

Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular

Héctor García-Alcalá, * Eduardo Meaney-Mendiolea, ** Germán Vargas-Ayala, *** Miguel Escalante Pulido, **** Jorge Aldrete-Velasco¹

RESUMEN

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que se caracteriza, entre otras alteraciones cardiometabólicas, por hiperglucemia y complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. El tratamiento de la diabetes mellitus debe reducir las cifras de la glucemia en ayuno y posprandial a valores casi normales, a fin de disminuir la frecuencia y la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. En este artículo se revisan los mecanismos de absorción intestinal de los carbohidratos y se discute el papel de diversos fármacos hipoglucemiantes y antidiabéticos en el tratamiento de la hiperglucemia, principalmente el de la acarbose, un inhibidor de las α glucosidasas que ha demostrado revertir la intolerancia a la glucosa y retrasar la diabetes, al reducir significativamente la hiperglucemia posprandial y la resistencia a la insulina, independientemente de la edad y género del paciente. Se concluye que este fármaco debe considerarse entre los de primera elección en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y la prevención de la diabetes mellitus, a la vez que uno de los fármacos administrados en monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos para el tratamiento de la enfermedad establecida.

Palabras clave: acarbose, diabetes mellitus, intolerancia a carbohidratos, glucemia posprandial.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized, among other cardiometabolic anomalies, by hyperglycemia and the development of micro and macrovascular outcomes in the long range. Treatment of Diabetes mellitus has to reduce fast and postprandial glycemia to near to normal values in order to diminish the frequency and progression of micro and macrovascular complications. This paper reviews the mechanisms of carbohydrate intestinal absorption, and it is discussed the role of several hypoglycemic and antidiabetic drugs, mainly acarbose, an inhibitor of α -glucosidases, which has proved to reverse glucose intolerance and to delay the development of DM, reducing significantly both, fasting and postprandial glycemia, as well as improving insulin resistance, independently of age and gender. It is concluded that acarbose is among the first choice drugs used in the management of glucose intolerance and in the prevention of Diabetes mellitus, as well as one of the main drugs, used in monotherapy or in combination with other pharmacology agents, in the treatment of the established disease.

Key words: acarbose, diabetes mellitus, carbohydrate intolerance, postprandial glycemia

* Médico internista y endocrinólogo. Exdirector de la Escuela de Medicina de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla, México.

** Cardiólogo, Doctor en Ciencias, jefe de la Unidad Cardiovascular del Hospital Regional Primero de Octubre, ISSSTE y de la Unidad Cardiometabólica de la Escuela Superior de Medicina del IPN. Expresidente de la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC) y de la Asociación Nacional de Cardiólogos al Servicio de los Trabajadores del Estado (ANCISSTE). Miembro de la Academia Nacional de Medicina e Investigador Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores (CONACyT).

*** Especialista en Medicina Interna certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna de México. Miembro Colegiado por el Colegio de Medicina Interna de México. Member of Inter-American Society of Hypertension. Jefe del servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán SSSDF. Profesor de pregrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor asociado al curso universitario de la especialidad de

Medicina Interna con sede en el Hospital General Ticomán. Investigador Nivel I por el Sistema Nacional de Investigadores (CONACyT).

**** Departamento de Endocrinología, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.

¹ Médico internista colegiado. Ex secretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México. Director General de Paracelsus.

Correspondencia: draldretej@hotmail.com

Recibido: 29 de octubre, 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Alcalá H, Meaney-Mendiolea E, Vargas-Ayala G, Escalante Pulido M, y col. Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular. Med Int Mex 2011;27(3):270-280.

El problema de la diabetes mellitus tipo 2 en México y el mundo

La diabetes mellitus tipo 2 es un padecimiento crónico caracterizado por un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, que se manifiesta principalmente como hiperglucemia, debida a la deficiencia relativa de insulina secundaria a un defecto de su secreción en las células β del páncreas, por aumento de la resistencia periférica al efecto de la hormona, o a la combinación de ambos factores.^{1,2}

La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública en México y en el mundo. La prevalencia mundial para el año 2030 se ha estimado en 4.4%.³

Si en el tiempo actual la enfermedad afecta a 200 millones de personas en el mundo, esta cifra se elevará a 333 millones para el año 2025, alcanzando la mayor población de pacientes con diabetes jamás vista (más de 50%) en países en desarrollo.⁴

De los 200 millones de pacientes con diabetes en el mundo, 60 millones se distribuyen en el continente americano; de ellos, 6.5 millones corresponden a mexicanos, 35% de los cuales desconoce que la padece. De no tomarse las medidas preventivas adecuadas, estas cifras se duplicarán para el año 2025, alcanzando 12.6 millones de pacientes con diabetes mellitus en el país.⁴ En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), la prevalencia de diabetes mellitus por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, mayor en mujeres (7.3%) que en hombres (6.5%); en el grupo de 50 a 59 años de edad la proporción llegó a 13.5% y en el grupo de 60 a 69 años de edad, la prevalencia fue de 19.2%.⁴

