

Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones

DISACCHARIDE INHIBITORS

Acarbose is the best known alpha-glucosidase inhibitor in the treatment of type 2 diabetes. By inhibiting these enzymes, hydrolysis of long-chain carbohydrates is delayed, thus reducing postprandial glucose peaks. This effect reduces glycosylated hemoglobin levels by 0.7-1% and does not produce hypoglycemic episodes. The most important adverse effects are flatulence, tympanites and, in sporadic cases, diarrhea. Acarbose is indicated as an oral anti-diabetic agent associated with lifestyle changes, as well as in combination with other oral agents –metformin, glitazones and sulfonylureas– and with insulin. Recently, acarbose has been used in the population at risk of developing type 2 diabetes (glucose intolerance). The results have indicated that this drug is able to delay the onset of the disease and, in turn, to reduce the number of cardiovascular events, especially myocardial infarction.

Key words: Alpha-glucosidase inhibitors. Diabetes prevention. Cardiovascular disease and diabetes. Myocardial infarction and glucose intolerance. Postprandial glycemia. Oral anti-diabetic agents and hypoglycemia.

Inhibidores de las disacaridasas

R. GOMIS

Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La acarbose es el inhibidor de las alfa-glucosidasas más conocido en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Al inhibir estas enzimas, se logra retardar la hidrólisis de los hidratos de carbono de cadena larga y con ello se alcanza una reducción de los picos posprandiales de glucosa. Este efecto provoca una reducción de las cifras de hemoglobina glucada entre un 0,7-1%. No produce episodios de hipoglucemia. Los efectos secundarios más destacados son flatulencia, meteorismo y, en casos esporádicos, diarreas. Está indicada como tratamiento antidiabético oral asociado a cambios en el estilo de vida, así como en combinación con otros agentes orales –metformina, glitazonas y sulfonilureas– y con insulina. Recientemente, se ha utilizado en prevención de la diabetes tipo 2 en la población con riesgo de padecerla (intolerancia a la glucosa). Los resultados han indicado que es capaz de retrasar la aparición de la enfermedad y, a su vez, de reducir el número de episodios cardiovasculares, en especial el infarto de miocardio.

Palabras clave: Inhibidores de alfa-glucosidasa. Prevención de diabetes. Enfermedad cardiovascular y diabetes. Infarto de miocardio e intolerancia a la glucosa. Glucemia posprandial. Antidiabéticos orales e hipoglucemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 se caracteriza por un déficit relativo de insulina, como consecuencia de un mayor o menor grado de resistencia y la incapacidad de las células β en compensarla. Como consecuencia de esta alteración fisiopatológica, no sólo los valores de glucemia en ayunas son más elevados (exceso de producción hepática de glucosa), sino que también observamos una incapacidad de las células β en controlar las excursiones glucémicas posprandiales.

Antes del descubrimiento de la insulina, las mejores escuelas de diabetes de Europa y Estados Unidos proponían severas dietas en el tratamiento de la hoy llamada DM tipo 2, con el objetivo básico de reducir las hiperglucemias posprandiales. De hecho, tras el descubrimiento de la insulina y de distintos agentes orales, la indicación de una dieta con restricción en la absorción de hidratos de carbono de absorción rápida se mantiene, siempre con el objetivo de mantener la glucemia postprandial en sus estrictos límites. Además, es bien conocido que la inclusión de fibra en la ingesta de hidratos de carbono lentifica la absorción de los azúcares, tanto los de absorción rápida como lenta, y con ello también se reduce el valor de la glucemia posprandial.

Además se sabe que tras la ingesta de hidratos de carbono, aun cuando éstos sean complejos, distintas enzimas actúan sobre estos sustratos, rompiéndolos en cadenas más cortas y finalmente convirtiéndolos en monoazúcares. De ahí que los investigadores intentaran obtener un inhibidor de estas enzimas, las alfa-glucosidasas, con el objetivo de retrasar la rotura de las cadenas de hidratos de carbono complejos y, en consecuencia, la absorción de azúcares de cadena corta, y con ello reducir las excursiones posprandiales. Es decir, mimetizar los efectos terapéuticos que una dieta

Correspondencia: Dr. R. Gomis.
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: rgomis@clinic.ub.es

