



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

---

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

**“COMPARACIÓN DEL EFECTO GLIBENCLAMIDA VS REPAGLINIDA EN INDICE TOBILLO-BRAZO  
COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. NALLELY H. FLORES LEAL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

DR. MIGUEL MÁRQUEZ SAUCEDO

2011

2



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COMPARACIÓN DEL EFECTO GLIBENCLAMIDA VS REPAGLINIDA EN INDICE TOBILLO-  
BRAZO COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Dra. Nallely Haydee Flores Leal

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

---

Titular del Curso de Especialización  
en Medicina Interna.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

---

Director de Educación e Investigación.

**COMPARACIÓN DEL EFECTO GLIBENCLAMIDA VS REPAGLINIDA EN INDICE TOBILLO-  
BRAZO COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Dra. Nallely Haydee Flores Leal

Vo. Bo.

Dr Alberto Francisco Rubio Guerra

---

Director de Tesis

Vo. Bo.

Dr Miguel Márquez Saucedo

---

Director de Tesis

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a todos los compañeros que contribuyeron en la realización de este estudio, profesores, médicos residentes, amigos y familiares que con su apoyo fue posible concluir gratamente este trabajo.

A todos los pacientes incluidos agradezco su apoyo, colaboración, disponibilidad y paciencia durante el tiempo de seguimiento del estudio.

Al Dr Lozano por estimularnos y enseñarnos con disciplina desde el primer año de residencia que a base de constancia, repetición y práctica podemos alcanzar nuestras metas profesionales.

A mi abuelita que siempre ha sido un ejemplo e inspiración.

Agradezco y dedico especialmente este trabajo a mi padre y hermano, quienes me han apoyado, corregido, educado y estimulado continuamente para alcanzar todo lo posiblemente soñado.

A los que me han enseñado que un "fracaso" o un "no", es un estímulo que te impulsa a seguir intentando y que cada intento fallido será una nueva oportunidad.....

**Nallely H Flores Leal**

## INDICE

PORTADA .....	2
HOJAS DE VISTO BUENO .....	3-4
DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS .....	5
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....	7
SUMMARY AND KEYWORDS .....	8
INTRODUCCIÓN.....	9-20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21-25
CRITERIOS	
INCLUSIÓN.....	22
EXCLUSIÓN.....	22
ELIMINACIÓN .....	22
CÁLCULO DE LA MUESTRA .....	23
DETERMINACION DE VARIABLES Y DEFINICIÓN OPERACIONAL.....	23-24
ANALISIS ESTADISTICO.....	25
CRONOGRAMA.....	25
RESULTADOS.....	25-30
CONCLUSIONES .....	31
COMENTARIO.....	31-32
DISCUSIÓN.....	31-32
REFERENCIAS.....	32
ANEXOS	
HOJA RECOLECTORA DE DATOS .....	33
CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	34

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

### Antecedentes

El índice tobillo/brazo (ITB) es un marcador de enfermedad vascular periférica asociándose a riesgo cardiovascular. Actualmente no es evaluado el riesgo-beneficio cardiovascular de los medicamentos hipoglucemiantes orales.

### Métodos

Es un ensayo clínico donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de DM2 en la SSDF, cumpliendo criterios de inclusión, se inició tratamiento aleatorio con glibenclamida o repaglinida, asociado a metformina. Se comparó el cambio del ITB al inicio y 3 meses, se midió HbA1c, glucosa en ayuno y perfil de lípidos durante el seguimiento.

### Resultados

Total 68 pacientes, 43% mujeres y 57% hombres, media de edad 52.66 años, 36 pacientes con glibenclamida y 32 repaglinida. El ITB de cada grupo al inicio y término glibenclamida (1.17 a 1.19)  $p=0.4764$  y repaglinida (1.16 a 1.21)  $p=0.1338$ , en la comparación de ambos grupos en distinto tiempo, glibenclamida vs repaglinida inicio (1.17vs1.16, $p=0.1802$ ) y al final (1.19vs1.21, $p=0.1077$ ). En HbA1c se encontró disminución: glibenclamida de 9.19% a 8.29%,  $p=0.0733$  y repaglinida de 10.71% a 7.74%,  $p=0.00001$ . En un análisis multivariado la HbA1c estuvo influenciada por el tiempo de diagnóstico ( $p=0.022$ ), dieta ( $p=0.024$ ) y glucosa en ayuno ( $p<0.0001$ ), no así por edad y género. En una correlación simple HbA1c-ITB se encontró una correlación inversa. Al comparar la diferencia en ITB y HbA1c, 0 y 3 meses de cada grupo, se corroboró la significancia de la HbA1c  $p=0.0026$  no así con ITB  $p=0.0786$ .

### Conclusiones

En este estudio encontramos que repaglinida logró un mejor control de la HbA1c que glibenclamida, y que ambos fármacos mejoraron el ITB, si bien esta mejoría mostró una tendencia a un mayor incremento con repaglinida, ello no alcanzó significancia estadística.

**Palabras clave:** *gluburida, glibenclamida, glinidas, repaglinida, índice tobillo-brazo, riesgo cardiovascular, HbA1c*

## SUMMARY AND KEYWORDS

### Background

The ankle/brachial index (ABI) is a marker of peripheral vascular disease associated with cardiovascular risk. Currently there is not an evaluation of the cardiovascular risk or benefit from hypoglycemic oral drugs.

### Methods

It is a clinical trial that included patients with type 2 diabetes mellitus, found in Mexico City general hospitals, fulfilling the inclusion criteria, treatment was initiated with glibenclamide or repaglinide random, associated with metformin. We compared the change in ABI at baseline and 3 months. We measured HbA1c, fasting glucose and lipid profile during follow-up.

### Results

Total 68 patients, 43% women and 57% male, mean age 52.66 years, 36 patients with glyburide and 32 with repaglinide. The ABI for each group at the beginning and end of the study was in glibenclamide group (1.17 to 1.19)  $p = 0.4764$  and repaglinide (1.16 to 1.21)  $p = 0.1338$ , when comparing both groups at different times, glibenclamide vs repaglinide at baseline (1.17vs1.16,  $p = 0.1802$ ) and end (1.19vs1.21,  $p = 0.1077$ ). Decrease in HbA1c was found: glibenclamide 9.19% to 8.29%,  $p = 0.0733$  and repaglinide of 10.71% to 7.74%,  $p = 0.00001$ . In a multivariate analysis, HbA1c was influenced by the time of diagnosis ( $p = 0.022$ ), diet ( $p = 0.024$ ) and fasting glucose ( $p < 0.0001$ ), but not by age and gender. In a simple correlation ITB-HbA1c found an inverse correlation. When compared the difference between ABI and HbA1c, 0 and 3 months of each group, we corroborate the significance of HbA1c  $p = 0.0026$  but not in ABI,  $p = 0.0786$ .

### Conclusions

In this study we found that repaglinide achieved better control of HbA1c than glibenclamide, and that both drugs improved the ITB, although this improvement showed a trend to a further increase with repaglinide, it does not reach statistical significance.

**Keywords:** glyburide, glibenclamide, repaglinide, glinides, ankle/brachial index, cardiovascular risk, HbA1c



## **INTRODUCCIÓN:**

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que requiere atención médica continua y educación al paciente para un adecuado control y para prevenir o en su caso reducir el riesgo de las posibles complicaciones que se pueden presentar a largo plazo acompañando esta enfermedad, se conocen bien sus efectos y daños tanto microangiopáticos como incluyen la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía diabética, así mismo las complicaciones macroangiopáticas incluyendo cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica.

Es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, dada su elevada prevalencia, sus complicaciones crónicas y la alta morbilidad y mortalidad que conlleva. Pacientes con DM2 tienen un incremento de 3-4 veces en la morbimortalidad cardiovascular constituyendo la principal causa de muerte. El tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus se contempla como parte de un abordaje integral de un conjunto de factores de riesgo que presenta en éstos pacientes, así mismo deben tratarse de manera integral otras patologías existentes o que acompañan la enfermedad, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, etc.

La actual clasificación de la DM2 incluye: Diabetes Mellitus tipo 1, resultado de la destrucción de las células beta del páncreas, usualmente resultando en una deficiencia absoluta de insulina; Diabetes Mellitus Tipo 2, resultado de una deficiencia progresiva de secreción de insulina en el contexto de un paciente con antecedente de resistencia a insulina; Otros tipos específicos de Diabetes secundarios a otras causas, por ejemplo: defectos genéticos en la función de las células Beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino tales como fibrosis quística e inducido por medicamentos o químicos tales como en el tratamiento del SIDA o posterior a un trasplante de órganos; Diabetes Gestacional, diagnosticada durante un embarazo.

La diferenciación entre un paciente con diabetes tipo 1 y tipo 2 en ocasiones es difícil, ya que la presentación clínica de la enfermedad y la progresión de la misma puede variar considerablemente en ambos tipos, ocasionalmente algunos pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar inicialmente con una descompensación de la misma con cuadro de cetoacidosis lo cual no es esperable; así mismo un paciente con diabetes tipo 1 puede retrasar su presentación por la progresión de la misma secundario a una origen autoinmune. El diagnóstico puede ser un poco más evidente con el paso del tiempo.

Los criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes mellitus en adultos sin relación al embarazo son los siguientes: una glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl. Definiendo ayuno como la no ingesta de calorías por un tiempo de 8 hrs; ó síntomas de hiperglucemia o una glucosa plasmática aleatoria/casual mayor de 200 mg/dl. Definiendo como casual/aleatoria como cualquier hora del día sin hacer referencia a la última ingesta de alimentos. Siendo los síntomas clásicos de hiperglucemia poliuria, polidipsia y una pérdida de peso inexplicable; ó una glucosa plasmática mayor de 200 mg/dl a las 2 hrs de una curva de tolerancia a la glucosa, con una carga de glucosa oral equivalente a 75 gr de glucosa anhidrica disuelta en agua.

A pesar de que la curva de tolerancia a la glucosa con 75 gr de glucosa oral es una prueba mucho más sensible y específica para el diagnóstico comparado con la glucosa plasmática en ayuno para el diagnóstico, es poco reproducible y difícil de realizar en la práctica, por su uso fácil y bajo costo así como mejor aceptación por el paciente la glucosa plasmática en ayuno ha sido el método preferido como prueba diagnóstica. A pesar de que la curva de tolerancia a la glucosa no se recomienda de manera rutinaria para el diagnóstico, es útil en casos específicos cuando encontramos glucosas en ayuno normales y se sospecha fuertemente el diagnóstico. El uso de la Hb glicosilada para el diagnóstico ha sido controversial sin embargo en publicaciones recientes de la Asociación Americana de Diabetes se ha recomendado como un método preferido para el diagnóstico de diabetes, aunque el punto de corte aun sigue en discusión.