El incremento de la diabetes mellitus va de la mano con el aumento extraordinario de sobrepeso y obesidad en nuestra sociedad. En México, junto con los factores genéticos, el sobrepeso y la obesidad son los principales factores de riesgo para diabetes mellitus y sus complicaciones. La ENSANUT 2006 encontró que aproximadamente 30% de la población mayor de 20 años de edad (mujeres, 34.5%; hombres, 24.2%) padece obesidad y que el sobrepeso y la obesidad afectan a casi 70% de la población entre 30 y 60 años de edad (71.9 de las mujeres y 66.7 de los hombres).⁴ Como se ha demostrado en diversos estudios, existe una relación directa entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de carácter heterogéneo y multifactorial que comprende anomalías clínicas o genéticas.^{5,6} En México, junto con la proclividad heredada de nuestro tronco ancestral amerindio de padecer obesidad abdominal, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (la teoría del *genotipo ahorrador*), los hábitos de nutrición malsanos tan extendidos en nuestra población explican el aumento de la incidencia de estas enfermedades en los últimos tiempos. Un claro ejemplo es el hecho de que el consumo promedio de frutas y vegetales se ha visto reducido en 29.3% y, por el contrario, se incrementó en 37.2% el consumo de refrescos embotellados.⁷

Fisiopatología de la absorción de carbohidratos y de la hiperglucemia posprandial

La génesis de la diabetes mellitus tipo 2 no puede atribuirse a un solo mecanismo fisiopatológico, ya que además de la combinación de factores genéticos y ambientales que promueven la resistencia a la insulina (que por sí sola no es suficiente para inducir la aparición de diabetes mellitus tipo 2),^{5,6,8} es necesaria la coexistencia de un defecto considerable de la función secretora de las células β del páncreas.⁹

La insulina es una hormona con múltiples funciones orgánicas. En la mayor parte de las células (excepto en las neuronas y los hepatocitos, donde la glucosa se difunde libremente a través de las membranas), la insulina se une a un receptor transmembranal de la superfamilia de la tirosina cinasa y facilita la entrada de la glucosa mediante la activación de una proteína transportadora (GLUT). También en ciertos tejidos estimula la gluconeogénesis y la glucólisis, la captación de aminoácidos y la síntesis y degradación de proteínas. En el metabolismo de los lípidos, la insulina estimula en el hígado y en el tejido adiposo la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, así como la lipólisis. En mayor concentración, la hormona participa en el desarrollo y la diferenciación celulares, además de que interviene en el equilibrio hidroelectrolítico, en la función endotelial y en la supervivencia o apoptosis celular.^{10,11,12}

Los carbohidratos son, junto con los ácidos grasos, las principales fuentes de energía proveniente de una dieta convencional. Aunque la mayor parte de los tejidos utiliza ácidos grasos y glucosa como los combustibles ordinarios, las neuronas sólo utilizan glucosa.¹³ Por ello, el organismo tiene variados mecanismos que forman glucosa a partir de grasas, cetonas y aminoácidos, a fin de mantener hasta

el extremo el metabolismo celular de las neuronas. Los alimentos contienen carbohidratos simples (monosacáridos como glucosa, fructosa y galactosa o disacáridos como la sacarosa y la lactosa) y complejos (polisacáridos como el almidón). Los monosacáridos se absorben rápidamente en la mucosa gastrointestinal. Pero los disacáridos y los polisacáridos necesitan ser degradados por diversas enzimas antes de que puedan ser absorbidos a través de la mucosa. En el interior del organismo, las principales formas de los carbohidratos son la glucosa y el glucógeno (un polímero de la glucosa), este último es la molécula de reserva, almacenándose principalmente en el músculo, donde se utiliza para la formación de hexosas que aprovecha en el mismo tejido muscular durante la actividad física vigorosa y en el hígado, donde su función principal es la generación de glucosa para el torrente sanguíneo. En la digestión de los carbohidratos participan numerosas enzimas gastrointestinales y pancreáticas, por ejemplo, las amilasas de origen salival y pancreático, que actúan sobre los oligosacáridos (almidones) para su fragmentación en disacáridos. Después, en el intestino, las enzimas α -dextrinasas, maltasa, sacarasa y lactasa actúan sobre α -dextrinas, maltosa, sacarosa y lactosa respectivamente, descomponiéndolas en monosacáridos: glucosa, fructosa y galactosa que son transportados por las α -glucosidasas a las vellosidades del intestino delgado donde se lleva a cabo la absorción, fenómeno debido a la acción de las enzimas amilasa y maltasa, encargadas de la absorción de glucosa y la formación de glucógeno. La digestión y absorción de los carbohidratos se produce entre una a dos horas después de la ingestión. Las α -glucosidasas se encuentran a lo largo de todo el intestino delgado; sin embargo, en la población que ingiere una dieta occidental éstas sólo se encuentran activas en la porción superior de éste.¹⁴

La absorción intestinal de los nutrientes tiene un efecto directo sobre la secreción de insulina, la hormona clave en el metabolismo de los carbohidratos. La secreción de insulina se realiza de manera basal continua y en forma pulsátil o en bolos. Los sitios de acción de la insulina son los tejidos muscular, graso y hepático, donde la insulina actúa para permitir la entrada de glucosa a las células.¹⁵ En la resistencia a la insulina se tiene una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona.¹⁰ Durante un tiempo, las células β pancreáticas intentan compensar la resistencia a la insulina con mayor producción de la misma. Por una serie de mecanismos

complejos la célula β se va deteriorando, reduciendo su capacidad para producir insulina. Los estados conocidos como glucemia anormal de ayuno (GAA), intolerancia a los carbohidratos (ITC) y finalmente diabetes mellitus tipo 2, son estadios sucesivos de este largo proceso de interacción entre la resistencia a la insulina y la producción pancreática de la hormona, donde la obesidad abdominal y la proclividad hereditaria a la diabetes, en la mayoría de los sujetos, son los factores determinantes en la evolución de esta patología disglucémica.