TABLA 1. Resumen de las intervenciones antidiabéticas como monoterapia

Intervenciones	Disminución esperada en HbA _{1c} (%)	Ventajas	Inconvenientes
Paso 1: inicial Estilo de vida para perder peso e incremento de la actividad física	1-2	Bajo coste, muchos beneficios	Mayoría de abandonos durante el primer año
Metformina	1,5	No aumenta peso, económica	Efectos secundarios gastrointestinales, raramente acidosis láctica
Paso 2: terapia adicional Insulina	1,5-2,5	No límite de dosis, económica, mejora perfil lipídico	Inyecciones, monitorización, hipoglucemia, aumento de peso
Sulfonilureas	1,5	Económicas	Aumento de peso, hipoglucemia*
Glitazonas	0,5-1,4	Mejora perfil lipídico	Retención de líquidos, aumento de peso, cara
Inhibidores α -glucosidasa	0,5-0,8	No aumenta el peso	Frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, dosis 3 veces/día, cara

*La hipoglucemia grave es relativamente infrecuente en la terapia con sulfonilureas. Los agentes de acción prolongada (clorpropamida, glibenclamida y glipizida de liberación prolongada) son más propensos a causar hipoglucemia que la glipizida, glimepirida y gliclazida. La repaglinida es más efectiva para disminuir niveles de HbA_{1c} que la nateglinida. Adaptada de Nathan et al¹.

restrictiva en hidratos de carbono tiene sobre el perfil glucémico, en especial sobre los hidratos de carbono¹.

LA ACARBOSA

El primer inhibidor de las alfa-glucosidasas que se utilizó en la práctica clínica fue la acarbosa, y se emplea en la práctica clínica desde hace más de 20 años. La acarbosa es un pseudotetrasacárido obtenido como metabolito secundario del cultivo de actinomicetales, de la familia *actinoplanaceae*. Apenas se absorbe por vía intestinal (menos del 1%) y actúa en el duodeno y el yeyuno inhibiendo de forma competitiva la acción de las alfa-glucosidasas (glucoamilasa, maltasas y sacarasas, entre otras) y, en consecuencia, retarda la digestión de los oligosacáridos y de los polisacáridos. Los hidratos de carbono no digeridos o digeridos parcialmente son metabolizados por las bacterias intestinales de tramos más distales, y este proceso favorece la producción de ácidos grasos de cadena corta, que son absorbidos, y la aparición de gases como el metano, el hidrógeno y el dióxido de carbono.

Hay 2 grupos de inhibidores de las alfa-glucosidasas: la acarbosa y el miglitol. De la primera hay abundante experiencia y literatura médica, por lo que va a ser objeto de la presente revisión. Se debe señalar que el miglitol es un derivado de la desoxinogirimicina, de estructura similar a los monosacáridos, y que se absorbe en más de un 50% utilizando el transportador intestinal de la glucosa.

La acarbosa se administra 3 veces al día, antes del desayuno, la comida y la cena. La dosis inicial es de 150 mg, repartidos, como ya se ha indicado, en 3 dosis. Tras unas 4 semanas de tratamiento puede incrementarse a dosis máximas de 300 mg/día, 100 mg antes de cada ingesta. Es importante aumentar las dosis al cabo de unos días de haber iniciado el tratamiento, pues de esta manera se reducen algunos de los efectos adversos, como meteorismo, flatulencia y diarreas. Reduce los picos posprandiales tras una ingesta con contenido de hidratos de carbono. Su efecto fundamental es sobre la glucemia posprandial. Puede reducir las excursiones glucémicas en unos 50-100 mg/dl. La hiperglucemia basal también disminuye de forma moderada, alrededor de unos 30 mg/dl.

La acarbosa no produce aumento de la insulinemia ni aumento ponderal. Incluso puede observarse una mejora en la

sensibilidad periférica a la insulina, relacionada con una disminución del propio efecto glucotóxico de la hiperglucemia posprandial. Por su perfil, está indicada en fases iniciales del tratamiento de la DM tipo 2, junto con cambios en el estilo de vida (ejercicio y dieta). No obstante, a pesar de esta indicación, su uso no es general. Hay países como Japón y China donde la acarbosa es una primera opción de tratamiento. En cambio, en otros se usa muy poco como primera opción y sólo se indica en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina. En los recientes algoritmos propuestos por la American Diabetes Association (ADA) y por la European Association for Study of Diabetes (EASD) se preconiza el uso de metformina como primera opción de tratamiento junto al estilo de vida, pero se recomienda la acarbosa entre los fármacos que pueden sustituir a la metformina en caso de que ésta esté contraindicada o provoque efectos indeseables. Asimismo, se indica la acarbosa como un fármaco a utilizar en combinación con otros agentes orales (tabla 1).