Con respecto al cuidado y seguimiento que debe llevar en pacientes con diagnóstico de diabetes es necesario una evaluación inicial completa para clasificar el tipo de diabetes y lo más importante detectar las posibles complicaciones relacionadas, una revisión previo al tratamiento y el control de la glucosa en pacientes con diagnóstico de diabetes, para posteriormente elaborar un plan de manejo así como proveer información básica para el cuidado continuo que se debe tener y solicitar los exámenes de laboratorio apropiados para la evaluación de la condición médica del paciente, el manejo de un paciente con diabetes debe realizarse de manera integral incluyendo, médicos, personal de enfermería, asistentes médicos, dietistas, farmacéuticos y profesionales en salud mental con experiencia en diabetes. Todos los planes de tratamiento deben reconocer el manejo de la educación en la diabetes como un manejo integral del cuidado de la salud. Por lo tanto el desarrollo de un plan debe considerar la edad del paciente, la escolaridad, el horario de trabajo y las condiciones de la misma, la actividad física, los patrones de alimentación, la situación social y de personalidad, los factores culturales, la presencia de complicaciones de la diabetes y de otras condiciones médicas.

Para el control de la glucosa se disponen de muchas estrategias; para la evaluación del control de la glucosa se disponen de dos técnicas primarias por profesionales de la salud y los pacientes para la evaluación de la efectividad del plan de manejo en el control de la glucosa: el automonitoreo por el paciente de la glucosa o la medición de la hemoglobina glicosilada.

Las recomendaciones actuales para el automonitoreo incluye pacientes con tratamiento a base de insulina, realizándose 3 o 4 veces al día; para pacientes con uso menos frecuente de insulina o sin uso de insulina o únicamente con tratamiento médico nutricional y con actividad física, el automonitoreo puede ser útil como una guía para un tratamiento exitoso. Para documentar adecuado control de la glucosa postprandial, el monitoreo postprandial puede ser apropiado, éstas dos últimas recomendaciones con un nivel de evidencia E que hace referencia a consenso de expertos y experiencia clínica. Al prescribir un automonitoreo se debe asegurar que los pacientes reciban instrucciones iniciales para su uso, así como una evaluación de seguimiento de rutina del mismo, explicar la técnica y la habilidad para su uso e interpretar los datos para ajustar el tratamiento. El automonitoreo continuo de la glucosa junto con el tratamiento intensivo con insulina puede ser una herramienta útil para disminuir la Hemoglobina glicosilada en pacientes seleccionados

con edad mayor de 25 años, en la diabetes tipo 1. A pesar de la evidencia de que la disminución de la hemoglobina glicosilada es menos marcada en niños, adolescentes y adultos jóvenes, el monitoreo continuo de la glucosa puede ayudar en éstos grupos. El éxito correlaciona con el cumplimiento y la adherencia y el uso del dispositivo. El monitoreo continuo de la glucosa puede ser una herramienta complementaria para el automonitoreo en aquellos con hipoglucemia asintomática y/o episodios frecuentes de hipoglucemia sintomática. Se establece que la frecuencia y el tiempo para el automonitoreo debe dedicarse por las necesidades particulares y las metas en los pacientes, así como que el automonitoreo es especialmente importante para los pacientes tratados con insulina para monitoreo y prevención de las hipoglucemias asintomáticas y la hiperglucemia. Para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes embarazadas con uso de insulina se recomienda el automonitoreo 3 o más veces al día, para esta población, se requieren evaluaciones y pruebas para alcanzar los niveles de Hb glicosilada adecuados evitando hipoglucemias. El tiempo óptimo y la frecuencia como el tiempo para el automonitoreo para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento con insulina aun no está bien establecido. Un metaanálisis del automonitoreo en pacientes sin tratamiento con insulina con diabetes tipo 2 concluyó que algún régimen de automonitoreo estuvo asociado con una reducción de la Hb glicosilada mayor al 0.4%, aunque la mayoría de los estudios en este análisis también incluyó pacientes con educación sobre su enfermedad, con asesoría en dieta y ejercicio y en algunos casos, tratamiento médico, lo que hacía difícil evaluar solo la contribución del automonitoreo para la mejoría en el control de la enfermedad. Muchos ensayos recientes han cuestionado la utilidad clínica y el costo beneficio de un automonitoreo rutinario en pacientes en tratamiento sin uso de insulina.

Existe una fuerte evidencia que el control estricto de la glucosa reduce las complicaciones crónicas de la misma particularmente las complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2.<sup>11</sup>

La disfunción endotelial es universal en la diabetes, estando íntimamente relacionada con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La patogénesis de la disfunción endotelial en la diabetes es compleja, está inicialmente relacionada con los efectos de los ácidos grasos y la resistencia a la insulina en un poco acoplamiento tanto de la actividad de la síntesis de óxido nítrico endotelial y la función mitocondrial. El estrés oxidativo activa la proteína cinasa C (PKC), poliol, hexosamina y la vía del factor nuclear kappa B, y con ello agravando la disfunción endotelial. La mejoría en la función endotelial en la circulación periférica en la diabetes se ha demostrado con monoterapias incluyendo estatinas, fibratos, IECAS, metformin y ácidos grasos de pescado. Estas observaciones están avaladas por ensayos clínicos, otros estudios muestran beneficios con ciertos antioxidantes, L-arginina, folatos, inhibidores de la PKC, receptores activados de proliferación peroxisomal (PPAR)-alfa y gamma agonistas e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5). Los beneficios de éstos agentes aún están por demostrarse en ensayos clínicos. La combinación de medicamentos, por ejemplo, estatinas más IECAS y estatinas más fibratos, también han demostrado tener beneficios aditivos en la función endotelial en la diabetes, pero no hay evidencia de datos clínicos a la fecha.<sup>14</sup> DM2 incrementa marcadamente el riesgo de todas las formas de enfermedad cardiovascular. La disfunción

endotelial o endotelopatía, es un signo temprano de vasculopatía diabética y un predictor independiente de riesgo cardiovascular. Tanto los métodos invasivos como no invasivos para evaluar la función arterial han generado mucho conocimiento referente a la patogenia y la regulación en el tratamiento de la endotelopatía en la DM2. La evaluación de la función endotelial puede medirse indirectamente en la circulación periférica por evaluación de la respuesta vasodilatadora de la conducción y resistencia de las arterias al estímulo que incrementa la liberación de óxido nítrico. Métodos no invasivos como la tomografía por emisión de positrones puede llevarse al cabo para la evaluación de la función endotelial de las arterias coronarias sin embargo esto resulta ser muy costoso. Biomarcadores en la circulación pueden ser medidos como índices indirectos del daño de las células endoteliales, la activación y la inflamación. La movilización dañada o depleción de las células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea están involucradas en la patogénesis de la Disfunción endotelial, y sus niveles circulantes pueden servir como marcadores de disfunción endotelial.

Se ha documentado la disfunción endotelial en la DM2, en vasos de la en la circulación periférica así como en la circulación coronaria. Las moléculas de adhesión E-selectina, molécula de adhesión celular vascular (VCAM)-1 y la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 están elevadas en las personas con DM2. Igualmente, niveles elevados del factor de von Willebrnad (vWF), una medición de las células endoteliales dañadas y activadas, se encuentran en la DM2. Microalbuminuria es un factor predictor independiente de la disfunción endotelial y puede indicar una disfunción vascular generalizada en la diabetes. A grandes rasgos, la disfunción endotelial que acompaña a la DM2 es multifactorial resultando de un imbalance y un estrés oxidativo importante en donde contribuyen un proceso de inflamación, lipotoxicidad y glucotoxicidad incrementados en la DM2 y que contribuyen de manera colectiva a la resistencia a la insulina y al disfunción endotelial, siendo el estrés oxidativo la vía central más importante para el gran espectro de factores de riesgo.

Para el tratamiento de la disfunción endotelial en la DM2 existen diversas estrategias entre ellas: las medidas en cambio en el estilo de vía, los suplementos nutricionales y antioxidantes, Vitamina C, E, la coenzima Q10, Acido alfa lipoico, Polifenoles, L-arginina, Tetrahidrobiopterin, Acido Fólico, los agentes antiglicémicos y los sensibilizadores de insulina, el tratamiento con insulina, las sulfunilureas y los secretagogos de insulina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, incretinas, metformina, tiazolindinedionas, agentes reguladores de lípidos, Derivados de ácido fibrico, ácidos omega-3, Inhibidores del sistema renina-angiotensina, IECAS, ARA, antagonistas de la aldosterona, tratamientos combinados: estatinas y fibratos, estatinas y antioxidantes, fibratos y antioxidantes, estatinas y agentes antihipertensivos.<sup>74</sup>

Existen diversas estrategias para poder alcanzar la meta deseada en el tratamiento para la diabetes, entre ellas están el manejo farmacológico y no farmacológico, que incluye la educación, dieta, actividad física, etc. Dentro del manejo farmacológico no existe una estrategia única ni una guía escalonada para todos los pacientes, esto debe alcanzarse con la combinación de medicamentos lo cual es más eficaz a la fecha y para ello la mejor combinación o el mejor tratamiento para cada paciente será aquel que logre el mejor control con respecto a las metas que se deben alcanzar según las características del paciente.

La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes han publicado un consenso para el abordaje en el manejo de la Hiperglicemia en pacientes con DM2 recientemente actualizado. Los principales puntos mencionados son: la intervención al tiempo del diagnóstico con metformina en combinación con cambios en el estilo de vida que incluyan una buena dieta y actividad física, continuando con la adición de medicamentos, incluyendo el inicio temprano del tratamiento con insulina, con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles recomendados para el control de la glucosa, entre ellos una HbA1c <7% para la mayoría de los pacientes. El objetivo general es documentar y mantener el control de la glucosa y cambiar las intervenciones cuando las metas terapéuticas no han sido alcanzadas. Los medicamentos empleados y sus dosis y secuencia exacta no es tan importante como alcanzar y mantener los niveles adecuados blanco/meta de glucosa que son seguros para evitar complicaciones posteriores. El inicio de manejo con insulina es apropiado inicialmente en pacientes con pérdida de peso o con síntomas severos de Hiperglicemia.<sup>5</sup>

Existen 9 clases de medicamentos antidiabéticos disponibles: sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidinedionas, secretagogos no sulfonilurea (glinidas), péptidos análogos similares al glucagon, análogos de la amilina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, secuestradores del ácido biliar. Tienen diferencias y similitudes en su farmacología y en el papel de la diabetes.

