



INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO

***“EFICACIA CLINICA DEL TRATAMIENTO CON INSULINA BASAL,
GLIBENCLAMIDA Y METFORMINA VS INSULINA BASAL CON METFORMINA Y
VILDAGLIPTINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, DEL
HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO SSA”***

PRESENTA

Dra. Miriam Colorado Valdés.

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA

ASESORES:

Dr. José refugio Reyes de Lira

Dr. Francisco Javier Serna Vela

Aguascalientes, Ags., Enero 2013

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

Aguascalientes, Ags, 09 de enero de 2013

A quien corresponda:

El comité estatal de investigación en salud, basado en los estatutos contenidos en el manual de investigación en salud, ha tenido a bien revisar el protocolo de investigación intitulado **Eficacia clínica del tratamiento con insulina basal+ glibencamida/metformina vs insulina basal + metfomrina/ vildagliptina, en pacientes con Diabetes mellitus tipo2 , del hospital general tercer milenio SSA**

Otorgando el Dictamen de **“ACEPTADO”** número de registro: 2ISSEA-06/13

Investigador (s) de proyecto:
Dra. Miriam Colorado Valdés

Investigador principal (es) y Asesor (es) del proyecto:
Dr. José Refugio Reyes De Lira
Dr. Francisco Javier Serna Vela

Lugar de desarrollo de la Investigación
Hospital General Tercer Milenio SSA.

Clasificación:
Trabajo de Investigación:
Tesis de Grado para Especialidad en Medicina Integrada del Adulto

Esperando que este proyecto de investigación redunde en beneficio a nuestra población, nos ponemos a sus órdenes.

ATENTAMENTE


Dr. Javier Gongora Ortega P.A.
Secretario Técnico

C.c.p.- Archivo.



CARTA DE ACEPTACION DE IMPRESIÓN DE TESIS

Tesis para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA DEL ADULTO

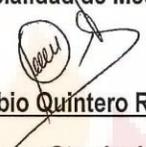
Título de la Tesis:

“EFICACIA CLINICA DEL TRATAMIENTO CON INSULINA BASAL+GLIBENCLAMIDA+ METFORMINA VS INSULINA BASAL + METFORMINA + VILDAGLIPTINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, DEL HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO SSA”

Presenta:


Dra. Miriam Gotorado Valdés

Residente de Segundo Grado de la Especialidad de Medicina Integrada del Adulto Mayor


Dr José Malrubio Quintero Robles

Médico especialista en Otorrinolaringología

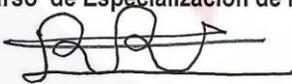
Jefe de Enseñanza, Capacitación e investigación del

Hospital General Tercer Milenio


Dra Concepción González Cruz

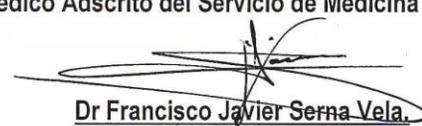
Médico Especialista en Medicina Interna

Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Integrada del H G T M


Dr Jose Refugio Reyes de Lira

Médico Especialista de Medicina Interna

Médico Adscrito del Servicio de Medicina Interna


Dr Francisco Javier Serna Vela

Investigador Titular del ISSEA

Asesor Metodológico de Tesis-ISSEA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

MIRIAM COLORADO VALDÉS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTEGRADA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“EFICACIA CLINICA DEL TRATAMIENTO CON INSULINA BASAL, GLIBENCLAMIDA Y METFORMINA VS INSULINA BASAL CON METFORMINA Y VILDAGLIPTINA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, DEL HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO SSA”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Integrada

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 22 de Enero de 2013.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

DEDICATORIAS

A Dios por darme la oportunidad de vivir y culminar una de las experiencias más importantes de mi vida.

A mis Padres José de Jesús y Julieta por brindarme su apoyo incondicional, por sus consejos y confianza que sin ellos no hubiera llegado hasta aquí.

A mis hermanos de quienes siempre recibí apoyo y ánimos para culminar esta etapa.

A mis amigos quienes a pesar de la distancia siempre estuvieron al pendiente de mí.

A los médicos adscritos del servicio de Medicina Interna de quienes no sólo recibí conocimientos académicos, sino también su confianza y amistad. Gracias por confiar en mí, por enseñarme no sólo la parte científica de la medicina, sino también la parte humana de ella.

Al Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman por su paciencia, consejos y ánimos. Por enseñarme a tener confianza.

Al Dr. Ricardo Guzmán Aguilera, una de las personas que más admiro y respeto, gran médico y ser humano, le doy gracias a Dios por haberme permitido conocerlo, gracias por confiar en mí, por motivarme, por tener siempre las palabras exactas y sabias hacia mí cuando más lo necesite.

Al Dr. José Refugio Reyes de Lira por ser para mí no sólo mi mentor, sino un gran amigo y apoyarme siempre. Muchas Gracias Dr.

Al Dr. Carlos Pérez Guzmán, Dr. Calvillo Minchaus y Dr. Domínguez, grandes profesionistas y personas, en cuyas rotaciones (neumología y endocrinología) fueron para mí las más provechosas, no sólo en cuanto a conocimientos médicos sino también en mi crecimiento como persona.

Al personal de enfermería de este hospital por todo su apoyo y amistad brindada.

A los asesores científicos, gracias por su paciencia y enseñanza.

A Fernando Flores Cardoso y Luis Alfonso Rodríguez Flores, con quienes compartí momentos emotivos y desagradables, gracias por su compañía, paciencia y por ser parte especial de este proyecto de vida.

Gracias amor, por hacer de mi segundo año algo muy especial e inolvidable, has llegado a ser parte importante de mi vida. Tqm.

INDICE GENERAL

	PAG.
RESUMEN	1
1.- INTRODUCCIÓN.....	3
2.- MARCO TEORICO	
2.1. MARCO HISTÓRICO.....	4
2.2. MARCO CIENTÍFICO.....	7
2.3. MARCO NORMATIVO.....	16
2.4. MARCO CONCEPTUAL.....	17
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y.....	19
JUSTIFICACIÓN.	
4. OBJETIVOS	
4.1 GENERAL.....	22
4.2 ESPECIFICOS.....	22
5.- HIPOTESIS.....	23
6.- MATERIAL Y METODOS.....	23
6.1.TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	23
6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	23
6.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	24
6.4. CRITERIOS DE INCLUSION.....	26
6.5.CRITERIOS DE EXCLUSION.....	27
6.6.CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	27
6.7.LOGISTICA.....	28
6.8. PROCESO DE INFORMACIÓN.....	29
6.9.ANALISIS DE DATOS Y ESTADISTICO.....	29
7.-CONSIDERACIONES ETICAS.....	30

8.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	30
8.1. HUMANOS.....	30
8.2. MATERIALES.....	30
9.-RESULTADOS.....	32
10.- DISCUSION.....	41
11.- CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.....	44
12.- GLOSARIO.....	45
13.- BIBLIOGRAFIA.....	46
14. ANEXOS	
ANEXO A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	50
ANEXO B. CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN RELACIONADO AL TRATAMIENTO NUTRICIONAL.....	51
ANEXO C. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA.....	52
ANEXO D. TEST HAMILTON (DEPRESION).....	55
ANEXO E. CUESTIONARIO ANSIEDAD-ESTADO.....	56
ANEXO F. CUESTIONAIO ANSIEDAD-RASGO.....	57
ANEXO G. CARTA DE CONSENTIIENTO INFORMADO.....	58

INDICE DE TABLAS.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES CON DM2..... 33

TABLA 2. OTROS ASPECTOS VALORADOS AL INICIO DEL ESTUDIO EN PACIENTES CON DM2..... 35

TABLA 3. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO AL INICIO Y AL TERCER MES DE TRATAMIENTO.....36

TABLA 4. RELACIÓN DE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c) EN AMBOS GRUPOS AL FINAL DEL ESTUDIO.....37

TABLA 5. DOSIS DE INICIO Y DOSIS FINAL DE MEDICAMENTOS EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES CON DM2..... 38

TABLA 6. IMC AL INICIO Y A 3ER MES DE TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS.....39

TABLA 7. VALORACIÓN DE PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO DEL GRUPO 2 AL INICIO Y AL TERCER MES DE TRATAMIENTO MEDICO..... 40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus es un problema de alto costo que ocurre sin distinción de edad, género o nivel socioeconómico. Hay millones de personas que no saben que tienen la enfermedad y otras tantas que, a pesar de que se les ha diagnosticado, no reciben el tratamiento apropiado.

OBJETIVO.

Comparar la eficacia clínica de dos tipos de tratamiento: insulina basal más metformina más glibenclamida vs insulina basal más metformina más vildagliptina en pacientes con DM2 de la consulta externa de medicina interna del HGTM.

MATERIAL Y METODOS.

Es un estudio longitudinal, prospectivo, aleatorizado. En donde se incluyeron un total de 20 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos, cada uno con 10 pacientes, a quienes se administró 2 tipos de tratamiento durante 3 meses: grupo 1 con insulina basal con metformina más glibenclamida y grupo 2 con insulina basal más metformina y vildagliptina, a todos los pacientes en un inicio se les hizo determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa sanguínea, colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos además de determinación de proteína en orina, estudios de laboratorio que se realizaron a los tres meses de estudio para valorar la eficacia de los tratamientos administrados. Además se les realizó cuestionarios para valorar conocimientos en relación a plan alimenticio, actividad física, así como valorar su estado emocional para determinar algún grado de depresión o ansiedad, todo esto con la finalidad de lograr una valoración integrada.

RESULTADOS.

En ambos grupos de tratamiento se observó disminución de algunas de las concentraciones como lo fue de: HbA1c, glucosa central y proteinuria, sin embargo en el grupo 2 además de esto se observó disminución del colesterol VLDL e incremento de HDL.

CONCLUSION.

La combinación de vildagliptina, metformina e insulina basal es mayormente efectiva que el tratamiento con glibenclamida, metformina e insulina basal.

ABSTRACT

INTRODUCTION.

Diabetes Mellitus is a costly problem that occurs regardless of age, gender or socioeconomic status. There are millions of people who are unaware they have the disease and others which, although they have been diagnosed, do not receive appropriate treatment

OBJECTIVE.

To compare the clinical efficacy of two regimens: basal insulin vs metformin plus glyburide metformin plus basal insulin in patients with T2DM vildagliptin of outpatient internal medicine HGTM.

MATERIALS AND METHODS.

It is a longitudinal, prospective, randomized trial. In which included a total of 20 patients, who were divided into two groups, each with 10 patients, who were given two types of treatment for 3 months: group 1 with basal insulin with metformin plus glyburide and insulin group 2 basal plus metformin and vildagliptin, all patients were initially hiso determining glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood glucose, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL and triglycerides in addition to determination of protein in urine, laboratory studies that performed at the three-month study to assess the efficacy of the treatment administered. Also underwent questionnaires to assess knowledge regarding eating plan, physical activity, and to assess their emotional state to determine some degree of depression or anxiety, all with the aim of achieving an integrated assessment.

RESULTS.

In both treatment groups exhibited a reduction of some of the concentrations as they were: HbA1c, glucose and proteinuria center, however in group 2 was observed in addition to this decrease in VLDL and increased HDL.

CONCLUSION.

The combination of vildagliptin metformin and basal insulin is mostly that treatment with glibenclamide, metformin and basal insulin.

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico de etiología diversa, resultante de defectos de la secreción de la insulina, de su acción, o de ambos, y caracterizada por hiperglucemia crónica, con alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Las consecuencias fundamentales de este trastorno son un aumento de la morbilidad por afección retiniana (retinopatía que puede llevar a la ceguera), renal (nefropatía que puede llevar a la insuficiencia renal), y/o del sistema nervioso periférico (neuropatía con riesgo de úlceras en los pies y amputación) y autónomo (alteraciones digestivas, urinarias, cardiovasculares, etc.) y una considerable mortalidad prematura (principalmente de causa cardiovascular).

Actualmente existen tratamientos más novedosos para controlar de forma transitoria, los niveles de glucemia de la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Entre dichos agentes terapéuticos están aquellos que reproducen o potencian el efecto de las incretinas como los fármacos agonistas del péptido relacionado al glucagón 1 y los inhibidores de la enzima dipeptil-peptidasa 4, los cuales presentan ventajas como la eliminación de manifestaciones de hipoglucemia y el efecto neutro o la disminución del peso corporal. No obstante, con el transcurso del tiempo se aportaran datos clínicos concluyentes que demuestren su efectividad.

Este estudio consistió en administrar dos tipos de tratamiento farmacológico durante 3 meses a pacientes con DM tipo 2 que son atendidos en el servicio de la consulta externa de Medicina Interna, cuyos niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se encuentran por arriba del 9%. Dividiéndose a los pacientes en dos grupos : grupo 1 (insulina glargina con metformina y glibenclamida) y grupo 2 (insulina glargina con metformina y vildagliptina), con la finalidad de valorar la disminución de HbA1c, glucosa sérica, perfil de lípidos y proteinuria tanto al inicio como al final del estudio.

