



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO:**

**“MODIFICACIONES DEL CONTROL DE DIABETES CON  
EL USO DE GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON  
DIABETES DE INICIO TEMPRANO CON PÉPTIDO C  
DETECTABLE: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UNA  
CLÍNICA DE DIABETES”**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL  
TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**ENDOCRINOLOGÍA**

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

**DRA. MARÍA AGLAEL VARGAS MARTÍNEZ**

**T U T O R E S:**

**DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA  
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO  
DR. MARIO MOLINA AYALA  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**



**CD DE MÉXICO, FEBRERO 2018**



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.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



03 AGO 2017



DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

---

**DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DOCTORA CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA**  
ASESOR CLÍNICO  
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN  
ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante  
COFEPRIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI, O.F. SUR

FECHA **05/06/2017**

**M.C. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA**

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

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Cambios en el control de diabetes con el uso de glibenclamida en pacientes con diabetes de inicio temprano con péptido C detectable: estudio retrospectivo en una clínica de diabetes**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2017-3601-99
----------------

ATENTAMENTE

**DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## HOJA DE DATOS

### 1. DATOS DEL ALUMNO:

**Dra. María Aglael Vargas Martínez**

Médico Residente del Cuarto Año de la Especialidad de Endocrinología

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Correo electrónico: [aglael.vama@gmail.com](mailto:aglael.vama@gmail.com)

No Cuenta. 514210850

### 2. DATOS DE LOS ASESORES:

**Dra. Claudia Ramírez Rentería**

Especialista en Endocrinología

Médico Adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 5627 6900 Ext. 21553

Correo electrónico: [clau\\_ramirez@hotmail.com](mailto:clau_ramirez@hotmail.com)

**Dra. Victoria Mendoza Zubieta**

Especialista en Endocrinología

Jefe de Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 5627 6900 Ext. 21553

Correo electrónico: [vmendozazu@yahoo.com](mailto:vmendozazu@yahoo.com)

**Dr. Mario Molina Ayala**

Especialista en Endocrinología

Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 5627 6900 Ext. 21553

Correo electrónico: [mmol\\_17@yahoo.com.mx](mailto:mmol_17@yahoo.com.mx)

**Dr. Aldo Ferreira Hermosillo**

Especialista en Endocrinología

Médico Adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 5627 6900 Ext. 21553

Correo electrónico: [aldo.nagisa@gmail.com](mailto:aldo.nagisa@gmail.com)

### **3. DATOS DE LA TESIS:**

Título: **“MODIFICACIONES DEL CONTROL DE DIABETES CON EL USO DE GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DIABETES DE INICIO TEMPRANO CON PÉPTIDO C DETECTABLE: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UNA CLÍNICA DE DIABETES”**

Número de Páginas: **61**.

Año. **2017**.

Número de Registro: **R – 2017 – 3601 – 99**.

## DEDICATORIAS

Mi Hija

**Mía Valentina Almanza Vargas**

Mis Padres

**Guillermina Martínez Franco  
Gonzalo Vargas Gutiérrez**

*“Dadme un punto de apoyo y moveré el mundo”.  
Arquímedes.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco primeramente a Dios y a mis padres, Guillermina Martínez Franco y Gonzalo Vargas Gutiérrez por ser un gran apoyo y parte esencial para la realización de cada uno de mis propósitos.

A mis hermanos, Antonio y Gonzalo, quienes fueron mis compañeros de vida y en quienes siempre encontré apoyo y cariño a lo largo de cada etapa de mi carrera.

A mis abuelos, quienes me enseñaron que la humildad es una característica necesaria en el día a día de una persona y que por más estudios que se tengan nunca se debe perder.

Y a quienes ahora forman parte de mi nueva y pequeña familia, Guadalupe Almanza y sobre todo; mi hija, Mía Valentina Almanza Vargas que se integraron y colaboraron para que a pesar de mis nuevas responsabilidades, continuara echándole ganas y cumpliendo en la que es la carrera más celosa de todas, la medicina. Gracias por su apoyo y amor incondicional.

Agradezco, la compañía y apoyo de todas las personas que conocí en estos últimos 4 años, mis compañeros de primer año de residencia: Daniel, Víctor, Emmanuel, Federico y Rosario y sobre todo a mis compañeros de especialidad Manuel Daniel, Gloria y Juliana que hicieron más fácil el camino, gracias y mucho éxito a todos.

Así como a mis maestros de cada año de especialidad, con mención especial a la Dra. Claudia Ramírez Rentería, quien además de siempre colaborar en nuestro aprendizaje, fue un pilar para la realización de este estudio.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- A1C.** Hemoglobina Glucosilada
- ACCORD.** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- ADA.** Sociedad Americana de Diabetes
- ADVANCE.** Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation
- CAD.** Cetoacidosis Diabética
- DCCT.** Diabetes Control and Complications Trial
- DDP4.** Dipeptidil Peptidasa 4
- DM.** Diabetes Mellitus
- DMG.** Diabetes Mellitus Gestacional
- EDIC.** Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
- EHH.** Estado Hiperosmolar Hiperglucémico
- ENSANUT.** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- ENSANUT MC.** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino
- GBC.** Glibenclamida
- GCK.** Glucocinasa
- GLP-1.** Péptido Similar al Glucagón tipo 1
- GLUT.** Glucose transporter facilitators or carriers
- HNF1A.** Factor de transcripción nuclear del hepatocito 1A
- HNF4A.** Factor de transcripción nuclear del hepatocito 4<sup>a</sup>
- IMC.** Índice de Masa Corporal
- IMSS.** Instituto Mexicano del Seguro Social
- Kg.** Kilogramo
- NHANES.** National Health and Nutrition Examination Survey
- MODY.** Maturity Onset Diabetes of the Young
- RIC.** Rangos Intercuartilicos
- SPSS.** Statistical Package for the Social Sciences
- SU.** Sulfonilurea
- TZD.** Tiazolidinedionas
- UI.** Unidades Internacionales
- UKPDS.** UK Prospective Diabetes Study
- UMAE.** Unidad Médica de Alta Especialidad

## 1. ÍNDICE

	<b>TEMA</b>	<b>Pág.</b>
<b>1</b>	Índice	<b>7</b>
<b>2</b>	Resumen	<b>8</b>
<b>3</b>	Antecedentes Definición de diabetes Epidemiología de la diabetes Metas de control en pacientes con diabetes Diabetes mellitus en personas jóvenes Péptido C y la reserva de insulina Tratamiento de la diabetes mellitus según la reserva de insulina	<b>9</b>
<b>4</b>	Pregunta de Investigación	<b>27</b>
<b>5</b>	Planteamiento del problema	<b>27</b>
<b>6</b>	Justificación	<b>28</b>
<b>7</b>	Hipótesis de Investigación	<b>29</b>
<b>8</b>	Objetivos	<b>29</b>
<b>9</b>	Material y métodos	<b>29</b>
<b>10</b>	Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	<b>30</b>
<b>11</b>	Definición de variables	<b>32</b>
<b>12</b>	Universo de trabajo	<b>34</b>
<b>13</b>	Población blanco	<b>34</b>
<b>14</b>	Población de estudio	<b>35</b>
<b>15</b>	Descripción del estudio	<b>35</b>
<b>16</b>	Análisis estadístico	<b>36</b>
<b>17</b>	Factibilidad	<b>36</b>
<b>18</b>	Aspectos éticos	<b>36</b>
<b>19</b>	Resultados	<b>38</b>
<b>20</b>	Discusión	<b>44</b>
<b>21</b>	Conclusiones	<b>51</b>
<b>20</b>	Referencias	<b>52</b>
<b>21</b>	Anexos	<b>56</b>

## 2. RESUMEN

**Antecedentes.** La diabetes mellitus (DM) afecta a un 8,5 % de la población adulta y la mayoría son casos de DM tipo 1 y 2. Existen otros tipos de DM menos frecuentes pero importantes que deben considerarse especialmente en pacientes jóvenes que no tienen las características habituales de una u otra enfermedad. Detectar estas formas de diabetes es de utilidad para predecir la progresión, comorbilidades y pronóstico asociado a la enfermedad y tomar mejores decisiones acerca del tratamiento óptimo. Algunas de estas formas de diabetes conservan la producción de insulina endógena mucho tiempo después del diagnóstico y esto permite el uso de fármacos que dependen de esa reserva, como las sulfonilureas. Esta estrategia puede ser útil incluso en pacientes que han usado otras terapias por tiempo prolongado sin lograr metas de manejo. El péptido C en sangre  $>0.95$  ng/dL ha permitido detectar a los pacientes con reserva de insulina endógena en nuestro hospital y de manera rutinaria se administra glibenclamida a estos pacientes para mejorar su control y reducir los requerimientos de insulina, sin embargo no se tienen resultados respecto a esta intervención.

**Objetivos.** Evaluar los cambios en los parámetros de control de glucosa antes y después de agregar glibenclamida a los pacientes con diabetes de inicio antes de los 30 años de edad y evolución mayor a 5 años en los que hay péptido C  $> 0.95$ .

**Material y métodos.** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y se compararon resultados de laboratorio antes de iniciar glibenclamida y a los 3 meses de tratamiento. Se registraron las dosis de medicamentos y las razones para suspenderlo. Se calculó una muestra de 13 pacientes para realizar el análisis.

**Resultados.** En 17 pacientes (64.7% mujeres), con diagnóstico inicial de DM1 en el 35.2 %, DM2 en 41.1 % y 23.7% con otros tipos de DM se indicó glibenclamida a dosis de 5 a 20 mg/día. La mediana del tratamiento fue de 8 meses (rangos de 3 a 24 meses) y la mayoría presentó mejoría en las glucometrías en ayuno (165 mg previo al uso de sulfonilureas vs 105 mg a los 3 meses,  $p = 0.043$ ). La HbA1c redujo de 9.5 a 7.7 % ( $p=0.006$ ) y la dosis de insulina de 0.45 a 0.33 UI/kg de peso ( $p=0.003$ )

**Discusión y Conclusiones.** Los pacientes que fueron diagnosticados con diabetes antes de los 30 años y con mal control incluso con insulina son candidatos a evaluar la reserva de secreción de insulina endógena. El péptido C  $\geq 0.95$  puede sugerir que se puede agregar glibenclamida al tratamiento, logrando una disminución en las concentraciones de A1C, glucemias en ayuno y dosis de insulina.

### 3. ANTECEDENTES

#### Definición de diabetes

El término “diabetes mellitus (DM)” representa un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia asociadas a defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas (1). De acuerdo a la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) 2017, la diabetes puede clasificarse en cuatro categorías clínicas: diabetes tipo 1, secundaria a la destrucción de las células  $\beta$ , que por lo general conduce a una deficiencia absoluta de insulina; diabetes tipo 2, asociada a una pérdida progresiva de la secreción de insulina en el fondo de una resistencia a la insulina; diabetes mellitus gestacional (DMG), diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y la diabetes debido a otras causas específicas, por ejemplo, síndromes monogénicos; como la diabetes neonatal y MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y la inducida por fármacos. La ADA publica anualmente los estándares de diagnóstico y tratamiento con base en los cuales se generan las guías locales y a nivel mundial.

El diagnóstico de diabetes se puede realizar con determinaciones de glucosa plasmática, ya sea concentraciones de glucosa plasmática en ayuno o 2 horas después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa de 75 grs y además, mediante la determinación de las concentraciones de hemoglobina glucosilada (A1C). Actualmente los criterios diagnósticos son los siguientes: una glucosa plasmática en ayuno  $> 126$  mg/dL, una glucosa plasmática 2 hrs después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa  $> 200$  mg/dL o una A1C  $> 6.5$  % mediante un estudio estandarizado (no disponible en todos los laboratorios de nuestro país). El diagnóstico también es aceptado en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, con una glucosa plasmática al azar  $> 200$  mg/dL. Se recomienda la confirmación de los resultados mediante la repetición de las pruebas alteradas. La concordancia entre dichas pruebas es imperfecta, por lo tanto, si un paciente presenta resultados discordantes en dos pruebas diferentes, la prueba que esté por encima

del punto de corte para el diagnóstico debe repetirse. El diagnóstico de diabetes se realiza con base en la confirmación de la prueba (2).

En México, la Secretaría de Salud genera publicaciones y guías de práctica clínica para el manejo de estos pacientes, sin embargo estas llevan un retraso de varios años respecto a las guías internacionales. Existe poca investigación local que permita generar nuestra propia evidencia, por lo cual se consideran las recomendaciones de las guías americanas como base para la mayor parte de las publicaciones de las sociedades médicas dedicadas a la diabetes en nuestro país.