Estado posprandial

En un páncreas competente, la carga de carbohidratos secundaria a la ingestión de alimentos produce un pico de secreción de insulina que normaliza la glucemia en el periodo posprandial inmediato (menos de 140 mg/dL dos horas después del comienzo de la comida). La obesidad abdominal es causa directa de resistencia a la insulina debido a la síntesis en el tejido adiposo de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que inhiben en los tejidos la acción de la hormona. Ante esta situación, el metabolismo de la glucosa se caracteriza, al principio, por una tolerancia disminuida a la misma, lo que da como resultado hiperglucemia posprandial y alteración de la glucosa en ayuno con leve hiperglucemia, fenómeno conocido como “estado prediabético”.^{16,17}

Hay considerable evidencia clínica y experimental que indica que tanto en forma aguda como crónica, la hiperglucemia daña directamente a la célula β .¹⁸ En forma crónica, la hiperglucemia ejerce un efecto negativo sobre la función de la célula β e induce múltiples anomalías, tales como el aumento de la sensibilidad de la célula pancreática a la glucosa, lo que se traduce en mayor liberación de insulina, una reducción de la respuesta al estímulo para liberar insulina y una depleción gradual de los depósitos de insulina.^{19,20} La hiperglucemia crónica altera diversos factores de transcripción en la célula pancreática (transcripción anormal del gen de la insulina).²¹ La hiperglucemia por sí misma inicia procesos de inflamación vascular y apoptosis. Se han descrito por lo menos cinco mecanismos²² que explican el daño tisular de la hiperglucemia: 1) la activación de la proteincinasa C (PKC), 2) el aumento del flujo de la vía metabólica de la hexosamina, 3) la mayor producción de productos avanzados de glicación (AGEs), 4) la estimulación de la vía de los polioles, y 5) en el endotelio, la hiperglucemia activa el factor nuclear

kappa B (NF- κ B),²³ agente de transcripción múltiple, que activa varias vías proinflamatorias en los vasos. Sin embargo, en fechas recientes se ha demostrado que todos estos mecanismos dependen de un mecanismo común: la sobreproducción de superóxido en la cadena mitocondrial de transporte de electrones, que al parecer inhibe la dehidrogenasa del 3-fosfato de gliceraldehído (GAPDH), una enzima catalítica que interviene en la glucólisis pero también en múltiples funciones celulares y en eventos como la apoptosis y la progresión de ciertos cánceres.²⁴ Se sabe que la acrecentada producción de superóxido, la primera especie reactiva de la cadena de oxidación tisular, cuando sobrepasa los mecanismos antioxidantes naturales, genera sucesivamente compuestos reactivos que dañan todas las biomoléculas y son cada vez más lesivos a los tejidos, un fenómeno conocido como nitroxidación.^{25, 26}

El estado prediabético tiene una gran importancia clínica, ya que en esta etapa es cuando se inician las complicaciones macroangiopáticas, pudiendo presentarse hasta 10 años antes de manifestarse la enfermedad, periodo en el que es factible prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2.²⁷

Es importante identificar a los pacientes que se encuentran en estas etapas prediabéticas, pues al comenzar de manera apropiada el tratamiento adecuado de la intolerancia a la glucosa e hiperglucemia posprandial, se puede prevenir o por lo menos retrasar la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, además de prevenir las consecuencias de las comorbilidades de la obesidad abdominal y el hiperinsulinismo, asociados con diversos mecanismos de daño sistémico en general y cardiovascular en particular.²⁸

Las mejores herramientas terapéuticas para prevenir o retrasar la aparición de la diabetes mellitus son los cambios en el estilo de vida (la dieta y la práctica frecuente de ejercicio dinámico). Existe evidencia del efecto terapéutico que estas modificaciones en el estilo de vida tienen sobre la prevención o retraso en la aparición de la diabetes mellitus.^{29,30} Es infortunado el hecho de que el apego a estas medidas saludables no dura mucho tiempo, lo que obliga a recurrir a intervenciones farmacológicas con el fin de obtener resultados similares a los que logran las intervenciones higiénico-dietéticas.

Prevención cardiovascular en diabetes mellitus

La principal causa de muerte en el paciente con diabetes mellitus son las complicaciones macrovasculares, ma-

nifestadas por trastornos como: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia arterial periférica. Dado que la atención de las mismas es muy costosa, su prevención es una de las metas esenciales del tratamiento de la diabetes mellitus.³¹

Al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 la enfermedad se encuentra ya en estados avanzados y suele acompañarse de complicaciones. Estas alteraciones se presentan, incluso, desde las etapas prediabéticas e incluyen, además de la resistencia a la insulina, un estado inflamatorio sistémico, un ambiente protrombótico, disfunción endotelial, aterogénesis acelerada, hipertensión arterial, disfunción ventricular izquierda y neuropatía autonómica como responsables, entre otros, del incremento del riesgo cardiovascular.³¹

La prevención cardiovascular se fundamenta en la reducción o anulación de los llamados factores de riesgo modificables, como: la dislipidemia, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la disglucemia, la obesidad abdominal, el daño renal, el tabaquismo y el sedentarismo.^{31,32}

En cuanto al descontrol glucémico, se ha visto que por cada incremento de 1% en los valores de hemoglobina glicada (HbA1c), existe un incremento establecido del riesgo cardiovascular. La hiperglucemia posprandial tiene mayor correlación con las complicaciones cardiovasculares y provee mayor información sobre el pronóstico y el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con glucemias normales en ayuno.³² En ese sentido, la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y de las consecuencias ligadas a la hiperglucemia está basada en reducción de las cifras de glucemia en ayuno y posprandial y a las concentraciones de HbA1c hasta las cifras observadas en sujetos sanos.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Entre los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus está obtener el mejor control glucémico posible (en ayuno y posprandial), lo que puede resultar una meta difícil, pero no inalcanzable, en el largo plazo.