Los medicamentos antidiabéticos orales difieren en sus sitios y mecanismos de acción para disminuir la glucosa plasmática. Los secretagogos sulfonilureas y no sulfonilurea (glinidas) actúan de manera primaria estimulando la liberación pancreática de insulina. Las biguanidas disminuyen la producción de glucosa por el hígado. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa actúan primariamente en el intestino delgado para disminuir la absorción de carbohidratos. Las tiazolidinedionas actúan en tejidos periféricos y actúan como sensibilizadores de insulina.

Los medicamentos antidiabéticos orales también tienen diferentes efectos en el perfil de lípidos. Las sulfonilureas, los secretagogos y los inhibidores de la alfa-glucosidasa no afectan de manera importante el perfil de lípidos, mientras que las Tiazolidinedionas pueden mejorar algunos niveles de lípidos mientras que afectan a otros lípidos. Las sulfonilureas disminuyen ligeramente los triglicéridos; las biguanidas disminuyen LDL y triglicéridos, mientras que aumentan discretamente las HDL; Los inhibidores de las alfa glucosidasas no se documentan efectos en el perfil de lípidos. Las Tiazolidinedionas aumentan las LDL y aumentan las HDL, disminuye los triglicéridos; los secretagogos no sulfonilureas no tienen efectos en las LDL, HDL y disminuyen los discretamente los triglicéridos.<sup>5</sup>

Dentro de los no secretagogos se incluye la repaglinida, miembro de la familia de las meglitinidas, así como la nateglinida, derivado de la fenilalanina. Similar a las sulfonilureas, estos secretagogos disponibles desde 1998, disminuyen la glucosa plasmática incrementando la liberación de insulina desde la célula Beta del páncreas. El mecanismo es exactamente el mismo que las sulfonilureas, excepto que estos secretagogos se unen a diferentes receptores de las células Beta. Diferente a las sulfonilureas, éstos medicamentos tienen una vida media y duración de acción muy corta, por lo que éstos medicamentos

estimulan la secreción de insulina por períodos cortos, por ello se administran con los alimentos y son mejores en disminuir la hiperglucemia postprandial, ya que éstos medicamentos estimulan la liberación de insulina por el páncreas, tienen el riesgo de hipoglucemia, su efecto de acción corta ayuda a disminuir la incidencia de hipoglucemia comparada con sulfonilureas, similar a ellas no tienen gran efecto en el perfil de lípidos. <sup>5</sup>

Las diferentes clases de medicamentos antidiabéticos orales disminuyen la glucosa en ayuno y la HbA1c, pero lo hacen en diferente proporción, en general, las sulfonilureas, biguanidas y los secretagogos no sulfonilureas (glinidas) disminuyen la glucosa en ayuno y la HbA1c en una extensión similar. Las Tiazolidinedionas y los inhibidores de la alfa glucosidasa disminuyen la glucosa en ayuno y la HbA1c en menor extensión que las otras 3 clases de medicamentos. A pesar de que la reducción difiere de un medicamento a otro, estudios clínicos comparativos han mostrado que la mayoría de éstos agentes son igual de eficaces por las diferentes dosis empleadas. Los únicos agentes antidiabéticos orales que han mostrado reducción en las complicaciones cardiovasculares en ensayos clínicos son las sulfonilureas y la metformina. Las Tiazolidinedionas (TZDs) están siendo estudiadas en varios ensayos de diabetes que involucran las implicaciones cardíacas. Las sulfonilureas han mostrado tener efectos similares en la HbA1c con las glinidas. Un estudio por Wolffenbuttel y Landgraf mostró una disminución en la HbA1c en los primeros 6 meses para pacientes tratados tanto con glibenclamida y repaglinida, en los segundos 6 meses, la HbA1c incremento discretamente en ambos grupos. También se ha encontrado tener efectos equivalentes tanto en la HbA1c y la glucosa en ayuno con las TZDs. La metformina ha sido comparada con las glinidas; en un estudio por Moses et al se encontró que las dosis usuales de metformina son igualmente de eficaces en disminuir la HbA1c con las dosis usuales de repaglinida (-0.3% vs -0.4%, respectivamente). En un estudio por Horton et al se halló que metformina 500 mg 3 veces al día ser discretamente más efectivo que la nateglinida 120 mg 3 veces al día en disminuir la HbA1c (-0.8% vs 0.5%, respectivamente). Un estudio por Raskin et al halló la repaglinida 0.5 a 4.0 mg con alimentos ser más efectiva que la troglitazona 200 mg a 600 mg oral diarios en reducir la HbA1c (-0.8 vs -0.4, respectivamente). La repaglinida ha mostrado en ensayos placebo controlados reducir la glucosa plasmática en ayuno en un 60 a 70 mg/dL y la HbA1c 1.5 a 2%. Nateglinida puede tener una pequeña menor eficacia, como se ha mostrado en la disminución de la HbA1c en un 0.5% a 1%. El efecto más importante de las glinidas es en la disminución de la hiperglucemia postprandial. Al igual que las sulfonilureas, las glinidas pueden causar hipoglucemia, diferente a ellas, éstas no tienen el componente sulfonil por lo que no hay riesgo de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a las sulfas. Repaglinida es metabolizado por el citocromo p450 3A4, y la nateglinida es metabolizada tanto por el citocromo p450 2C9 y 3A4. Los inhibidores de estas enzimas aumentarán su efecto, mientras que quienes las inducen tendrán el efecto contrario. <sup>5</sup>

Las glinidas representan una clase de medicamentos químicamente heterogéneos, secretan insulina caracterizados por un rápido inicio de acción y una corta duración de su acción. Actúan cerrando los canales de potasio ATP dependientes. Repaglinida, tiene un efecto en la disminución de la HbA1c similar a las sulfonilureas convencionales, pero disminuye principalmente los niveles de glucosa postprandial. Varios

estudios indican una disminución en el riesgo de hipoglucemias, particularmente en las presentadas en la noche o en caso de omisión de alguna comida. Este medicamento parece ser particularmente útil en las etapas tempranas de DM2 o en una combinación con metformina. La única interacción significativa es con gemfibrozil. Debido a su metabolismo hepático y su eliminación biliar, repaglinida puede ser usada en pacientes con insuficiencia renal. Nateglinida tiene incluso una duración menor de su acción y casi ningún efecto en los niveles de glucosa en ayuno. Por esta razón este medicamento está indicado únicamente en combinación con metformina en los países donde está autorizado. Varios experimentos sugieren que las glinidas pueden preservar la función de las células Beta con el tiempo, mejor que los hipoglucemiantes sulfonilureas, y que su efecto en la mejoría en los niveles de glucosa postprandial puede tener un efecto protector cardiovascular a largo plazo. Las glinidas representan una familia de secretagogos de insulina, llamados así por su similitud estructural con la meglitinida. Del ácido benzoido derivan la repaglinida y la mitiglinida y de la fenilalanida deriva la nateglinida perteneciendo al mismo grupo por su similitud en farmacodinamia y cinética más que por su similitud estructural química. Como las sulfonilureas, la glinidas estimulan la secreción de insulina por reducción de la conductancia de la membrana de potasio de las células Beta, permitiendo una despolarización de membrana y una apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. Un incremento de la concentración intracelular de este calcio ionizado desencadena la liberación de la insulina. <sup>6</sup>

La meta en el tratamiento de la DM2 abarca, la glucosa en ayuno, la glucosa postprandial y la HbA1c, ya mencionadas, los cuales son esenciales en el manejo de la DM2 para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. El tratamiento temprano con la combinación con agentes orales está incrementando siendo esto importante para alcanzar las metas. La Repaglinida, es un secretagogo de insulina de acción rápida, mejorando la glucosa postprandial y la metformina, un sensibilizador de la insulina, mejora la glucosa en ayuno, por sus mecanismos de acción complementarios estas terapias son frecuentemente dadas en combinación en una tableta única actual, conservando su seguridad y efectividad al igual que si se dieran por tabletas separadas, no hay efecto con los alimentos con la repaglinida dada en combinación, la combinación es efectiva para reducir la HbA1c, la Glucosa en ayuno dada 2 a 3 veces al día, con un perfil de seguridad similar. Repaglinida/metformin dos veces al día es tan efectiva en reducir la HbA1c y la glucosa en ayuno como la rosiglitazona/metformina en dosis única con un perfil de seguridad muy similar, pero a diferencia de la rosiglitazona/metformina en dosis única, la repaglinida/metformina en dosis única mejora el perfil lipídico. Repaglinida/metformina en dosis única representa una nueva opción de tratamiento para alcanzar los niveles deseados de control de glucosa y reducir así el riesgo vascular en la DM2, con la ventaja de mejorar la adherencia al tratamiento. <sup>7</sup>

