 2	SEMANA 4	SEMANA 6	SEMANA 8	SEMANA 10	SEMANA 12
DOSIS DE ACARBOSE						
DOSIS DE INSULINA						
PESO						
CINTURA						
CADERA						
RELAC. C-C						
TA						
PULSO						
HIPOGLUCEMIA						
METEORISMO						
DOLOR ABDOMINAL						
ERUCTOS						
PLENITUD						

NOMBRE	NUMERO					
	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6
FECHA						
OTROS						
ALERGIA						
ADHERENCIA (%)						
GLUCEMIA						
TRIGLIC		⊕		⊕		⊕
COLESTEROL		⊕		⊕		⊕
C-HDL		⊕		⊕		⊕
Hb A		⊕		⊕		⊕
Ac URICO		⊕		⊕		⊕
Biom Hemática						

0=NO, 1=LEVE, 2=MODERADO, 3=SEVERO, 4=INTOLERABLE

HIPOGL: 0=NO ^ # VECES

FALLA TERAPEUTICA
FECHA:

NOMBRE:

NUMERO

REGISTRO

FASE:

**I. CURVA DE TOLERANCIA A LOS ALIMENTOS**

FECHA: \_\_\_\_\_

	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min	5 hr	6 hr	7 hr	8 hr
GLUCEM										
TRIGLIC										
INSULIN										

**II. TOLERANCIA A LA GLUCOSA ENDOVENOSA**

FECHA: \_\_\_\_\_

DOSIS DE INFUSION DE GLUCOSA:

(0.5 gr / kg de peso, max. 35 gr a pasar en 3 minutos)

	-5 min	0 min	1 min	3 min	5 min	10 min
INSULINA						
PEPTIDO "C"						
GLUCEMIA						

**III. TOLERANCIA A LA INSULINA ENDOVENOSA**

FECHA: \_\_\_\_\_

DOSIS DE INFUSION DE INSULINA:

(0.1 U/kg de peso en bolo)

	-5 min	0 min	3 min	4 min	5 min	6 min	7 min	8 min	9 min	10 min	11 min	12 min	13 min	14 min	15 min
GLUC															

ANOTACIONES

--

	Semanas del estudio															
	0	2	4	6	8	10	12	1	2	3	4	6	8	10	12	
Visitas		1	2	3	4	5	6				1	2	3	4	5	6
Alimentación estandarizada	X						X			X						X
Tolerancia a la glucosa E.V.	X						X			X						X
Tolerancia a la insulina E.V.	X						X			X						X
Glucemia		X	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	
Triglicéridos		X		X		X					X		X		X	
Colessterol		X		X		X					X		X		X	
c-HDL		X		X		X					X		X		X	
Hb A1c		X				X					X				X	
BH	X									X						X

### 13. BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas. México 1993.
- <sup>2</sup> Lalloja S, Nyomba BL, Saad MF, et al: Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetic-prone population: A metabolic comparison of Pima Indians and caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:866-876.
- <sup>3</sup> Michel BD: NIDDM in mexican-american families. *Diabetes Care* 1994;17:569-573.
- <sup>4</sup> De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E: Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:318-368.
- <sup>5</sup> Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo R: Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-627.
- <sup>6</sup> Crapo PA: Dietary management. En: Kahn CR y Weir GC, ed. *Joslin's diabetes mellitus*. 13er edición. Philadelphia: Lea & Febiger. 1994: pg 415-430.
- <sup>7</sup> Elkeles RS, Heding LG, Paisey RB: The long term effects of clopropamide on insulin, C peptide, and proinsulin secretion. *Diabetes Care* 1982;5:427-429.
- <sup>8</sup> Fajans SS, Brown MB: Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993;16:1254-1261.
- <sup>9</sup> Lebovitz HE: Oral hypoglycemic agents. En: Rifkin H, Porte D, ed. *Elleberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 4ta edición. New York: Elsevier 1990: p 557-560.
- <sup>10</sup> Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al: Comparasion of insulin regimens in patiens with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426-1433.
- <sup>11</sup> Groop L, Shalin C, Franssila-Kallunki A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J: Characteristics of non insulin dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989; 87:183-190.
- <sup>12</sup> Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB: Combined metformin-sulfonilura treatment of patients with no insulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1020-1026.
- <sup>13</sup> Kopf A, Tchobroutsky G, Eschwege E: Serial postprandrial blood glucose levels in 309 subjects with and whithout diabetes. *Diabetes* 1973, 52:834-846.
- <sup>14</sup> Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, et al: Comparasion of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1992, 15:539-542.
- <sup>15</sup> Schade DS: Addition of sulfonilurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. *JAMA* 1987;257:2441-2445.