### Epidemiología de la diabetes

La DM es un importante problema de salud pública y en las últimas décadas ha aumentado la incidencia y prevalencia de la enfermedad. Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían DM en el 2014, frente a los 108 millones de 1980 (3). La DM tipo 2 representa más del 90% de los casos observados en la atención primaria, y la DM tipo 1 representa la mayoría del resto (entre el 5% y el 10% de todos los casos) (2). Sin embargo, no se debe olvidar que existen otros tipos de diabetes mellitus. Actualmente se registra un mayor número de pacientes que inició con diabetes a edades tempranas y que no presentan el perfil típico de la diabetes tipo 1 o 2, o que tienen varios antecedentes familiares de diabetes a edades tempranas, estos pacientes presentan un desafío diagnóstico y terapéutico (4).

La prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado desde 1980, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Ello supone también un incremento en los factores de riesgo asociados, como el sobrepeso y la obesidad. En el 2014, más de uno de cada tres adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso y más de uno de cada 10 eran obesos (3).

La diabetes y sus complicaciones conllevan importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen y sus familias, así como para los sistemas de salud y las economías nacionales por los costos médicos directos y la pérdida de trabajo y sueldos. La

ADA ha documentado un aumento inexorable en el costo de la DM en los Estados Unidos y su perjudicial impacto en la productividad. Para el 2012, las personas que viven con diabetes representaron \$ 306 mil millones en costos médicos directos, más de 1 de 5 dólares gastados en atención médica en los EE.UU. Los estadounidenses con DM diagnosticada tienen gastos médicos anuales que son \$ 7,900 o aproximadamente 2.3 veces más de lo que sería sin diabetes. Estos pacientes también representan pérdidas de hasta 69 mil millones de dólares en costos relacionados con el ausentismo, la disminución en la productividad laboral o el hogar, la discapacidad relacionada con la diabetes y la mortalidad prematura (5).

Utilizando los criterios internacionales previamente descritos, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) 2016 reporta que en México la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de DM fue del 9,4%, comparado con encuestas previas, se observó un ligero aumento en la prevalencia con respecto a la ENSANUT 2012 (9,2%) y un mayor aumento con respecto a la ENSANUT 2006 (7%). Observándose un mayor aumento en la prevalencia de DM, entre los hombre de 60 a 69 años de edad y entre las mujeres con 60 o más años de edad, al comparar la ENSANUT 2012 con la ENSANUT MC 2016. En cuanto a los pacientes con diagnóstico de DM entre los 20 a años de edad, estos representaron el 1 % del total de casos de DM, sin embargo, esto representa unos 150 mil mexicanos que fueron diagnosticados con DM como adultos jóvenes, esto sin contar el diagnóstico que se realiza en niños (6) o a los que iniciaron en estas etapas tempranas pero ya se encuentran en otros rangos de edad. Al considerarse que muchos de estos tipos de DM pueden tener un componente hereditario, es importante recordar también que los pacientes viven hasta llegar a una etapa reproductiva, presentan embarazos de alto riesgo pero viables y la probabilidad de tener descendientes con estas mismas características aumenta, por lo que en los próximos años se espera ver más pacientes jóvenes con diabetes.

### Metas de control en pacientes con diabetes

Los estudios de cohorte realizados en los años 80 y 90 (mencionados a detalle en párrafos posteriores) demostraron que mantener un buen control de glucosa permite reducir el riesgo de complicaciones en DM, e incluso en algunos casos evitar la progresión de las mismas. De esta manera empezaron a surgir las metas de control de la DM cada vez más estrictas, que a pesar de tener cambios mínimos en las diversas guías, son bastante similares y se aplican de manera universal. Estas metas pueden variar dependiendo de la etapa de la enfermedad y las características del paciente. Todos los médicos que atienden a estos pacientes deben conocerlas y tratar de llevar el tratamiento de los pacientes en camino a lograrlas.

Existen dos técnicas para evaluar la eficacia del manejo sobre el control glucémico: el automonitoreo de la glucosa sanguínea y la A1C. Que nos permite evaluar la respuesta individual a la terapia y si los objetivos glucémicos se están logrando. Existiendo una correlación entre mayor frecuencia de automonitoreo con una A1C más baja. La A1C refleja la glucemia promedio durante varios meses y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes. Debiéndose realizar de forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes, aproximadamente cada 3 meses. Tomando en cuenta que sus resultados están sujetos a ciertas limitaciones, como la rotación de hematíes (hemólisis, pérdida de sangre) y las variantes de hemoglobina (hemoglobinopatías).

Las recomendaciones para el control glucémico en adultos no embarazadas, incluyen: niveles de glucosa sanguínea que correlacionen con un nivel de A1C < 7%. La medición de glucosa plasmática postprandial 1 – 2 hrs después del inicio de la comida y el uso de tratamiento tiene como objetivo reducir los valores de glucosa plasmática postprandial a < 180 mg lo cual ayuda a disminuir los niveles de A1C. Así como una meta de glucosa en ayuno de 80 – 130 mg. Con el objetivo de disminuir las complicaciones tanto micro como macrovasculares de la hiperglucemia (2).

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) que comparó la terapia intensiva versus la terapia convencional en pacientes con DM tipo 1, demostró que la disminución de los niveles de glucosa con la terapia intensiva, redujo el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes tanto en adultos como en adolescentes, en comparación con la terapia convencional. La terapia intensiva llevada por una media de 6,5 años que estuvo dirigida a obtener niveles de glucosa casi normales redujo el riesgo de desarrollo y progresión de retinopatía hasta en un 76% en comparación con la terapia convencional.

Posteriormente, los sujetos fueron observados en el estudio de Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), en el que el grupo de terapia intensiva experimentó una menor incidencia de progresión de la retinopatía que el grupo convencional anterior, a pesar de que los niveles de A1C en ambos grupos se igualaron. La progresión más lenta de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía con la terapia intensiva versus la terapia convencional, a pesar de niveles similares de A1C, se denominó "memoria metabólica", cuyos beneficios persisten a través de 10 años de seguimiento (7). Lo que realza la necesidad de tener el mejor control glucémico en etapas tempranas de la enfermedad, lo cual no se logra en la mayor parte de los casos con monoterapias convencionales.

En los pacientes con DM tipo 2 el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group comparó los efectos del control intensivo de la glucosa sanguínea sobre el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Se considera necesario hacer una diferenciación ya que los pacientes con DM2 tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes que originan una hiperglucemia y daño crónico años antes del diagnóstico de la enfermedad, por lo que el manejo intensivo y el concepto de memoria metabólica estaba cuestionado. El control intensivo disminuyó el riesgo de complicaciones microvasculares en un 25%, pero no las macrovasculares, pero aun así se considera que el beneficio del control intensivo supera a

los riesgos de hipoglucemia. Las recomendaciones recientes que establecen una meta de A1C por debajo del 7% se basan en el UKPDS (8).

Numerosos aspectos deben ser considerados al establecer objetivos glucémicos. La ADA propone objetivos óptimos, pero cada objetivo debe individualizarse según las necesidades de cada paciente y sus factores de enfermedad. Estos objetivos no deben ser aplicados rígidamente, sino deben ser usados como una construcción amplia para guiar la toma de decisiones clínicas. Los objetivos glucémicos recomendados para muchos adultos no embarazados, incluyen niveles de glucosa sanguínea que parecen correlacionarse con el logro de un A1C < 7% (53 mmol/mol) (2).

La hipoglucemia es el principal factor limitante en el manejo glucémico de las personas que viven con diabetes. En el estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) se presentó con mayor frecuencia la hipoglucemia grave en el grupo de control intensivo que en el grupo de control estándar: 2,7 % de los pacientes bajo control intensivo tuvieron al menos un episodio de hipoglucemia grave comparado en el 1,5 % en el grupo control. El control intensivo de la glucosa se asoció además a una mayor tasa de hospitalización (9). Así mismo en el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) en comparación con el grupo de terapia estándar, el grupo de terapia intensiva tuvo tasas significativamente más altas de hipoglucemia, donde la tasa anualizada de episodios hipoglucémicos que requirieron asistencia médica fue del 3,1% en el grupo de terapia intensiva y del 1,0 % en el grupo de terapia estándar (10).

Los niños pequeños con DM tipo 1 y los ancianos se consideran particularmente vulnerables a la hipoglucemia clínicamente significativa debido a su reducida capacidad para reconocer los síntomas y comunicar eficazmente sus necesidades. Por lo que actualmente no se recomienda un control tan estricto de glucosa en este tipo de pacientes, sugiriéndose una meta de A1C de < 7,5 % en todos los grupos de edad pediátrica y una A1C entre 7,5 – 8,5 % en los adultos mayores que viven con diabetes de acuerdo a su heterogeneidad clínica,

mental y funcional, evitando A1C > 8,5 % que expone a los pacientes a niveles más altos de glucosa sanguínea y mayor riesgo de glucosuria, deshidratación y descompensación glucémica (2).

### Diabetes mellitus en personas jóvenes

Anteriormente la diabetes se consideraba como juvenil (tipo 1) o del adulto (tipo 2) y no se planteaba la posibilidad de otros diagnósticos. Actualmente se sabe que tanto la DM tipo 1 como la tipo 2 son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. La clasificación es importante para determinar el tratamiento y pronóstico, pero algunos individuos no pueden clasificarse claramente en estas dos categorías. Los paradigmas tradicionales de la DM tipo 2 que sólo se producen en adultos y la DM tipo 1 sólo en niños son imprecisos, ya que ambas enfermedades pueden ocurrir en ambas cohortes (2).

Las principales características fisiopatológicas de la DM son una falta de secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas y/o por una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina (11).

La DM tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina por células T CD4+, CD8+ y macrófagos seguida de una deficiencia en la secreción de insulina, mientras que en otros tipos de diabetes donde predomina la resistencia a la insulina, la masa de las células beta sufre una transformación capaz de aumentar la demanda excesiva y anómala de insulina (12). La tasa de destrucción de células  $\beta$  es bastante variable, siendo rápida en algunos individuos (infantes y niños) y lenta en otros (principalmente adultos). Los niños y adolescentes pueden presentarse con cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen una hiperglucemia en ayunas modesta que puede cambiar rápidamente a hiperglucemia grave y/o cetoacidosis con infección u otro estrés. Los adultos pueden retener suficiente función de las células  $\beta$  para prevenir la cetoacidosis durante muchos años; estos individuos eventualmente

dependen de la insulina para sobrevivir y están en riesgo de cetoacidosis. En esta última etapa de la enfermedad, hay poca o ninguna secreción de insulina, como se manifiesta por niveles bajos o indetectables de péptido C en plasma (2).

Aunque la DM tipo 1 afecta a todos los grupos de edad, la mayoría de los individuos son diagnosticados en la niñez o la adolescencia, pero puede ocurrir incluso en la novena década de vida. La DM tipo 1 representa > 85 % de todos los casos de diabetes en jóvenes < 20 años de edad en todo el mundo. En general, la tasa de incidencia incrementa desde el nacimiento, con pico entre los 10 – 14 años de edad durante la pubertad. La tasa de incidencia en adultos es menor que en niños, aunque aproximadamente un cuarto de las personas que viven con DM tipo 1 son diagnosticadas como adultas (13).

Por otro lado, el riesgo de desarrollar DM tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con DMG previa, en hipertensos o con dislipidemia así como en ciertos subgrupos raciales. A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética, mayor que en la DM tipo 1. Se debe considerar realizar pruebas de anticuerpos para DM tipo 1, en adultos sin factores de riesgo tradicionales para DM tipo 2 y/o de menor edad (2), sin embargo los anticuerpos no se encuentran disponibles en la mayor parte de las instituciones de México. La incidencia de la DM tipo 2 en la juventud ha aumentado dramáticamente en los últimos 20 años en los Estados Unidos, las estimaciones son tan altas como 5,000 nuevos casos por año. La prevalencia aumenta con la edad, triplicándose desde los 10 – 14 años hasta los 15 – 18 años (14).

Actualmente se sabe que los pacientes pediátricos pueden presentar DM tipo 2, de acuerdo a varios estudios poblacionales en los Estados Unidos, como en la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III que se realizó entre 1988 y 1994, la prevalencia de DM tipo 2, en pacientes de 12 a 19 años era de 0.13%. Aunque la diferenciación entre DM tipo 1 y tipo 2 se basó sólo en el uso de insulina, probablemente subestimando la prevalencia de DM tipo 2. Datos disponibles más recientemente en el SEARCH for Diabetes

in Youth, un gran estudio multicéntrico, multiétnico para el diagnóstico de DM en menores de 20 años de edad, informó una prevalencia de DM tipo 2 de 0.22 por 1000, siendo mucho menor en los jóvenes de 0 a 9 años (0.01/1000) que en los de 10 a 19 años (0.42/1000). Observándose la mayor prevalencia de DM tipo 2 entre los nativos americanos (1.74/1000), con una menor prevalencia en hispanos (0.48/1000). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades publicaron proyecciones para la prevalencia de la DM tipo 2; asumiendo un aumento anual del 2.3 % y una prevalencia cuatro veces mayor en menores de 20 años en 40 años (15).