La DM2 se caracteriza por defectos tanto en la secreción de insulina provenientes de las células Beta del páncreas así como una disminución en la sensibilidad a la insulina, dando lugar a la hiperglicemia y el riesgo incrementado resultante de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Para reducir el riesgo de estas complicaciones el tratamiento intensivo para alcanzar las metas en el tratamiento tanto de

glucosa en ayuno, como glucosa postprandial y hemoglobina Glicosilada son la clave en el manejo de los pacientes con DM2. A pesar de que la HbA1c es aceptada como la medición para el control de la glucosa a largo plazo, algunos investigadores han mostrado que la contribución relativa de la hiperglucemia postprandial al control general de la glucosa varía con los niveles de HbA1c. La hiperglucemia postprandial es el principal contribuyente a la hiperglucemia diaria en general en pacientes con hiperglucemia leve a moderada, mientras que la hiperglucemia en ayuno es el principal contribuyente en pacientes con poco control de su diabetes. El control de la hiperglucemia relacionada con los alimentos es más importante cuando la HbA1c se encuentra por arriba del 8.4%; en cuanto mejora el control de la hiperglucemia con el tratamiento establecido, el papel de la glucosa postprandial es entonces más importante. Por lo anteriormente dicho tanto el control completo de la hiperglucemia es racional e importante en el tratamiento de la DM2. La evidencia de los efectos del tratamiento intensivo a nivel vascular proviene del Estudio Prospectivo de Diabetes en Reino Unido; los resultados iniciales de dicho estudio muestran que el tratamiento intenso resulta en una disminución del riesgo microvascular, pero no en las complicaciones macrovasculares. Aun así, durante los 10 años de seguimiento del estudio hubieron reducciones continuas en el riesgo de los eventos microvasculares en el grupo con tratamiento intenso comparado con el grupo con tratamiento convencional y la reducción en el riesgo de infarto al miocardio (IAM) fue significativamente diferente en los dos grupos. Aun más, el estudio prospectivo observacional mostró que cada reducción de 1% en la HbA1c estuvo asociado con reducción en el riesgo del 21% para cualquier punto relacionado con la diabetes, 21% de muertes relacionadas con diabetes, 14% para IAM y 37% para complicaciones microvasculares. Existen ciertos datos que contradicen estos resultados concluyendo que no existe diferencia entre un tratamiento intenso y uno convencional y además que el tratamiento intenso puede estar aun relacionado con mayor mortalidad como lo demostró el ensayo ACCORD por el cual fue interrumpido.<sup>7</sup>

Existen diversos estudios evaluando las ventajas del uso de la combinación de medicamentos dadas en una sola tableta en comparación de dar los mismos medicamentos en dos tabletas diferentes la principal es la adherencia en el tratamiento y con ello los beneficios en el control a largo plazo y un mayor control metabólico reflejado en la reducción en la HbA1c. El mecanismo de acción ya mencionado es la liberación de insulina por la célula beta por la unión a canales de potasio ATP-dependientes, resultando en el cierre de los canales de potasio, incrementando el flujo del ión calcio y una regulación a la alta de la secreción de la insulina. Mientras que los canales de potasio son también el blanco de las sulfonilureas, la repaglinida estructuralmente distinta de ellas, causa secreción de insulina únicamente cuando la glucosa está presente, lo cual reduce la posibilidad de secreción de insulina cuando la concentración de glucosa es muy baja, traduciéndose en menor riesgo de eventos de hipoglucemia demostrado así mismo en algunos ensayos.<sup>7</sup>

Dentro de las metas para el tratamiento de un paciente con DM2 incluye aliviar los síntomas agudos de hiperglucemia y disminuir las complicaciones relacionadas con la Diabetes. Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la DM2 están indicados para mejorar la glucosa, medido por niveles de marcadores como la HbA1c. Esto disminuye la sintomatología y las complicaciones



microvasculares a largo plazo. Aún así a pesar de que el incremento en la glucosa está asociado a mayor riesgo cardiovascular, la principal causa de enfermedad y muerte en pacientes con diabetes, ha sido difícil probar que la reducción en la glucosa por cualquier medicamento o estrategia de tratamiento tenga un beneficio cardiovascular, más aún no es evaluado el riesgo-beneficio cardiovascular de un medicamento antidiabético. La DM2 es una enfermedad crónica y progresiva de importancia mundial, por lo que el desarrollo constante de medicamentos es considerado de importancia clínica. La aprobación de nuevos tratamientos basados en la reducción de la HbA1c ha permitido la disponibilidad de muchas clases de agentes, la aprobación de nuevos medicamentos está basado en su efectividad para la reducción de la HbA1c reflejando el control metabólico en la glucosa y esto ha generado muchos nuevos agentes. A pesar de que el control metabólico ha mejorado en una gran proporción de pacientes disminuyendo sus complicaciones, los riesgos cardiovasculares entre otros factores de riesgo a largo plazo han sido pobremente investigados, haciendo difícil la elección informada de un tratamiento. Últimamente, ha surgido duda con respecto a que ciertos medicamentos antidiabéticos pueden causar mayor riesgo cardiovascular de lo que anteriormente se había apreciado. Un meta-análisis reciente de rosiglitazona y tiazolidinediona, apuntan a un incremento en el riesgo de eventos isquémicos miocárdicos (OR 1.43), lo cual llevo al debate de que ensayos a largo plazo sobre complicaciones cardiovasculares deben ser parte del proceso de aprobación para medicamentos para diabetes. Algunos incluso han cuestionado la seguridad de medicamentos viejos, particularmente las sulfonilureas, las cuales han mostrado estar relacionadas con un incremento en el riesgo cardiovascular en dos ensayos recientes. El estudio ACCORD halló que una estrategia en el tratamiento diseñado para disminuir la glucosa sanguínea a niveles cercanos a los normales estuvo asociado con un incremento en la mortalidad, es de notar que no se halló efecto adverso aparente con la rosiglitazona. En contraste con el estudio ADVANCE que no demostró cambios en las tasas de mortalidad o eventos cardiovasculares relacionados, por lo que tanto los efectos macrovasculares de los agentes antidiabéticos y las cifras óptimas de glucosa, así como otros aspectos del tratamiento combinado, aun continúan siendo poco entendidas. A la fecha no se requieren ensayos sobre los efectos cardiovasculares para la aprobación de un medicamento antidiabético, ya que dichos ensayos son económicamente costosos y pueden durar varios años, lo que retrasaría la disponibilidad de nuevos agentes desarrollados. Aun más la poca información al respecto puede poner a pacientes en riesgo, y los médicos y pacientes deben elegir medicamentos sin el conocimiento del verdadero riesgo-beneficio. Actualmente es suficiente para un medicamento antidiabético mejorar las cifras de glucosa para que sea considerado tener un mérito clínico, éstos ensayos clínicos podrían ser diseñados para eliminar la posibilidad de un incremento en el riesgo cardiovascular en lugar de diseñarse para demostrar un beneficio cardiovascular. Un paciente con diabetes y enfermedad cardiovascular, su etiología es multifactorial incluyendo: peso, perfil lipídico, presión sanguínea, el grosor de la intima-media de la arteria carótida, la función endotelial y los marcadores circulantes de estrés oxidativo, entre otros.<sup>8</sup>

La mayoría de los medicamentos empleados actualmente para el tratamiento de la DM2, emplean como blanco el receptor de la sulfonilurea estimulador de la liberación de insulina (sulfonilureas, glinidas), o la

activación de los receptores proliferador activados (PPAR $\gamma$ ) mejorando la resistencia a la insulina (tiazolidinedionas). Se ha investigado que las sulfonilureas y las glinidas adicionalmente se unen a los PPAR $\gamma$  y muestran actividad agonista. Esta actividad se mostro por una revisión virtual y confirmó in vitro en un ensayo de unión, un ensayo de trasactivación y por la medición de la expresión de los genes blanco PPAR $\gamma$ . Por las mediciones de los componentes, gliquidone y glipizide así como nateglinida, mostraron actividad PPAR $\gamma$  agonista en contracciones comparables con aquellas alcanzadas con el tratamiento farmacológico. Los componentes más activos, gliquidone, mostró ser tan potente como la pioglitazona al inducir expresión genética del receptor blanco PPAR $\gamma$ . Este modo doble de acción de las sulfonilureas y las glinidas puede abrir nuevas perspectivas para la farmacología molecular de los medicamentos antidiabéticos, porque este provee evidencia que los medicamentos pueden ser diseñados para ambos blancos de tratamiento tanto receptores sulfonilurea y receptores PPAR $\gamma$ . Empleando como blanco ambos receptores podrían incrementar la secreción de la insulina y mejorar la resistencia a la insulina. Las glinidas, sulfonilureas y otras sulfonamidas ácidas pueden ser prometedoras permitiendo el desarrollo de nuevos agonistas PPAR $\gamma$ .<sup>9</sup>

La enfermedad arterial periférica (EAP) afecta cerca de 8 millones de personas en los EU y la incidencia se espera se incrementa debido a la edad de la población; se ha hallado asociación con un incremento en la incidencia de enfermedad coronaria y carotídea. Los efectos de la EAP pueden ser desde dificultad en la realización de las actividades diarias o bien hasta la amputación de la extremidad. La información actual también indica que la EAP es consistente y predictor significativo de la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad arterial carotídea, llevando a pacientes con EAP a un incremento de 6-7 veces el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. El Índice brazo tobillo es una medición altamente específica de selección no invasiva y prueba diagnóstica para EAP, pero raramente se realiza en centros de cuidado primario.<sup>10</sup> El tiempo en completar el examen requirió 5 minutos, con un rango de 3 a 11 minutos. En 83% de los pacientes involucrados, la prueba tomo menos de 6 minutos para completarse. Los obstáculos para la realización de la misma se identificaron por el realizador de la prueba incluyendo el tiempo necesario adicional para explicar la prueba y la asistencia de los pacientes para la colocación en la posición adecuada para realizar la prueba.

El tiempo actual para la realización de la prueba de índice brazo-tobillo en una unidad de atención primaria toma cerca de 5 minutos, pero puede llevar tiempo adicional para la educación y la preparación del paciente. Con horarios adecuados y entrenamiento, el índice brazo-tobillo puede completarse de una manera adecuada. El índice brazo tobillo es una prueba de escrutinio/diagnóstica que puede realizarse en un centro de atención primaria y puede impactar positivamente en el tratamiento a largo plazo de un paciente.<sup>10</sup>

La enfermedad arterial periférica (EAP) es la manifestación de aterosclerosis por debajo de la bifurcación de la aorta abdominal. Importantemente, la EAP raramente una enfermedad aislada de las arterias de las extremidades inferiores; los pacientes con EAP frecuentemente también tienen enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. En contraste con otras enfermedades cardiovasculares, la EAP es fácilmente detectable con determinación de un índice brazo-tobillo. Un índice brazo-tobillo normal se

considera cuando es mayor de 1.0. Por ejemplo, el nivel del índice de 0.90 o menor es 95% sensible y cerca del 100% específico en detectar un angiograma positivo para Enfermedad arterial periférica. Además, hay una relación lineal inversa entre el índice brazo tobillo y las manifestaciones cardiovasculares, el cual también incluye un índice brazo tobillo entre 0.9 y 1.1. En el 2007, el consenso inter-sociedad para el manejo de la enfermedad arterial periférica define como punto de corte un índice brazo tobillo de 0.90 o menor para el diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica utilizando el valor más alto de las dos presiones del tobillo para calcular el índice brazo-tobillo. Estudios longitudinales de seguimiento han demostrado que la hipertensión es el factor de riesgo más importante para la Enfermedad arterial periférica con respecto a la edad, el fumar, diabetes y dislipidemia.<sup>\*11</sup>