- 
- <sup>6</sup> Del Prato S. Rationale for the association of sulfonylureas and insulin. *Am J Med* 1991;90 (supl 6A) 77-82
- <sup>17</sup> Aguilar CA, Wong B, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Combination daytime chlorpropamide-metformin/bedtime insulin in treatment of secondary sulfonylurea failure in non dependent diabetes. *Rev Inv Clin* 1992;44:71-76
- <sup>18</sup> Sóneru H, Agrawal L, Murphy JC, Lawrence AM, Abaira C. Comparasion of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1993; 16:896-901
- <sup>19</sup> Vourinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-29.
- <sup>20</sup> Karhapää P, Malkki M, Laakso M. Isolated low HDL cholesterol. *Diabetes* 1994;43:411-417
- <sup>21</sup> Bischoff H. Alpha-glucosidase inhibition, a new therapeutic principle in the management of diabetes mellitus. En: Schwartz CJ, Born GV, ed. *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. London: Current Science, 1995: 207-215.
- <sup>22</sup> Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988;35:214-243.
- <sup>23</sup> Hanefeld M, Fisher S, Schulze J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14:732-737.
- <sup>24</sup> Laboratorios Bayer de México. Monografía del producto Glucobay. México 1992.
- <sup>25</sup> Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, et al. Reduction of glycosilated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18:818-824.
- <sup>26</sup> Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: 443-451
- <sup>27</sup> Lev-Ran A, Hwang DL. C-peptide in NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:76-81
- <sup>28</sup> Bingley PJ. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1313-1316
- <sup>29</sup> Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, et al. Estimates of *in vivo* insulin action in man. Comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:374-378
- <sup>30</sup> Gelding SV, Robinson S, Lowe S, Nithyananthan R, Johnston DG. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 1994;40:611-615
- Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure insulin action in vivo. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:151-188