SEARCH for Diabetes in Youth es el primer estudio poblacional en los Estados Unidos que proporciona estimaciones completas de la incidencia de DM tipo 2 en jóvenes de acuerdo a su raza y etnia. Entre los niños menores de 10 años, la mayoría tuvieron DM tipo 1, independientemente de su raza y etnia, con sólo 19 niños con DM tipo 2. En general, la DM tipo 2 fue relativamente poco frecuente, excepto entre los grupos minoritarios de 10 a 14 años y de 15 a 19 años. Las tasas de DM tipo 2 fueron más altas entre los nativos americanos (25.3/100 000 por año y 49.4 / 100.000 por año para las edades de 10 a 14 y 15 a 19 años, respectivamente) y en hispanos (8.9 y 17). Demostrando que la DM tipo 2 contribuye considerablemente a la incidencia global de DM entre la juventud minoritaria  $\geq$  10 años, además de tasas ~ 60% más altas en las mujeres que en los hombres (16).

Unos pocos jóvenes obesos con DM con características de resistencia a la insulina y complicaciones parecidas a la DM tipo 2 tienen evidencia de autoinmunidad de los islotes con autoanticuerpos hacia las células  $\beta$  típicas de la DM tipo 1 definiendo lo que se llama "doble diabetes". El entorno cada vez más "obesogénico" que favorece la resistencia a la insulina podría explicar el desarrollo de la autoinmunidad de los islotes a través de diferentes mecanismos. Por lo tanto, una tendencia creciente de la obesidad parece tener un papel (en asociación con otros factores ambientales) en la incidencia creciente y el fenotipo cambiante de la DM tipo 1 en la juventud, esto implica que un número cada vez mayor de pacientes con diabetes tipo 1 presentan obesidad y los datos asociados a esta enfermedad (17).

En el caso de las diabetes monogénicas que resultan de la mutación en un solo gen, los tipos más frecuentes son las formas autosómicas dominantes conocidas como MODY; por sus siglas en inglés, maturity onset diabetes of the Young (18); son un grupo heterogéneo de trastornos causados por mutaciones en genes importantes para el desarrollo, la función y la regulación de las células  $\beta$ , la detección de la glucosa y el propio gen de la insulina (19). Este tipo de DM se caracteriza frecuentemente por el inicio de la hiperglucemia a una edad temprana (clásicamente antes de los 25 años de edad, aunque el diagnóstico puede ocurrir en edades más avanzadas), disminución de la secreción de insulina con un mínimo o ningún defecto en la acción de la insulina y un patrón de herencia autosómico dominante con anomalías en al menos 13 genes en diferentes cromosomas identificados hasta la fecha. Siendo las formas más comúnmente reportadas GCK-MODY (MODY 2), HNF1A-MODY (MODY 3) y HNF4A-MODY (MODY 1) (2). Aunque muchas de estas causas altamente penetrantes se descubrieron por primera vez en los años noventa, más del 94% de los casos MODY siguen sin diagnosticarse en los Estados Unidos, ya que muchas serán mal clasificadas como otro tipo de diabetes (19).

La MODY es la forma más común de diabetes monogénica y representa de un 1 – 2 % de todos los casos de diabetes en la edad pediátrica. Reportándose una prevalencia de 21 – 45 niños por millón y de 100 adultos por millón. El 5% de los individuos diagnosticados con diabetes antes de los 45 años de edad tienen MODY, con un 80 % de los pacientes diagnosticados erróneamente como DM tipo 1 o tipo 2 (20).

Las mutaciones heterocigotas en los genes de la glucocinasa (GCK), el factor de transcripción nuclear del hepatocito 1A (HNF1A) y 4A (HNF4A) representan más del 80 % de todos los casos de MODY (21). En el Reino Unido, las mutaciones en los genes que codifican el HNF1A, el HNF4A y la enzima GCK, representan el 52%, el 10% y el 32% % de los casos de MODY, respectivamente. Aunque la prevalencia reportada de estas causas

varía de un país a otro debido a las diferencias en la frecuencia de la detección de la diabetes (22).

Las mutaciones en el gen de la HNF1A son la causa más frecuente de diabetes monogénica diagnosticada en adultos. Sus criterios diagnósticos incluyen un inicio temprano, usualmente antes de los 25 años de edad, la no dependencia al manejo con insulina, ni presencia de autoinmunidad, asociado a una historia familiar de diabetes, que sugiere una transmisión dominante (23). HNF1A junto con HNF4A y HNF1B en las células maduras regulan la expresión de la insulina así como alteran el desarrollo, proliferación y muerte celular. Las mutaciones en estos factores de transcripción alteran la expresión genética de proteínas implicadas en el transporte de glucosa (incluyendo el transportador GLUT2), el metabolismo de la glucosa y enzimas clave en el metabolismo mitocondrial de la glucosa. Reducen la proliferación e incrementan la apoptosis de la célula  $\beta$  que podría explicar la disminución progresiva de la función de la célula  $\beta$  que es característico en estos pacientes. Por otra parte, las mutaciones inactivadoras del gen de la GCK resultan en una disminución en la tasa de fosforilación de la glucosa y desplazan hacia la derecha la curva dosis-respuesta de la insulina. Apoyado por la observación de que los pacientes con GCK-MODY tienen una secreción de insulina reducida a una concentración de glucosa dada en comparación con los controles, además de presentar una disminución en la síntesis y almacenamiento del glucógeno hepático.

Las mutaciones en la GCK resultan en hiperglucemia en ayuno leve, a menudo asintomática, no progresiva que no requiere tratamiento, excepto durante el embarazo. En contraste con las mutaciones en HNF1A y HNF4A que causan un defecto progresivo en la secreción de insulina e hiperglucemia capaz de desarrollar complicaciones vasculares (21).

La identificación de una de las tres formas más comunes de MODY, incluyendo GCK-MODY, HNF1A-MODY y HNF4A-MODY, permite una terapia más rentable. Además, de conducir a la identificación de otros miembros afectados de la familia. Se debe considerar un

diagnóstico de MODY en individuos que tienen diabetes atípica y múltiples miembros de la familia con DM tipo 1 o tipo 2 (2). La detección de estas mutaciones se encuentra disponible de manera rutinaria en los países desarrollados, sin embargo no se cuenta con ellas en países como el nuestro, por lo que la evaluación de la posibilidad de MODY se debe hacer con base al criterio clínico del médico tratante. Tener una cantidad cada vez mayor de pacientes jóvenes con diabetes tiene varias implicaciones a largo plazo: los altos costos en atención en salud, las complicaciones micro y macrovasculares y al tratarse de una población económicamente activa que consume una gran cantidad de recursos de los servicios de salud tanto de manera directa en consultas, laboratorios, hospitalizaciones y medicamentos, como de manera indirecta en incapacidades y pensiones prematuras.

Llama la atención el hecho de que distinguir este tipo de diabetes es difícil, especialmente en el adulto joven, tomando en cuenta que las pruebas genéticas moleculares son caras y actualmente están limitadas a aquellos que tienen más probabilidades de tener MODY. Sin embargo, los beneficios económicos en la salud no han sido formalmente evaluados (21). Actualmente existen calculadoras en línea, como la de Diabetes Genes que permiten hacer un cálculo de la probabilidad del paciente de tener MODY, sin embargo está diseñada para hacer cálculos en una población caucásica europea, por lo que las probabilidades pueden variar en otras poblaciones. Cuando un paciente tiene una probabilidad >20% de tener MODY de acuerdo a estos cálculos, se recomienda hacer el escrutinio genético. La calculadora asume que en esta población, hay una prevalencia de 0.6% de MODY cuando el paciente requirió insulina dentro de los primeros 6 meses después del diagnóstico y 4.8% si requirió insulina después (24). A pesar de sus limitaciones, es la única herramienta predictiva validada con la que se cuenta en este momento.

Siendo la estrategia actual para identificar a los pacientes con una mutación potencial de MODY usar las características clínicas tales como el inicio de la DM, el patrón de herencia, la no dependencia a la insulina y el IMC (normalmente magra). Además de pruebas de laboratorio, como el péptido C, las pruebas de tolerancia oral a la glucosa y los auto-

anticuerpos contra islote para ayudarnos a diferenciar la diabetes monogénica de la DM tipo 1 o tipo 2 (21).

#### Péptido C y la reserva de insulina

La secreción residual de insulina se ha propuesto como una medida de clasificación de la DM en la población pediátrica. La heterogeneidad de la diabetes al inicio de la enfermedad, hace que sea de interés probar si el péptido C puede mejorar la clasificación de pacientes recién diagnosticados (25).

El péptido C es la mejor medida de la secreción endógena de insulina en pacientes con DM. Con el aumento de la prevalencia de la DM tipo 2 en los pacientes más jóvenes, el descubrimiento de subtipos monogénicos de DM que requieren un tratamiento específico y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a preservar la secreción de insulina la medición de la secreción de insulina puede ser cada vez más relevante en la práctica clínica (26).

El péptido C se escinde de la proinsulina, se almacena en gránulos secretores y, finalmente, se libera en el torrente sanguíneo en cantidades equimolares con las de la insulina. El péptido C tiene una función esencial en la síntesis de insulina en el enlace de las cadenas A y B de tal manera que permite un plegado correcto y la formación del enlace disulfuro. Cuando el péptido C se elimina de la proinsulina mediante un proceso proteolítico, la parte carboxilo terminal de la cadena B de la insulina queda expuesta y libre para asumir una conformación apropiada para una interacción eficaz con su receptor (27).

La medición del péptido C se prefiere para evaluar la función de la célula beta en lugar que la insulina porque la tasa de degradación del péptido C en el cuerpo es más lenta que la de la insulina (20-30 min vs 3-5 min). La mitad de la insulina secretada por el páncreas se metaboliza en el primer paso hepático, mientras que el péptido C tiene una depuración hepática insignificante. El péptido C se limpia en la circulación periférica a una velocidad constante, mientras que la insulina se despeja de forma variable haciendo la medición

directa menos coherente. Además en los pacientes con DM tratados con insulina, la medición del péptido C también evita el error de la reactividad cruzada del ensayo entre la insulina exógena y endógena (28).

Los niveles de péptido C deben ser interpretados con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica, ya que la mayoría del péptido C es metabolizado a nivel renal, por lo tanto sus niveles sanguíneos pueden ser falsamente elevados (27, 28).

Un gran número de ensayos de péptido C comercialmente disponibles se utilizan en todo el mundo y tienen variaciones significativas en la comparabilidad de los resultados y la precisión. La estandarización de la medición de péptido C entre los laboratorios aún no se ha logrado, lo que significa que los resultados de péptido C producidos por diferentes métodos, y en algunos casos por diferentes laboratorios utilizando los mismos métodos, pueden no ser comparables, particularmente a mayores concentraciones de péptido C. Los primeros radioinmunoensayos consumían tiempo (y por lo tanto eran caros), estaban sujetos a interferencias y a menudo eran imprecisos. La aparición de ensayos no radioactivos altamente sensibles y específicos (quimioluminiscencia, fluorescencia, etc.) que utilizan anticuerpos monoclonales ha reducido los costes de ensayo, mejorado los límites de detección y reproducibilidad.

Una barrera en el uso de péptido C en la atención clínica es la falta de rangos de referencia disponibles para poblaciones específicas con diabetes. Los rangos citados por muchos laboratorios se refieren a la población normal y puede faltar una referencia pertinente basada en la población, en particular cuando se utiliza una prueba aleatoria (27).

Un papel clínico importante del péptido C es diferenciar entre los distintos tipos de diabetes, ya expresa la producción endógena de insulina y suele correlacionarse con el tipo de enfermedad, la duración de la misma, y la edad del diagnóstico (28).

Esto es particularmente relevante en la diabetes tratada con insulina de larga duración (> 5 años) en la que la retención sustancial de la secreción de péptido C puede ser fuertemente indicativa de que la diabetes tipo 1 es poco probable y por lo tanto la diabetes tipo 2 o MODY debe ser considerada. En la DM tipo 1, los niveles de insulina/péptido C caen rápidamente, por lo que la utilidad de la prueba de péptido C aumenta de 3 a 5 años después del diagnóstico, donde la gran mayoría de pacientes con DM tipo 1 presentarán bajos niveles de péptido C. Los niveles de péptido C en los primeros años de diagnóstico pueden ser útiles para confirmar la DM tipo 1 si los resultados son bajos. Sin embargo, los resultados más altos deben ser interpretados con precaución (particularmente en pacientes obesos o en aquellos con características de resistencia a la insulina) donde puede reflejar simplemente la secreción continua de insulina visto en la DM tipo 1 temprana (27).

La función preservada de la célula  $\beta$  y los anticuerpos negativos son criterios que se han demostrado en la gran mayoría de los pacientes clasificados como MODY (18), siendo particularmente importante identificar a estos pacientes, ya que comúnmente son diagnosticados erróneamente como otros tipos de DM no estableciéndose una terapéutica adecuada. Al presentar estos pacientes una disfunción progresiva de las células  $\beta$ , el tratamiento con dosis bajas de sulfonilureas parece ser efectivo en la diabetes MODY HNF1A y HNF4A, cuya eficacia parece mantenerse incluso después de tres décadas (22).