También es importante prevenir la aparición y retardar la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares con un adecuado control metabólico y de los factores de riesgo adicionales, como hipertensión arterial y dislipidemia.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico desempeña un papel muy importante en el control del paciente con diabetes mellitus e implica modificaciones en el estilo de vida. El adecuado apoyo nutricional debe tener como objetivo mantener, en la medida de lo posible, cifras normales de glucosa, presión arterial y lípidos séricos, así como un peso corporal cercano a lo ideal.³³ Como parte del tratamiento integral del paciente con diabetes mellitus es necesario incluir un régimen de actividad física individualizado y factible de acuerdo con la disponibilidad, grado de capacidad física, la edad, el compromiso y las comorbilidades de cada paciente. Pero, en general, es aconsejable adoptar una dieta con aporte calórico necesario para alcanzar o mantener el índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m², baja en carbohidratos simples y en grasa animal, rica en fibra, proteína vegetal y con prudentes cantidades de grasa polinsaturada y monoinsaturada, de animales marinos y vegetales. En ese mismo sentido, la práctica de ejercicio físico moderado de tipo dinámico (carrera, caminata, bicicleta, gimnasia “aeróbica”, natación, danza, etc.) por lo menos durante 30 minutos diarios la mayor parte de los días de la semana, tiene un poderoso efecto en la prevención de la diabetes mellitus y las complicaciones cardiovasculares de los estados prediabéticos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la actualidad se dispone de una variedad de alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Entre los fármacos disponibles se encuentran los secretagogos de la insulina (sulfonilureas y meglitinidas); los inhibidores de las α -glucosidasas (acarbosa), los sensibilizadores de la insulina (biguanidas y tiazolidinedionas),³⁴ los inhibidores de la DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina), los agonistas de las incretinas (exenatide), hormonas neuroendocrinas, amilina (pranlintide), inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) e insulinas exógenas.

Los mecanismos de acción de estos fármacos son variados; sin embargo, el objetivo será mantener las cifras de glucemia en ayuno lo más cercanas a lo normal, aunque desde el punto de vista fisiopatológico el control de las cifras posprandiales tiene mayor beneficio en predicción y prevención de la diabetes mellitus.

Son diversos los aspectos que deben ser analizados para elegir correctamente el agente antidiabético a utilizar. De hecho, existen algunos que ejercen su principal función al reducir la hiperglucemia posprandial mediante un mecanismo de acción con efecto directo en la absorción de los carbohidratos. Estos agentes son los inhibidores de las α -glucosidasas, los análogos de las incretinas y la amilina.

Los inhibidores de las α -glucosidasas actúan retardando la absorción de glucosa en el intestino delgado, disminuyendo el estímulo para la producción de insulina y, por lo tanto, reduciendo las excursiones de la glucosa posprandial y la hiperinsulinemia.

Los análogos de las incretinas se basan en la acción de las hormonas con el mismo nombre, principalmente el GLP1 (*glucagon like peptide 1*), que estimulan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón, la hormona pancreática contrarreguladora de la insulina; el pramlintide es un análogo sintético de la amilina, una hormona que ayuda a aumentar el efecto de la insulina, además de retardar la absorción de carbohidratos en el intestino al retardar el vaciamiento gástrico.

A pesar de este vasto arsenal de fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, muchos pacientes no logran la meta normoglucémica,³⁵ situación que no es privativa del paciente mexicano, ya que en los pacientes estadounidenses esto sólo se logra en 37%. Muchos factores pueden ser los responsables de esta falta de alcance de la meta terapéutica, incluyendo el hecho de la selección inadecuada del fármaco antidiabético (monoterapia o terapia combinada), o que el tipo de terapia reduzca, por efectos adversos o costos, el apego al tratamiento. Por ello, el apego y el éxito del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 o su prevención, es una responsabilidad compartida entre el médico y el paciente.

Es importante considerar la fisiopatología en la aparición de la diabetes tipo 2, que implica un trastorno en la capacidad de las células β para producir insulina, favoreciendo la intolerancia a la glucosa durante un largo periodo (entre 7 y 10 años) antes de que se manifieste la diabetes mellitus tipo 2. Este punto se caracteriza por cifras de glucosa posprandiales por arriba de lo normal, favoreciendo el inicio temprano de enfermedad cardiovascular por la activación de sustancias proinflamatorias y procoagulantes, con incremento en la formación y liberación de especies reactivas de oxígeno, demostrando con ello la

importancia del papel que desempeña la hiperglucemia en la mortalidad de la enfermedad.²⁷

Para la mayoría de los médicos, las cifras elevadas de glucosa posprandial no son suficiente argumento para modificar la ruta terapéutica en el paciente con intolerancia a la glucosa o el que tiene diabetes mellitus. Aun en las áreas de atención de los eventos agudos de la enfermedad, la determinación de glucosa en ayuno continúa siendo el principal parámetro para el control de la misma, sin tomar en cuenta los niveles de la glucosa posprandial a pesar de lo recomendado en la mayoría de los estudios. La glucosa posprandial es la principal responsable de las complicaciones e inclusive es la que determina, en su mayor porcentaje, los valores de HbA1c, por lo que es importante tomar en cuenta ambos valores (en ayunas y posprandial) para la elección del tratamiento farmacológico.³⁶

En nuestro país, en la medicina institucional y privada, la glibenclamida es el agente hipoglucemiante o antidiabético más prescrito. En menor proporción se indican: metformina, seguida de insulina, acarbosa y raramente análogos de las incretinas u otros inhibidores de DPP-IV.^{34,37}