La presión arterial sistólica y la presión de pulso incrementan linealmente en subgrupos de índice brazo-tobillo (normal 0.91-1.00 y menor de 0.90) en pacientes con hipertensión, por lo que la Enfermedad Arterial Periférica subclínica es común en pacientes hipertensos incluso sin comorbilidades. La medición del índice brazo tobillo es un método eficiente para identificar a pacientes con riesgo cardiovascular incrementado y vale la pena realizarlo en pacientes hipertensos, particularmente aquellos con presión de pulso por arriba de los 65 mmHg. La uniformidad de criterios para definir la Enfermedad Arterial Periférica y la EAP limítrofe ayuda a los médicos a tomar decisiones clínicas importantes. <sup>\*11</sup>

Las sulfonilureas de acción prolongada han sido reemplazadas por las de acción corta ya que el riesgo y la severidad de las hipoglicemias es menor incluso si la adherencia al tratamiento disminuye por la ingesta diaria de múltiples medicamentos. Las sulfonilureas de acción corta son gliclazida, la cual ha reportado disminuir aún más las cifras de HbA1c reduciendo tanto la glucosa en ayuno y los niveles de glucosa en sangre postprandial. Este medicamento posee propiedades antioxidantes y de barrido de radicales libres y tiene efectos beneficios en algunas anomalías vistas en la enfermedad vascular. Nateglinida es un agente antidiabético oral derivado de la D-fenilalanina, que no contiene la mitad de la sulfonilurea, que rápidamente estimula la secreción de insulina por unión a los canales de K sensibles a ATP en células Beta del páncreas, por eso reemplazan la fase temprana de la secreción de insulina. Comparado con las sulfonilureas, el efecto de la nateglinida es más rápido en su inicio y más corto en su duración de acción y se elimina rápidamente, con el incremento de la secreción de insulina siendo rápidamente reversible. En ensayos clínicos, la nateglinida ha demostrado ser efectiva tanto sola como en combinación con metformina en mejorar la HbA1c, con efectos de disminución de la glucosa postprandial más pronunciados, combinado con una baja incidencia de eventos de hipoglucemia. Nateglinida desencadena una liberación temprana de insulina y mejora las glucemias de control durante los alimentos comparado con sulfonilureas de acción prolongada, en particular la glibenclamida. En contraste, existen pocas investigaciones comparando nateglinida con los nuevos medicamentos del grupo de la sulfonilurea de acción corta.<sup>\*12</sup>

Se ha encontrado en ensayos clínicos controlados que la concentración de glucosa postprandial a las 2 horas es marcadamente menor con nateglinida que con gliclazida, al igual que lo es el pico postprandial, el cual se ha asociado con una respuesta en la secreción de la insulina y la proinsulina más temprana, alta y

de vida más corta. No ocurrieron eventos sintomáticos de hipoglucemia durante el período de la prueba de 7 hrs. Concluyendo que la nateglinida es mucho más efectiva que la gliclazide en el control de la hiperglucemia postprandial, mostrando un efecto más rápido en la secreción de la insulina y la proinsulina, en pruebas de evaluación de 7 horas. <sup>\*12</sup>

### **Planteamiento del Problema:**

¿Existe una disminución del riesgo cardiovascular en los pacientes en diabetes mellitus tipo 2 con el uso de las glinidas?

Los estudios publicados a la fecha nos muestran que los medicamentos actualmente en uso para el control de la diabetes mellitus tipo 2 ayudan a mejorar el control glucémico sin embargo existen pocos estudios que avalen la disminución o la relación con el riesgo cardiovascular, en las referencias se muestra que existe un mejor control metabólico, deduciendo que esto disminuye el riesgo cardiovascular a largo plazo, como principal marcador del mismo está la HbA1c, sin embargo en estudios recientes se ha planteado el hecho de que la glucosa postprandial en un mejor indicador de riesgo cardiovascular por las alteraciones que coexisten con la misma, por lo que deseamos establecer el beneficio que éstas otorgan en el control metabólico y el riesgo cardiovascular.

### **Justificación:**

En la actualidad el impacto en la morbilidad y mortalidad relacionados con la diabetes mellitus y sus múltiples complicaciones justifican el deseo de investigar cualquier medida que pueda mejorar el control de la misma, así como establecer relaciones entre el tratamiento médico y la disminución de éstos riesgos y complicaciones, siendo la afección cardiovascular la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes. Se desea investigar acerca la relación del tratamiento con glinidas y riesgo cardiovascular, con motivo a la revisión realizada en donde se demuestra la constante duda y controversia en los resultados publicados con respecto al efecto en el riesgo cardiovascular que trae consigo el tratamiento con múltiples medicamentos antidiabéticos en esta ocasión específicamente del efecto de glinidas en el riesgo cardiovascular de un paciente con diabetes mellitus tipo 2, así mismo no existe literatura en población mexicana sobre dicho tema y muy poca investigación a nivel mundial, inclusive se ha planteado la idea de exigir éste tipo de estudios para la aprobación de un medicamento antidiabético, ya que en ocasiones el riesgo-beneficio cardiovascular de los distintos medicamentos es dudoso y controversial. Por lo que en el presente estudio se desea encontrar una relación entre el uso de glinidas y su principal efecto al mejorar el control de la glucosa postprandial y el riesgo a nivel cardiovascular, con la medición del índice brazo-tobillo, con ello la población se beneficiará de mejores recomendaciones y más precisas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, logrando mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

### **Hipótesis**

Se establece como hipótesis, la posible asociación entre el uso de Repaglinida y cambios en el índice tobillo/brazo que establezcan un riesgo cardiovascular, con ello determinar si existe un aumento del mismo o su disminución traducido en menor o mayor riesgo cardiovascular respectivamente, el hecho de no existir asociación entre el mismo se establece como hipótesis nula. El medicamento en estudio es la Glinida sin embargo se realiza la misma hipótesis con un tratamiento estándar para comparación que ya ha comprobado por otros ensayos clínicos su seguridad cardiovascular en este caso la glibenclamida.

**Nula:** No existe asociación entre tratamiento con Repaglinida o Glibenclamida y cambios en el índice tobillo-brazo como marcador de riesgo cardiovascular

**Alternativa:** Si existe asociación entre tratamiento con Repaglinida o Glibenclamida y cambios en el índice tobillo-brazo como marcador de riesgo cardiovascular

### **Objetivos:**

Dentro de los objetivos del presente estudio se han establecido como generales y específicos; el objetivo general fue establecer la relación existente entre dos tratamientos y el ITB, posteriormente determinar qué tipo de relación existe entre ambas, si esta es positiva con un aumento del ITB o negativa con una disminución del mismo.

- Generales

Establecer la relación entre el uso de repaglinida y glibenclamida y la medición del índice tobillo/brazo como marcador de riesgo cardiovascular

- Específicos

Efecto de Repaglinida en el control metabólico

Determinar la relación de Repaglinida y riesgo cardiovascular con la medición de índice tobillo- brazo

Efecto de la Glibenclamida en el control metabólico

Determinar la relación de Glibenclamida y riesgo cardiovascular con la medición de índice tobillo-brazo

### **Material y Métodos**

Se trata de un estudio que se desarrolla dentro del área clínica de investigación, para lo cual el diseño de este ensayo clínico controlado, tipo prospectivo, longitudinal y analítico, que se realizó en los hospitales de la secretaria de salud del DF incluyéndose Hospitales Generales Ticomán, Balbuena, Xoco e Iztapalapa, en un universo finito constituido por pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, en un período de marzo 2010 a marzo 2011, encontrados en los distintos servicios hospitalarios o en consulta externa de Medicina Interna, Cirugía general, Cirugía plástica, traumatología y ortopedia, Neurocirugía, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Edad mayor de 18 años
- En tratamiento médico sin uso de insulina
- Creatinina menor de 1.5 o depuración de creatinina mayor a 60 ml/min
- Personas autosuficientes, independientes
- Pacientes que lleven control con dietología
- Sin cumplir criterios para Cetoacidosis o Estado Hiperosmolar

Se excluyeron pacientes con las siguientes características (criterios de no inclusión):

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diagnóstico de Hipertensión Arterial sistémica en tratamiento médico con IECAS o ARA II
- Uso de medicamentos: estatinas, fibratos, antioxidantes, Vitamina C, E, la coenzima Q10, Acido alfa lipoico, Polifenoles, L-arginina, Tetrahidrobiopterin, Acido Fólico, agentes reguladores de lípidos, derivados de ácido fibrico, ácidos omega-3, Inhibidores del sistema renina-angiotensina, IECAS, ARA, antagonistas de la aldosterona.
- Tratamiento médico con insulina
- Edad menor de 18 años
- Creatinina mayor de 1.5 o depuración de creatinina menor de 60 ml/min
- Personas con discapacidad o complicaciones severas por la enfermedad
- Si cumplan criterios para cetoacidosis o Estado hiperosmolar
- Diagnóstico de algún padecimiento psiquiátrico

Se eliminaron durante el seguimiento pacientes que:

- Fueron hospitalizados durante el tiempo del estudio por descompensación de diabetes
- Que por cualquier motivo hayan suspendido tratamiento médico
- No desearon seguir participando en el estudio

En éstos pacientes que cumplieron con los criterios anteriores, se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple para iniciar tratamiento con glibenclamida a dosis de 5 mg cada 8 horas o repaglinida 2 mg vo cada 8 hrs, la cual se agregó metformina 850 mg vo cada 12 hrs en caso de cumplir criterios para su inicio, principalmente descontrol metabólico inicial así como sobrepeso o cualquier grado de obesidad, pudiéndose iniciar en pacientes con peso ideal si ya tomaban el medicamento o dependiendo el descontrol en el que se encontraban al inicio. Las dosis podían modificarse en las citas subsecuentes para lograr el mejor control metabólico así como la frecuencia de citas si se encontraban con importante descontrol metabólico, definido por glucosas en ayuno mayores de 200 mg/dL. Al momento del inicio del estudio se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de glucosa en ayuno, HbA1c, creatinina, BUN, urea, perfil de lípidos, colesterol, triglicéridos, HDL y al mismo tiempo se realizó medición de ITB con la medición de la presión arterial tanto en brazo y tobillo del mismo lado en situación de reposo mínimo de 15 minutos en posición

decúbito dorsal con un monitor de presión arterial automático marca omron modelo HEM-742INT. Se realizó la división entre la presión arterial sistólica de tobillo/brazo para determinar el ITB inicial. Una vez iniciado el tratamiento médico se realizaron citas subsecuentes iniciales cada mes ajustándose según lo indicado anteriormente y en dichas citas se realizó medición de presión arterial, glucometría capilar en ayuno y consejo médico. La hoja de recolección de datos se anexa al final, documentando los datos necesarios para disminuir la pérdida al seguimiento, teléfono, dirección, etc. Al término del seguimiento se realizaron nuevamente las mediciones iniciales en las mismas condiciones.