En contraste con la DM tipo 1, la persistencia del péptido C en un paciente con diabetes de larga evolución puede sugerir MODY. Un péptido C sanguíneo aleatorio > 0,2 nmol/l (0.60 ng/mL) en aquellos con diabetes diagnosticada antes de los 30 años de edad y con una duración > 3 años se han sugerido como criterios para la considerar el diagnóstico de MODY (27). Considerando que no se trata de ensayos estandarizados, en nuestra población se está usando el punto de corte de > 0.95 ng/mL para determinar una reserva suficiente con base en un estudio realizado en el servicio entre 2015 y 2016, que permitió establecer puntos de corte seguros para distinguir diferentes tipos de diabetes (29).

### Tratamiento para la diabetes mellitus según la reserva de insulina

Conocer la fisiopatología de cada tipo de DM es importante para la terapéutica empleada. Ya que actualmente, el tratamiento no solo va dirigido a disminuir los niveles de glucosa en ayuno y A1C, si no a mejorar las anomalías fisiopatológicas de la enfermedad, con la finalidad de iniciar un tratamiento adecuado desde inicios tempranos de la enfermedad y prevenir la progresión en la falla de la célula  $\beta$  (30), por lo tanto; la elección de fármacos adecuada dependerá más de conocer el tipo de DM y su fisiopatología que en la experiencia o intuición del médico o la disponibilidad de medicamentos.

En la DM tipo 1 el tratamiento consiste en el reemplazo externo de las funciones de la célula  $\beta$  en un intento por alcanzar los niveles de glucosa lo más cerca al rango de la normalidad. Tratando de imitar los perfiles de acción de la insulina, manteniendo los niveles basales y alcanzando los niveles máximos postprandiales. Las preparaciones de insulina han recorrido un largo camino desde el descubrimiento de la insulina, desde insulinas animales purificadas a insulinas humanas producidas por organismos modificados genéticamente hasta análogos de insulina que permiten un mejor ajuste entre los perfiles de acción de insulina y las fluctuaciones en las concentraciones de glucosa. Los análogos de insulina permiten a los pacientes alcanzar este objetivo ya que algunos presentan perfiles de acción rápida y otros de acción prolongada, lo que da a las personas con DM tipo 1 las herramientas para lograr un mejor control glucémico con un menor riesgo de hipoglucemia (31).

La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado y la insuficiencia de células beta representan los principales defectos fisiopatológicos en la DM tipo 2. Además de estos, la lipólisis acelerada de los adipocitos, la deficiencia y resistencia del sistema incretina en el tubo digestivo, la hiperglucagonemia de la célula  $\alpha$ , la mayor reabsorción de glucosa por el riñón y la resistencia a la insulina del cerebro desempeñan papeles importantes en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa en individuos que viven con DM tipo 2 (32). El tratamiento en la DM tipo 2 requerirá la combinación de varios fármacos para corregir los múltiples defectos fisiopatológicos.

En el hígado, tanto la metformina como las tiazolidinedionas (TZD) son potentes sensibilizadores de la insulina e inhiben el aumento en la gluconeogénesis hepática. Además las TZD son excelentes sensibilizadores de insulina a nivel muscular y de tejido adiposo, así como potentes inhibidores de la lipólisis. También movilizan la grasa de las células musculares, hepáticas y  $\beta$ , disminuyendo así la lipotoxicidad. En la célula  $\beta$ , las sulfonilureas y las glinidas aumentan la secreción de insulina, pero sólo los TZD y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) mejoran y preservan la función de las células  $\beta$  y causan una reducción de A1C duradera de hasta 5 y 3,5 años, respectivamente. Además, tanto exenatide como liraglutide favorecen la pérdida de peso, inhiben la secreción de glucagón y retrasan el vaciado gástrico, reduciendo la hiperglucemia posprandial. Los inhibidores de DPP4 aumentan la secreción de insulina y aunque comparten algunas características con los análogos de GLP-1, no elevan los niveles plasmáticos de GLP-1 lo suficiente como para compensar la resistencia de células  $\beta$  al GLP-1. Los inhibidores del transportador de glucosa-sodio tipo 2 bloquean la absorción de glucosa en el túbulo renal proximal han demostrado una eficacia modesta para reducir la A1C, promueven la pérdida de peso, reducen la presión sanguínea y pueden agregarse a cualquier agente antidiabético (30).

En el caso de la MODY se ha demostrado que las sulfonilureas son eficaces en su tratamiento, actuando sobre los canales de K sensibles a ATP, mejorando hasta 5 veces las concentraciones de glucosa sanguínea comparadas con la metformina. Existen además informes de que las glinidas y los análogos de GLP-1 son también eficaces en el tratamiento de los pacientes con MODY, ya que los pacientes con MODY experimentan una disminución de aproximadamente 1 – 4 % en la secreción de insulina cada año, como resultado del daño progresivo a la célula  $\beta$ . Algunos pacientes con MODY desarrollan falla a sulfonilureas después de 3 a 25 años, convirtiéndose en dependientes de insulina en la edad adulta, sin embargo, su control durante los primeros años de la enfermedad puede mejorar y ser más sencillo y económico cuando se tiene la oportunidad de indicarlas (20).

Actualmente la clínica de diabetes mellitus de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS cuenta con más de 200 pacientes, los cuales han sido referidos por diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. La mediana de edad de estos pacientes es de 27 años. La HbA1c promedio es de 8.8 %, aunque al ingreso se encuentra normalmente por arriba del 10%, lo que refleja el pobre control de la enfermedad. La clínica ofrece orientación nutricional y endocrinológica para estos pacientes, son evaluados por oftalmología y nefrología cuando ameritan estas interconsultas y son citados cada 3 a 4 meses con estudios de control para ajustes. Se prefiere el esquema basal-bolo y se intenta un control estricto siempre que es posible. Algunos de ellos; además, reciben múltiples fármacos para sus distintas comorbilidades, como sensibilizadores de insulina cuando existen datos de resistencia como obesidad, acantosis y dislipidemias no asociadas a diabetes. De manera rutinaria, se solicita péptido C en los pacientes en los existen antecedentes heredofamiliares de diabetes en varias generaciones. Los pacientes que tienen un péptido C normal o alto (mayor de 1) son considerados como pacientes que aun cuentan con reserva de función pancreática y reciben tratamiento con glibenclamida vía oral y ajuste de dosis de insulina con indicaciones de suspender si el paciente presenta hipoglucemia < 70 mg/dL en dos ocasiones durante los primeros 15 días de iniciado el tratamiento. Hasta el momento esto se ha establecido como una rutina en algunos pacientes, sin embargo no existe un algoritmo de tratamiento en cuanto a dosis, tiempo en el que se debe evaluar el efecto del fármaco ni los resultados del protocolo, por lo que hasta el día de hoy, solo aquellos pacientes que reducen la cantidad de insulina y mejoran el control continúan el tratamiento, sin que haya un consenso tampoco respecto a lo que se consideraría éxito en estas circunstancias. Estos pacientes requieren iniciar otras alternativas de tratamiento debido a que frecuentemente se encuentran fuera de las metas de control de diabetes establecidas a nivel internacional o lograr estas metas requiere tratamientos intensivos, costosos y con alto riesgo de hipoglucemia o que no se encuentran disponibles en los sistemas de salud en México.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes diagnosticados con DM antes de los 30 años de edad, que aún tienen reserva de insulina, definida por un péptido C detectable en manejo con sulfonilurea ¿Cuál ha sido el efecto sobre la hemoglobina glucosilada 3 meses después de agregar por lo menos 5 mg de glibenclamida cada 24 horas vía oral al tratamiento previo?

#### **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La DM afecta al 8,5% de la población adulta, de la cual un 5% pudiera tener diabetes tipo MODY no diagnosticada o variantes en las que aún hay reserva de insulina endógena después de varios años de tratamiento. Identificar estas variantes de diabetes es importante debido a que se trata de pacientes jóvenes que pudieran tener un adecuado control con agentes orales o una mínima dosis de insulina, repercutiendo a largo plazo en mejor calidad de vida, menos complicaciones y finalmente en menores costos para las instituciones y las familias de los pacientes, así como ser susceptibles a un consejo genético.

Actualmente se recomienda para la diferenciación diagnóstica en estos casos sospechosos las pruebas de auto-anticuerpos y medición del péptido C, siendo este último el más disponible en nuestro medio. Las pruebas genéticas se proponen solo en aquellos casos en los que se requiere consejo genético, con alta sospecha clínica o en protocolos de investigación, siendo limitado su uso por su alto costo y disponibilidad.

El tratamiento con sulfonilureas puede establecerse en estos pacientes, sin embargo no existe un protocolo único que determine como deben manejarse y evaluarse estos pacientes, por lo que hasta el momento se realiza el proceso de acuerdo al criterio clínico del endocrinólogo tratante y tampoco se han hecho estudios extensos que evalúen los resultados del ajuste del tratamiento en estos pacientes.

## 6. JUSTIFICACIÓN

En la clínica de DM tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI del IMSS se atiende a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y pacientes jóvenes con diagnóstico de diabetes aun no clasificada, así como otros tipos de diabetes atípicas. En la clínica se ofrece un manejo intensivo con educación directa para el paciente, nutrición y medicamentos de manera que se logre mejorar las condiciones de estos pacientes, reducir y tratar las complicaciones asociadas a su enfermedad y generar investigación y estadística respecto a estos pacientes.

Un estudio de tesis de especialidad realizado en esta población en el 2016, reportó un total de 100 pacientes de los cuales el 38 % fueron clasificados con DM tipo 1, 49 % con DM tipo 2 y 13 % con MODY. Se demostró una correlación entre la determinación del péptido C en ayuno y aleatorio, siendo moderada en los pacientes con DM2 ( $r = 0.798$ ,  $p < 0.001$ ), en tanto que en la población con DM tipo 1 y MODY fue buena ( $r = 0.939$ ,  $p < 0.001$  y  $r = 0.999$ ,  $p = 0.033$  respectivamente). Sugiriendo la utilidad del péptido C para distinguir a los pacientes que tienen reserva de insulina y que éste pudiera utilizarse como guía para iniciar tratamiento específico a los pacientes, lo cual se ha hecho de manera rutinaria en la clínica. Hasta el momento sin haber evaluado la eficacia de este criterio en nuestro medio (29).

Se requiere analizar los datos de los pacientes que tuvieron diagnóstico de diabetes antes de los 30 años y que tenían más de 5 años de evolución de la diabetes y tuvieron péptido C detectable para comparar su control antes y después de la sulfonilurea, lo cual se hace de manera rutinaria en los pacientes a criterio del médico tratante. Esto permitiría determinar si el cambio ha sido realmente benéfico para los pacientes y puede proponerse como protocolo para otros pacientes que cumplan estos criterios en nuestra clínica y eventualmente en otros centros con pacientes similares.

## 7. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes con diabetes diagnosticada antes de los 30 años de edad, que tienen más de 5 años de evolución con la enfermedad y péptido C > 0.95 tendrán una reducción de por lo menos un 1% en la hemoglobina glucosilada al agregar por lo menos 5 mg de glibenclamida cada 24 horas vía oral tres meses después del inicio del tratamiento.

## 8. OBJETIVOS

### Objetivo General

Evaluar el efecto sobre la hemoglobina glucosilada a tres meses de la adición de por lo menos 5 mg de glibenclamida cada 24 horas vía oral, al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de DM antes de los 30 años de edad, que tienen más de 5 años de evolución con la enfermedad y péptido C detectable.

### Objetivos Secundarios

- Evaluar la proporción de pacientes que disminuyen la dosis de insulina después del inicio de sulfonilurea que están cumpliendo metas con el esquema actual de tratamiento.
- Evaluar si existen cambios en los parámetros internacionalmente reconocidos de control de diabetes a los tres meses de tratamiento con glibenclamida: glucosa en ayuno promedio, postprandial y perfil de lípidos.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo de estudio. Transversal retrospectivo analítico.
- Tipo de muestreo. No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presentaron criterios de elegibilidad.
- Población de Estudio. Pacientes de la clínica de Diabetes Mellitus del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados antes de los 30 años de edad, con una evolución mínima de 5 años de la enfermedad antes del inicio del tratamiento, con péptido C detectable a los que se les haya administrado por lo menos 5 mg de glibenclamida al día de acuerdo al criterio del médico tratante por un mínimo de 3 meses.
- Lugar donde se desarrolló el estudio. UMAE, Hospital de Especialidades Siglo XXI IMSS.