SEGURIDAD DE LOS HIPOGLUCEMIANTES

A pesar de los efectos adversos reportados (algunos de tipo grave), como la hipoglucemia (el efecto adverso más común de estos medicamentos), las sulfonilureas continúan siendo el tipo de hipoglucemiante más prescrito.^{34,37} Independientemente de lo anterior, se les ha relacionado con efectos cardiovasculares como la inhibición del fenómeno del precondicionamiento que utiliza el miocardio para defenderse de sucesivos ataques de isquemia y que es mediado por el mismo receptor *SU* ligado al canal de K_{ATP} ³⁸ por lo que es necesario que a los pacientes que reciben este tratamiento se les instruya adecuadamente sobre el reconocimiento y las medidas preventivas para ello. En un estudio donde se comparó el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas y metformina, se vio que aquellos con monoterapia con sulfonilureas presentaron un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, seguidos de los pacientes tratados con combinación de sulfonilureas y metformina, a diferencia de aquellos con monoterapia con metformina.³⁹

En el caso de los sensibilizadores de la insulina, las biguanidas pueden condicionar trastornos gastrointesti-

nales y, en algunos casos, se ha reportado acidosis láctica (principalmente con la fenformina), por lo que están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal. Las tiazolidinedionas se deben utilizar con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas e insuficiencia cardiaca por la tendencia a la exacerbación de esta última y a la retención hídrica. Particularmente, hay sólidas evidencias que señalan el efecto deletéreo de la rosiglitazona, no sólo en la génesis de insuficiencia cardiaca, sino de mortalidad cardiovascular y de infartos de miocardio.⁴⁰

ACARBOSA EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS

De los fármacos mencionados para el control de la diabetes mellitus tipo 2 destaca la acarbosa, que no sólo es una opción de tratamiento establecida, sino que además puede prevenirla en algunos pacientes.⁴¹ La acarbosa es un inhibidor competitivo de las α -glucosidasas localizadas en el borde de cepillo de la mucosa intestinal. En condiciones normales estas enzimas son las responsables de la hidrólisis de los carbohidratos complejos (almidón y otros oligosacáridos) en azúcares simples absorbibles (monosacáridos, sobre todo glucosa). El efecto de la acarbosa consiste en retrasar la digestión de los oligosacáridos en el intestino delgado, de manera que la liberación y absorción de glucosa sea más prolongada, resultando en una reducción directa de la hiperglucemia posprandial. En una revisión de Cochrane de 30 estudios con poco más de 5,000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con monoterapia con acarbosa, se demostró que el tratamiento reducía la carga de glucosa plasmática a la hora en 41.4 mg/dL (2.3 mmol/L), así como las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glicada.⁴²

En estudios de 24 semanas donde se compararon diversas monoterapias, se observaron reducciones de HbA1c similares para glibenclamida, metformina y acarbosa (0.9, 1.0 y 1.1%, respectivamente).^{43, 44}

La historia natural de la diabetes implica incremento en la resistencia a la insulina y pérdida de la reserva pancreática, por tanto, los tratamientos que estimulan la liberación de insulina fallan con el tiempo. No obstante, el mecanismo de acción de la acarbosa limita la sobrecarga de las células beta pancreáticas y su eficacia se mantiene a largo plazo, sin fallas secundarias.⁴⁵

A pesar de contar con el fármaco desde hace dos décadas, su volumen de prescripción no es todo lo amplio que debería (posiblemente por desconocimiento de su mecanismo de acción y por sus efectos secundarios molestos, aunque no graves). Este fármaco se considera una de las alternativas más viables para buen control de la diabetes mellitus tipo 2 (Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, Guías de la Asociación Americana de Diabetes [ADA], y de la Federación Internacional de la Diabetes [IFD], entre otras).^{2,38}

Los efectos adversos más comunes que puede llegar a originar son gastrointestinales: flatulencia, distensión abdominal y diarrea. La mayoría de esos efectos disminuye con el tiempo. En un estudio de seguimiento posmercado a 12 semanas efectuado en 27,803 pacientes con diabetes, se encontró que 13.7% reportaron flatulencia y 2.2% diarrea; 83% de ellos no reportaron ningún efecto adverso.⁴⁶ Sus efectos gastrointestinales se asocian con su mecanismo de acción: al llegar los carbohidratos no hidrolizados al intestino grueso, su fermentación lleva a la producción de ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno y bióxido de carbono. Conforme el tratamiento con acarbosa continúa, la actividad de las α -glucosidasas en la porción distal del intestino delgado aumenta, y los efectos adversos disminuyen. Inclusive, la exposición de la porción terminal del intestino delgado a carbohidratos no digeridos, aumenta la liberación de GLP-1.

ACARBOSA EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 deben pasar por una etapa de intolerancia a la glucosa antes de desarrollar diabetes. Aunque la intolerancia a la glucosa no se ha asociado con las complicaciones específicas de la diabetes, sí lo hace con mayor riesgo de padecerla y tener enfermedad cardiovascular.⁴⁷ Varios estudios han mostrado que la progresión de la intolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 va de 1.5 a 7.3% por año, dependiendo del grupo étnico y la región.⁴⁸ La intolerancia a la glucosa ocurre cuando la célula β pancreática no puede compensar la resistencia a la insulina existente en el organismo y se manifiesta como hiperglucemia posprandial.