**Cálculo de la Muestra:**

- a) Fórmulas para estimar promedios  
en población infinita.

$$n = \frac{Z^2 S^2}{d^2}$$

DONDE:

Z<sup>2</sup>= coeficiente de confianza (1.96) depende del valor de alfa valor de Z crítica nivel de error aceptable 5%

S<sup>2</sup>= Varianza de la variable en estudio, que se obtiene de estudios previos o prueba piloto (15)

d<sup>2</sup>= intervalo de confianza deseado (5)

Sustituyendo:

$$n = \frac{1.96^2 (15)^2}{5^2} = \frac{3.84 (225)}{25} = \frac{864}{25} = 34.56$$

**Determinación de Variables y Definición Operacional:**

Se realiza la determinación de las variables en el estudio, las cuales se realizaría el análisis final, se realizó la definición operacional de la variable con palabras sencillas, comunes en su descripción y se determino, la escala de la medición, el tipo de variable, la subclase del mismo y el rango de dicha variable, los datos se presentan en la siguiente tabla.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	SUBCLASE	RANGO
Tratamiento con Glibenclamida	Independiente	Pastilla oral del grupo de sulfonilurea de segunda generación para disminución de la glucosa sanguínea con vida media mas larga	Miligramos	Cualitativa	Nominal	5-15
Tratamiento con Repaglinida	Independiente	Pastilla oral del grupo de glinidas para disminución de la glucosa sanguínea con efecto postprandial, vida media corta	Miligramos	Cualitativa	Nominal	1-16
Indice Tobillo/brazo	Dependiente	Relación entre presión arterial sistólica de tobillo/brazo determina enfermedad arterial periférica	Indice	Multidimensional	Ordinal	0.5- 1.5

HbA1c	Dependiente	Mide glucosa promedio últimos 3 meses	Porcentaje	Cuantitativa	Continua	4-20
Glucosa Ayuno	Dependiente	Indica control glucemico sin alimentos por las ma:anas	mg/dL	Cuantitativa	Continua	70-300
IMC	Independiente	Relación entre peso y talla al cuadrado para establecer diagnostico de estado nutricional	Índice	Multidimensional	Discreta	15-45
Género	Independiente	Se trata de definir femenino o masculino según sus características sexuales fenotípicas	Dicotómica	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino
Edad	Independiente	Relacionado con el año de nacimiento se calculan los años vividos/ cumplidos al momento de iniciar el estudio	años	Cuantitativa	Finita	18-100
Tiempo Evolución DM2	Independiente	Es la definición del tiempo de diagnóstico a la fecha del estudio sobre la enfermedad en cuestión	años	Cuantitativa	Finita	0-50
Peso bajo	Independiente	Es la definición del estado nutricional del paciente definido por la Organización Mundial de la Salud	índice	Cualitativa	Ordinal	Menor de 18.5
Peso ideal	Independiente	Es la definición del estado nutricional del paciente definido por la Organización Mundial de la Salud	Índice	Cualitativa	Ordinal	18.5-24.99
Sobrepeso	Independiente	Es la definición del estado nutricional del paciente definido por la Organización Mundial de la Salud	Índice	Cualitativa	Ordinal	25-29.99
Obesidad Grado 1	Independiente	Es la definición del estado nutricional del paciente definido por la Organización Mundial de la Salud	Índice	Cualitativa	Ordinal	30-34.99
Obesidad Grado 2	Independiente	Es la definición del estado nutricional del paciente definido por la Organización Mundial de la Salud	índice	Cualitativa	Ordinal	35-40
Tratamiento con Dieta	Independiente	El tratamiento dietético se define como un paciente que recibe consejo dietético para su enfermedad por algún profesional de la salud sea nutriólogo, dietista, medico.	dicotómica	Cualitativa	nominal	Si/no

### **Análisis estadístico**

La selección de la muestra se realizó con un muestreo no probabilístico invitando a participar conforme su contacto con el médico y el proceso de asignación fue tipo aleatorio simple. Se calculó la muestra para obtener un poder estadístico del 90%, con una probabilidad alfa 5%, con una varianza de 15 según la literatura previa, para lo cual se determinó un número de 34 pacientes en cada grupo. Se calcularon medias de las variables cuantitativas continuas, cuando fue de interés se dicotomizaron dichas variables en nominales en las que se calcularon frecuencias; se compararon medias y frecuencias entre grupos. Para variables paramétricas cuantitativas se utilizó T Student y para las no paramétricas cuantitativas Wilcoxon; para comparar el tratamiento en dos tiempos se utilizó T pareada y para comparar frecuencias Chi cuadrada o Fisher según aplicara en cada caso. Se realizó un análisis multivariado para variables con diferencia estadística, correlación simple en algunas variables para buscar asociación entre ellas.



### **Aspectos logísticos (cronograma)**

1ro de Marzo 2010 : inicio de selección de pacientes con diagnóstico de DM2 en tratamiento médico

1ro de Marzo 2011: Termina recolección de pacientes se espera seguimiento de últimos pacientes por 3 meses

Junio 2011: análisis estadístico de los datos

Julio 2011: Publicación de resultados

### **Resultados**

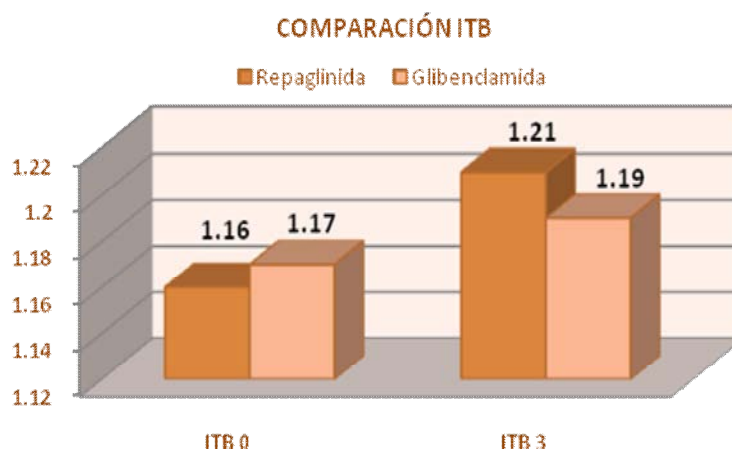
Las características basales de la población general en estudio se describen en la Tabla 1. Se incluyeron un total 76 pacientes, 40 en el grupo de glibenclamida y 36 en el grupo de repaglinida, todos captados de 4 diferentes instituciones de la Secretaria de Salud del DF (Hospitales Generales de Xoco, Balbuena, Iztapalapa y Ticomán) en un período comprendido entre Marzo 2010 a Marzo del 2011, durante el seguimiento se perdieron 8 pacientes: 3 fallecieron por causas no relacionadas con la Diabetes: 2 del grupo de glibenclamida, 1 del grupo de repaglinida; 4 se perdieron en citas de seguimiento: 2 del grupo de glibenclamida y 2 del grupo de repaglinida, 1 paciente decidió no continuar en el estudio en el grupo de repaglinida; una pérdida menor al 11%, quedando para el análisis final un total de 68 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, 29 Mujeres (43%) y 39 hombres (57%), con rango de edad 20 a 80 años, media de edad 52.66 años +/- 13.11 (Tabla 1). 36 pacientes en el grupo de Glibenclamida (53%) y 32 en el grupo de Repaglinida (47%), 7 y 11 pacientes recibieron monoterapia con repaglinida y glibenclamida respectivamente, mientras que 25 pacientes en cada grupo recibieron combinación con metformina. El tiempo de la evolución de la DM2 se observó una media de 8.67 años, rango de 0- 30 años (DE 7.49), detalles por grupo ver Tabla 1. Al inicio del estudio 20 pacientes refirieron llevar dieta y seguimiento por servicio de dietología, siendo 14 del grupo de repaglinida y 6 en el grupo de glibenclamida, 39 y 19% respectivamente. Se realizó consejo dietético e interconsulta al servicio de dietología a todos los pacientes que no llevaban dieta al inicio del estudio, siendo 22 pacientes (61%) en el grupo glibenclamida y 26 pacientes (81%) en el grupo de repaglinida; al finalizar los 3 meses de seguimiento 54 pacientes refirieron llevar dieta y seguimiento por dietología siendo 28 pacientes (78%) y 26 pacientes (81%) en el grupo de glibenclamida y repaglinida, respectivamente, finalizaron 14 pacientes sin llevar dieta a pesar de consejo dietético. Con respecto al IMC se encontró que en el grupo de glibenclamida un paciente con peso bajo, 12 pacientes con peso normal, 17 pacientes con sobrepeso, 5 obesidad grado 1 y un paciente con obesidad grado 2. En el grupo de repaglinida se encontraron 2 pacientes con peso bajo, 13 pacientes normal, 13 pacientes con sobrepeso, 3 pacientes con obesidad grado 3 y un paciente con obesidad grado 2, con una  $p=1.1754$ , determinándose igualdad en los dos grupos.

El índice tobillo/brazo (ITB) se comportó de la siguiente manera: al inicio del estudio la media de ITB en la población general fué de 1.17 (DE 0.94, 95% IC,1.15-1.19), al finalizar los 3 meses de seguimiento se encontró con una media de 1.20 (DE 0.97; 95% IC, 1.18-1.22); con una p= 0.029 (Tabla 2). En la comparación de ambos grupos se encontró que en el grupo glibenclamida se inició con una media de 1.17 (DE 0.083, 95% IC, 1.15-1.20), y en el grupo repaglinida de 1.16 (DE 0.10, 95% IC, 1.12-1.20), con una p= 0.1802 (Tabla 1 y Grafico 1); la comparación de ambos grupos a los 3 meses se distribuye de la siguiente manera: grupo glibenclamida concluyó con un ITB 1.19 (DE 0.083, 95% IC 1.16-1.22) comparado con el grupo repaglinida encontrándose con una media de 1.12 (DE 0.11, 95% IC 1.17-1.25) con una p= 0.1077 (Tabla 1). La comparación en tiempo de ambos grupos al inicio y 3 meses del ITB resultó en el grupo de glibenclamida con una media inicial de 1.17 y al término con media de 1.19, p= 0.4764 (Tabla 2). El grupo repaglinida inicio con una media de 1.16, al término con 1.12 encontrándose con una p= 0.1338.