2. MARCO TEORICO

2.1.-MARCO HISTORICO.

La Diabetes es una enfermedad crónica que se ha convertido en un problema de salud pública en México. Es una de la principales causas de morbilidad en nuestro país, y sus complicaciones constituyen una de las causas frecuentes de muertes y utilización de servicios.(1)

Es un problema de alto costo que ocurre sin distinción de edad, género o nivel socioeconómico. Hay millones de personas que no saben que tienen la enfermedad y otras tantas que, a pesar de que se les ha diagnosticado, no reciben el tratamiento apropiado. Desafortunadamente un gran número de personas se enteran de que tienen DM cuando desarrollan alguna de las complicaciones consecuencia de la enfermedad y que ponen en riesgo la vida, como pueden ser: enfermedades del corazón y derrames cerebrales, ceguera, insuficiencia renal, enfermedades neurológicas y amputaciones de miembros inferiores.(2)

Se considera que la prevalencia de la DM va en ascenso en todo el mundo, debido al incremento de los siguientes factores de riesgo: peso excesivo, obesidad y estilo de vida sedentario, junto con el envejecimiento de la población de todos los países. (2)

En 1955 existían 135 millones de pacientes diabéticos, se esperan alrededor de 300 millones para el año 2025. Entre 1995 y 2025 se ha estimado un incremento de 35% en la prevalencia. Predomina el sexo femenino y es más frecuente en el grupo de edad de 45 a 64 años.(3)

De los 27 países con economía consolidada 14 tiene prevalencia mayores de 5.6%, las prevalencias más altas se encuentran en Suecia (9.3%), Noruega (8.6%), Dinamarca (8.3) y Finlandia (7.9%). En Latinoamérica y el Caribe la prevalencia global es de 5.7%, para el año 2025 se espera 8.1%. El país latinoamericano con mayor incremento en la prevalencia es México (7.7-12.3%).(3)

La Diabetes Mellitus ha mostrado un comportamiento epidémico en México desde la segunda mitad del siglo pasado. En la actualidad, México es uno de los países con mayor ocurrencia de diabetes mellitus en el mundo. En 1995 ocupaba el noveno lugar con mayor número de casos de diabetes y se espera que para el año 2030 ocupe el séptimo con casi 12 millones de paciente con diabetes tipo 2. La diabetes es actualmente la primera causa de mortalidad en México y su tendencia muestra un incremento progresivo en los últimos años. En el 2008 hubo más de 75 500 defunciones por diabetes en el país, para una tasa de mortalidad de 73.6 en mujeres y de 63.4 en hombres, por 100 000 habitantes. La diabetes mellitus es la primera causa de mortalidad, de años perdidos por muerte prematura, de años

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

vividos con discapacidad y de años de vida saludable perdidos. (4)

Los pilares del tratamiento del paciente con diabetes son la dieta, el ejercicio, la educación (el autocontrol) y el tratamiento farmacológico. Estos pacientes cuentan hoy en día con un arsenal de fármacos a su disposición, entre los que tenemos los hipoglucemiantes orales, entre ellos podemos mencionar la sulfonilureas, cuyo descubrimiento fue, como el de otros muchos fármacos, accidental. En 1942, Janbon y col, observaron que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. Estas observaciones se extendieron rápidamente y la 1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida) fue la primera sulfonilurea clínicamente útil en el tratamiento de la diabetes. Posteriormente, este compuesto dejo de utilizarse por sus efectos sobre la médula ósea, pero condujo al desarrollo de toda una clase de sulfonilureas. (14)

Otro de los descubrimientos que ha sido parte fundamental en el tratamiento de la DM es la insulina. Se dice que entre los años de 1920 y 1921 Banting mostraba un profundo interés por la diabetes y había seguido de cerca los trabajos de Schäffer, quien había observado que la diabetes se podía producir por falta de una hormona proteica secretada por los islotes del páncreas a la que había llamado insulina. En tan sólo 9 semanas, Banting y Best ligaron el conducto pancreático en perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después provocaron una diabetes experimental en otros perros y una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o eliminaba la glucosuria de los segundos. (15)

En enero de 1933 se presentó la oportunidad de probar la fórmula por primera vez en pacientes humanos. Un niño diabético de 14 años llamado Leonard Thompson recibió la inyección preparada por Banting. Sin embargo, esta prueba inicial falló, y fue hasta junio de ese mismo año, después que el extracto fue sometido a una mayor purificación por el bioquímico Collip, que se volvió a intentar y se logró. (15).

En los últimos años se reconoce un nuevo mecanismo involucrado en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2: el déficit de producción y/o acción de las incretinas. Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Glucagon like péptido-1 (GLP-1) y Polipéptido insulino-trópico glucosa dependiente (GIP) son las principales incretinas descubiertas hasta hoy. Ambas presentan también efecto trófico sobre las células beta de los islotes pancreáticos. GLP-1 presenta otras acciones como son la inhibición de la secreción de glucagón, enlentecimiento del vaciamiento gástrico e inhibición del apetito. (16)

Varias publicaciones entre 1906 y 1935 comunicaron el efecto del extracto de un producto duodenal que ingerido o inyectado disminuían los niveles de glucosa sanguínea en animales normales o diabéticos como también en humanos. En 1932 se introduce por primera vez el término incretina para una sustancia segregada por la mucosa intestinal que reducía la

glucemia.

En 1964 con el desarrollo de nuevos métodos de purificación y el radioinmunoensayo, se recobró el interés por las enterohormonas capaces de aumentar la secreción de insulina. Se comprobó que una sobrecarga de glucosa oral producía una secreción de insulina significativamente mayor que la producida por la sobrecarga endovenosa de glucosa. Esta observación que fue publicada simultáneamente por varios autores planteó la hipótesis que aproximadamente el 50% de la insulina secretada luego de la sobrecarga oral de glucosa es liberada por factores gastrointestinales independientemente de la glucosa. Recién en 1970 se secuenció el GIP y en 1985 se conoció la estructura del GLP-1.

Hoy en día se considera que el tratamiento de la Diabetes mellitus es cada vez más complejo para los médicos, quienes deben seleccionar entre un número creciente de terapias orales e inyectables, ya que se debe identificar a los pacientes que no estén respondiendo al tratamiento, permaneciendo en pobre control glucémico, experimentando una alta frecuencia de efectos secundarios relacionados con los medicamentos (hipoglucemia y ganancia de peso), y el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.(5)

La implementación de futuras modalidades en el tratamiento de la diabetes debén estar basadas en gran parte en una evidencia clínica más sólida que es la práctica actual. (5)

Para los pacientes con diabetes, tanto la enfermedad como el tratamiento tienen un impacto significativo en muchos aspectos de su vida, como el trabajo, las relaciones interpersonales, el funcionamiento social y el bienestar físico y emocional. Los pacientes diabéticos no sólo necesitan integrarse a un régimen de tratamiento y vivir con él, sino que también están expectantes ante la posibilidad de las complicaciones de la enfermedad. Este impacto se expresa como "calidad de vida".(6).

2.2 MARCO CIENTIFICO.

DEFINICION.

La Diabetes Mellitus es un alteración del metabolismo caracterizada por el aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), que describe una alteración metabólica con etiologías múltiples (desórdenes en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas), causada por el defecto (completo o no), de la secreción o acción, de una hormona: la insulina.(7,8)

La concentración de glucosa en sangre es una variable muy controlada, que se mantiene dentro de un rango de valores muy estrecho (0.70 a 1 gramo), lo que se consigue gracias a la respuesta insulínica, que se presenta rápidamente después de la ingesta. En la persona con diabetes este mecanismo fracasa, lo que explica los valores elevados. (9)

La Clasificación de la Diabetes Mellitus incluye cuatro clases clínicas:

- 1.- Diabetes Tipo 1. Resulta de la destrucción de las células beta, generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
- 2.- Diabetes Tipo 2. Resulta de un defecto progresivo de la secreción de insulina sobre el contexto de resistencia a la insulina.
- 3.- Otros tipos específicos de Diabetes debido a otras causas, ejemplo: defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades exocrinas del páncreas (fibrosis), inducida por drogas o químicos (como en el tratamiento para VIH/SIDA o después de transplante de órgano)
- 4.- Diabetes Mellitus Gestacional (10)

Los criterios que se deben considerar para el diagnóstico de Diabetes Mellitus son:

- ❖ Hemoglobina glucosilada mayor o igual a 6.5%
- ❖ Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl (7.0 mmol). El ayuno se define como la ausencia de la ingesta calórica por lo menos durante 8 horas.
- ❖ Glucosa plasmática mayor o igual a 200 mg/dl, después de la administración de una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 gr de glucosa disuelta en agua.
- ❖ En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, con una glucosa al azar mayor o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/L). (10)

Los valores postprandiales indican la capacidad de respuesta de la célula beta, se demostró que más del 84% de las personas con diabetes tipo 2 presentan importantes hiperglucemias durante las 2 horas posterior a la ingesta de alimentos. Mediante importantes estudios epidemiológicos se determinó que la glucemia postprandial es tan importante o más que la glicemia en ayunas para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. (9)

La evidencia favorece este concepto a tal punto que la Asociación Americana de Diabetes aceptó incluir la hiperglucemia postprandial dentro del grupo de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. La nueva guía de la federación Internacional de Diabetes y las Recomendaciones de la Asociación del Colegio Americano de Endocrinólogos, coinciden en recomendar mantener los valores posprandiales por debajo de 140 mg/dl y la hemoglobina glucosilada menor o igual a 6.5%. (9)

VARIABILIDAD GLUCÉMICA.

En personas con una tolerancia normal a la glucosa, los niveles de glucosa plasmática no superan habitualmente los 140 mg/dl tras las comidas y recuperan los valores preprandiales en 2-3 horas. Cuando esto no sucede, hablamos de hiperglucemia posprandial (HPP). La International Diabetes Federation (IDF) y otras organizaciones definen la tolerancia normal a la glucosa como una glucosa plasmática inferior a 140 mg/dl 2 horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG). La American Diabetes Association (ADA) ha sugerido que, “en general, una medición de la glucosa plasmática 2 horas tras el inicio de una comida es práctica, habitualmente se aproxima al valor pico en pacientes con diabetes y aporta una valoración razonable de la HPP”. (11)

En personas con DM2, la hiperglucemia postprandial es un fenómeno temprano en su historia natural, precediendo a la hiperglucemia en ayunas. La hiperglucemia y la hiperlipemia posprandiales (“estado posprandial”) causan alteraciones consideradas aterogénicas: oxidación del colesterol LDL, alteración de la función endotelial, activación de la coagulación (“estado protrombótico”), aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (“estado proinflamatorio”) y estrés oxidativo. (11)

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio, degenerativo y multifactorial que se inicia por un daño endotelial. La DM causa el daño endotelial mediante diferentes mecanismos. El efecto tóxico de la glucosa, por la vía del sorbitol o del aumento de productos finales de la glucosilación avanzada, produce un aumento de los radicales libres de oxígeno, altera la relajación dependiente de endotelio, neutraliza el óxido nítrico, incrementa la liberación de factores de crecimiento – lo cual aumenta la expresión del colágeno y fibronectina favorece la proliferación de células musculares lisas, aumenta las sustancias vasoconstrictoras derivadas de la ciclooxigenasa incrementa la oxidación del las LDL, aumenta la producción de factores procoagulantes e incrementa la liberación de citocinas.