La única contraindicación de la acarbosa son las enfermedades gastrointestinales, como las úlceras de colon y los síndromes de malabsorción, así como durante el embarazo. Sus efectos secundarios destacados son la distensión abdominal, el meteorismo y la diarrea ocasional, que disminuyen o pueden evitarse con un incremento progresivo de las dosis. La acarbosa no provoca hipoglucemia.

La acarbosa puede interactuar con los antiácidos, con resinas y con preparados enzimáticos, disminuyendo su eficacia antidiabética. Asociado con insulina y sulfonilureas puede aparecer hipoglucemia, y en tal caso debe tenerse en cuenta que para resolver este episodio es más recomendable la administración de glucosa que la de un disacárido, ya que enlentece la digestión de este tipo de azúcar^{1,2}.

¿DEBE TRATARSE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL?

La glucemia posprandial puede ser clave en el desarrollo de complicaciones crónicas en la DM tipo 2. Distintos estudios pueden avalar esta afirmación. En primer lugar, la hiperglucemia posprandial es común incluso en aquellos pacientes que presentan un aparente buen control de la enfermedad, con hemoglobinas glucadas inferiores al 7% y con glucemias basales inferiores a 120 mg/dl. Estos hallazgos sugieren que los métodos habituales para controlar el

perfil metabólico de los pacientes afectados de DM tipo 2 son insuficientes si sólo determinamos la hemoglobina glucada y la glucemia en condiciones basales. Únicamente la determinación de glucemia posprandial puede indicar que se está logrando un control metabólico óptimo. Esta idea no es nueva, y recientemente ha sido una recomendación de la International Diabetes Federation (IDF) y concuerda con las recomendaciones actuales de la ADA^{3,4}.

Uno de los puntos de más interés es tratar de definir el umbral o límite para la glucemia posprandial. Las guías clínicas (ADA-IDF) recomiendan valores no más allá de 160 mg/dl, aun cuando no existen datos suficientes para afirmar que por debajo de este valor no aparecen complicaciones relacionadas con la diabetes. Además, es necesario tener en cuenta que la contribución de la glucemia posprandial al valor de la hemoglobina glucada está en función del valor de esta última. Así, cuando la hemoglobina glucada está en valores cercanos a la normalidad, la glucemia posprandial contribuye en gran medida a las pequeñas variaciones observadas. Por el contrario, valores de hemoglobina glucada elevados están más relacionados con glucemias preprandiales elevadas¹.

Asimismo, distintos estudios sugieren que los picos posprandiales de glucemia pueden ser responsables del aumento de complicaciones cardiovasculares que se observan en personas que sufren DM. Estas conclusiones se han establecido basándose en estudios prospectivos en los que se tuvo en cuenta la determinación de la glucemia posprandial y en aquellos practicados en personas con intolerancia oral a la glucosa. En esta situación metabólica la glucosa basal es normal, la hemoglobina glucada es inferior al 6,5% y, a pesar de ello, se da un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular, incluyendo un aumento en el número de episodios de infarto de miocardio. Es razonable pensar que si en la intolerancia a la glucosa la glucemia posprandial está aumentada, este incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular bien puede atribuirse a este aumento.

Estos comentarios argumentan la necesidad de tratar la glucemia postprandial. La acarbosa, indicada en estos casos, logra reducir los picos posprandiales sin incrementar la insulinemia, sin aumento de peso y sin riesgo de hipoglucemia, por lo que puede tener una indicación preferente a otros fármacos que también reducen los picos posprandiales, pero que lo hacen aumentando la insulinemia, el peso y el riesgo de hipoglucemia, como las glinidas. La insulina regular y los análogos de insulina de acción rápida también son capaces de reducir los picos de hiperglucemia. También pueden provocar hipoglucemia e incidir en el aumento de peso, pero tienen, respecto a la acarbosa, una mayor potencia de acción con una dosificación que permite reducir el pico posprandial cualquiera que sea la gravedad de la diabetes^{1,4}.

NUEVAS POSIBLES INDICACIONES PARA LA ACARBOSA

La acarbosa ha sido utilizada en distintos estudios con el objetivo de investigar su posible efecto en el retraso o la prevención de la diabetes, o bien en investigar si modificando las excursiones glucémicas posprandiales se reducía el riesgo cardiovascular⁵.