## 10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de Inclusión.

- Pacientes en seguimiento regular en la consulta externa de la clínica de Diabetes Mellitus:
  - Menores de 30 años al momento del diagnóstico.
  - Con evolución mayor de 5 años de la enfermedad.
  - Con péptido C detectable.
  - Que hayan recibido glibenclamida a una dosis mínima de 5 mg al día por un mínimo de 3 meses de acuerdo al criterio del médico tratante.
  - Cualquier género.
  - Que se encuentren en tratamiento con insulina como tratamiento principal
- Pacientes que tengan la capacidad de entender y acceder a participar en el estudio.
- Pacientes que tengan diagnóstico de diabetes tipo MODY por otros métodos y que tengan reserva suficiente de insulina determinado por péptido C >0.95.
- Pacientes que tengan un expediente completo en donde se registren los efectos del tratamiento con glibenclamida sobre los marcadores de control de diabetes.

### Criterios de Exclusión.

- Pacientes con otras formas de DM: secundaria a endocrinopatías, por fármacos o por procesos inflamatorios, quirúrgicos o infecciosos en páncreas.
- Pacientes sin capacidad de entender o libertad para acceder a participar en el estudio.
- Pacientes que tengan diagnóstico de diabetes tipo MODY o tipo 2 por otros métodos, sin reserva suficiente de insulina determinado por péptido C <0.95.
- Pacientes sin expediente completo en donde se registren los efectos del tratamiento con glibenclamida.
- Pacientes con enfermedades agudas o severas que requieran internamiento durante los primeros tres meses de inicio del tratamiento con glibenclamida.

- Pacientes que reciban tratamientos que alteren la sensibilidad a la insulina o sus requerimientos, iniciados al mismo tiempo que la glibenclamida como esteroides.
- Pacientes que hubieran utilizado sulfonilureas en los últimos 3 meses previos al inicio de la glibenclamida

**Criterios de Eliminación.**

- Pacientes que durante el periodo del estudio decidan retirar su consentimiento.
- Los pacientes en los que se registre que la glibenclamida se suspendió por efectos adversos o por decisión del paciente, se registrarán los datos obtenidos hasta el momento de la suspensión.
- Pacientes en los que se indicó una sulfonilurea o algún otro tratamiento para control de diabetes durante los primeros tres meses de la introducción de la glibenclamida

## 11. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala Medición	Fuente de Información
<b>Edad</b>	Cuantitativa Continua Categoría Independiente	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnóstico.	Años	Expediente clínico o identificación oficial.
<b>Género</b>	Cualitativa Dicotómica Categoría Independiente	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres.	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Expediente clínico o identificación oficial.
<b>IMC basal</b>	Cuantitativa Discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente.	Peso para la talla en kg/m <sup>2</sup> en el momento previo al tratamiento.	kg/m <sup>2</sup>	Expediente clínico.
<b>Péptido C antes del inicio de glibenclamida</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de Péptido C producido mediante escisión enzimática de la proinsulina, en cantidades equimolares a la insulina, previo al tratamiento con glibenclamida.	Determinación de Péptido C previo al inicio de tratamiento con al menos 5 mg de glibenclamida.	ng/ml	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Dosis indicada de glibenclamida</b>	Cuantitativa Continua	Cantidad de glibenclamida administrada al paciente según criterio de endocrinólogo tratante.	Cantidad de glibenclamida administrada al día, al menos durante 3 meses.	mg/día	Expediente clínico.
<b>Mediana de Glucosa en ayuno basal</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa.	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Mediana de Glucosa en ayuno seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa.	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa a los 3 meses de tratamiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Mediana de glucosa postprandial al inicio</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa sanguínea por punción venosa, 2 horas posteriores al inicio de la ingesta de alimentos.	Determinación de glucosa 2 horas posteriores al inicio de la ingesta de alimentos previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Mediana de glucosa postprandial seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa sanguínea por punción venosa, 2 horas posteriores al inicio de la ingesta de alimentos.	Determinación de glucosa 2 horas posteriores al inicio de la ingesta de alimentos con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.

<b>Requerimientos basales de Insulina/kg de peso</b>	Cuantitativa Continua	Necesidad de unidades de insulina para el peso del paciente.	Necesidad de unidades de insulina para el peso del paciente, previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	UI/día	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Requerimientos de insulina/kg al tratamiento con glibenclamida</b>	Cuantitativa Continua	Necesidad de unidades de insulina para el peso del paciente.	Necesidad de unidades de insulina para el peso del paciente con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	UI/día	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>HbA1c basal</b>	Cuantitativa Continua	Proteína glicada formada por la condensación de glucosa con el residuo de valina N-terminal de cada cadena beta de hemoglobina A. Representa la concentración de glucosa durante las 6 a 8 semanas precedentes.	Determinación de HbA1C previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	%	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>HbA1c seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Proteína glicada formada por la condensación de glucosa con el residuo de valina N-terminal de cada cadena beta de hemoglobina A. Representa la concentración de glucosa durante las 6 a 8 semanas precedentes.	Determinación de HbA1C con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	%	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Colesterol total basal</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol total por punción venosa en ayuno.	Determinación de colesterol total en ayuno por muestra venosa en laboratorio previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Colesterol total seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol total por punción venosa en ayuno.	Determinación de colesterol total en ayuno por muestra venosa en laboratorio con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Colesterol HDL basal</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol HDL por punción venosa en ayuno.	Determinación de colesterol HDL en ayuno por muestra venosa en laboratorio previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.

<b>Colesterol HDL seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol HDL por punción venosa en ayuno.	Determinación de colesterol HDL en ayuno por muestra venosa en laboratorio con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Colesterol LDL basal</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol LDL por punción venosa en ayuno.	Determinación de colesterol LDL en ayuno por muestra venosa en laboratorio previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Colesterol LDL seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de colesterol LDL por punción venosa en ayuno.	Determinación de colesterol LDL en ayuno por muestra venosa en laboratorio con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Triglicéridos basal</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de triglicéridos por punción venosa en ayuno.	Determinación de triglicéridos en ayuno por muestra venosa en laboratorio previo al inicio de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
<b>Triglicéridos seguimiento</b>	Cuantitativa Continua	Determinación de triglicéridos por punción venosa en ayuno.	Determinación de triglicéridos en ayuno por muestra venosa en laboratorio con al menos 3 meses de tratamiento con glibenclamida.	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.

## 12. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes de la clínica de Diabetes Mellitus del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## 13. POBLACIÓN BLANCO

Pacientes adultos con reserva de insulina, de acuerdo a concentración de péptido C.

## 14. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes tratados en la clínica de Diabetes Mellitus del servicio de Endocrinología, del HE CMN Siglo XXI, diagnosticados antes de los 30 años de edad, con una evolución mínima de 5 años de la enfermedad antes del inicio del tratamiento, con péptido C detectable a los que se les haya administrado por lo menos 5 mg de glibenclamida al día de acuerdo al criterio del médico tratante por un mínimo de 3 meses.

## 15. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron a la consulta de clínica de diabetes o endocrinología general que cumplían con los criterios de inclusión. Los investigadores invitaron a los pacientes que cubrieron los criterios de selección para leer el consentimiento informado y en caso de aceptar, firmarlo. Los pacientes aceptaron únicamente que se revisara su expediente clínico para recabar la información que se solicitaba en la hoja de captura de datos.

El proceso de inicio de fármaco (dosis, momento y tipo de paciente) lo realizaron los médicos de la clínica de diabetes de acuerdo al criterio de cada médico, por lo que los investigadores no participaron en la toma de decisiones a este respecto, no seleccionaron a los pacientes candidatos ni influyeron de forma alguna en el ajuste o seguimiento de los pacientes, solo se evaluaron a aquellos que recibieron el tratamiento y completaron un seguimiento mínimo de 3 meses con los criterios indicados al momento del estudio.

**Tamaño de muestra.** Se tomó una N inicial en potencia de 62 pacientes (49 con DM2 y 13 con MODY), correspondientes a los pacientes que fueron clasificados con reserva de insulina y diagnosticados con DM antes de los 30 años de edad con evolución de más de 5 años en la tesis de Alemán Contreras 2016, considerando que por lo menos el 50% de ellos hayan recibido tratamiento con glibenclamida y esperando que de ellos se haya obtenido una reducción del 1% con respecto a la basal se calculó una N = 13 pacientes utilizando un cálculo para diferencia de proporciones. Los pacientes tenían que estar registrados en la clínica de diabetes del HE CMN siglo XXI. El cálculo se realizó con un nivel de confianza (Z  $\alpha$ ) de 95%.

## 16. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido al número de pacientes y la distribución de los datos se empleó estadística no paramétrica. Las variables cuantitativas se describieron utilizando medianas y rangos intercuartílicos. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se usaron pruebas de tablas cruzadas con Chi 2 o F de Fisher según el número de pacientes en cada caso. Para comparación de medianas se utilizó U de Mann Whitney. Para analizar los datos antes y después del uso de la sulfonilurea se emplearon fórmulas estadísticas para datos pareados. Se usó una  $p < 0.005$  para establecer significancia estadística y los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

## 17. FACTIBILIDAD

El servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI cuenta con los recursos humanos, materiales y logísticos para captar y valorar a los pacientes que cumplieron las características necesarias para el ingreso a este protocolo de estudio.

El grupo de investigadores trabajó en conjunto con los endocrinólogos clínicos para la evaluación de los expedientes. Los pacientes fueron capturados en consulta externa para garantizar que se tratara de pacientes activos en la clínica.

## 18. ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un protocolo que implicó un riesgo mínimo para los pacientes por ser un estudio retrospectivo, únicamente se revisó su respuesta al tratamiento, mediante la comparación de los niveles de A1C previo y 3 meses después del tratamiento con glibenclamida.

- Riesgo de la investigación. Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud, el presente estudio no confirió ningún tipo de riesgo a los participantes.

- Contribuciones y beneficios el estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto. Los pacientes no se beneficiaron de forma directa del estudio. Su utilidad radica en demostrar que los pacientes que fueron seleccionados con los criterios anteriores, mejoran su control de glucosa al recibir tratamiento con sulfonilurea.
- Confidencialidad. Los datos de los participantes y la información relacionada con su privacidad fueron codificados durante la realización de la base de datos y no se utilizaron con ningún otro fin más que la identificación del expediente (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).
- Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado. Se solicitó la carta de consentimiento informado (en anexos) previo a la inclusión del participante al estudio durante su evaluación en la consulta externa. Explicándose al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I – VII de la Ley General de Salud).

## 19. RESULTADOS

El número total de pacientes fue de 17. El 64.7% fueron mujeres. La mediana de edad al inicio de la intervención fue de 39 años para todo el grupo (rangos intercuartílicos [RIC] de 35 a 49 años) y el índice de masa corporal de 27.3 kg/m<sup>2</sup> (RIC 25.0 - 29.3 kg/m<sup>2</sup>), el 29.4 % de los pacientes tenía un índice de masa corporal normal, el 52.9 % sobrepeso y el 17.7% obesidad grado 1. La mediana del perímetro de cintura fue de 92 cm (84 – 97 cm) y la cadera fue de 100.5 cm (92 – 107 cm). Solamente tres pacientes eran menores de 30 años y solo un paciente tenía más de 60.

El 94.1% de los pacientes tenían antecedentes familiares de diabetes y la mediana de familiares afectados fue de 2 en diferentes grados y generaciones (RIC 1 - 3) y solo el 20% reportaron tener familia con diabetes de inicio antes de los 30 años de edad.

En cuanto a las comorbilidades el 41.2% de los pacientes tenía hipertensión arterial sistémica y el 64.7% tenía dislipidemia y ninguno reportó tener alguna enfermedad autoinmune reportada. La retinopatía diabética se reportó por el paciente o en el expediente en el 41.2%, neuropatía en el 29.4%, nefropatía en el 23.5% y ninguno tenía complicaciones macrovasculares.

Al diagnóstico de diabetes, el 35.2 % de los pacientes fue clasificado como DM tipo 1, el 41.1 % con DM tipo 2 y el restante 23.7% con otros tipos de DM, incluyendo MODY. Los pacientes fueron diagnosticados a edades tempranas con una mediana de edad de diagnóstico fue de 19 años (16.5 – 26 años). Todos los pacientes tenían diabetes de larga evolución, con una mediana de 19 años (rangos 16.5 a 26 años), solamente uno de ellos tenía 5 años con el diagnóstico y el resto tenía entre 8 y 35 años con diabetes. De manera importante, el 35.3 % de los pacientes fue diagnosticado de manera incidental, sin tener síntomas asociados a diabetes, durante campañas de detección o al acompañar a otros familiares a estudio.