Por todos estos mecanismos, la hiperglucemia genera daño tanto en el ámbito de la microcirculación como en los grandes vasos, y da lugar respectivamente a la microangiopatía y la macroangiopatía diabética. Estudios angiográficos y de autopsia muestran un aumento de la aterosclerosis en el paciente diabético respecto a los controles y una mayor tasa de afección multivaso a nivel coronario. (19)

Diferentes estudios han demostrado que las complicaciones asociadas a la DM se deben, parcialmente o en gran medida, a la disglucemia. En este concepto se incluyen actualmente no sólo la hiperglucemia mantenida, sino también las fluctuaciones agudas de la glucemia. La variabilidad glucémica (VG), es una medida que cuantifica la frecuencia e intensidad de estas fluctuaciones (incluye, por tanto, la hiperglucemia postprandial), y puede contribuir a describir el control glucémico de forma adicional a la información aportada por los métodos clásicos para su valoración (glucosa en ayunas y/o posprandial y HbA1c). Estudios recientes muestran que la variabilidad glucémica incrementa el estrés oxidativo en paciente con DM2, y ciertos parámetros inflamatorios en sujetos con síndrome metabólico.(11)

Estudios recientes han indicado que la variabilidad glucémica podría jugar un papel en la patogénesis de la aterosclerosis y podría ser un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. (17) Recientes estudios in vitro indican que las fluctuaciones de glucosa pueden activar el factor nuclear κ B y la protein quinasa c (PKC), vía que conduce a una mayor expresión de la adhesión de moléculas y la formación excesiva de glucosilación avanzada.(17)

Incrementos agudos de los niveles plasmáticos de glucosa tienen significativos efectos hemodinámicos, aun en personas no diabéticas. En un estudio el mantenimiento de glucosa plasmática en 15 mmol/L por 2 horas en sujetos sanos incremento significativamente la frecuencia cardiaca (+9 lpm; $p < 0.01$), presión sistólica (+20 mmHg; $P < 0.01$) y la presión diastólica (+14 mmHg; $p < 0.001$), y niveles de catecolaminas plasmáticas. Estos efectos hemodinámicos fueron abolidos por infusión de glutatión, lo que sugiere que fueron mediadas por una vía oxidativa.(18)

Un deterioro de las células B del páncreas, umbilicales endoteliales, tubulointerstitial y mesangial renal por efecto de las fluctuaciones de glucosa han sido reportados. Específicamente las células mesangial y tubulointerstitial que son expuestas durante periodos a altas concentraciones de glucosa que las células que están expuestas a glucosa continua alta . Un incremento en la muerte celular por apoptosis se observó en células B y endotelial en respuesta a fluctuaciones comparado con elevaciones continuas de glucosa.

El estrés oxidativo, en particular, el incremento en la producción del superóxido de los niveles mitocondriales, has sido sugerido como el eslabón clave entre hiperglucemia y complicaciones de diabetes.(18)

Por lo tanto con el fin de evaluar el riesgo de diabetes, puede ser necesario evaluar no sólo los controles de niveles de glucemia, sino también las exacerbaciones de glucosa. La primera medida sugerida para mejorar la hiperglucemia postprandial (HPP) es su monitorización.

Para lograr el control glucémico se han establecido diferentes estrategias terapéuticas que incluyen: el plan de alimentación, el ejercicio físico y los medicamentos. Todos ellos se basan en la educación, con la que se ha demostrado gran incidencia en el control de las glicemias y de la HBA1c.

El uso de agentes orales efectivos tiene un importante papel en el tratamiento de la DM2, que es el tipo más común de DM.

Existen varios grupos de medicamentos con diferentes mecanismos de acción para tratar la DM2, como son:

- ❖ **BIGUANIDAS.** De las cuales la más utilizada es la metformina, la cual mejora la eficacia de la insulina al suprimir la producción excesiva de glucosa en el hígado, en ayunas, y en estado postprandial. En el estado de ayuno la hace al disminuir la gluconeogénesis y, en menor medida, al disminuir la glucogenólisis. La metformina a menudo tiene efectos beneficiosos sobre los componentes del síndrome metabólico, incluidos los de leve a moderada pérdida de peso, la mejora del perfil lipídico y mejoría de la fibrinólisis.

La metformina es eficaz como monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos, incluyendo las sulfonilureas, las tiazolidinedionas (TZDs), AGIs, inhibidores de los DPP-4, agonistas de GLP-1.

Los efectos secundarios incluyen: sabor metálico, anorexia, náusea, dolor abdominal, y diarrea. Estos síntomas disminuyen mediante el inicio de la terapia con una dosis baja de 500 mg al día e ir incrementando poco a poco hasta alcanzar la dosis efectiva. La acidosis es un complicación extremadamente rara pero grave del uso de metformina, debido que se excreta principalmente por vía renal, presentándose en la insuficiencia renal concentraciones plasmáticas excesivas de metformina y consigo predisposición a la acidosis láctica. (20)

- ❖ **SULFONILUREAS:** Incluyen la glibenclamida, la repaglinida y nateglinida Las sulfonilureas estimulan el retraso, la segunda fase de secreción de insulina después de la ingestión de alimentos y tiene poco efecto sobre la primera fase de secreción

de insulina. Estas características resultan en secreción temprana de insulina y un riesgo algo menor de hipoglucemia postprandial. la mayoría de los efectos beneficiosos de la secreción de insulina se logra con dosis submáximas, y si el control adecuado de la glucosa no se logra, la adición de un segundo agente de una clase diferente es generalmente más eficaz que el aumento de los secretagogos de insulina a su nivel de dosis máxima. El mayor efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia. Esto ocurre más frecuentemente con las de acción prolongada , clorpropamida y glibenclamida, que con las de acción corta. (20)

- ❖ **TIAZOLIDINEDIONAS (TZDs).** Las TDZs disponibles en la actualidad son: la pioglitazona y rosiglitazona, las cuales son eficaces agentes sensibilizadores de insulina. Estos agentes incrementan la sensibilidad de insulina a nivel del músculo esquelético, tejido adiposo, y, en menor medida, del hígado, resultando en un incremento de la captación de glucosa y el metabolismo, mejorando la supresión de la producción de glucosa a nivel hepático. También estimulan la formación de pre-adipocitos en el tejido graso periférico , acompañado de una disminución en la deposición de grasa ectópica, el plasma libre de concentración de ácidos grasos, y disminución de la resistencia a la insulina. (20)

- ❖ **INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS (AGIs).** Entre ellos se encuentran la acarbosa y miglitol, los cuales inhiben la conversión de oligosacáridos en monosacáridos en el borde de cepilla intestinal y por lo tanto disminuyen el aumento de las concentraciones de glucosa en plasma después de la ingestión de carbohidratos complejos. Aunque el principal efecto de los AGIs es disminuir la hiperglucemia postprandial en pacientes con DM2, su uso también se asocia con un ligero descenso en las concentraciones de glucosa en ayunas. Este cambio es probablemente atribuible a una mejora en el control glucémico y la reducción de la toxicidad de la glucosa. Son eficaces como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos, especialmente si la dieta contiene al menos 50% de carbohidratos. Los principales efectos secundarios son de tipo gastrointestinal, e incluyen malestar abdominal, aumento de la formación de gases intestinales y diarrea.(20)

- ❖ **INCRETINAS.** En los últimos años se reconoce un nuevo mecanismo involucrado en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2: el déficit de producción y/o acción de las incretinas. Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Glucagon like péptido-1 (GLP1) y Polipéptido insulínotropico glucosa dependiente (GIP) son las principales incretinas

descubiertas hasta hoy. Ambas presentan también efecto trófico sobre las células beta de los islotes pancreáticos. GLP-1 presenta otras acciones como son la inhibición de la secreción de glucagón, enlentecimiento del vaciamiento gástrico e inhibición del apetito. Ambas incretinas son rápidamente clivadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). (12) Análogos de GLP-1 (incretina mimética) e inhibidores DPP-4 (potenciadores de la incretina) representan una nueva clase de agentes antidiabéticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La eficacia y la seguridad de la incretina mimética exenatida y de los inhibidores DPP-4, sitagliptina y vildagliptina, han sido claramente demostradas por un gran número de ensayos clínicos. Se ha demostrado eficacia en términos de reducción de la HbA1c, la glucemia en ayunas y posprandial. (12)

Vildagliptina es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Esta inhibición origina un aumento de los niveles de hormonas incretinas, entre ellas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma dependiente de glucosa. Se ha sugerido que el tratamiento con vildagliptina mejora de forma significativa los marcadores de la función de las células B, incluyendo el HOMA-B (homeostasis model assessment of B-cell Function), pero el efecto de vildagliptina es la preservación y función de la célula beta así como su efecto en la progresión de la enfermedad no es concluyente. Aproximadamente el 85% de la dosis se excreta en orina (23% de forma inalterada) y el 15% en heces. La semivida de eliminación es aproximadamente de 3 horas.

Se han realizado 3 estudios en terapia oral combinada, con metformina con pioglitazona, y con glimepirida frente a placebo. Sólo hay un ensayo con comparador activo, que compara la terapia combinada de metformina con vildagliptina frente a metformina con pioglitazona.

En el estudio de terapia combinada de vildagliptina con metformina frente a placebo con metformina: en 544 pacientes con DM2 no controlados con dosis mayor o igual a 1.500 mg de metformina, se comparó vildagliptina 50 mg con metformina y vildagliptina 100 mg+ metformina frente a placebo más metformina. La dosis media de metformina en los tres grupos fue de 2.100 mg/día. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA1c respecto a placebo de $-0.7 \pm 0.1\%$ ($p < 0,001$) con vildagliptina 50 mg y $-1,1 \pm 0,1\%$ ($< 0,001$) con vildagliptina 100 mg. La diferencia en la reducción de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre los grupos fue de -27 y -43,2 mg/dl, favorable a la combinación de los dos fármacos. No se observaron cambios significativos en el peso ni en el perfil lipídico, excepto en triglicéridos.(21)

La vildagliptina reduce la HbA1c cuando se administra como monoterapia o en combinación con metformina, pero su eficacia es desconocida en los pacientes que tiene una larga historia de enfermedad que requiere tratamiento con insulina. Esto es particularmente importante porque a medida que progresa la diabetes, su tratamiento es cada vez más difícil. Los pacientes a menudo tienen múltiples comorbilidades que requieren tratamiento farmacológico, debido a las contraindicaciones, esto puede limitar las opciones terapéuticas y también puede conducir a la conformidad subóptima del paciente. La hipoglucemia puede convertirse en un factor limitante en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada. Por otra parte, los pacientes con DM2 tratados con insulina son a menudo profundamente resistentes a la insulina y requieren dosis alta, lo que puede exacerbar el aumento de peso. (22).

En un estudio realizado sobre adición de vildagliptina a insulina en el control glucémico de DM2, hubo una diferencia significativa en los valores de hemoglobina glucosilada entre los grupos que recibían insulina con placebo vs insulina con vildagliptina a favor de este último grupo con una $p= 0.010$. El índice de masa corporal parece tener poca influencia sobre la eficacia de vildagliptina, además de observarse una tasa menor de hipoglucemias leves y severas con diferencia estadísticamente significativa.

La vildagliptina fue bien tolerada en combinación con insulina, los efectos indeseables observados fueron: temblor en un 18.1%, astenia e hiperhidrosis 16.7%, mareo 13%, y cefalea 9%. A las 24 semanas los pacientes con DM2 mejoraron su control glucémico con la combinación vildagliptina-insulina con un menor riesgo de hipoglucemia severa. (27)

- ❖ **INSULINA.** Cuando falla la triple terapia para lograr el control glucémico, es probable que la capacidad secretora de insulina de las células beta se ha excedido, por lo que se necesita la terapia con insulina. Uno puede entonces iniciar la terapia como basal, premezclado, prandial o basal- bolo. En este punto, la lista de agentes disponibles para su uso como coadyuvantes a la insulina está disminuida. (20)

La insulina y sus análogos reducen las concentraciones de glucosa en sangre al estimular la captura de glucosa periférica, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, y mediante la inhibición de la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis e incrementa la síntesis de proteínas. (23)

La principal diferencia entre las distintas preparaciones de insulina es el tiempo de duración de la acción hipoglucemiante. De acuerdo a este punto se clasifican en cuatro categorías:

- 1.- Insulinas de acción ultra-rápida: lispro, aspart y glulisina.
- 2.- Insulina de acción rápida. Incluye la insulina regular o “R”.
- 3.- Insulina de acción intermedia o NPH (Neutral Protamine Hagedorn) o “N”.(23)

<i>PREPARACION</i>	<i>INICIO DE ACCIÓN</i>	<i>PICO DE ACCIÓN</i>	<i>DURACIÓN DE LA ACCIÓN.</i>
Análogos de acción ultra-rápida.			
Insulina lispro	5-15 min	30-90 min	3-5 hrs
Insulina Aspart	5-15 min	30-90 min	3-5 hrs
Insulina glulisina	5-15 min	30-90 min	3-5 hrs
Acción Rápida			
Insulina regular	30-45 min	2-4 horas	5-8 horas
Acción Intermedia			
NPH	2 horas	6-8 horas	10-18 horas
Acción Prolongada			
Insulina glargina	2-4 horas	ninguno	20-24 horas
Insulina detemir	2-4 horas		16-20 horas

4.- Insulinas de acción prolongada incluyendo los análogos de acción ultralarga llamados glargina y detemir. (23)

La insulina de acción prolongada, es generalmente la opción inicial para iniciar la terapia insulínica en los Estados Unidos. La insulina Glargina y la insulina detemir, se prefieren sobre la insulina NPH humana, ya que no tienen relativamente pico de acción y por lo tanto un efecto más consistente día a día, resultando en un menor riesgo de hipoglucemia. (20)

La insulina detemir es un análogo de insulina de acción basal, prolongada, que se logra por la adición de ácido mirístico (tetraico) a la lisina en la posición B29 y por el desplazamiento de la treonina de la posición B30. La agregación de este ácido graso a cada monómero de insulina permite ser aplicado en el tejido subcutáneo con un PH neutro. El ácido mirístico de detemir le permite unirse reversiblemente a albúmina, lo que contribuye a su efecto prolongado y menor variabilidad. Detemir en su preparación comercialmente disponible tiene una afinidad por el receptor de insulina similar al de la insulina endógena, por lo que mantiene los mismo efectos de acción intracelular metabólica. Se une al receptor de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico de tipo 1 al igual que la insulina humana y los otros análogos, pero con menor afinidad, por lo que no incrementa los efectos mitogénicos. La duración de la acción es directamente proporcional a la dosis. Dosis de 0.35 a 0.8 UI/kg/día logran una duración de acción de alrededor de 24 horas, por lo que se puede utilizar en una sola aplicación la dosis requerida por el paciente. No hay diferencias en el control de la glucemia al aplicarla una o dos veces al día, sin embargo al administrarse

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

en dosis fraccionada se incrementa la dosis requerida y se pierde el beneficio de menor ganancia en el peso corporal, por lo que para los pacientes con DM2 es recomendable aplicarla una vez al día.