Bajo la premisa de que cualquier intervención terapéutica en sujetos con intolerancia a la glucosa, ya sea

disminuyendo la resistencia a la insulina o protegiendo a las células β , previene o retrasa la progresión de la intolerancia a la glucosa hacia diabetes mellitus tipo 2, se realizó el estudio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-insulin-dependent diabetes mellitus*),⁴¹ ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con asignación al azar de pacientes con intolerancia a la glucosa que recibieron acarbosa (n=714) o placebo (n=715) durante un tiempo promedio de tres años. El principal desenlace fue la diabetes. Al finalizar el estudio se encontró que la intervención farmacológica con acarbosa en los pacientes con intolerancia a la glucosa retrasaba la progresión a diabetes mellitus, reduciendo el riesgo en 25% a 3.3 años, independientemente de la edad, género e IMC. Asimismo, la posibilidad de regresar a una tolerancia normal de glucosa fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron acarbosa ($p<0.0001$). Esta reducción en el riesgo es similar a la observada con metformina (31%) en el estudio *US Diabetes Prevention Program (DPP)*⁴⁹ y con cambios en el estilo de vida (36%) en el estudio *Da Qing*.⁵⁰

ACARBOSA Y REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus tipo 2 es la responsable de una de cada diez muertes en el mundo y hasta 80% de éstas se relacionan con eventos cardiovasculares.⁵¹ El rápido incremento en las concentraciones de glucosa posprandial asociadas con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus daña el endotelio de los vasos arteriales e inicia una cascada de eventos pro-aterogénicos.⁵² La enfermedad arterial coronaria es una de las principales complicaciones asociadas con diabetes mellitus,^{53,54} y, por lo tanto, una de las principales causas de muerte en México. Según el INEGI, en el año 2006 se registró que la principal causa de mortalidad fueron las cardiopatías, que causaron 77,918 defunciones.⁵⁵

Los beneficios cardiovasculares de la acarbosa en los pacientes con intolerancia a la glucosa quedaron demostrados en el estudio STOP-NIDDM,⁴¹ donde la reducción en la hiperglucemia posprandial no sólo se asoció con un decremento en 25% de nuevos casos de diabetes mellitus, sino también a una reducción en 34% de nuevos casos de hipertensión ($p=0.006$) y de 49% en el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares ($p=0.03$). Asimismo, el riesgo de infarto de miocardio se redujo específicamente en 91% ($p=0.02$). Un subanálisis de este estudio demostró que

la acarbosa retrasa el engrosamiento de la íntima-media (IMT) en individuos con prediabetes; su administración redujo el incremento anual en el IMT en 50% ($p=0.027$).

Otros hipoglucemiantes orales usados en la prevención de la diabetes mellitus no han mostrado reducciones similares en eventos cardiovasculares. En el estudio DREAM (*Diabetes REduction AssessMent with ramipril and rosiglitazone*),⁵⁶ los desenlaces cardiovasculares no fueron diferentes con rosiglitazona o ramipril (RR 1.37 IC 95% 0.97-1.94, $p=0.08$). Sin embargo, sí se observó mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca en el grupo de rosiglitazona comparada con placebo. En el estudio DPP (*Diabetes Prevention Programme*),⁵⁷ realizado en 3,234 pacientes con intolerancia a la glucosa, no se encontraron diferencias en la incidencia de ECV cuando se comparó metformina vs placebo.

De manera similar, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 están en riesgo de padecer otros componentes del síndrome metabólico, incluidas la dislipidemia e hipertensión, factores que incrementan la morbimortalidad.⁵⁸ El tratamiento con acarbosa ha mostrado un efecto benéfico en estos componentes adicionales del síndrome metabólico.⁴⁵ Por ejemplo, en contraste con los hipoglucemiantes orales típicos, la acarbosa no se relaciona con ganancia de peso. En el estudio STOP-NIDDM, los individuos que estaban recibiendo acarbosa perdieron una media de 1.2 kg comparados con placebo; estos beneficios no se explican por cambios en los hábitos alimenticios.

Además, es un hecho que entre 20 a 60% de los diabéticos sufre hipertensión arterial sistémica.⁴⁷ En un estudio al azar, con duración de seis meses, efectuado en pacientes diabéticos obesos, el tratamiento con acarbosa se asoció con una reducción promedio de la presión arterial sistólica de 5.2 mmHg, comparado con 1.6 mmHg con glibenclamida ($p=0.0001$).⁵⁹

El estudio MERIA (*Meta-analysis of Risk Improvement under Acarbose*),⁶⁰ un meta-análisis de siete estudios con asignación al azar, doble ciego, controlados con placebo con una duración mínima de 52 semanas con monoterapia con acarbosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, confirmó estos hallazgos. En este metanálisis se encontró menor riesgo de infarto de miocardio (RR=0.36, IC 95% 0.16-0.80) y de cualquier ECV (RR=0.65, IC 95% 0.48-0.88, $p=0.0061$). La reducción relativa de los riesgos fue ligeramente mayor en los pacientes con intolerancia a la glucosa que con diabetes mellitus (angina: 22 vs 55% en

intolerancia a la glucosa, revascularización: 22 vs 39%, muerte CV: 38 vs 45% y EVC: 25 vs 44%). Asimismo, se observó mejoría en el control glucémico, el peso corporal, las concentraciones de triglicéridos séricos y la presión arterial sistólica.