<b>Parámetro</b>	<b>Rangos Normales</b>	<b>Antes de la Sulfonilurea</b>	<b>3 meses con Sulfonilurea</b>	<b>p</b>
<b>Glucosa</b>	65 – 100 mg/dL	189 (132-243)	143 (105-170)	0.118
<b>HbA1c</b>	< 6.5 %	9.5 (8.1-10.2)	7.7 (7.4-8.4)	0.006
<b>Colesterol total</b>	50 – 200 mg/dL	178 (143-233)	178 (152-204)	0.496
<b>HDL</b>	35 – 65 mg/dL	45.5 (32.8-59.2)	32.5 (26-52.5)	0.028
<b>LDL</b>	50 – 130 mg/dL	81 (50.3-152)	97.8(75.3-131.8)	0.959
<b>Triglicéridos</b>	50 – 200 mg/dL	161 (110-229)	173 (130-261)	0.778
<b>Vitamina D</b>	30 – 100 ng/mL	11.1 (9.5-12.4)	15.9 (15.8-15.9)	0.593
<b>Ac úrico</b>	2.4 – 7 mg/dL	4.5 (2.9-6.5)	4.2 (3.8-4.2)	0.317
<b>Péptido C</b>	1.10 – 4.4 ng/dL	1.61 (1.16-2.20)	4.27 (1.8-4.27)	0.655
<b>Creatinina Sérica</b>	0.40 – 1.2 mg/dL	0.73 (0.60-0.93)	0.69 (0.61-0.91)	0.660
<b>Glucometría Ayuno</b>	80 – 130 mg/dL	165 (100-225)	105 (72-137)	0.043
<b>Glucometría 2 hrs Postprandial</b>	< 180 mg/DI	200 (170-200)	170 (140-170)	0.157
<b>Dosis de Insulina/kg</b>	0.1 – 1 UI/kg	0.45 (0.38-0.76)	0.33 (0.00-0.53)	0.003

**Tabla 1.** Características principales de los pacientes antes y después de la intervención.

Los pacientes fueron referidos a la UMAE por diversos motivos: el 58.8% fue enviado a endocrinología por diabetes de difícil control por otros especialistas, el 23.5% fue referido por otros endocrinólogos debido a que son candidatos al manejo multidisciplinario que se otorga en la clínica de diabetes, mientras que el 5.9% fue enviado a otros servicios por complicaciones crónicas y los servicios solicitaron valoración por endocrinología.

El tratamiento previo había sido llevado por un endocrinólogo solamente en el 27.3% de los casos y solo por periodos cortos. En ninguno de esos casos se había medido péptido C ya que no está disponible en segundo nivel. El 64.7% de los pacientes habían sido diagnosticados en primer o segundo nivel en el IMSS, 1 paciente fue diagnosticado durante su evaluación en la UMAE por otro servicio y un 17.6 % en medios particulares. El resto había sido evaluado por médicos particulares o de otras instituciones. Sin embargo, al

momento de la evaluación para el cambio de tratamiento, la mayoría (52.9%) había tenido ya un seguimiento en la UMAE Siglo XXI de por lo menos 6 meses o más. La mediana de dosis de insulina fue de 0.45 UI/kg de peso (0.38 - 0.76 UI/kg). Solamente dos de los pacientes usaban una dosis mayor a 1 UI/kg de peso. El 54.5% de los pacientes tenía un sensibilizador de insulina (metformina o pioglitazona) y ninguno tenía otros medicamentos adicionales para el control de glucosa. Los pacientes tenían una mediana de 12 meses utilizando el esquema previo a la intervención (5 – 24 meses), solamente el 9.1% cumplió metas de control durante los primeros 5 años del diagnóstico y el 18.2% habían cumplido metas en el año previo a la referencia a la UMAE.

Los pacientes contaban con una función renal, hepática y tiroidea normal.

Los pacientes tuvieron una mediana de dosis inicial de glibenclamida de 10 mg/día (5 - 12.5 mg/día) y llegaron a dosis máximas de 12.5 mg/día (10 – 20 mg/día). El tiempo en el que los pacientes siguieron con sulfonilureas durante esta prueba terapéutica fue de 8 meses (rangos de 3 a 24 meses).

El 35.3% de los pacientes reportaron tener algún problema durante el proceso de agregar y ajustar dosis de sulfonilurea, de estos el 83.3 % fue asociado a la presencia de hipoglucemia y el 16.6 % por hiperglucemia > 250 mg/dL, pero ninguno presentó datos de descompensación glucémica (CAD o EHH). El resto de los pacientes no refirió haber presentado complicaciones por el inicio de la nueva terapia.

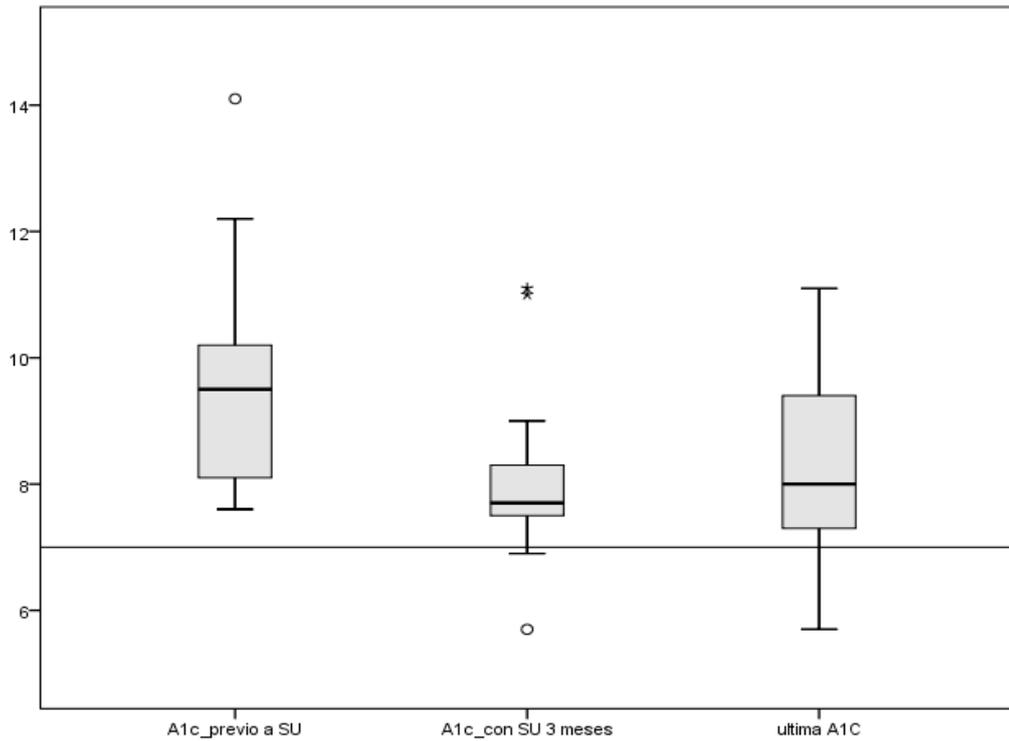
La mayoría de los pacientes continuaron con concentraciones estables de glucosa, pero con mejoría en cuanto a las glucometrías en ayuno, con concentraciones de 165 mg previo al uso de sulfonilureas y 105 mg al menos tres meses posteriores al tratamiento ( $p = 0.043$ ). Aunque no se observaron cambios con respecto a las glucometrías postprandiales. En cuanto a otros parámetros bioquímicos, no se observaron cambios en las concentraciones de colesterol total, LDL, triglicéridos, ácido úrico y creatinina sérica. Solo disminución en las concentraciones de HDL.

En la última evaluación realizada los pacientes tenían una HbA1c 7.7 % (7.4 – 8.4 %) y una dosis de insulina de 0.33 UI/kg de peso (0.00 – 0.53 UI/kg). Observándose una disminución de A1C de hasta 1.6 % al inicio de tratamiento y de solo 0.94 % en el seguimiento (**Gráfica 1 – 4**).

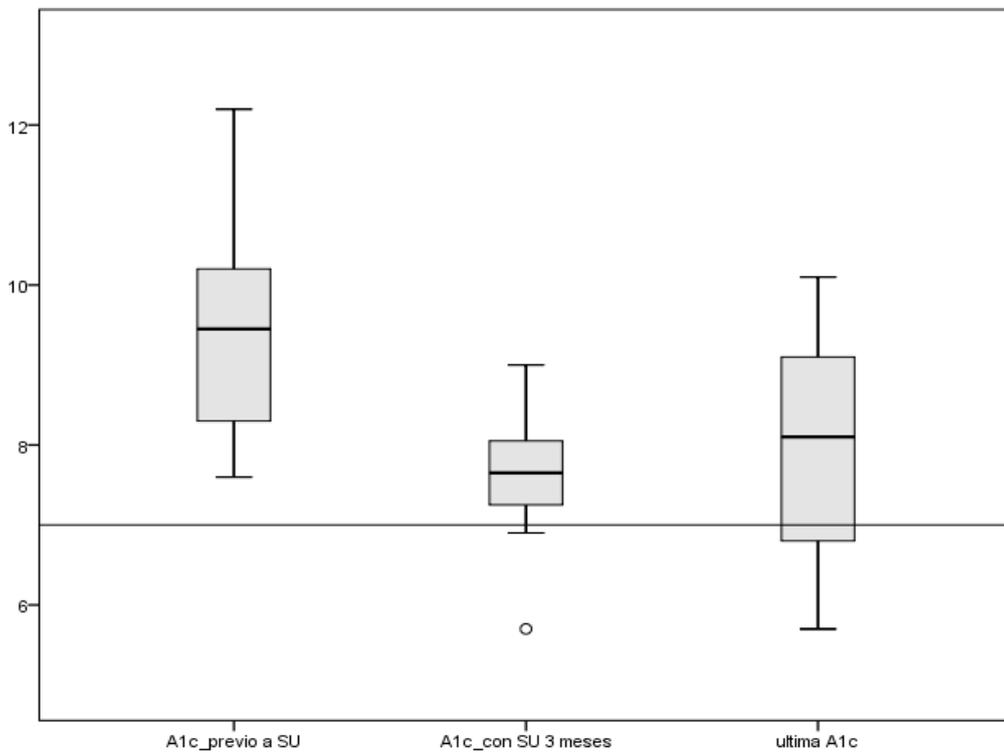
De los 17 pacientes a quienes se les inició el tratamiento con sulfonilurea, solo el 47 % continúa con el tratamiento a la fecha. Siendo la principal causa de suspensión del manejo las concentraciones de A1C > 7 % durante el seguimiento, a consideración del médico tratante aun cuando se detectó mejoría en los parámetros.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes que suspendieron el tratamiento vs los que no, ni en edad ni en tiempo de diagnóstico o tratamiento, parámetros bioquímicos pre y post tratamiento, incluyendo glucosa o A1C, comorbilidades, dosis de sulfonilurea o insulina, etc.

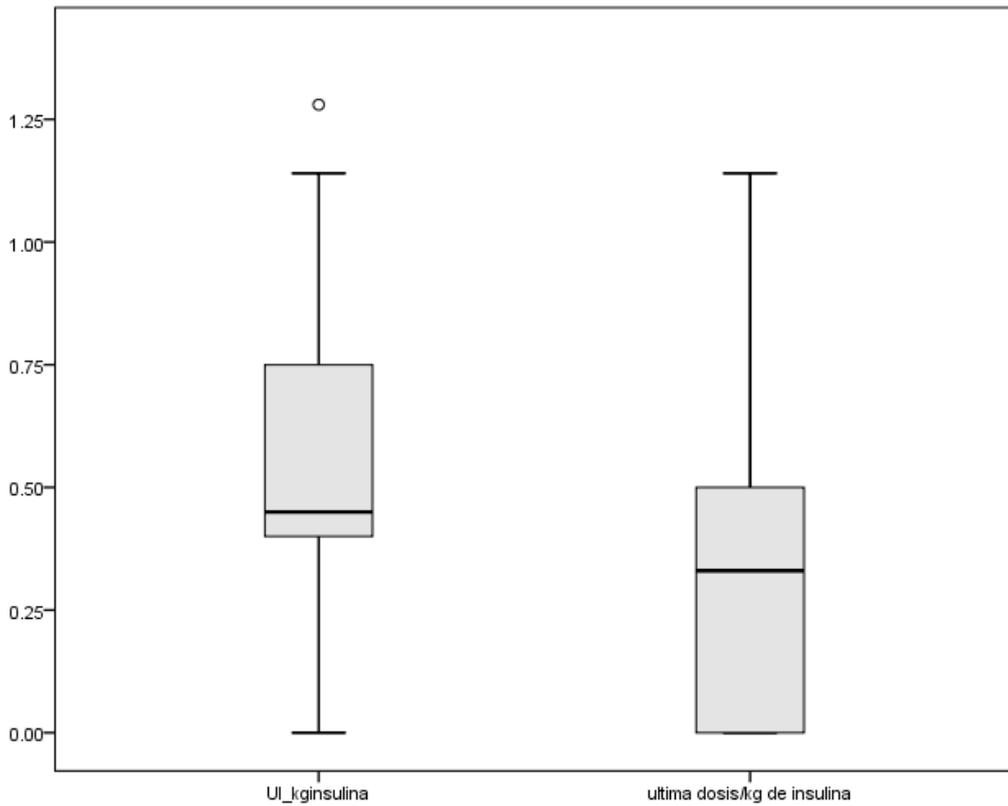
Solamente dos pacientes lograron llegar a una A1C < 7% en la primera evaluación y cuatro hasta la última evaluación del seguimiento. Pero el 70.5 % lograron una A1C por debajo de 8%, que son las cifras aceptables en pacientes con diabetes prolongadas o con comorbilidades incluyendo hipoglucemias severas.