Detemir tiene menor riesgo de hipoglucemia nocturna al ser comparado con insulina NPH debido a su menor variabilidad en la disposición nocturna. Uno de los inconvenientes en la búsqueda del control glucémico más estricto con insulinas, es la ganancia de peso corporal. Este incremento de peso es causado en parte por el control del catabolismo, por la acción anabólica de la insulina en el tejido adiposo y magro y en algunos casos por el incremento de la ingesta como compensación a la presencia de hipoglucemias o en prevención a las mismas. En varios estudios clínicos se ha demostrado que la insulina detemir logra reducción de la insulina glucosilada (HbA_{1c}) con menor incremento de peso en personas con DM2, al ser comparada con NPH o glargina. Existen teorías que tratan de explicar este efecto neutro en el peso de los pacientes: 1) observar una menor ingesta calórica de compensación al sufrir menor hipoglucemias, 2) por su acilación y unión a la albumina que mejora la acción de la insulina a nivel hepático y 3) por efecto directo en el sistema nervioso central, provocando saciedad. (24)

Se ha observado que a mayor adiposidad hay una menor sensibilidad a la insulina, siendo el índice de masa corporal un factor que puede predecir la farmacodinamia de las insulinas NPH, detemir y glargina con una correlación inversa. Observándose que a mayor índice de masa corporal el efecto de detemir es menor comparado con NPH y glargina.(28)

2.3.MARCO NORMATIVO.

En base a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, el tratamiento de la diabetes tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por esta enfermedad o por sus complicaciones. El plan de manejo debe incluir el establecimiento de las metas de tratamiento, el manejo no farmacológico, el tratamiento farmacológico, la educación del paciente, el automonitoreo y la vigilancia de complicaciones.

El manejo inicial de pacientes con diabetes tipo 2 se hará mediante medidas no farmacológicas, mismas que se deberán mantener durante todo el curso del tratamiento. No obstante lo anterior, existe evidencia de que el uso de medicamentos en etapas tempranas (prediabetes: glucosa de ayuno anormal e intolerancia a la glucosa) pueden disminuir la progresión hacia la diabetes manifiesta. En la diabetes tipo 2, el manejo farmacológico se iniciará cuando el médico tratante así lo juzgue pertinente, incluso desde el diagnóstico, sobre todo en presencia de hiperglucemia sintomática y para alcanzar metas de control lo más tempranamente posible, conforme a la Guía de Tratamiento Farmacológico para el Control de la diabetes mellitus.

En la diabetes tipo 2, ante la falla de los antidiabéticos orales a dosis máximas, se utilizará insulina humana o análogo de insulina, conforme a la Guía Uso de Insulinas en el Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 1 y 2.

2.4.MARCO CONCEPTUAL.

DIABETES MELLITUS . Es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.

DIABETES TIPO 2. Tipo de diabetes en la que se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción, puede ser absoluta o relativa. Los pacientes suelen ser mayores de 30 años cuando se hace el diagnóstico, son obesos y presentan relativamente pocos síntomas clásicos.

HIPOGLUCEMIA. Estado agudo en el que se presentan manifestaciones secundarias a descargas adrenérgicas (sudoración fría, temblor, hambre, palpitaciones y ansiedad), o neuroglucopénicas (visión borrosa, debilidad, mareos) debido a valores subnormales de glucosa, generalmente <60-50 mg/dl. Pueden aparecer síntomas sugestivos de hipoglucemia cuando se reducen estados de hiperglucemia sin llegar a descender hasta los 50 mg/dl.

FACTOR DE RIESGO. Atributo o exposición de una persona, una población o el medio, que están asociados a la probabilidad de la ocurrencia de un evento

GÉNERO. Conjunto de atributos sociales que se le asignan a las personas (formas de comportarse, valores, normas, actividades a realizar, recompensas, su lugar en el mundo), según haya sido identificado como hombre o como mujer. Dichos atributos son socialmente construidos, por lo que cada cultura, según la época y el grupo social, le da un sentido diferente a lo que significa ser hombre y ser mujer.

HEMOGLOBINA GLICADA (GLUCOSILADA). Prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL O ÍNDICE DE QUETELET. Es el peso corporal en kilogramos, dividido entre la estatura en metros elevada al cuadrado (**Kg/m²**).

AUTOMONITOREO DE GLUCEMIA. Conjunto de técnicas que es preciso realizar para obtener información sobre la situación del control glucémico.

INCRETINAS. Hormonas intestinales que se liberan en respuesta a la ingestión de

alimentos y que, a niveles fisiológicos, aumentan la respuesta insulínica de una manera dependiente de la glucosa.

INSULINA. Es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.

GIP. Es un péptido de 42 aminoácidos, derivado de una proteína mayor (ProGIP), que se secreta por las células endócrinas k, presentes sobre todo en la porción proximal del intestino (duodeno y yeyuno proximal).

GLP-1. Es un péptido de 20 o 31 aminoácidos, derivado de una proteína mayor (proglucagón), que se secreta por las células L, localizadas sobre todo en la porción distal del tubo digestivo (íleon y colon).

VARIABILIDAD GLUCÉMICA. Es la oscilación de los niveles de glucemia, por debajo y por encima del rango normal (glucemia en ayunas 100 mg/dl) y nivel normal de glucemia posprandial (a las 2 horas 140 mg/dl), incluye momentos de descontrol crónico importante o periodos de hipoglucemia, sintomáticos o no.

ADHERENCIA TERAPEUTICA. Es el grado de coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida con las recomendaciones de los profesionales de la salud que le atienden.

EXPECTATIVA DE VIDA. Tiempo aproximado de vida que le queda a una persona según su edad o sus condiciones físicas, sociales, etc.

NUTRICION. Es la ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo.

ACTIVIDAD FISICA. Es cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que produce un gasto energético por encima de la tasa de metabolismo basal.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En el servicio de consulta externa de medicina interna del Hospital Tercer Milenio se atiende a pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, siendo la principal el control de la Diabetes Mellitus, cuya prevalencia se ha incrementado a nivel mundial, trayendo consigo un aumento en la morbimortalidad de la población.

El tratamiento farmacológico que se proporciona la mayoría de las veces a este tipo de pacientes es a base de hipoglucemiantes orales e insulina, tratamiento que en muchas ocasiones no es suficiente para lograr un control adecuado de las cifras de glucosa, considerándose muchas veces necesario agregar al tratamiento medicamentos de nueva generación, como por ejemplo; las incretinas, las cuales en diversos estudios se ha mostrado su eficacia en la mejoría del control glucémico así como menores efectos hipoglucemiantes, ofreciendo con ello a nuestros pacientes un mejor tratamiento y por lo tanto mejorar sus controles glucémicos, todo esto con la finalidad de disminuir en lo posible la presentación a corto plazo de las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad. Sin embargo la mayoría de ellos no cuentan con los recursos económicos suficientes para solventar este tipo de medicamentos no teniendo más opción que continuar con lo establecido, encontrándose muchos de ellos con dosis máxima de hipoglucemiantes orales, ocasionando en el paciente abandono del tratamiento no sólo por no observar mejoría sino por los efectos secundarios de los hipoglucemiantes e insulina.

En el hospital no contamos con un análisis que nos permita comprobar la eficacia que tiene el implementar esta tipo de tratamiento en nuestros pacientes.

El número de individuos que padecen de DM a nivel mundial se está incrementando, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en el año 2000, 171 millones de personas mayores de 20 años de edad tenían esta enfermedad, y se espera que para el 2030 el número de personas enfermas ascienda a 366 millones.

Por otra parte la Federación Internacional de Diabetes (FID) reportó que 194 millones de personas en la población adulta (20-79 años de edad), que conforman los 172 países miembros de la FID tienen DM, y estima que para el año 2025 la prevalencia en esta misma población será de 333 millones de personas. (2)

La DM es la causa más frecuente de ceguera, insuficiencia renal terminal, amputaciones no traumáticas e incapacidad prematura, en México y en la mayoría de los países.

La enfermedad cardiovascular es muy común en la población diabética y es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Casi el 60% de los sujetos

diabéticos tipo 2 mueren por enfermedad macrovascular, y solo el 11% por daño microvascular. Existen evidencias de que la DM2 confiere un aumento de mortalidad cardiovascular 2-4 veces superior a la de la población no diabética, con aumento de riesgo de muerte cardiovascular más acusado en el sexo femenino.(13).

Aunque el objetivo de HbA1c específica sigue siendo discutible, incluso los objetivos más conservadores no se cumplen por muchos pacientes en todo el mundo. Estimaciones de Europa y estudios de US han reportado que 45 y 37% de los pacientes tienen valores de HbA1c de >7.5 y >8.0% respectivamente. Recientemente, los datos publicados del registro por el Reino Unido sugiere muy pocas mejoras en el control glucémico durante el período 1997-2007. En este estudio, la HbA1c mejoro sólo un 0,1% de una HbA1c media de 8.5%. Tendencias similares han sido reportadas en los Estados Unidos, en donde la proporción de pacientes con HbA1c es >9.0% se ha mantenido constante entre el 29 y 48% dependiendo en el tipo de asistencia sanitaria. El estudio ACCORD demostró que incluso en un ensayo clínico el logro de los objetivos glucémicos sigue siendo difícil con las terapias actualmente disponibles.(26)

A pesar del libre y más frecuente acceso a los tratamientos, el 25% de los pacientes con un tratamiento intensivo tuvieron valores de HbA1c más de 7.0%. Este grupo de pacientes recibió entre tres y cinco terapias con hipoglucemiantes orales y un 70% estuvo también recibiendo insulina. Estos resultados sugieren que incluso bajo un servicio óptimo de salud, las opciones terapéuticas disponibles son inadecuados en una proporción significativa de pacientes. La iniciación de insulina ocurre actualmente en el 5% de los pacientes al año del diagnóstico o primera prescripción de hipoglucemiantes orales, aumentando a 10% anual tras el fracaso de combinación de hipoglucemiantes. Aunque la mayoría de los pacientes presenta algún grado de disposición a aplicarse la insulina si está prescrito, esto no significa necesariamente que los pacientes serán capaces de poner en eficaz práctica el auto-cuidado. Un elemento importante de auto-cuidado es la capacidad del paciente para cumplir las recomendaciones.(26)