**Tabla 2. Comparación ITB al inicio y a los 3 meses**

m** (DE)*	Al inicio	3 meses	P
n= 68**	1.17	1.20	0.029
<b>Glibenclamida</b>	1.17 (+/-0.083)	1.19 (+/-0.111)	0.4764
<b>Repaglinida</b>	1.16 (+/-0.106)	1.21 (+/-0.196)	0.1338

m\*\*: Media      DE\*: Desviación Estándar



**GRAFICO 1**

**Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN**

<b>Variable</b>	<b>Medida</b>	<b>Glibenclamida</b>	<b>Repaglinida</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes</b>	n (%)	36 (53%)	32 (47%)	
<b>Edad</b>	años/DE*	56.83 (+/- 13.43)	47.96 (+/- 47.96)	0.0042
<b>Género</b>	n (%)			0.193
	Femenino	18 (50%)	11 (34%)	
	Masculino	18 (50%)	21 (66%)	
<b>Tiempo Evolución DM2</b>	años	9.6	7.5	0.1852
<b>IMC</b>	M**	26.54	25.65	
<b>IMC</b>	n (%)			1.1754
	Peso Bajo	1 (3%)	2 (6%)	
	Peso normal	12 (33%)	13 (41%)	
	Sobrepeso	17 (47%)	13 (41%)	
	Obesidad G1	5 (14%)	3 (9%)	
	Obesidad G2	1 (3%)	1 (3%)	
<b>ITB***</b>	Indice (DE)			
	Inicio	1.17 (+/-0.083)	1.16 (+/-0.106)	0.1802
	3 meses	1.19 (+/-0.111)	1.21 (+/-0.196)	0.1077
<b>HbA1c</b>	% (DE)			
	Inicio	9.19 (+/-2.3)	10.71 (+/- 2.9)	0.0279
	3 meses	8.29 (+/- 1.77)	7.74 (+/-1.9)	0.2122
<b>Glucosa en Ayuno</b>				
	Inicio	177.52 (+/- 51.19)	186.53 (+/- 58.81)	0.6493
	3 meses	155.58 (+/- 35.77)	142.58 (+/- 51.02)	0.1306
<b>Dieta al inicio</b>	n (%)			
	Si	14 (39%)	6 (19%)	
	No	22 (61%)	26 (81%)	
<b>Dieta al Final</b>	n (%)			
	Si	28 (78%)	26 (81%)	
	No	8 (22%)	6 (19%)	

\*DE: Desviación Estándar

\*\*M: Media

\*\*\* ITB: Indice Tobillo/Brazo

Con respecto a la HbA1c se encontró en el total de la población con una media de 9.9% (DE 2.75). Al inicio del estudio, en el grupo de glibenclamida de 9.19% (DE 2.3, 95% IC, 8.39-10), y en el grupo repaglinida la media fué de 10.71% (DE 2.9, 95% IC, 9.6-11.78) con una  $p= 0.0279$ ; al término de los 3 meses la media de HbA1c fue de 8.03% (DE 1.87) en la población general, siendo en el grupo de glibenclamida 8.29% (DE 1.77) y en el grupo de repaglinida de 7.74% (DE 1.96) detalles ver tabla 1. Al comparar la disminución de la HbA1c de cada grupo al inicio y a los 3 meses se encontró que HbA1c disminuyó de manera importante en ambos grupos siendo en el grupo glibenclamida  $p=0.0733$ , en el grupo repaglinida con una  $p=0.00001$  (Tabla 3), (Grafico 2).

**Tabla 3. Comparación HbA1c al inicio y a los 3 meses**

m**(DE)*	Al inicio	3 meses	P
<b>Glibenclamida</b>	9.19 (+/-2-3)	8.29 (+/-1.77)	0.0733
<b>Repaglinida</b>	10.71 (+/-2.9)	7.74 (+/-1-9)	<b>0.00001</b>

m\*\*: Media (DE)\*: Desviación estándar



**GRAFICO 2**

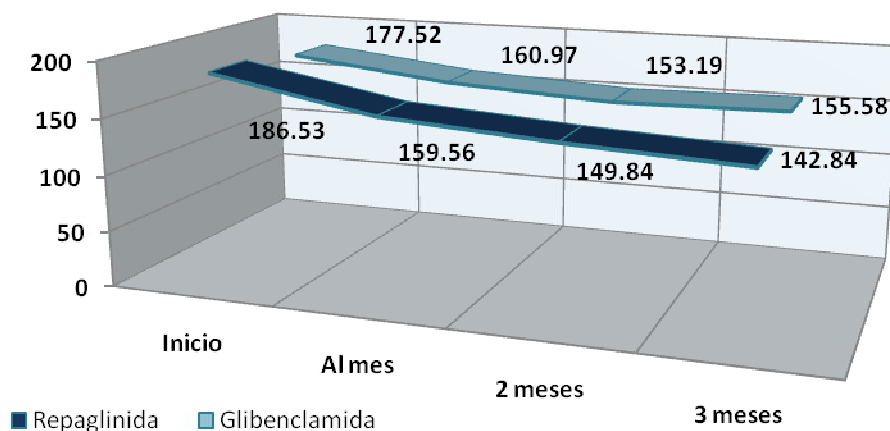
La Glucosa en ayuno se mantuvo con disminución y estrechamente relacionada con la HbA1c. Se realizó una correlación simple entre HbA1c y glucosa en ayuno mensual encontrándose con una correlación simple significativa y estrecha (Gráfica 4). Las medias de glucosas mensuales se comparan en el Grafico 3. con medias mensuales en el grupo de glibenclamida 177.52 mg/dl, 160.97 mg/dl, 153.19 mg/dl y 155.58 mg/dl, en el grupo repaglinida inicio 186.53 mg/dl, al mes 159.56 mg/dl, 2do mes 149.84 mg/dl, al finalizar los 3 meses de seguimiento con 142.84 mg/dl, la comparación entre la glucosa inicial y la final en ambos grupos no fué significativa entre glibenclamida y repaglinida comparando las glucosas iniciales y finales del estudio con una  $p= 0.6493$  y  $0.1306$  respectivamente (Tabla 1). En la comparación de la glucosa en ayuno a los 0 y 3 meses en el tratamiento de glibenclamida y repaglinida existe una diferencia significativa encontrándose con una  $p= 0.0386$  y  $p= 0.0023$  respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4. Comparación Glucosa en ayuno 0 y 3 meses**

m**(DE)*	Al inicio	3 meses	P
Glibenclamida	177.52 (+/- 51.19)	155.58 (+/- 35.77)	0.0386
Repaglinida	186.53 (+/- 58.81)	142.58 (+/- 51.02)	0.0023

m\*\*: media DE\*: Desviación Estándar

### Comportamiento Glucosa Ayuno Mensual

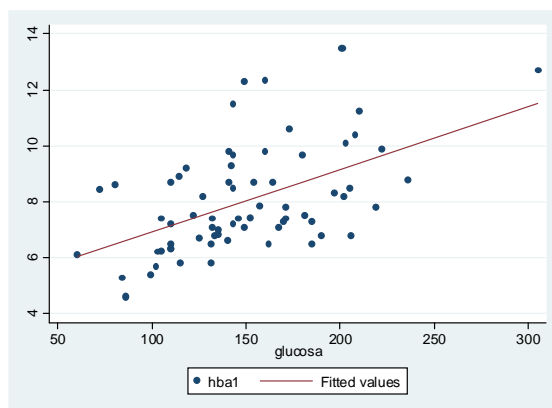


**GRAFICO 3**

En un análisis multivariado se comparó la influencia existente en la HbA1c de diversas variables: Edad, Género, Tiempo de diagnóstico (menor o mayor a 10 años), dieta y glucosa en ayuno (tabla 5), se encontró que el cambio en la HbA1c estuvo asociado al tiempo de diagnóstico de la DM2 siendo una correlación inversa, a mayor tiempo de diagnóstico (más de 10 años) menores HbA1c reflejando mejor control metabólico,  $p=0.022$ ; la dieta influyó en los cambios de HbA1c, al mejorar la dieta hubo un mejor control metabólico con disminución de la HbA1c  $p=0.024$ ; a menores glucosas en ayuno una correlación directamente proporcional con la disminución en la HbA1c (Gráfico 4); con un coeficiente de correlación  $r=0.5230$  y un coeficiente de determinación  $r^2=0.2736$  con  $p=0.0001$ ; las variables género y edad no influyeron en cambios de HbA1c.

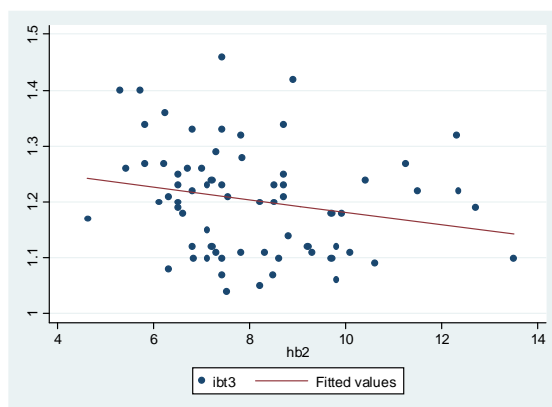
**Tabla 5. Análisis Multivariado HbA1c**

HbA1c	Variable	p
	Edad	0.38
	Género	0.469
	Tiempo Dx	0.022
	Dieta	0.024
	Glucosa Ayuno	<0.0001



**GRAFICO 4**

En la correlación de HbA1c e ITB (Gráfico 5), no se encontró correlación. Con un coeficiente de correlación de  $r= 0.1081$  y un coeficiente de determinación  $r^2=0.0117$ ,  $p= 0.3806$ .