En un estudio donde se analizó el uso de acarbosa y su relación con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, se planteó la hipótesis de su posible efecto cardioprotector, debido a la regulación de la peroxidación lipídica y activación plaquetaria que caracterizan a la diabetes mellitus. Los resultados del estudio, que incluyó a 48 pacientes, mostraron que la administración de acarbosa por 20 semanas se asoció con una reducción significativa de la hiperglucemia en ayuno, de la hiperglucemia posprandial, concentraciones de HbA1c, 11-dihidroxitromboxano (un marcador de activación plaquetaria) y 8-iso-prostaglandina (un marcador de estrés oxidativo), por lo que se concluyó que la disminución de la glucemia posprandial se asoció con disminución del estrés oxidativo y de la activación plaquetaria en pacientes con diabetes mellitus, aspectos indudablemente cardioprotectores.⁶¹

En diversos estudios de costo-beneficio de prevención de diabetes y enfermedades cardiovasculares, tomando en cuenta los costos del tratamiento y las complicaciones, se ha observado que en pacientes con intolerancia a la glucosa se reducen los costos de atención con el uso de acarbosa.⁴¹ Además, la misma ha mostrado tener varios efectos benéficos e incluso ha mostrado seguridad en pacientes embarazadas sin riesgo de alteraciones fetales, llegando a utilizarse en dosis menores pero logrando los mismos efectos benéficos.⁶² El fármaco también es seguro en población geriátrica y logra reducir los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes mellitus T1 y pacientes con un pobre control metabólico, sobre todo cuando es necesaria la terapia combinada.

Un estudio realizado en México para evaluar la eficacia de acarbosa en el control de la intolerancia a la glucosa en pacientes embarazadas con cifras elevadas de glucemia, encontró que las mediciones de las concentraciones de glucosa sanguínea al final del embarazo se habían normalizado, sin encontrar ningún trastorno de tipo obstétrico o en el producto.^{63,64}

Por toda la evidencia actual en relación con la acarbosa, ésta podría considerarse una excelente alternativa de tratamiento. Sus principales indicaciones son en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (en combinación con insulina), en

pacientes con intolerancia a la glucosa como prevención de diabetes mellitus tipo 2, en diabetes mellitus tipo 2 para prevenir o disminuir las excursiones de hiperglucemia posprandial y en pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 para prevenir enfermedad cardiovascular. Los efectos adversos pueden ser gastrointestinales y disminuyen con menor dosis.

Si se utiliza acarbosa junto con un régimen de actividad física, pueden conseguirse mejores resultados: un pico menos pronunciado de la glucemia posprandial por absorción lenta de carbohidratos.

En México, el control de las cifras de glucosa (en ayunas y posprandial) no es el óptimo en la mayoría de los casos. Entre las dificultades para el adecuado control están: el pobre apego al tratamiento, el mal estado nutricional del paciente, el sobrepeso y obesidad, escasas visitas médicas (tanto de diagnóstico como de seguimiento) y, sobre todo, malos hábitos, como la alimentación alta en carbohidratos y falta de actividad física. Además, tomando en cuenta la amplia variedad de medicamentos hipoglucemiantes, puede existir cierta dificultad para la correcta toma de decisión para el tratamiento del paciente. No existe un solo fármaco que trate los diferentes estados de alteración de la glucemia; la variabilidad en la terapéutica es una pauta constante, por lo que sería ideal contar con un fármaco que ayude al paciente con diabetes mellitus a controlar las concentraciones de glucemia a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad.

En la actualidad, los flujogramas de tratamiento para el control de la glucemia se basan en la HbA1c y la coexistencia de comorbilidades para la elección del medicamento, sugiriendo en muchos casos la terapia combinada, la cual puede ser esencial para el adecuado control glucémico siempre y cuando sea individualizada.⁶⁵

CONCLUSIÓN

Actualmente, la diabetes mellitus y sus complicaciones son un grave problema de salud mundial debido al impacto que tienen en la morbilidad y la mortalidad general, por lo que su tratamiento temprano y la adopción de medidas preventivas puede ser de gran relevancia para evitar el aumento en costos de los sistemas de salud y defunciones. En nuestro país la diabetes mellitus es la primera causa de mortalidad general, en ambos géneros y una de las primeras causas de morbilidad.⁶⁶

La intolerancia a la glucosa, presente en un estadio previo a manifestar la diabetes mellitus, forma parte de un conjunto de factores de riesgo relacionados con enfermedad cardiovascular, por lo que su control es indispensable para evitar el desarrollo de diabetes mellitus y alteraciones cardiovasculares.

La prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus se deben llevar al cabo mediante acciones multidisciplinarias que tengan la finalidad de retrasar su aparición y progresión para prevenir las complicaciones. El desarrollo de acciones preventivas debe estar sustentado en la elaboración de programas desarrollados por grupos multidisciplinarios de especialistas aunados a la promoción de la educación en la población general y el cambio de hábitos (alimentarios y de ejercicio) desde etapas escolares. Por lo tanto, se tendrían que adaptar los servicios de salud, definir los grupos de alto riesgo e implantar una terapéutica adecuada.

De los tratamientos antidiabéticos actualmente conocidos, la acarbosa ha mostrado ser segura y efectiva en el tratamiento de la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa. Asimismo, es el único hipoglucemiante oral que ha mostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de la edad o peso. Sus efectos adversos más comunes (gastrointestinales) pueden minimizarse con una adecuada dosificación al inicio del tratamiento. Por estos motivos, debe considerarse de primera elección en la prevención y tratamiento de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No.312. Septiembre de 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312>
2. Lars Rydén, Eberhard Standl. ESC Pocket Guidelines, Committee for Practice Guidelines to Improve the Quality of Clinical Practice and Patient Care in Europe.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, Kinsh H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Segunda Edición 2006.
5. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18:1050-64.
6. Kahn SE, Porte D Jr. Pathophysiology of Type II Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*, Stanford: Appleton and Lange; 1996:487-512.
7. Rivera et al. Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana. *Salud Pública Mex* 2008;50:173-195.