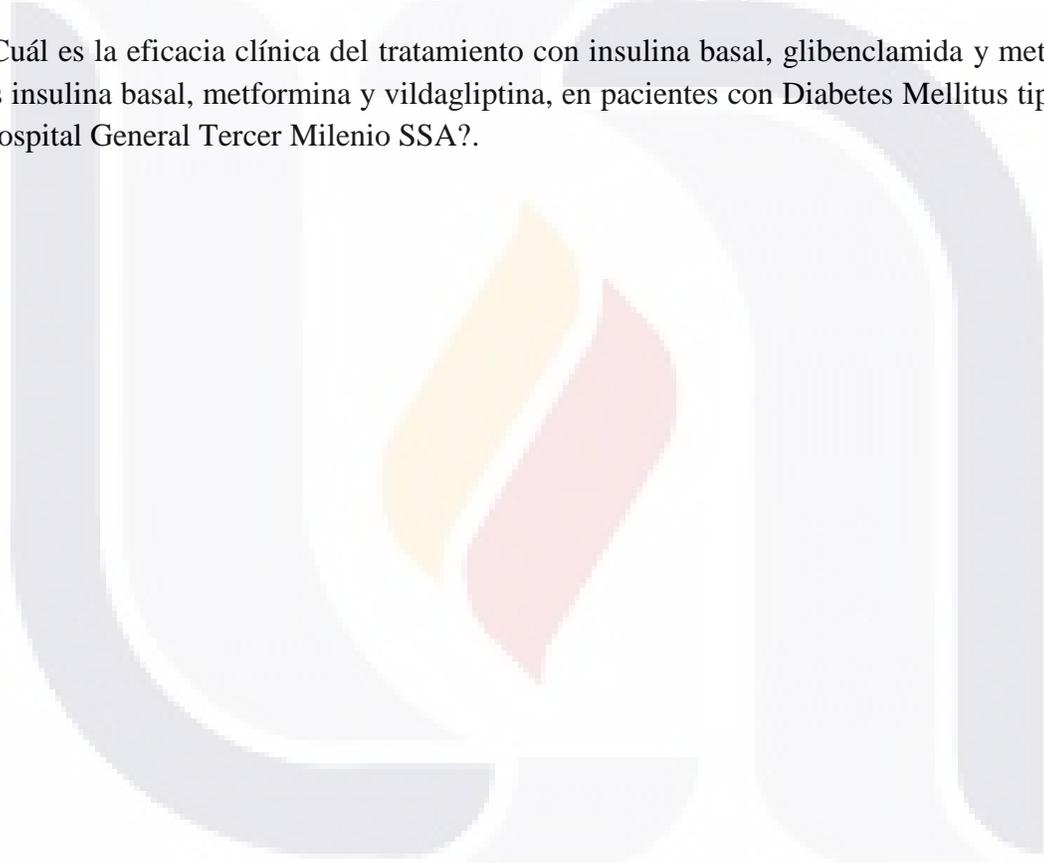
La complejidad del régimen es uno de los factores asociados al pobre cumplimiento. Las tasas de adherencia a los hipoglucemiantes orales es de 79,66 y 38% para una, dos y tres tomas al día. Una substancial proporción de pacientes también omite las inyecciones de insulina, particularmente si la administración interfiere con sus actividades diarias.(26)

Es importante realizar este tipo de estudio, porque de esta manera se podrá comprobar la mejor opción terapéutica para nuestros pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en este hospital, con la finalidad de disminuir el abandono a los tratamientos y mejorar la calidad de la atención médica y vida del paciente. Esto a su vez disminuirá costos económicos

para el paciente y la unidad médica por ingresos hospitalarios frecuentes, secundario a complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad. Además de que no se ha comprobado la eficacia de este tipo de tratamiento (insulina+ DPP4) en cuanto a niveles de HbA1c y variabilidad glucémica.

Es posible realizar el estudio, ya que al servicio de consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio acuden pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, a quienes se les podría establecer el tratamiento con insulina, hipoglucemiantes orales e incretinas, además de que se cuentan con los recursos humanos y financieros para realizarlo. Por lo anterior es que llegamos a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia clínica del tratamiento con insulina basal, glibenclamida y metformina vs insulina basal, metformina y vildagliptina, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, del Hospital General Tercer Milenio SSA?.



4.OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO GENERAL.

Comparar la eficacia clínica de dos tipos de tratamiento: insulina basal con metformina y glibenclamida vs insulina basal con metformina y vildagliptina en pacientes con DM2 de la consulta externa de medicina interna del HGTM.

4.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Caracterizar a los pacientes con DM en cuanto a IMC, HbA1c, glucosa sérica, perfil de lípidos y proteinuria del HGTM.
- Valorar el nivel de actividad física, hábitos de alimentación y estado psicológico (Depresión y ansiedad) en pacientes del HGTM
- Evaluar el nivel de control de los pacientes con DM mediante la determinación de HbA1c en pacientes del HGTM.
- Evaluar las dosis de medicamentos administrados a los pacientes con DM al inicio y al tercer mes de tratamiento en pacientes del HGTM
- Evaluar el nivel de perfil hepático posterior al tratamiento con vildagliptina en pacientes del HGTM.

5. HIPÓTESIS.

Hipótesis Alterna (Ha).

Es mejor la eficacia clínica obtenida del tratamiento con insulina basal más metformina y una incretina en pacientes con DM2 que aquella obtenida con insulina basal más metformina y glibenclamida.

Hipótesis Nula (Ho).

No es mejor la eficacia clínica obtenida del tratamiento con insulina basal más metformina y una incretina en pacientes con DM2 que aquella obtenida con insulina basal más metformina y glibenclamida.

6. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

6.1. Tipo y diseño de estudio.

- Estudio coasiexperimental con características de un ensayo clínico.
- Duración de 3 meses.

6.2.- Población de Estudio.

Pacientes con Diabetes Mellitus que se encuentren en control en el servicio de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio de Aguascalientes, durante el periodo Agosto-Noviembre del 2012. Los pacientes seleccionados fueron por factibilidad.

Se seleccionaron un total de 20 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos, cada uno con 10 pacientes, a quienes se administró 2 tipos de tratamiento durante 3 meses: grupo 1 con insulina basal con metformina más glibenclamida y grupo 2 con insulina basal más metformina y vildagliptina, a todos los pacientes en un inicio se les hizo determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa sanguínea, colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos además de determinación de proteína en orina, estudios de laboratorio que se realizaron a los tres meses de estudio para valorar la eficacia de los tratamientos administrados. Además se les realizó cuestionarios para valorar conocimientos en relación a plan alimenticio, actividad física, así como valorar su estado emocional para determinar algún grado de depresión o ansiedad, todo esto con la finalidad de lograr una valoración integrada.

6.3. Descripción de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	REACTIVO	UNIDADES
Sexo (cualitativa nominal)	Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino.	Femenino Masculino	Señale el sexo correspondiente.	Femenino Masculino
Edad (Cuantitativa discontinua)	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento(Variable Independiente)	Edad cumplida	¿ Qué edad tiene?	Años
Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus. (cuantitativa discontinua)	Años de presentar la enfermedad. (variable independiente)	Años con diagnóstico de DM.	¿Cuántos años tiene con su enfermedad?	Años
Índice de masa corporal (IMC) (cuantitativa continua)	Índice del peso en relación a la altura.(variable dependiente)	Kilogramos pesados	Determinación del IMC en base a la fórmula (IMC= peso(kg)/estatura(m ²))	IMC

Hemoglobina glucosilada (HbA1c) (cuantitativa continua)	Prueba utilizada para valorar control de DM (variable dependiente)	Porcentaje de HbA1c(%)	Determinación de laboratorio.	Reporte de HbA1c
Glucosa sérica (cuantitativa discontinua)	Concentración de glucosa en sangre (variable dependiente)	Niveles de glucosa (mg/dl)	Determinación de laboratorio	Reporte de glucosa sérica.
Creatinina Sérica (cuantitativa discontinua)	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de creatina (variable independiente)	Niveles de creatinina	Determinación de laboratorio.	Reporte de Creatinina sérica.
Colesterol Total (cuantitativa discontinua)	Medida aproximada de todo el colesterol y triglicéridos en sangre.(variable independiente)	Niveles de colesterol total	Determinación de laboratorio.	Reporte de Colesterol total.
Colesterol LDL (cuantitativa discontinua)	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (variable independiente)	Niveles de Colesterol LDL	Determinación de laboratorio	Reporte de Colesterol LDL
Colesterol HDL (cuantitativa discontinua)	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (variable independiente)	Niveles de Colesterol HDL	Determinación de laboratorio	Reporte de Colesterol HDL

Colesterol VLDL (cuantitativa discontinua)	Colesterol unido a lipoproteínas d muy baja densidad (variable independiente)	Niveles de Colesterol VLDL	Determinación de laboratorio.	Reporte de colesterol VLDL
Triglicéridos (cuantitativa discontinua)	Tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol. (variable independiente)	Niveles de triglicéridos.	Determinación de laboratorio.	Reporte de triglicéridos.
Proteinuria (cuantitativa discontinua)	Presencia de proteínas en la orina. (variable independiente)	Cantidad de proteínas en orina.	Determinación de laboratorio.	Reporte de proteinuria.
Eficacia Clínica (cualitativa nominal)	Conseguir el resultado deseado para el paciente en condiciones optimas	Controlado No controlado	Niveles de Hemoglobina glucosilada.	Buena efectividad. Mala efectividad.

6.4.Criterios de Inclusión:

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con más de 6 meses de diagnóstico.
- Pacientes del Hospital Tercer Milenio.
- Tratados con hipoglucemiantes orales o insulina
- Pacientes con edad >30 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes masculinos con circunferencia abdominal >102 cm, femeninos con circunferencia abdominal >88 cm.
- Pacientes con índice de masa corporal de 25-45 kg/m2.

- HbA1c > 9%.

6.5. Criterios de exclusión.

- Pacientes con DM tipo 1.
- Pacientes con otro tipo de Diabetes (formas secundarias)
- Pacientes con infecciones agudas que pudieran afectar los niveles de glucosa antes de las 4 semanas previas a su cita médica.
- Pacientes con DM tipo 2 con antecedentes de cardiopatía isquémica, bloqueo auriculoventricular de 2do o 3er grado, prolongación del QT, angina inestable o Enfermedad CerebroVascular (EVC).
- Pacientes Diabéticos tipo 2 con insuficiencia renal (filtración glomerular < 30 ml/hr).

6.6. Criterios de Eliminación.

- Pacientes que no les interese participar en el estudio.
- Pacientes que no acudan el día de la mediciones y asignación de grupo.
- Pacientes que contesten menos del 80 % de los cuestionarios aplicados.

6.7.LOGÍSTICA

El servicio de consulta externa de Medicina interna del Hospital General Tercer Milenio lo conforman 6 médicos especialistas de los cuales son: 4 en el turno matutino y 2 en el turno vespertino, quienes en promedio atienden, en el turno matutino cerca de 112 pacientes por mes y 96 en el turno vespertino. Estos pacientes son tratados de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad con hipoglucemiantes orales y /o análogos de insulina, además en cada consulta se brinda orientación sobre medidas de alimentación y ejercicio aeróbico (mínimo 30 min. de caminata 5 veces a la semana)

El 100% de los pacientes se consulta a través del expediente electrónico en el cual de inicio en la nota médica se introducen los signos vitales y parámetros como el peso y talla, proporcionando el programa en forma automática el índice de masa corporal (IMC).

En base a los criterios de inclusión antes descritos se elegirá a los pacientes y se les invitara a participar en el estudio. Bajo consentimiento informado, y previa realización de llenado de cuestionarios para valorar el estado psicológico, nutricional y de actividad física, se procederá a formar dos grupos de 10 pacientes, de los cuales previo a la instalación del tratamiento se les realizara determinación de hemoglobina glucosilada, Qs, perfil de lípidos y pruebas de funcionamiento hepático. El primer grupo recibirá tratamiento a base de insulina de acción prolongada (detemir), glibenclamida y metformina y el segundo grupo insulina de acción prolongada (detemir), glibenclamida y una incretina (vildagliptina), ambos durante un periodo de tres meses. Cada mes se citara a los pacientes para valorar los niveles glucémicos, así como su adherencia al tratamiento. Los niveles glucémicos se medirán mediante la realización de química sanguínea, además de solicitar perfil de lípidos y pruebas de funcionamiento hepático para descartar daño hepático secundario al tratamiento, durante el tercer mes de tratamiento se les realizara determinación de hemoglobina glucosilada. Una vez cumplidos los tres meses, se procederá a realizar el cruce de los tratamientos, quedando el primer grupo con insulina de acción larga (detemir), metformina e incretina (vildagliptina) y el segundo grupo con insulina de acción larga (detemir), glibenclamida y metformina, solicitándose los mismo estudios al mes y a los tres meses, para de esta manera valorar la eficacia clínica que se obtiene en cada tratamiento.

6.8.PROCESO DE INFORMACIÓN.

Vaciado de información en hoja de cálculo Excel.

6.9.ANÁLISIS DE DATOS O ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva e inferencial utilizando prueba de kolmogorov smirnov para evaluar la distribución de normalidad de las variables cuantitativas.

Para estadística descriptiva de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Para estadística inferencial (analítica) se utilizaron para variables cuantitativas prueba de T de Student y para variables cualitativas prueba de chi square, utilizando pruebas de comparación de medias y tablas de cruce respectivamente.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los procedimientos propuestos se realizaran bajo consentimiento informado por escrito del paciente. Se cumplió con la normatividad establecida en la ley general de salud en el apartado de investigación de acuerdo al Título II, Capítulo I, Artículo 13 donde se hace incapie en el respeto la dignidad del personal participante sus derechos y bienestar además de utilizar un consentimiento informado en caso de ser necesario.

8.RECURSOS PARA EL ESTUDIO

7.1.Recursos Humanos.

- Personal médico.
- Personal de enfermería.
- Lic. en Nutrición.
- Lic. en Psicología.

7.2 Recursos Materiales.

- Historia Clínica (Antropometría y signos vitales)
- Computadora.
- Hojas
- Impresora
- Internet

- Formatos de cuestionarios para valoración de estado psicológico (depresión y ansiedad), nutricional y de actividad física.
- Laboratorio: Perfil de Lípidos, QS, hemoglobina glucosilada, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina.