**GRAFICO 5**

**Tabla 6. Comparación de las Diferencias en cada Grupo por el tiempo**

	<b>Glibenclamida</b>	<b>Repaglinida</b>	<b>P</b>
<b>ITB</b> m*(DE)**	0.014 (+/-0.85)	0.047 (+/-0.106)	0.0786
<b>HbA1c</b> m*	-0.90	-2.97	<b>0.0026</b>

m\*: media DE\*\*: Desviación Estándar

Finalmente se realizó un cálculo con la media de las diferencias existentes en el tiempo (diferencia entre media al inicio y final del estudio), con dos variables ITB y HbA1c, para observar la magnitud de este cambio, siendo el aumento en el ITB y la disminución de la HbA1c en cada grupo. Se encontró que la media de aumento en ITB en glibenclamida fue de +0.014 (DE 0.85, 95%, IC 0.43-0.14), mientras que en repaglinida fue de +0.047 (DE 0.106, 95% IC 0.085-0.009) con una  $p= 0.0786$ ; con respecto a la HbA1c, encontramos una media en su disminución de -0.90 en el grupo de glibenclamida, siendo en el grupo repaglinida mucho mayor de -2.97,  $p=0.0026$ . Encontramos entonces que existe una tendencia en el aumento del ITB que no alcanza significancia sin embargo corroboramos la diferencia estadísticamente significativa de la HbA1c.

## **Conclusiones**

En este estudio encontramos que repaglinida logró un mejor control de la HbA1c que glibenclamida, y que ambos fármacos mejoraron el ITB, si bien esta mejoría mostró una tendencia a un mayor incremento con repaglinida, ello no alcanzó significancia estadística.

Además existe una influencia en la disminución de la HbA1c con tratamiento dietético, tiempo de evolución de DM2 y glucosa en ayuno, no así por edad y género.

También encontramos una correlación directamente proporcional entre HbA1c y glucosa en ayuno y no hubo correlación entre HbA1c e ITB.

## **Discusión**

En las características generales de la población inicial hubo una diferencia significativa en la edad del grupo de pacientes, siendo el grupo de repaglinida un grupo de menor edad promedio, sin embargo en la correlación simple edad no fue un factor que influyera en los resultados estadísticos significativos. Así mismo la HbA1c inicial en el grupo de glibenclamida fue menor comparada con el grupo repaglinida siendo una diferencia inicial en ambas poblaciones, y observamos que al final ambas poblaciones se encuentran con igualdad, esto puede deberse a que ambas HbA1c disminuyeron en los dos grupos siendo con mayor veracidad y significancia en el grupo de repaglinida por lo cual al final ambas poblaciones se igualan, al comparar la diferencia en el mismo grupo al inicio y al término del tratamiento se observa una diferencia significativa solo en el grupo de repaglinida, existiendo una tendencia en el grupo de glibenclamida. Es interesante la observación de la disminución en la HbA1c en ambos grupos, siendo que ésta refleja el control metabólico influenciada tanto por la glucosa en ayuno como por la glucosa postprandial, dado el mecanismo de acción de la repaglinida y su tiempo corto de acción que mejorará principalmente las glucosas postprandiales podemos entonces explicar la mayor disminución de la HbA1c con repaglinida comparada en este estudio con glibenclamida, así mismo esto se hace notar en la correlación lineal simple entre HbA1c y glucosa en ayuno. La HbA1c se correlacionó estrechamente no de manera perfecta con los niveles de glucosa en ayuno en ambos grupos, esta correlación no perfecta es de importancia reflejando que la glucosa en ayuno no únicamente está determinada por esta cifra como se describe en la literatura sino también como se menciona por la glucosa postprandial. Así mismo el ITB en la población general disminuyó de manera significativa sin embargo al separar los grupos esto no se observó, esto puede deberse a la cantidad de pacientes estudiados así como el corto tiempo de observación ya que en el mismo se observa una tendencia con un aumento en el ITB. En el análisis multivariado demuestra la variable con mayor significancia estadística la HbA1c, su cambio, en este caso reflejando un mejor control metabólico, su disminución estuvo influenciada por 3 variables: dieta, tiempo de diagnóstico de la diabetes y glucosa en ayuno; con respecto al tiempo de diagnóstico de DM2, se encontró con mejor control en los pacientes que tienen mayor tiempo de evolución (mayor a 10 años) diferente a lo que se esperaría y describe, que a mayor tiempo de evolución la célula beta del páncreas disminuya su función respondiendo pobremente al tratamiento oral con el tiempo de evolución

específicamente a medicamentos estimuladores de la célula beta pancreática para la liberación de insulina, en este caso se observa lo contrario, podemos explicar este cambio con el posible apego al tratamiento en pacientes con menor tiempo de diagnóstico, que puedan inicialmente dar menor importancia y menor apego al tratamiento oral y al control metabólico dado que no han padecido complicaciones relacionadas con la DM2, diferente a lo que sucede en pacientes con mayor tiempo de evolución. Con respecto a la dieta que fue otra variable que influye en los cambios de la HbA1c se refleja que el mejor control dietético influye de manera importante en las cifras de glucosa en ayuno y postprandial mejorando el control metabólico y la HbA1c, concordando con la literatura descrita y finalmente la glucosa en ayuno que refleja parte de la HbA1c se correlaciona estrechamente con los niveles del mismo, tal como también se describe en la literatura. Es interesante conocer el comportamiento tanto del ITB como de la HbA1c en este estudio sin embargo consideramos que los resultados pudieran mejorarse tanto con la extensión en tiempo del seguimiento, como incrementando el número de pacientes, con ello podría ser que aquellos resultados tendenciosos pudieran ser contundentes. Aún así demostramos en este corto tiempo de seguimiento la seguridad cardiovascular de ambos tratamientos.

## **Referencias**

- \*1: Stratton IM, Adler AI, Nel HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35); prospective, observational study. *BMJ* 321; 405-412, 2000.
- \*2: Standards of medical care in diabetes 2009; *Diabetes Care*, Vol 32, supplement 1, January 2009
- \*3: Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688-97
- \*4: Sandra J Hamilton, et al; Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus; *Diabetes and Vascular Disease Research*; 2007; 4; 89-102
- \*5: Renee, R Koski; Oral Antidiabetic Agents: A Comparative Review; *Journal of Pharmacy Practice* 2004; 17; 39
- \*6: JF Bicklé; Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials; *Diabetes Metab* 2006; 32: 113-120
- \*7: Robert M.; Fixed combination of repaglinide and metformin in the management of type 2 diabetes; *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2009; 2, 101-109
- \*8: Allison B. Goldfine; Assessing the Cardiovascular Safety of Diabetes Therapies; *New England Journal of Medicine* 359;11, 2008: 1092-95
- Scarsi M., Podvenc M., Roth A., et al; Sulfonylureas and Glinides Exhibit Peroxisome Proliferator Activated \*9: Receptor gamma Activity: A combined Virtual Screening and Biological Assay Approach; *Mol Pharmacol* 2007, 71: 398-406
- \*10: Tamera Pearson, Gary Kukulka, Zia Ur Rahman; Ankle Brachial Index Measurement in Primary Care Setting: How Long Does It Take?, *Southern Medical Association*; Marzo 18, 2009, pags 1106- 1110
- \*11: Päivi E. Korhonen, Kari T. Syvänen, Risto K. Vesalainen, Ilkka M. Kantola, Hannu Kautiainen, Salme Järvenpää; Pertti T. Aarnio; Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population; *J Hypertens* 2009; Volumen 27: págs 2036-2043
- \*12: Anja Schiwwizer, Michele Ball, David R Owens, Floriane Cressier, David O Holmes, Patrick Brunel; Comparison of the postprandial glucose and insulin profiles with nateglinide and gliclazide in type 2 diabetic patients; *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2002; 2, 228



## ANEXOS

### RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:  
GENERO:  
EDAD:  
TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE DIABETES:

TRATAMIENTO ACTUAL DE DIABETES:

TRATAMIENTO ESTABLECIDO:

MEDICAMENTOS QUE TOMA (además del tratamiento para la Diabetes):

LLEVA DIETA: SI NO                      SEGUIMIENTO POR NUTRICIÓN: SI NO

#### MEDICIONES

Peso:

Talla:

IMC:

Indice Brazo-Tobillo inicial:  
IBT (3 meses):

TA BRAZO/ TOBILLO

HbA<sub>1c</sub>(%):

HbA<sub>1c</sub> (%) a los 3 meses:

Glucosas en ayuno:

- 1.-
- 2.-
- 3.-
- 4.-

Química Sanguínea:

Creatinina  
BUN  
Urea

Perfil de lípidos:

Colesterol  
Triglicéridos  
HDL  
LDL

Tiene además dislipidemia: si no

Hipertensión arterial:

Otras Enfermedades:

DIRECCIÓN:

TELEFONO EN CASA:

CELULAR:

OBSERVACIONES:

Dra Nallely H Flores Leal  
Residente de Medicina Interna

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### RELACIÓN ENTRE ÍNDICE BRAZO TOBILLO Y TRATAMIENTO CON GLINIDAS EN PACIENTES CON DM2

Dra. Nallely H. Flores Leal  
Hospital General de Ticomán

**JUSTIFICACIÓN:** Se desea establecer la relación existente entre el uso de glinidas y los beneficios cardiovasculares evaluados con la medición de índice brazo-tobillo. Con la finalidad de poder hacer a largo plazo recomendaciones precisas y justificables con respecto al beneficio cardiovascular observado con éste tipo de medicamento.

**OBJETIVO:** Establecer la relación entre el uso de glinidas y su beneficio cardiovascular

Es bien conocido su efecto a nivel del control de la glucosa postprandial con esto deseamos establecer la relación entre la mejoría en la glucosa postprandial y su beneficio en la disminución de eventos cardiovasculares, evaluado con la medición de índice brazo-tobillo con una diferencia de tiempo. Este estudio permitirá a largo plazo establecer una relación justificable y basada en evidencia sobre los efectos cardiovasculares. Se desea su consentimiento para la toma de muestras, las mediciones realizadas de índice brazo-tobillo, y el consumo del medicamento.

**Aclaraciones:**

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio

No recibirá pago por su participación

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo

Usted tendrá la libertad de dejar el estudio en el momento que así lo desee

La información obtenida del estudio, utilizada en la identificación de cada paciente, será estrictamente confidencial para la investigación.

Yo \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactorias. He informado y entendido que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Fecha:

\_\_\_\_\_  
Firma de Participante

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

México, DF, Hospital General de Ticomán