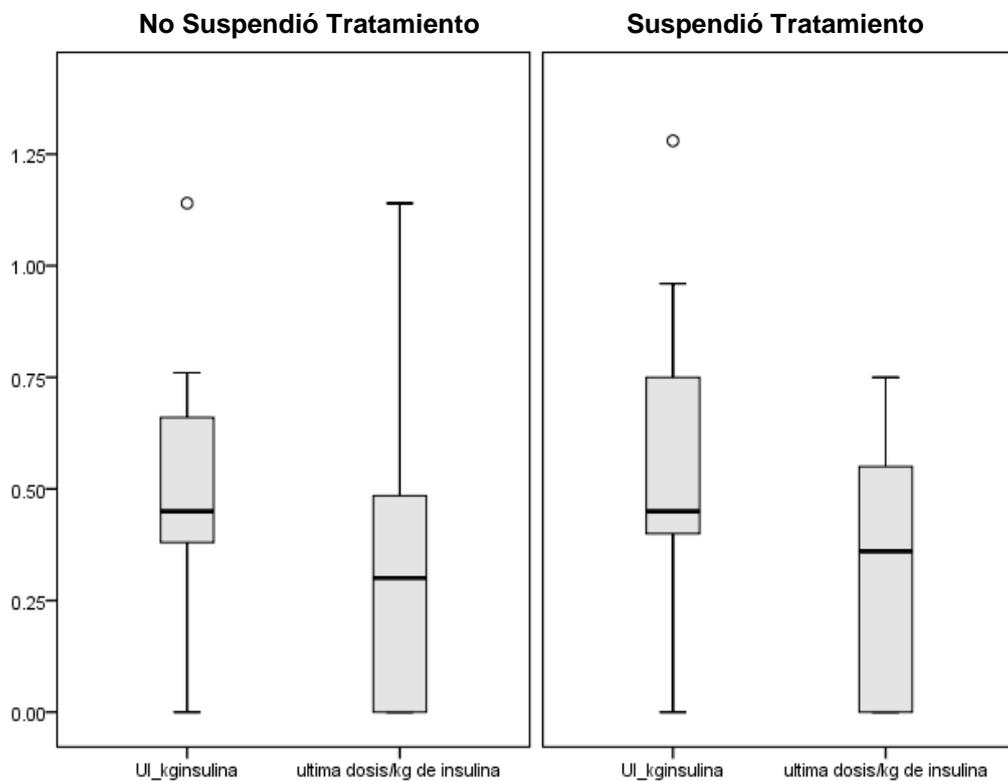
**Gráfica 1. Cambios en la concentración de hemoglobina glucosilada en el grupo completo (intención a tratar).** La primera barra representa la consulta en la que se inició el tratamiento con sulfonilurea, la siguiente a los 3 meses del tratamiento y finalmente la evaluación más cercana a la última dosis de sulfonilurea. Esta gráfica incluye a los pacientes que suspendieron la SU por cualquier causa. La barra transversal representa el punto de corte de meta de control de la A1C en 7%.



**Gráfica 2. Cambios en la concentración de la hemoglobina glucosilada en el grupo de pacientes que no suspendieron el tratamiento.** La primera barra representa la consulta en la que se inició el tratamiento con sulfonilurea, la siguiente a los 3 meses del tratamiento y finalmente la evaluación más cercana a la última dosis de sulfonilurea. La barra transversal representa el punto de corte de meta de control de la HbA1c en 7%.



**Gráfica 3. Requerimientos de Insulina.** Cambio de unidades de insulina requerida por kilo de peso antes y después de la SU.



**Gráfica 4. Requerimientos de Insulina.** Grafica que compara las dosis por kilo de insulina antes y después de la intervención entre los grupos que suspendieron y no suspendieron el tratamiento.

## 20. DISCUSIÓN

Las sulfonilureas son un grupo de medicamentos antidiabéticos orales vigentes en el tratamiento de la DM clasificada como tipo 2. Su acción primaria es la estimulación de la secreción de insulina. Las SU actúan mediante su unión a un receptor específico, situado en la membrana de la célula beta (SUR-1), que junto con una unidad interna «rectificadora» (Kir 6.2), forman parte de los denominados canales de  $K^+$  ATP dependientes. Esta unión provocará un cierre de los citados canales, con despolarización de la membrana celular y la ulterior apertura de canales de  $Ca^{++}$  dependientes de voltaje, lo que favorece la exocitosis de los gránulos de insulina. En el organismo se ha descrito la existencia de diversas isoformas de receptores de SU, localizados en el páncreas y las neuronas (SUR-1), el miocardio (SUR-2A) y las células musculares lisas vasculares (SUR-2B) (33).

Son eficaces en el control de glucosa a corto plazo con resultados significativos, observándose una disminución de la glucemia basal (50 – 70 mg/dL) y posprandial, que se acompaña de un descenso de la A1C entre 1.5 – 2 % (33). Sin embargo actualmente se discute su papel en el algoritmo de manejo de los pacientes que viven con diabetes, ya que no tienen un efecto protector a largo plazo sobre la función de las células  $\beta$  e incluso pueden acelerar su falla. Además de que suelen causar hipoglucemia y están asociadas con el aumento de peso, y algunos estudios retrospectivos sugieren que podrían aumentar los eventos cardiovasculares. Sin embargo, debido a su bajo costo, las sulfonilureas y la metformina siguen siendo los agentes antidiabéticos orales más comúnmente recetados en todo el mundo (34).

Estos medicamentos forman parte de los medicamentos recomendados en combinación con metformina de no alcanzarse el objetivo de A1C después de 3 meses, ya sea como terapia dual o triple según las recomendaciones de la ADA 2017. Dejando la elección de los fármacos a las preferencias del paciente, así como diversas características de pacientes, enfermedades y fármacos, con el objetivo de reducir los niveles de glucosa en sangre y minimizar los efectos secundarios, especialmente la hipoglucemia. Por otro lado

considerándose la terapia de primera línea en pacientes con MODY HNF-1A y HNF-4A, que son dos de las tres formas más comunes de MODY (2).

Esto último es de vital importancia, ya que pacientes con MODY frecuentemente son mal clasificados. La ADA recomienda considerar el diagnóstico de MODY en individuos con diabetes atípica y en miembros de múltiples familias con DM que no son característicos de la DM tipo 1 o tipo 2. Considerándose crítico su diagnóstico correcto, ya que la mala clasificación de este tipo de diabetes conduce a sub-óptimos regímenes de tratamiento y retrasos en el diagnóstico de otros miembros de la familia (2). Ya que, una vez que el paciente ha sido clasificado con DM tipo 1 o ha iniciado tratamiento con insulina cuando se considera con DM tipo 2, el uso de fármacos orales suele suspenderse y las sulfonilureas habitualmente son eliminadas del tratamiento. Sin embargo, estas consideraciones dejan de lado dos situaciones importantes, no generalizadas a toda la población con diabetes: la posibilidad de que el paciente joven con diabetes no tenga necesariamente DM tipo 1 sino tipo 2 o formas hereditarias que responden a sulfonilureas (MODY) y el hecho de que las concentraciones elevadas de glucosa durante tiempos prolongados puede disminuir la función de la célula beta sin que ésta haya perdido por completo su capacidad de sintetizar insulina (glucotoxicidad) y que esta pueda recuperarse un tiempo después de utilizar insulina sin secretagogos endógenos como las sulfonilureas o los inhibidores de la DPP-IV. Ante estas dos posibilidades, un paciente con diabetes mal controlada incluso con insulina y con manifestaciones atípicas que no encajen en el fenotipo habitual de DM tipo 1 o 2 puede ser candidato a evaluar la reserva de secreción de insulina endógena, lo cual puede lograrse de manera sencilla determinando el péptido C en ayuno, a pesar de ya tener manejo con insulina.

La evaluación de la secreción de insulina es potencialmente útil en la práctica clínica: ya que las diferencias en los requerimientos de tratamiento glucémico entre los pacientes con DM tipo 1 y otros tipos de diabetes (como DM tipo 2 o MODY) se relacionan principalmente con el desarrollo de deficiencia absoluta de insulina en la primera. En la DM tipo 1, los niveles

de péptido C caen rápidamente, sobre todo en los pacientes más jóvenes, por lo que la utilidad de la prueba aumenta de 3 a 5 años después del diagnóstico, donde la gran mayoría de los pacientes con DM tipo 1 presentará bajos niveles de péptido C. Además, los recientes avances en los ensayos y técnicas para la medición de péptido C, la han hecho una prueba menos costosa, más confiable y ampliamente disponible (26).

Estudios previos han evaluado la utilidad del péptido C en la clasificación de la DM. Ludvigsson et al. reportaron en el año 2012 los resultados de péptido C en una cohorte nacional de niños y adolescentes recién diagnosticados y su relación con el diagnóstico clínico. La clasificación clínica de la diabetes, fue de diabetes tipo 1 en el 93% de los pacientes, diabetes tipo 2 en el 1.9 %, MODY en el 0.8%, diabetes secundaria en 0.6%, mientras que el 3.3% no pudo clasificarse. Posteriormente identificándose que al momento del diagnóstico, el 56% de los pacientes tenían un valor de péptido C > 0,2 nmol/L. Los niños clasificados con diabetes tipo 2 el péptido C más alto (1.83 + 1.23 nmol/L) seguido de MODY (1.04 ± 0.71 nmol/L) y diabetes tipo 1 (0.28 ± 0.25 nmol/L). Sólo 1/1037 niños que tenían péptido C <0.2 nmol / L al momento del diagnóstico se clasificaron con un tipo de diabetes distinta de la DM tipo 1. El valor predictivo de péptido C  $\geq$  1,0 nmol/L para la clasificación de T2D o MODY fue de 0.46 (RIC 0.37 – 0.58) (25).

Una barrera importante en el uso del péptido C en la atención clínica es la falta de rangos de referencia disponibles para poblaciones específicas con DM. Tomando en cuenta resultados publicados en una tesis previa de nuestro servicio, los médicos tratantes de la clínica de diabetes consideraron el uso de sulfonilureas en pacientes con péptido C  $\geq$  0.95 de acuerdo al punto de corte evaluado para nuestra población y ensayo de laboratorio como el más confiable para determinar la existencia de reserva pancreática de insulina y que no lograban metas de control de glucosa a pesar del manejo con insulina. Bajo supervisión de especialistas y de acuerdo a su consideración se inició tratamiento con dosis de glibenclamida similares a las que se inician en pacientes con DM tipo 2 de 5 a 10 mg por

día, en algunas ocasiones junto con el un sensibilizador de insulina y administración de insulina a una dosis igual o menor a la indicada previamente (29).

Los resultados indican que el uso de SU en estos casos seleccionados puede ser de utilidad ya que presentan mejorías en el control de la A1C (9.5 vs 7.7 %,  $p = 0.006$ ) y metas de glucosa en ayuno (165 vs 105 mg/dL,  $p=0.028$ ) que a largo plazo pudiera asociarse con un mejor control de la diabetes y menor incidencia o progresión de comorbilidades.

Si bien la mayoría de los pacientes evaluados, no tienen un diagnóstico genético de MODY, todos tuvieron una presentación atípica de la diabetes mellitus, con un diagnóstico de diabetes a edad temprana, descontrol glucémico a pesar de aumento progresivo en las unidades de insulina y un péptido C detectable a pesar de presentar una DM de larga evolución, criterios que ayudaron considerarlos candidatos a manejo con sulfonilureas. Como se ha comentado previamente esto tiene importantes implicaciones por el mejor control de los pacientes con MODY a este tipo de medicamentos, llegando incluso a suspender el manejo previo con insulina.

Se ha observado que los pacientes que si tienen un diagnóstico genético de MODY HNF-1A son tratados con éxito con sulfonilureas con un buen control glucémico y reducción de los riesgos de hipoglucemia en comparación con el tratamiento con insulina. Siendo la transferencia de manejo de insulina a sulfonilurea un proceso seguro en pacientes adecuadamente clasificados. El seguimiento a corto plazo de ocho pacientes con diabetes HNF1A mostró que la hemoglobina glucosilada mejoró en seis de los ocho casos tras la transferencia de insulina a sulfonilureas, incluso cuando los pacientes han estado en tratamiento prolongado con insulina y todos los pacientes informaron mejoras en la calidad de vida (35).