- Insulina basal (Glargina)
- Hipoglucemiantes orales (metformina, glibenclamida).
- Incretina (Vildagliptina).



9.RESULTADOS

Para el estudio se obtuvo un total de 20 pacientes (tabla 1), de los cuales 17 fueron mujeres, constituyendo el 85% de la muestra, y 3 hombres (15%). La edad media fue de 52.3 -53.6 años (extremos 33-74 años), con un tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus de 4-17 años para el grupo 1 (media de 11.2) y para el grupo 2 de 3-20 años (media 11.5). Además dentro de las características basales de los pacientes se consideró el IMC siendo para el grupo 1 de 25-41.5 (media 30.86) y para el grupo 2 de 25-33.3 (media 28.7), HbA1c grupo 1 de 8.2->13% (media 11.21), grupo 2 de 9->13 % (media 11.5), glucosa sérica grupo 1 de 149-394 mg/dl (media 254.9), grupo 2 glucosa de 142-357 mg/dl (media 212.89) creatinina grupo 1 de .6-1.1 (media 0.88) grupo 2 de .6-1.2 (media 0.81), colesterol total grupo 1 de 153-378 mg/dl (media 203.1), grupo 2 de 148-249 mg/dl (media 198.33), colesterol LDL grupo 1 de 59-296.5mg/dl (media 120.81) grupo 2 de 57-137 mg/dl (media 81) colesterol HDL grupo 1 de 35-60 mg/dl (media 47.9) grupo 2 de 40-53 mg/dl (media 41.7), colesterol VLDL grupo 1 de 13-70 mg/dl (media 32.30), grupo 2 de 23-77 mg/dl (media 39.25), y triglicéridos siendo para el grupo 1 de 44-712 mg/dl (media 194.5), grupo 2 de 113-793 mg/dl (media 278.22), no observándose diferencia significativa en los valores de ambos grupos. Una de las pacientes del grupo 2 salió del protocolo de estudio al primer mes de tratamiento después de observar en los resultados de pruebas de funcionamiento hepático incremento de TGO de 84 a 110 mg/dl, TGP de 36-89 mg/dl y fosfatasa alcalina de 80 a 870 secundario a un proceso obstructivo (litiasis vesicular), quedando únicamente 9 pacientes en ese grupo.

Al finalizar el estudio y tomando en cuenta los reportes antes mencionados de cada una de las variables, tenemos que para el grupo 1 los resultados al tercer mes fueron: IMC de 25.21-40.6 (media 29.346), observándose un decremento del 1.51, HbA1c 6.8-13% (media 9.96), con disminución del 1.25% (11.21 %-9.960%), glucosa sérica 114-332 mg/dl (media 230.4), creatinina 0.6-1.0 (media 0.84) colesterol total de 133-294 mg/dl (media 195.7), colesterol LDL de 34-179 mg/dl (media 104.63) colesterol HDL de 35-62 mg/dl (media 47.56) colesterol VLDL de 14-115 mg/dl (media 43.10) triglicéridos de 57-390 mg/dl (media 207.3). Mientras que para el grupo 2 los resultados al tercer mes fueron los siguientes: de 25-33.5 (media 29.32), con incremento del 0.62 no siendo significativo, HbA1c de 6.2-11.6 % (media 8.61), glucosa de 83-266 mg/dl (media 175.56), creatinina de 0.6-1.3 (media 0.85) colesterol total de 129-265 mg/dl (media 200.38) colesterol LDL de 57-137 mg/dl (media 91.4), colesterol HDL de 35-156 mg/dl (media 60.29), colesterol VLDL de 13-49 mg/dl (media 30.63) y triglicéridos de 66-610 mg/dl (media 229.63). Dos de los pacientes del grupo 1 (10.5%) presentaron hipoglucemia (sintomática), al referir presencia de diaforesis, ansiedad, adinamia; síntomas que revirtieron con la ingesta de bebidas dulces.

Como puede observarse los descensos de hemoglobina glucosilada en el grupo 2 fueron más significativos en relación al grupo 1, al observarse una p .013 al igual que los niveles de glucosa.

Tabla 1.-

Características Basales de Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Características	Grupo 1 n=10	Std.Deviation	Grupo 2 n=10	Std.Deviation	p
SEXO					
Femenino n (%)	8 (40%)		9 (45%)		0.596
Masculino n (%)	2(10%)		1 (5%)		
EDAD (años)	52.3	9.08	53.67	12.6	0.293
IMC (Kg/m2)	30.86	5.56	28.70	2.76	0.132
DURACIÓN DE DM (años)	12.2	4.16	14.44	3.50	0.433
HbA1c(%)	11.21	1.93	11.5	1.32	0.044
GIUCOSA (mg/dl)	254.9	87.05	212.89	85.61	0.834
CREATININA	0.88	0.42	0.81	0.23	0.481
COLESTEROL TOTAL(mg/dl)	203.1	63.98	198.33	40.31	0.901
COLESTEROL LDL(mg/dl)	120.81	77.07	81	30.11	0.301
COLESTEROL HDL (mg/dl)	47.9	9.27	41.7	7.78	0.600
COLESTEROL VLDL (mg/dl)	33.20	18.90	39.25	25.75	.301
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	194.5	197.81	278.22	211.63	0.93
EGO(PROTEINURIA. (mg/dl)	21.11	32.96	33.33	100	0.202

Se incluyeron 20 pacientes de los cuales 17 fueron mujeres, constituyendo el 85% de la muestra, con edades de entre 33-74 años y una media de 52.3 para el grupo 1 y 53.67 para el grupo 2, siendo similar en ambos, otros de los aspectos considerados fueron el IMC, siendo para el grupo 1 de 25-41.5 (media 30.86) y para el grupo 2 de 25-33.3 (media 28.7), duración de la DM que para el grupo 1 fue de 4-17 años (media 11.21), grupo 2 de 3-20 años (media 11.5), HbA1c grupo 1 de 8.2->13% (media 11.21), grupo 2 de 9->13 % (media 11.5), glucosa sérica grupo 1 de 149-394 mg/dl (media 254.9), grupo 2 glucosa

de 142-357 mg/dl (media 212.89) creatinina grupo 1 de .6-1.1 (media 0.88) grupo 2 de .6-1.2 (media 0.81) , colesterol total grupo 1 de 153-378 mg/dl (media 203.1), grupo 2 de 148-249 mg/dl (media 198.33), colesterol LDL grupo 1 de 59-296.5mg/dl (media 120.81) grupo 2 de 57-137 mg/dl (media 81) colesterol HDL grupo 1 de 35-60 mg/dl (media 47.9) grupo 2 de 40-53 mg/dl (media 41.7) , colesterol VLDL grupo 1 de 13-70 mg/dl (media 32.30), grupo 2 de 23-77 mg/dl (media 39.25), y triglicéridos siendo para el grupo 1 de 44-712 mg/dl (media 194.5), grupo 2 de 113-793 mg/dl (media 278.22), además de valorar los niveles de proteinuria siendo en el grupo 1 como mínimo de 0 y máximo de 100 m/dl con una media de 21.1,

y en el grupo 2 un mínimo de 0 y un máximo de 300 mg/dl con una media de 33.3, no observándose diferencia significativa en los valores de ambos grupos.

Además a los pacientes se les realizó cuestionarios para valorar sus conocimientos en relación al plan alimenticio, actividad física, así como una evaluación psicológica para determinar la presencia de algún grado de depresión y ansiedad, resultados que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.-

OTROS ASPECTOS VALORADOS AL INICIO DEL ESTUDIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2

	GRUPO 1 n=10	GRUPO 2 n=9	p
ALIMENTACIÓN			1.310
SI CONOCE	8	5	
NO CONOCE	2	4	
ACTIVIDAD FÍSICA			.950
BAJO	5	5	
MODERADA	4	4	
ALTA	1	0	
DEPRESION			4.025
SIN DEPRESION	0	1	
LEVE	6	4	
MODERADA	1	2	
SEVERA	2	0	
MUY SEVERA	1	2	
ANSIEDAD			.540
ESTADO	6	6	
RASGO	4	3	

Tabla 3.

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO AL INICIO Y A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO.

	INICIO			3ER MES		
	GRUPO1	GRUPO 2	p	GRUPO 1	GRUPO 2	p
HbA1c(%)	11.21	11.5	0.044	9.96	8.612	0.627
GLUCOSA (mg/dl)	254.9	212.89	0.834	230.4	175.56	0.777
CREATININA	0.88	0.81	0.481	0.84	0.85	0.678
COLESTEROL TOTAL	203.1	198.33	0.901	195.7	200.38	0.702
COLESTEROL LDL	120.81	81	0.301	104.63	91.4	0.444
COLESTEROL HDL	47.9	41.7	0.6	47.56	60.29	0.096
COLESTEROL VLDL	33.20	39.25	.301	43.10	30.63	.444
TRIGLICERIDOS	194.5	278.22	0.93	207.3	229.63	0.906
EGO(PROTEINURIA. mg)	21.11	33.33	0.202	25.56	0	0.001

Al realizar la comparación de los niveles de HbA1c, glucosa, creatinina, colesterol y sus variantes, así como triglicéridos al inicio y al final del estudio entre cada uno de los grupos, se observó diferencia de alguno de ellos, manifestada por decremento o incremento de éstos. Así tenemos para el grupo 1: HbA1c al inicio de 8.2->13% (media 11.21), al tercer mes de 6.8-13% (media 9.96), glucosa sérica inicio de 149-394 mg/dl (media 254.9), tercer mes de 114-332 mg/dl (media 230.4) creatinina inicio de 0.6-1.1 (media 0.88), tercer mes 0.6-1.0 (media 0.84) colesterol total inicio de 153-378 mg/dl (media 203.1), tercer mes de 133-294 mg/dl (media 195.7), colesterol LDL inicio 59-296.5 mg/dl (media 120.81), tercer mes de 34-179 mg/dl (media 104.63) colesterol HDL inicio de 35-60 mg/dl (media 47.9), tercer mes 35-62 mg/dl (media 47.56) colesterol VLDL inicio de 13-70 mg/dl (media 32.30), tercer mes 14-115 mg/dl (media 43.10) triglicéridos inicio de 44-712 mg/dl (media 194.5), tercer mes de 57-390 mg/dl (media 207.3). En tanto que para el grupo 2 los resultados fueron los siguientes: HbA1c inicio de 9->13% (media 11.5), tercer mes de 6.2-11.6 mg/dl (media 8.612), glucosa inicio de 142-357 mg/dl (media 212.89), tercer mes de 83-266 mg/dl (media 175.56), creatinina inicio de .6-1.2 (media 0.81), tercer mes de 0.6-1.3 (media 0.85) colesterol total inicio de 148-249 mg/dl (media 198.33), tercer mes 129-265 mg/dl (media 200.38) colesterol LDL inicio de 57-137 mg/dl (media 81), tercer mes de 57-137 mg/dl (media 91.4), colesterol HDL inicio de 40-53 mg/dl (media 41.7), tercer mes de 35-156 mg/dl (media 60.29), colesterol VLDL inicio de 23-77 mg/dl (media 39.25), tercer mes de 13-49 mg/dl (media 30.63) y triglicéridos inicio de 113-793 mg/dl (media 278.22), tercer mes de 66-610 mg/dl (media 229.63).

Como podemos observar al inicio del estudio tenemos dos grupos sin diferencia significativa en su composición, al final ambos grupos presentan mejoría manifestada por tendencia a la baja al observarse disminución en las concentraciones de HbA1c, glucosa sérica, colesterol y sus variantes, triglicéridos y proteinuria, sin embargo no se observa significancia estadística, lo cual puede ser atribuible al tiempo de estudio y tamaño de la muestra. Sin embargo si se prolonga el periodo de evaluación y se incrementa el tamaño de la muestra los resultados probablemente sean estadísticamente relevantes como lo observado en otros protocolos de estudio.

Tabla 4.- Relación de niveles de HbA1c en ambos grupos al final del estudio.

		N	Mean	Std. Deviation	p
Grupo 1	HbA1c 1ra	10	11.21	1.933	.115
	HbA1c 3ra	10	9.960	2.0084	
Grupo 2	HbA1c 1ra	9	11.5	1.31814	.013
	HbA1c3ra	9	8.612	2.37932	

Ambos grupos al inicio con determinaciones similares de HbA1c, sin embargo al tercer mes de tratamiento se logra observar una diferencia entre ellos, mientras que en el grupo 1 hay un decremento de HbA1c del 1.25% (intervalo de confianza de 0.01-0.02), en el grupo 2 es del 2.88% (intervalo de confianza de 0.013- 0.023). observando un mayor descenso de hemoglobina glucosilada en el grupo con vildagliptina, sin embargo al hacer el comparativo desde el punto de vista estadístico no existe significancia entre ambos grupos. Sin embargo pacientes a los que se agregó vildagliptina tienen hasta casi un 3% más de probabilidad de descenso en sus cifras de hemoglobina glucosilada, si lo comparamos con el resto de los parámetros medidos, siendo ésta al final de cuentas la más importante.