8. Lillioja S, Bogardus C. Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:517-40.
9. Scheen A. Management of metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004; 29:31-45.
10. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13(1):4-30.
11. Kahn C. Insulin receptors and insulin signaling in normal and disease states. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Barcelona, España. 1998:437-468.
12. Rasmussen H, Zawulich KC, Ganesan S, Calle R, Zawulich WS. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care* 1990;13:655-666.
13. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer FH. *Biochemistry*. Sixth Edition. New York, USA, 2007: Capítulo 30.
14. Jenkins DJ, Taylor RH, Goff DV, et al: Scope and specificity of acarbose in slowing carbohydrate absorption in man. *Diabetes* 1981, 30:951-954.
15. Pérez Pastén LE, y col. Guía para el paciente y el educador en diabetes. Tercera edición. 2003.
16. Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinol* 2005; 30:179-91.
17. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Albert KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Care* 2002; 19:708-23.
18. Kaiser N, Leibowitz G, Neshet R. Glucotoxicity and beta cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
19. Winzell MS, Svensson H, Enerback S, Ravnskjaer K, Mandrup S, Esser V, et al. Pancreatic beta-cell lipotoxicity induced by overexpression of hormone-sensitive lipase. *Diabetes* 2003;52:2057-2065.
20. Poutou V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinol* 2002;143:339-342.
21. Sharma A, Olson LK, Robertson RP, Stein R. The reduction of insulin gene transcription in HIT-T15 β cells chronically exposed to high glucose concentration is associated with the loss of RIPE3b1 and STF-1 transcription factor expression *Mol. Endocrinol* 1995;9:1127-1134.
22. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-1057.
23. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B- A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Eng J Med* 1997;336:1066-1071.
24. Dastoor Z, Dreyer J-L. Potential role of nuclear of glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase in apoptosis and oxidative stress. *J Cell Sci* 2001;114:1643-1653.
25. Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43:562-571.
26. Guzik TJ, West NEJ, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000;86:e85-e90.
27. Tenerz A, et al. Diabetes, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome in Patients with Acute Myocardial Infarction without Previously Known Diabetes. *Diabetes care* 2003; 26:2770-76.
28. García-Alcalá H. Evidencia reciente con el uso de acarbose. México 2007.
29. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of Type 2 (non-insulin diet and physical -dependent) diabetes mellitus by exercise The 6-year Malmö feasibility study . *Diabetologia* 1991;34:891-898.
30. Tuomilhto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-1350.
31. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol*.2002; 13(1):4-30.
32. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Washington, D. C. OPS, © 2008.
33. Rull J, Lerman I, Vázquez C, Salinas S. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Sistema de Actualización Médica. Diabetes. 1ª ed. México: Intersistemas. 2000; Libro 1: 29-35; Libro 2: 37-39; Libro 3: 17-24.
34. Steven V. Edelman, Robert R. Henry. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. Séptima Edición. Professional Communications. 2007: 31-39, 67, 239-325.
35. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral Antidiabetic Agents, Current role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2005; 65 (3):385-411.
36. Godbout A, Chiasson J-L. Who should benefit from the use of Alpha-Glucosidase Inhibitors? *Current Diabetes Reports* 2007, 7:333-339.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
38. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care*, 2008;31(1):S12-S54.
39. Evans JM, Emslie-Smith A. Riesgo de mortalidad y de resultados cardiovasculares adversos en diabetes tipo 2: una comparación de pacientes con sulfonilureas y con metformina. *Diabetology* 2006; 49:939-936.
40. Nissen E, Wolsk. K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med* 2007;356:2457-2471.
41. Chiasson et al. The STOP-NIDDM Trial. An international study on the efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998; 21:1720-25.
42. Van de Laar F, Lucassen P, Akkermans R, et al: Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes mellitus: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005, 28:166-175
43. Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997, 103:483-490.
44. Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care* 1994, 17:561-566.
45. Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2007;6:20.

46. Spengler M, Schmitz H, Landen H: Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2005, 25:651-659.
47. Chiasson JL, Gomis R, Josse RG et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA*, 2003;290:486-494.
48. Harris MI: Impaired glucose tolerance: prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med* 13 (Suppl. 2):S9-S11, 1996
49. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
50. Pan XR, Li G-W, Hu Y-H, 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.
51. International Diabetes Federation: Diabetes atlas. [<http://www.eatlas.idf.org>]. accessed March 2010.
52. Wascher T, Schmoelzer I, Wiegatz A, et al: Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2005,35:551-557.
53. Abbud ZA et al. Effect of diabetes mellitus on short and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a state wide study: Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995; 130: 51-58.
54. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9:259-63.
55. INEGI, tabulaciones estatales. Información estadística de mortalidad. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/continuas/vitales/BD/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.
56. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008,31(5):1007-14.
57. Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005, 28:888-894.
58. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, 365:1415-1428
59. Rosenthal JH, Mauersberger H: Effects on blood pressure of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2002, 22:695-701
60. Hanefeld M, Cagaty M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long term studies. *European Heart Journal* 2004 25, 10-16.
61. Santilli F, et al. Effects of Acarbose on in Vivo Markers of Oxidative Stress and Platelet Activation in Early Type 2 Diabetes. Abstract 395-OR. <http://professional.diabetes.org/Abstracts>.
62. FA van de Laar, PLBJ Lucassen, RP Akkermans, EH van de Lisdonk, WJC de Grauw. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*.2006; 18(4):CD005061.
63. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Troglitazone in the Prevention of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials*. 1998; 19(2):217-31.
64. Zárate A, Ochoa R, Hernández M, Basurto L. Eficacia de la acarbose para controlar el deterioro de la tolerancia a la glucosa durante la gestación. *Ginecol Obstet Méx* 2000; 68: 42-45.
65. Jellinger P, Davidson J. Road Maps to Achieve Glycemic Control In Type 2 Diabetes Mellitus. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract* 2007;13:260-268.
66. Chiasson MD JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Prof Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.