Por lo que respecta al uso de la acarbosa en la prevención de la DM, hay 2 estudios importantes^{6,7}. Uno es el estudio Da Qing, realizado en China, y otro el estudio STOP-NIDDM, realizado en países occidentales. Se van a comentar aquí algunos aspectos de este último estudio con relación a otros similares. El estudio STOP-NIDDM se realizó en población intolerante a la glucosa. Tuvo 2 brazos, uno

con placebo (715 personas) y otro con acarbosa (714 personas). Tuvo un seguimiento de más de 3 años, y el criterio diagnóstico para la diabetes fue una determinación de glucemia basal superior a 126 mg/dl o igual o superior a 200 mg/dl después de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa. Los resultados demostraron una reducción del riesgo relativo de un 25% y un incremento del número de personas que mostraba de nuevo una curva de tolerancia oral a la glucosa normal. Esta reducción es inferior a la que se observa en otros estudios que indicaron cambios en el estilo de vida, como el US Diabetes Prevention Program (DPP) y el Finnish Diabetes Prevention Study, en los que se alcanzó una reducción de riesgo superior al 50%. También este resultado es inferior al observado en el mismo estudio DPP para la metformina y para la rosiglitazona en el estudio DREAM. No obstante, si se hubiesen utilizado los mismos criterios de diagnóstico que en el DPP, el efecto preventivo de la acarbosa sería similar al de la metformina.

El estudio STOP-NIDDM, como los estudios DPP y DREAM, que utilizaron fármacos, no fue capaz de lograr la prevención de la enfermedad, pues cuando se suprime la intervención reaparece de nuevo la diabetes. Por este motivo se puede hablar de retraso en la aparición de la enfermedad, más que de prevención de la enfermedad. Un aspecto interesante del STOP-NIDDM es que los beneficios de la acarbosa alcanzaron a toda la población tratada, independientemente de la edad y de la presencia o no de obesidad, lo que confirma que el perfil del fármaco es igual de efectivo en ancianos que en jóvenes con DM tipo 2.

No obstante, los datos más llamativos que se observan en el estudio STOP-NIDDM se refieren a la prevención de la enfermedad cardiovascular y, concretamente, a la aparición de infarto de miocardio. En este estudio, la acarbosa demostró una reducción relativa de un 49% del número de episodios de enfermedad cardiovascular y una reducción del 34% en la aparición de nuevos casos de hipertensión. Y aun teniendo en cuenta el ajuste relativo con factores de riesgo cardiovascular, la acarbosa ha demostrado una significativa reducción de episodios cardiovasculares. La reducción del infarto de miocardio fue significativa. En el grupo con placebo se diagnosticaron 19 nuevos casos de infarto de miocardio por 2 en el grupo tratado con acarbosa. Estos resultados dan lugar a discutir si este efecto beneficioso puede estar relacionado con la reducción de la glucemia posprandial. De hecho, no hay duda de que la acarbosa reduce las excursiones glucémicas posprandiales y que, en la población estudiada con intolerancia a la glucosa, el dato metabólico más llamativo es el aumento en este pico glucémico. Por todo ello se podría encontrar relación entre ambos aun cuando el estudio no pueda hacerlo. Hay otros efectos beneficiosos, como la reducción, tanto de los valores de hipertensión arterial sistólica y diastólica, y la aparición de nuevos casos de hipertensión arterial. De lo que no hay duda es de que, de una forma u otra, estos acontecimientos deben tener relación con sus efectos en la glucosa posprandial, dado que la acarbosa no se absorbe y no pueden esperarse otros efectos en dianas específicas^{8,9} (fig. 1).