Tabla 5.

DOSIS DE INCIO Y DOSIS FINAL DE MEDICAMENTOS EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

	INICIO		p	3ER MES		p
	GRUPO 1	GRUPO 2		GRUPO 1	GRUPO 2	
GLIBENCLAMIDA(mg)	7.5	0		9.25	0	
METFORMINA(mg)	1955	2550	0	2465	2361.11	0.182
INSULINA BASAL(UI)	33.9	37.89	0.242	40.4	42.33	0.083
VILDAGLIPTINA (mg)	0	0		50	50	

Durante la realización del estudio, en ambos grupos se fueron haciendo modificaciones al tratamiento médico tomando en cuenta los niveles de glucosa sanguínea que se reportaron mensualmente. Siendo en el grupo 1 las dosis promedio de: glibenclamida (7.5-9.25mg), metformina(1955-2465mg), insulina basal: (33.9 - 40.4 UI), y en el grupo 2: metformina(2550-2361.11 mg), insulina basal (37.89-42.33 UI), vildagliptina sin modificaciones en relación a su inicio. Observándose que el grupo 1 requirió de un moderado incremento en las dosis de medicamentos en comparación con el grupo 2 para lograr una disminución de HbA1c, como se verá más adelante. Cabe hacer mención que en el grupo 1 se incrementaron 510 mg de metformina, mientras que en grupo 2 se disminuyeron 189 mg, sin embargo en dosis de insulina basal a pesar de ser ligeramente mayor la dosis de inicio en el grupo 2 en relación al primer grupo no se requirió incrementar más de 5 UI al final del tratamiento.

Tabla 6. IMC al inicio y al 3er mes de tratamiento en ambos grupos de estudio.

		N	MEDIA	Std Deviation
GRUPO 1	IMC 1RA	10	30.862	5.56 (p .142)
	IMC 3RA	10	29.346	
GRUPO 2	IMC 1RA	9	28.7044	2.75 (p.478)
	IMC 3RA	9	29.3278	

En el grupo 1 al inicio del estudio la determinación de IMC fue de 25-41.5 (media 30.86), al tercer mes de 25.21-40.6 (media 29.346), grupo 2 al inicio 25-33.3 (media 28.70), al tercer mes de 25-33.5 (media 29.32), observándose un decremento del 1.51 en el grupo 1, pero un incremento del 0.62 lo cual no es significativo.

Valoración de pruebas de funcionamiento hepático del grupo 2 al inicio y al tercer mes de tratamiento.
 Tabla 7.

	INICIO	3ER MES.	p
TGO	19.44	21.5	0.598
TGP	21.5	21.38	0.879
FOSFATASA ALCALINA	78.67	80.11	0.321

Determinación de pruebas de funcionamiento hepático tanto al inicio como al final del estudio a los 9 pacientes del grupo 2, con la finalidad de detectar presencia de hepatitis (uno de los efectos secundarios de vildagliptina); sin embargo no se observó incremento significativo: TGO al inicio con valores de 11-35 mg/dl (media 19.44), al tercer mes de 11-33 mg/dl (media 21.5), TGP inicio de 14-36 mg/dl (media 21.5), tercer mes de 14-33 mg/dl (media 21.38) y Fosfatasa Alcalina al inicio con promedio de 78.67 (teniendo como límite inferior de 55 y superior de 141 mg/dl al tercer mes con promedio de 80.11 (límite inferior de 56 y superior de 139 mg/dl). Lo cual sea debido probablemente a las diferencias en los mínimos y máximos de los pacientes. Siendo esto indicativo de ausencia de daño hepático.

10.DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ha tomado una “dimensión epidémica” en las últimas décadas, para convertirse en un auténtico problema de salud e importante reto asistencial debido a su elevado impacto en el uso de los recursos sanitarios requeridos en su tratamiento, así como en la prevención y el cuidado de las complicaciones propias de esta enfermedad, las cuales constituyen causa principal de su morbilidad y mortalidad.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas farmacológicas para el tratamiento de estos pacientes y, en la actualidad, se dispone de un número creciente de herramientas terapéuticas que permiten alcanzar el control glucémico deseable en la gran mayoría de ellos, aunque solo de forma transitoria en muchos debido a la progresión de esta compleja enfermedad. Unido a lo anterior, con frecuencia el tratamiento medicamentoso disponible está asociado a efectos indeseados, como el incremento de peso corporal, la aparición de hipoglucemias o la retención de líquidos, que pueden incrementar el riesgo cardiovascular y limitan su optimización. Entre los agentes terapéuticos más novedosos se encuentran los que consiguen potenciar el efecto de las incretinas, las cuales son hormonas intestinales liberadas al torrente circulatorio en respuesta a la ingestión de nutrientes. Participan en la homeostasia de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa.

Se ha identificado las 2 principales incretinas: GIP (polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido relacionado al glucagón tipo 1); estas hormonas son las que provocan 50% de la secreción de insulina por el páncreas. La GLP-1 produce un mejoramiento en la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, estimula la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, disminuye la glucosa posprandial y, en ayunas, inhibe la secreción de glucagón, salvo en caso de hipoglucemia; disminuye la hemoglobina glucosilada (HbA1c); enlentece el vaciamiento gástrico; inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo al producir sensación de saciedad y reducir la ingesta alimentaria. Además de ello, varios estudios in vitro y en animales han mostrado que la GLP-1, inhibe la apoptosis de las células beta, con el aumento de la proliferación de estas y la inducción de su neogénesis a partir de células precursoras.

La GIP ejerce efectos estimuladores sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa y potencia la proliferación y la supervivencia de células B, pero no influye sobre la secreción de glucagón ni en el vaciado gástrico. (29) Estudios han demostrado que las incretinas juegan un papel en la progresión de la DM2. La significativa reducción en el efecto incretina se observa en pacientes con DM2, los cuales han sido atribuidos a varios factores, incluyendo alteración en la secreción de GLP-1, metabolismo acelerado de GLP-1 y GIP y respuesta defectuosa a ambas hormonas. Muchos pacientes con DM2 también han acelerado el vaciado gástrico lo cual puede contribuir al deterioro de su control glucémico. Si bien la concentración GIP es normal o

modestamente mayor en los pacientes con DM2, sus acciones están significativamente disminuidas. (30).

Se ha realizado varios estudios en donde se comprueba la eficacia del tratamiento en pacientes con DM2 a los cuales se les administra una incretina en este caso vildagliptina, aunada a otro tipo de hipoglucemiantes como metformina, observándose mejoría del control glucémico, de la resistencia a la insulina, además de la función de la célula Beta, que cuando sólo se administra metformina, como se observa en el estudio de Derosa et al (31) en donde se observó que después de 12 meses de tratamiento con vildagliptina con metformina se obtuvo además de mejoría del control glucémico, disminución ponderal, y disminución de la resistencia a la insulina. Además de su asociación con metformina, vildagliptina ha demostrado eficacia en adición a insulina como lo observado en el estudio de Fonseca (27), en donde se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la vildagliptina añadida a la terapia con insulina en pacientes con diabetes tipo 2, estudio que se realizó en pacientes descontrolados con HbA1c de 7.5 a 11% tratados con insulina, recibiendo vildagliptina (50 mg dos veces al día) o placebo, continuando con terapia de insulina, observándose disminución de HbA1c de $-0.5\pm 0.1\%$.

Otros aspectos que muchas veces se consideran para valorar la eficacia de algún tratamiento hipoglucemiante sobre todo en este tipo de enfermedad, en donde muchas veces el tiempo de evolución de la DM es muy prolongado o el índice de masa corporal se encuentra muy incrementado, así como el tiempo de uso de otro tipo de hipoglucemiante como lo es el metformina, hace que se dude si el uso de otro tipo de hipoglucemiante pueda tener algún beneficio, ya que como se ha dicho anteriormente a mayor progresión de la enfermedad, mayor de Derosa G (31) se observó que a pesar de la larga evolución de la Diabetes Mellitus, al administrar Vildagliptina al tratamiento se observó disminución de la hemoglobina glucosilada.

Así en base a los resultados obtenidos en los diferentes estudios en relación a la eficacia del tratamiento de vildagliptina asociado ya sea a un hipoglucemiante oral (metformina) o insulina se han obtenido resultados favorables en la reducción de los niveles de HbA1c, resultado que también se observó en nuestro estudio, en donde el tratamiento no se limitó a dual, sino que fue una triple terapia, por las características que estos pacientes presentaron como lo fue: la larga evolución de su enfermedad (extremos de 4-17 años), con una media de 11.21 años, con dosis elevadas de hipoglucemiantes orales en la mayoría de ellos, además del uso de varios tipos de insulina como lo fue LISPRO-PROTAMINA, NPH, GLARGINA, NPH Con RAPIDA, cambiándose a una sola dosis de insulina basal y realizándose ajustes en forma mensual, lográndose observar al final del estudio un decremento de HbA1c del 2.88% en el grupo 2, a diferencia del 1.25% del grupo 2, que como mencionamos anteriormente la significancia estadística no es significativa, lo anterior podemos justificarlo con el hecho de que el estudio se realizó con una muestra baja de pacientes, por un lado, por otra parte creemos que el tiempo durante el cual se llevo a cabo el estudio no fue suficiente. Sin embargo este descenso de hemoglobina glucosilada (HbA1c) si tiene un impacto en cuanto a la disminución de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (eventos isquémicos), las cuales son las principales causas de

morbilidad y deterioro en la calidad de vida del paciente, además de ser las que ocasionan los mayores incrementos en los gastos por atención médica en los sistemas de salud a nivel mundial. Los estudios de prevalencia de complicaciones en DM2 demuestran que del 15 a 48% de los pacientes desarrollan retinopatía; de 11 a 25%, cardiopatía isquémica; de 20-40%, eventos cerebrovasculares; de 25 a 60%, neuropatía; de 40 a 50%, nefropatía con evolución a enfermedad renal terminal, siendo esta última de las complicaciones más tratadas en nuestro sistema de salud y de las más costosas para el paciente.



11.CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

En conclusión los resultados obtenidos en pacientes con DM tipo2 de larga evolución quienes se encontraban en tratamiento con dosis altas de hipoglucemiantes orales y uso de diferentes tipos de insulina, al ser tratados con la combinación insulina basal de liberación prolongada, metformina y vildagliptina, el resultado más significativo fue el descenso de hemoglobina glucosilada (HbA1c), no así en otros parámetros también medidos, por lo que consideramos que dicha combinación es una alternativa en pacientes que presentan estas características.

Trabajar en la mejora de los programas de atención del adulto y adulto mayor redoblando esfuerzos en las enfermedades crónico-degenerativas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes al disminuir la presencia de las complicaciones agudas y crónicas.

A pesar de que en este estudio únicamente se hizo énfasis en el tratamiento farmacológico, no debemos olvidar que se necesita de una valoración multidisciplinaria (nutrición, psicología, odontología, trabajo social, educadores en Diabetes), con la finalidad de lograr en menor tiempo un tratamiento óptimo.

No olvidar que cada paciente es diferente, y que muchas veces en la individualización está el éxito del tratamiento, es por eso que el principal objetivo de nosotros como médicos integristas es ver al paciente como un todo y así ofrecer el tratamiento más efectivo.

12.GLOSARIO

1.- Lipoproteínas.- Son Complejos macromoleculares compuestos por proteínas y lípidos que transportan masivamente las grasas por todo el organismo. Son esféricas, hidrosolubles, por núcleo de lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) cubiertos con una capa externa polar de 2nm formada por apoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre.

2.- Ansiedad Estado (A/E).- Estado o condición emocional transitoria del organismo humano, que se caracteriza por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de tensión y aprensión, así como una hiperactividad del sistema nervioso autonómico. Puede variar con el tiempo y fluctuar en intensidad.

3.-AnsiedadRasgo(A/R).- Señala una relativamente estable propensión ansiosa por la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras y a elevar, consecuentemente la ansiedad.