- 
- <sup>32</sup> Trinder P. *Ann Clin Biochem* 1969; 6:24. Referido en Boehringer Mannheim. Automated analysis for BM/Hitachi Systems 704/705/717. Boehringer Mannheim GmbH, 1991.
- <sup>33</sup> Hiar CE. Performance of the DCA 2000™ hemoglobin A1c system. Miles diagnostic division, 1992.
- <sup>34</sup> ICN Biomedicals. ImmuChem™ Double Antibody for Insulin. Biochemical customer service department in Costa Mesa, California Rev. A (7) 1994.
- <sup>35</sup> Hovorka R, Jones RH. How to measure insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:91-117.
- <sup>36</sup> Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994;17:152-154.
- <sup>37</sup> Woods JR, Williams JG, Tavel M. The two-period crossover design in medical research. *Ann Int Med* 1989; 110:560-66.
- <sup>38</sup> Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8:7-20.
- <sup>39</sup> Lembcke B, Foelsch UR, Caspary WF, Ebert R, Creutzfeldt W. Influence of metronidazole on the breath hydrogen response and symptoms in acarbose-induced malabsorption of sucrose. *Digestion* 1982; 25: 186-93.
- <sup>40</sup> Holt PR, Atillasoy E, Lindenbaum J, Ho SB, Lupton JR, McMahon D, Moss SF. Effects of acarbose on fecal nutrients, colonic pH, and short-chain fatty acids and rectal proliferative indices. *Metabolism* 1996; 45: 1179-87.
- <sup>41</sup> Lerman I, Salinas C, Gómez-Pérez FJ, Rull J. Acarbose drug in research trial indications. Editor's letter. *Diabetes Care* 1996; 19:115.
- <sup>42</sup> Matthews JN. Small clinical trials: Are they all bad? *Statistic in medicine* 1995; 14: 115-26.
- <sup>43</sup> Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 11:394-98.
- <sup>44</sup> Armitage P, Berry G. Further experimental designs. En: *Statistical methods in medical research*. 3ª edición. Londres. Blackwell Scientific Publications 1994.
- <sup>45</sup> Allison DB, Paultre F, Maggio C, Mezzitis N, Pi-Sunyer FX. The use of areas under curves in diabetes research. *Diabetes Care* 1995; 18: 245-50.
- <sup>46</sup> Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. En: Kahn CR, Weir CG. *Joshi's Diabetes Mellitus*. 13ª edición. Lea & Febiger, Philadelphia 1994; 508-29.
- <sup>47</sup> Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240-64.
- <sup>48</sup> De Fronzo RA. The triumvirate: B cell, muscle and liver. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.

- <sup>51</sup> López-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Ariza-M O, León L, Velazco ML, Wong B, Guillén L, Murcio R, Brito GX, González-Barranco J, Gómez-Pérez FJ. Utilidad diagnóstica de la glucemia y el IMC para falla secundaria verdadera a mezcla de sulfonilureas y biguanidas en pacientes con DMNID. XXXVI Reunión anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Trabajo 2. 1996
- <sup>52</sup> Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MLL, Wolever T. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1994; 121: 928-35
- <sup>53</sup> Genuth S. Maneagement of the adult onset diabetic with sulphonylurea drug failure. *Endocrinol Metab Clin North America* 1992; 21: 351-70.
- <sup>54</sup> Lewis GF, Zinman G, Groenewoud Y, Vranic M, Giacca A. Hepatic glucose production is regulated both by direct hepatic and extrahepatic effects of insulin in humans. *Diabetes* 1996; 45: 454-62.
- <sup>55</sup> Gannon MC, Nuttal FQ. Factors affecting interpretation of postprandial glucose and insulin areas. *Diabetes Care* 1987; 10: 759-63.
- <sup>56</sup> Karhunen LJ, Lappalainen RI, Niskanen LK, Turpeinen AK, Uusitupa MJ. Determinants of the cephalic-phase insulin response in obese nondiabetic subjects. *Metabolism* 1996; 45: 168-73.
- <sup>57</sup> Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 222-29.
- <sup>58</sup> Kao P, Taylor RL, Service FJ. Proinsulin by immunocheminometric assay for the diagnosis of insulinoma. *J Clin Endo Metab* 1994; 78: 1048-51
- <sup>59</sup> Leahy J. Increased proinsulin / insulin ratio in pancreas extracts of hyperglycemic rats. *Diabetes* 1993; 42: 22-27.
- <sup>60</sup> Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology on therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 1025-54
- <sup>61</sup> Chiasson JL, Josse R, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, Cohen RM, Wolever T. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996; 19: 1190-93
- <sup>62</sup> Cavallero E, Polot A, Braschi S, Corda C, Jacotot B. Postprandial lipemia in type II diabetic patients. En: Woodford FP, Davignon J, Sniderman A. *Atherosclerosis X*. Elsevier Science 1995; 88-90
- <sup>63</sup> Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 903-10

---

<sup>62</sup> Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 387-89

<sup>63</sup> Reaven PD, Picard S, Witztum JL. Low-density lipoprotein metabolism in diabetes. In: Draznin B, Eckel RH. *Diabetes and atherosclerosis*. Elsevier, New York, 1993: 17-38