Un metaanálisis posterior ha confirmado esta reducción de episodios cardiovasculares en la población afectada de diabetes (Estudio MERIA), y en la reducción de factores de riesgo cardiovascular asociado al ejercicio. La pregunta que se establece es: ¿cuál puede ser el posible mecanismo que explique este efecto de la acarbosa sobre la enfermedad cardiovascular y, en especial, sobre el infarto de miocardio? En un subgrupo del estudio STOP-NIDDM se observó una reducción del grosor de la íntima media en carótida. También la repaglinida, que reduce la glucemia postprandial, ha demostrado disminuir el grosor de la íntima media. Hay datos

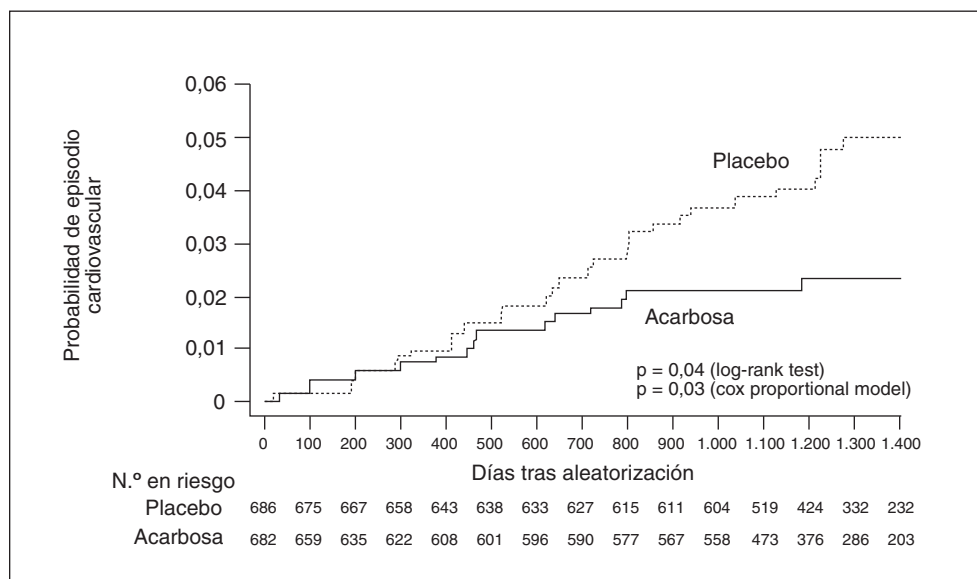


Fig. 1. Efecto de la acarbosa en la probabilidad de no padecer enfermedad cardiovascular. Adaptada de Chiasson JL et al⁸.

que sugieren una mejora en la actividad fibrinolítica, con caída de PAI1 y fibrinógeno en el brazo tratado con acarbosa respecto al placebo. Asimismo, está bien documentado que la hiperglucemia posprandial aumenta el estrés oxidativo, lo que significa un aumento de partículas de proteína de baja densidad (LDL) aterogénicas, un aumento de factores procoagulantes y de moléculas de adhesión. Probablemente todos ellos pueden, en su conjunto, estar en relación con los beneficios de la intervención terapéutica con acarbosa, aun cuando sean necesarios más datos para confirmar estas observaciones iniciales¹⁰⁻¹⁴.

En resumen, la acarbosa ha demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la DM tipo 2, en especial gracias a reducir sus excursiones posprandiales. Asimismo, destaca por su capacidad para retrasar la aparición de nuevos casos de diabetes en población con riesgo de sufrirla y, aunque todavía pendiente de confirmación en estudios prospectivos diseñados para ello, los resultados hasta hoy permiten sugerir que la acarbosa es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular (en especial el infarto de miocardio), en intolerantes a la glucosa y en DM tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
- Breuer HMW. Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in the prevention of type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41:421-40.
- Charpentier G, Rivelin JP, Dardari D, Varroud-Vial M. Should post-prandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? *Drugs*. 2006;66:273-86.
- Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:846-54.
- Chiasson JL, Brindisi ML, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinologica*. 2005;30:179-91.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Markfol H, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. 2002;359:2072-7.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Yang WY, An ZX, Lin J, et al. The Da Qing IGT and Diabetes Study: effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA*. 2003;290:486-95.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal*. 2004;25:10-6.
- Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:184-9.
- Bavenholm P, Efendic S. Postprandial hyperglycaemia and vascular damage – the benefits of acarbose. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2006;3:72-8.
- Wagner H, Degerblad M, Thorell A, Nygren J, Stahle A, Kuhl J, et al. Combined treatment with exercise training and acarbose improves metabolic control and cardiovascular risk factor profile in subjects with mild type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1471-6.
- Karasik A. Glycaemic control is essential for effective cardiovascular risk reduction across the type 2 diabetes continuum. *Ann Med*. 2005;37:250-8.
- Shinoda Y, Inoue I, Nakano T, Seo M, Sassa M, Goto S, et al. Acarbose improves fibrinolytic activity in patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006;55:935-9.