13.BIBLIOGRAFIA

- 1.-González VC, Stern MP, Arredondo PB. Utilización de servicios hospitalarios por pacientes diabéticos: estudio en población abierta. *Salud Pública Méx* 1994; 36: 415–19.
- 2.-Martinez MA, Krauzov JJ et al. Diabetes mellitus tipo2: ventas de los hipoglucemiantes orales y costos de los tratamientos farmacológicos en México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Volumen 38. Num 1. Enero-Marzo 2007.
- 3.- 1.-Epidemiología y diabetes. Laura Moreno Altamirano. Depto. de Salud pública, Facultad Medicina, UNAM.
Rev Fac Med UNAM Vol.44 No.1 Enero-Febrero, 2001
- 4.- Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries. The Mexican case. Armando Arredondo, MD,PHD, Alexis Zuñiga, MD.
DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 1, JANUARY 2004.
- 5.- Artículo de Revisión. Hipoglucemia por fármacos antidiabéticos. Salvador Escorcía. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 17, No. 3. julio-septiembre 2009 pp 120-128
- 6.- Árcega DA, Lara mc et al. Factores relacionados con la percepción subjetiva de la calidad de vida de pacientes con diabetes. *Rev. Invest. Clín.* V.57 n.5 México sep./oct.2005.
- 7.- Masharani U, Karam J.H. 2005. Diabetes mellitus e hipoglucemia. In: Tierney L.M., McPhee S.J. y Papadakis M.A. (EDS.), *Current Medical Diagnosis & Treatment*.44 ed.Mc Graw-Hill Lange Medical Book; pp. 1157-1201.
- 8.- Davis S.N.,Granner D.K. 2001. Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine. En: Hardman J.G., Limbird L.E, Molinoff P.B., Ruddon R.W. (eds.), *Goodman &Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10a. edition. McGraw-Hill Interamericana. New York, pp.1679-1714
- 9.- .- Objetivo Glucémico en Diabetes Tipo 2: (Hba1c, Glucemia Plasmática en Ayunas, Glucemia Posprandial, Excursión Glucémica).
Guillermo Alzueta, Gullermo Dieuzeide, Mabel Graffigna, Jorge Waitman. RAEM.2009.
Vol 46. No. 4

10. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. Diabetes Care, volume 35, Supplement 1, January 2012.

11. F. Gómez Peralta, C. Abreu Padín. Glucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos para conseguir el control glucémico óptimo en los pacientes con diabetes tipo 2. Av Diabetol 2009;25:419-21

12.- Incretinas, Incretinomiméticos, Inhibidores de DPPIV. 1er parte. Incretins, Incretinmimetics, Inhibitors. Bayon Claudia, Barriaga AM et al. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2010 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Vol 47. No. 1

13. Eduardo Esteve y Wifredo Ricart. Morbimortalidad por cardiopatía isquémica en el paciente diabético. Endocrinol Nutr.2006;53(6):405-17.

14. F Contreras, B Romero et al. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. AVFT v.21 n.2 Caracas jul.2002.

15. Dr. Dorantes ALM, MedinaPB. Ernest Starling y el nacimiento de la Endocrinología. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. V.62 n.5 México sep./oct.2005.

16. Bayon C. Barriaga MA et al. Incretinas, Incretinomiméticos, Inhibidores de DPP IV-1er parte. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Vol.47. No.1.2010.

17. Gong Su, Shuhua Mi, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology 2011, 10:19.

18.- Eberhard Standl, Oliver S. et al Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability. Should we care?. Diabetes Care, Volume 34, Supplement 2, May 2011.

19.-Eduardo Esteve Y Wifredo Ricart. Morbimortalidad por cardiopatía isquémica en el paciente diabético. Endocrinol Nutr.2006;53(6):405-17.

20.- Helena W. Rodbard, Paul S. Jellinger. AACE/ACE GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM CONSENSUS PANEL. Glycemic Control Algorithm, Endocr Pract.2009;15(No.6).

21.- Bosi E, Camissasca EP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucosa control over 24 weeks in pacientes with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30(4): 890-5.

22.- 13. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007;50:1148-1155.

23.Skyler JS. Insulin Treatment. In therapy for Diabetes Mellitus and Related disorders. Fourth edition Harold E. Lebovitz. American Diabetes Association, 2004, pp 207-223.

24. Palafox Castelan G, Sosa C.A. Detemir en diabetes mellitus tipo2. ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 7, No.2,abril-junio 2009.

25. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.

26. Allan Vaag and Sorens Lund. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. European Journal of Endocrinology (2012) 166 159-170.

27.- V. Fonseca. A. Schweizer. D et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetología (2007) 50:1148-1155.

28.Francesca P. Lucidi P. et al. Differential Effects of Adiposity on Pharmacodynamics of Basal Insulins NPH, Glargine, and Detemir in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 34, December 2011.

29.-Lazo R. Yaily, et al. Las incretinas: nueva alternative terapéutica para el control glucometabólico de la Diabetes Mellitus tipo 2. Medisan 2012; 16(3):445.

30.- Jeffrey S. Freeman, Do. Role of incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Cleveland clinic journal of Medicine. Volume 76. Supplement 5 December 2009.

31. Derosa G, Ragonesi PD et al. Vildagliptina adde to metformina on B-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. Diabetes Technol Ther. 2012 Jun; 14(6): 475-84.



14. ANEXOS

ANEXO A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD		MES							
		Junio	Julio	Ago.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Enero
Presentación de proyecto de investigación.	p	x	X						
	R	x	x						
Captura de Pacientes.	P			x					
	R								
Monitorización de pacientes.	P				x	x	x		
	R								
Vaciamiento de datos	P						x	x	
	R								
Análisis Estadístico	P							x	
	R								
Reporte de resultados	P							x	
	R								
Presentación de Tesis.	p								x
	R								

ANEXO B.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE CONOCIMIENTOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. DE LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL TURNO VESPERTINO DEL HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO

NOMBRE:		F:	M:		
EDAD:		OCUPACION:	ESCOLARIDAD:		
INSTRUCCIONES: A continuación se le presentan preguntas acerca de la alimentación del paciente diabético tipo 2. Lea cuidadosamente y marque la respuesta que considere correcta.					
No.	PREGUNTAS	SI	NO	NO SE	
1	¿En el paciente diabético además de los alimentos dulces (galletas, pasteles, mermelada etc.) existen otros alimentos que aumentan la glucosa en sangre?				
2	¿El diabético debe comer alimentos fritos o capeados?				
3	¿Al paciente diabético se le limita el consumo de grasa de origen animal como chorizo, manteca, crema, mantequilla, etc?				
4	¿Es conveniente desgrasar los caldos y consomés antes de comerlos?				
5	¿El aumentar el consumo de fibra en la alimentación puede ayudar a controlar los niveles de glucosa en sangre?				
6	¿Las frutas y verduras le aportan fibra?]				
7	¿El paciente diabético puede comer con moderación: tortilla, pan blanco o integral, bolillo, cereal de caja, sopa de pasta o arroz?				
8	¿El paciente diabético puede consumir diariamente leguminosas como lenteja frijol, garbanzos o habas?				
9	¿Para el paciente diabético es recomendable no pasar ayunos prolongados (más de 5 hrs sin probar alimento)?				
10	¿El paciente diabético debe establecer horarios fijos para tomar sus alimentos?				

ANEXO C. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA.

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuantos realizó actividades físicas **intensas** tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física intensa



Vaya a la pregunta 3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada → **Vaya a la pregunta 5**

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **camino** por lo menos **10 minutos** seguidos?

_____ **días por semana**

Ninguna caminata



Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

ANEXO D. CUESTIONARIO DEPRESION (HAMILTON)

TEST DE HAMILTON – ESCALA 1 -

Continuación se expresan varias respuestas posibles a cada uno de los 21 apartados. Detrás de cada e marque con una cruz la casilla que mejor refleje su situación.

N= Nunca
A= Algunas veces
B= Bastantes veces
C= Casi siempre
S= Siempre

TEST DE HAMILTON – ESCALA 1	N	A	B	C	S
1. Me siento triste, desamparado, inútil. Me encuentro pesimista. Lloro con facilidad					
2. Me siento culpable. Creo haber decepcionado a los demás. Pienso que mi enfermedad es un castigo					
3. Me parece que no vale la pena vivir. Desearía estar muerto. Pienso en quitarme la vida.					
4. Me siento incapaz de realizar mi trabajo. Hago mi trabajo peor que antes. Me siento cansado, débil. No tengo interés por nada.					
5. Me encuentro lento, parado. Me cuesta concentrarme en algo y expresar mis ideas.					
6. Me encuentro tenso, irritable. Todo me preocupa y me produce temor. Presiento que algo malo puede ocurrirme.					
7. Me siento preocupado por notar palpitaciones, dolores de cabeza. Me encuentro molesto por mi mal funcionamiento intestinal. Necesito suspirar. Sudo copiosamente. Necesito orinar con frecuencia.					
8. Me siento preocupado por el funcionamiento de mi cuerpo y por el estado de mi salud. Creo que necesito ayuda médica.					
9. A veces me siento como si no fuera yo, o lo que me rodea no fuera normal.					
10. Recelo de los demás, no me fío de nadie. A veces me creo que alguien me vigila y me persigue donde quiera que vaya.					
11. Tengo dificultad para conciliar el sueño. Tardo mucho en dormirme.					
12. Tengo un sueño inquieto, me despierto fácilmente y tardo en volver a dormirme.					
13. Me despierto muy temprano y ya no puedo volver a dormirme.					
14. Me siento intranquilo e inquieto, no puedo estar quieto. Me retuerzo las manos, me tiro de los pelos, me muerdo las uñas, los labios.					
15. Tengo poco apetito, sensación de pesadez en el abdomen. Necesito alguna cosa para el estreñimiento.					
16. Me siento cansado y fatigado. Siento dolores, pesadez en todo mi cuerpo. Parece como si no pudiera conmigo.					
17. No tengo ninguna apetencia por las cuestiones sexuales. Tengo desarreglos menstruales.					
18. Peso menos que antes. Estoy perdiendo peso.					
19. No se lo que pasa, me siento confundido.					
20. Por las mañanas(o por las tardes me siento peor)					
21. Se me meten en la cabeza ideas, me dan constantes vueltas y no puedo librarme de ellas.					

ANEXO E. CUESTIONARIO ANSIEDAD ESTADO.

**Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo
(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)**

ANSIEDAD-ESTADO

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted ahora mismo, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	<u>Nada</u>	<u>Algo</u>	<u>Bastante</u>	<u>Mucho</u>
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro	0	1	2	3
3. Estoy tenso	0	1	2	3
4. Estoy contrariado	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	2	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento confortable	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3
13. Estoy desasosegado	0	1	2	3
14. Me siento muy «atado» (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

ANEXO F. CUESTIONARIO ANSIEDAD-RASGO

ANSIEDAD-RASGO

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted en general, en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa cómo se siente usted generalmente.

	<u>Casi nunca</u>	<u>A veces</u>	<u>A menudo</u>	<u>Casi siempre</u>
21. Me siento bien	0	1	2	3
22. Me canso rápidamente	0	1	2	3
23. Siento ganas de llorar	0	1	2	3
24. Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
26. Me siento descansado	0	1	2	3
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0	1	2	3
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
30. Soy feliz	0	1	2	3
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
32. Me falta confianza en mí mismo	0	1	2	3
33. Me siento seguro	0	1	2	3
34. No suelo afrontar las crisis o dificultades	0	1	2	3
35. Me siento triste (melancólico)	0	1	2	3
36. Estoy satisfecho	0	1	2	3
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
38. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
39. Soy una persona estable	0	1	2	3
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado	0	1	2	3

ANEXO G. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN PROTOCOLO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

LUGAR _____ FECHA _____

Por medio de la presente acepto participar (o acepto que participe mi familiar) en el Protocolo de Investigación titulado:

“ Eficacia clínica del tratamiento con insulina basal, glibenclamida y metformina vs insulina basal con metformina y vildagliptina, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, del Hospital General Tercer Milenio SSA”

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: _____

El objetivo del estudio es

Comparar la eficacia clínica en pacientes con DM2 de la consulta externa de medicina interna del HGTM tratados con insulina de acción prolongada (detemir) más metformina y glibenclamida vs insulina de acción prolongada (detemir) más metformina y una incretina (vildagliptina).

<p>Se me ha explicado que mi participación(o la participaciónDe mi familiar consiste en) consistirá en:</p>	<p>Los participantes serán divididos en dos grupos a los cuales se les iniciara un tipo de tratamiento a cada uno de ellos durante 3 meses, posteriormente se realizara el cruce de los tratamientos.</p>
---	---

Grupo I. Fármacos.

Glargina (unidades)con metformina y glibenclamida.

Grupo II. Fármacos.

Glargina (unidades)con metforminay vildagliptina.

DÍA MES AÑO

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: sabor metálico, anorexia, náusea, dolor abdominal, diarrea, hipoglucemia, temblor, astenia, cefalea, hiperhidrosis.

El investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo

Adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

El investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las prestaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

_____ Nombre y firma del paciente o familiar a cargo	_____ Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable
Números telefónicos a los cuales puede comunicarse En caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas Con el estudio:	Teléfono:
Testigos: _____ Testigo 1	_____ Testigo 2