Otro estudio observacional de 43 pacientes con diabetes HNF-1A además de evaluar el cambio de tratamiento de insulina a sulfonilurea una vez confirmado el diagnóstico, evaluó

el impacto en el cambio de tratamiento en el control glucémico, con una mediana de seguimiento de 39 meses bajo el tratamiento con sulfonilureas. La mayoría de los pacientes (71%) que se transfirieron a los agentes orales pudieron permanecer fuera del manejo con insulina y los pacientes que necesitaban volver a la insulina tendían a tener una mayor duración de la diabetes. La pérdida progresiva de la función de las células  $\beta$  se ha observado en la diabetes HNF1A, lo que resulta en aumento de la glucemia y en el aumento de los requerimientos de tratamiento. Estos datos sugieren que la respuesta a la sulfonilurea también se reduce con la duración de la diabetes. Los pacientes que se transfirieron tuvieron un buen control (mediana A1C 6.9%), con un 79% logrando una A1C <7,5%. Este estudio fue el primero en indicar, que la mayoría de los pacientes con diabetes HNF-1A tratados con insulina desde el diagnóstico, se podían transferir a sulfonilureas logrando un buen control glucémico a corto y mediano plazo. Refiriéndose de forma anecdótica, que algunos pacientes pueden tener un buen control con una combinación de sulfonilureas y suplementos basales de insulina, lo cual podría ser considerado, sobre todo en aquellos con una mayor duración de la diabetes, aunque la eficacia de esta combinación no está probado (36).

En el caso de nuestro estudio, no se logró en todos los pacientes la suspensión del manejo con insulina, pero se observó una disminución significativa de la dosis de insulina por kilo de peso necesaria para lograr mejores niveles de A1C (0.45 vs 0.33 UI/kg,  $p=0.043$ ), lo cual además de disminuir los riesgos de sobreinsulinización, se podría ver reflejado en la disminución de costos por insumos en la aplicación de insulina que los pacientes deben costear. Esto podría estar asociado a que la mediana de duración de la diabetes en nuestro grupo de estudio fue de 19 años, lo cual es importante tomando en cuenta que el principal problema terapéutico con la terapia con sulfonilurea es el fracaso secundario, el cual tiene una incidencia de 5 al 10 % al año, el cual parece estar relacionado principalmente con la historia natural de la diabetes NO tipo 1 y la subsecuente disminución de la función de las células  $\beta$  (37).

Otra entidad a favor de la utilidad en la medición del péptido C en pacientes con diabetes “atípica” y el manejo de los pacientes con péptido C detectable con sulfonilureas, es que la sensibilidad a las sulfonilureas al menos en pacientes con MODY puede persistir hasta durante 13 años después del diagnóstico (38), en el caso de nuestros pacientes este tiempo en la duración de la diabetes fue superada (mediana 19 años), lográndose observar a pesar de este largo tiempo de duración una disminución en los niveles de A1C de hasta 1.6 % en los primeros 3 meses de tratamiento. Mayor a la observada en otros estudios de pacientes con DM tipo 2 que se han reportado en un 1.1 y 1.3 % (38). Aunque este resultado deberá tomarse con precaución al tratarse de un estudio retrospectivo.

La reducción en la A1C en este grupo de pacientes parece ser principalmente asociada a la disminución de las glucemias en ayuno, ya que las glucemias postprandiales parecen encontrarse en rangos similares antes y después del tratamiento. Así mismo, no se puede descartar que esta disminución en A1C sea secundaria a la alta incidencia de hipoglucemias asociadas al uso de SU, que similar a otros estudios estuvo presente hasta en un tercio de la población estudiada, lo que refuerza la importancia de iniciar el manejo con SU a dosis bajas. Demostrar este tipo de aseveraciones requeriría un monitoreo de glucosa intensivo por parte del paciente o incluso un monitoreo automático de glucosa intersticial, sin embargo todos estos recursos son costosos y por el momento no están disponibles en nuestro medio. Sin embargo, el hecho de que se requiera una menor cantidad de insulina por kilo parece indicar que el beneficio sobre la hemoglobina glucosilada va más allá del “promedio de glucosa”, sino tal vez de una mejoría en el metabolismo general de glucosa. A largo plazo, será recomendable tener estudios con un número mayor de pacientes, con seguimientos más prolongados y resultados más extensos para evaluar la verdadera utilidad de esta intervención. Esto incluirá determinar por ejemplo, el número y severidad de las hipoglucemias reportadas, la variabilidad glucémica y la evolución de estos parámetros a lo largo de varios meses y/o años.

Se debe recordar que esta es una población seleccionada con características especiales que los hacen candidatos al manejo de un especialista en diabetes, además de que se trata de una muestra pequeña y con resultados a corto plazo y que por lo tanto no puede generalizarse a todos los pacientes, sin embargo, estos resultados indican que puede haber usos y beneficios adicionales al uso de las sulfonilureas en pacientes con diabetes de difícil control que previamente no se considerarían candidatos a estas terapias.

Actualmente existen una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la diabetes de todo tipo, sin embargo muchos de estos fármacos son costosos, tienen diferentes grados de eficacia e indicaciones y también presentan efectos adversos de diversos grados y tipos. La mayor parte de estos tratamientos novedosos no se encuentran disponibles por el momento en las instituciones públicas de salud a nivel mundial, por lo que no son accesibles para muchos pacientes. Esto, sin embargo, no debe ser un elemento que impida mejorar las condiciones de los pacientes. Las sulfonilureas representan un grupo terapéutico importante en las instituciones de salud y su uso no debe limitarse solamente a los casos habituales de DM tipo 2.

## 21. CONCLUSIONES

- Las sulfonilureas siguen siendo parte de los fármacos útiles en el manejo de pacientes con diabetes mellitus con reserva de pancreática de insulina demostrable a pesar de tener una diabetes de larga evolución.
- Los pacientes con diabetes mellitus que no logra llegar a metas de control y que tienen péptido C detectable pueden ser candidatos a una prueba terapéutica con SU, lo cual puede mejorar su control glucémico y reducir sus requerimientos de insulina por lo menos a corto plazo.
- Considerando que los pacientes tienen mal control crónico y la alta incidencia de hipoglucemias con el manejo de sulfonilureas, sugeriríamos iniciar con dosis bajas de glibenclamida (2.5 - 5 mg/día, divididos en una o dos dosis) e ir escalando el tratamiento de manera paulatina (a lo largo de dos a tres meses por lo menos).
- La prueba terapéutica con SU, debe hacerse solo bajo vigilancia médica y en pacientes con motivación suficiente para llevar a cabo un monitoreo de glucosa y un entrenamiento sobre su enfermedad, alimentación, actividad médica y manejo adecuado de hipoglucemias.
- Se sugiere que la determinación de péptido C en los pacientes con diabetes “atípica” puede ser una herramienta útil en la toma de decisiones y que por lo tanto pudiera considerarse como parte de la batería de estudios disponibles de manera rutinaria en este tipo de pacientes.
- Serán necesarios la realización de estudios a largo plazo, con un mayor número de pacientes y seguimientos más prolongados para evaluar la verdadera utilidad de esta intervención.

## 22. REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S5 – S10.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S11 – S24, S48 – S56, S99 – S104, S105 – S113.
3. Global report on diabetes. Part 1. Global burden of diabetes. World Health Organization 2016.
4. Steenkamp DW, et al. Approach to the patient with atypical diabetes. *CMAJ* 2014; 186 (9): 678 – 684.
5. The economic costs of diabetes: Is it time for a new treatment paradigm? *Diabetes Care* 2013; 36: 775 – 776.
6. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino. Informe final de resultados. Instituto Nacional de Salud Pública 2016.
7. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015; 64: 631-642.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 837-853.
9. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560 – 2572.
10. The ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545 – 2559.

11. Ozougwu, JC, et al. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol* 2013; 4: 46 – 57.
12. Baynest HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2015; 6: 541.
13. Maahs DM et al. Chapter 1: Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39 (3): 481- 497.
14. Nadeau KJ et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care* 2016; 39: 1635 – 1642.
15. Nadeau K and Dabelea D. Epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents. *Endocrine Research* 2008; 33(1-2): 35-58.
16. The SEARCH for diabetes in youth study group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716 – 2724.
17. Pozzilli P, et al. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care* 2011; 34 (Supp 2): S166 – S170.
18. Pihoker C, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results from the SEARCH for diabetes in youth. *JCEM* 2013; 98(10); 4055-4062.
19. Thomas C and Philipson L. Update on diabetes classification. *Med Clin N Am* 2015; 99:1-16.
20. Anik A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28 (3-4): 251-263.
21. McDonald TJ and Ellard S. Maturity onset diabetes of the Young: identification and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry* 2013; 50 (5): 403 – 415.

22. Gardner D and Tai E. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the Young (MODY). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012; 5: 101 – 108.
23. Bellanné-Chantelot et al. Clinical characteristics and diagnosis criteria of Maturity-onset diabetes of the young (MODY) due molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (8) E1346 – E1351.
24. Njølstad PR and Molven A. To test, or not to test: time for a MODY calculator? *Diabetologia*. 2012; 55(5): 1231-1234.
25. Ludvigsson J et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 45 – 50.
26. Jones AG and Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013; 30: 803 – 817.
27. Wahren J et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E759 – E768.
28. Leighton E et al. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther* 2017: 1 – 13.
29. Alemán R, Ferreira A & Noyola M. Utilidad de las concentraciones de péptido C para la diferenciación diagnóstica de pacientes con diabetes MODY, tipo 1 y 2. Tesis para obtener el grado de Especialista en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UNAM 2016.
30. DeFronzo RA et al. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 2): S127 – S138.
31. Mathieu C et al. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nature Reviews* 2017: 1 – 15.

32. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773 – 795.
33. Pallardo LF. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2008;55 (Supl. 2): 17 – 25.
34. DeFronzo RA et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews* 2015;1: 1- 22.
35. Shepherd M et al. No deterioration in glycemic control in HNF-1 $\alpha$  Maturity onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003; 26 (11): 3187 – 3203.
36. Shepherd M et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 437 – 441.
37. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26 (3):511 – 522.
38. Pearson et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 543 – 545.

## 23. ANEXOS

### Anexo 1.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México A \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_.

Usted está siendo invitado a participar en el protocolo de investigación titulado: **Cambios en el control de la diabetes con el uso de glibenclamida en pacientes con diabetes de inicio temprano con péptido C detectable: estudio retrospectivo en una clínica de diabetes.**

Antes de participar en cualquier estudio de investigación usted debe estar informado para poder decidir si quiere ser parte del proceso. Usted tendrá tiempo de leer esta carta y hacer tantas preguntas como desee para aclarar sus dudas. Al final y solo si usted está de acuerdo, se le solicitará firmar la carta la cual quedará guardada en los archivos de los investigadores.

**Justificación y Objetivo del estudio.** La diabetes mellitus es una enfermedad en la que la glucosa (o azúcar) se encuentra alta en la sangre. Esto se debe a que el cuerpo ha dejado de producir una sustancia llamada insulina, la cual se encarga de mantener el nivel de glucosa normal, en algunos casos se debe a que la insulina que produce no es suficiente para lograr mantener la glucosa normal. Existen muchos tipos de diabetes y cada uno de ellos recibe un tratamiento distinto. En las personas que empiezan con diabetes antes de los 30 años de edad no siempre es fácil saber qué tipo de diabetes tienen y por esa razón la mayoría reciben tratamiento con insulina, ya que es el tratamiento que controla la glucosa siempre sin importar que tipo de diabetes tenga. En algunos casos, como en el suyo, cuando se hacen estudios especiales de sangre se puede saber si su páncreas, que es el órgano encargado de producir insulina en los humanos y controlar la glucosa, aun secreta insulina. Esto se hace midiendo en sangre una sustancia llamada "Péptido C". Cuando un paciente con diabetes tienen aún insulina propia medida porque tiene este péptido C, existe la posibilidad de que se le den medicamentos tomados como la glibenclamida y que los pacientes disminuyan la cantidad de insulina que se tienen que inyectar y en algunos casos incluso la pueden dejar de utilizar por un tiempo, sin embargo aun no se sabe muy bien qué cantidad de medicina se les debe de dar y a que personas si les va a beneficiar el medicamento. En este momento no se sabe en cuales de los pacientes va a funcionar el tratamiento y con qué dosis de medicamento, por lo que se hacen estudios de investigación como este para saber más sobre su enfermedad. A continuación le explicaremos el procedimiento de estos estudios así como los beneficios y riesgos que pueden significar para usted.

**Procedimiento del Protocolo.** Debido a que a usted ya se le hicieron los estudios necesarios para saber si tenía péptido C y reserva de insulina, su médico en la clínica de diabetes le indicó que tuviera un tratamiento con glibenclamida y que se disminuyeran las dosis de insulina. Es posible que en este momento usted siga con el tratamiento o que se lo hayan suspendido ya.

En caso de que usted lo permita, su participación en la investigación consistirá en AUTORIZAR que su expediente en el hospital sea revisado para ver en qué momento se le indicó el tratamiento con glibenclamida, a que dosis y cuáles fueron sus resultados de sangre después de unas semanas de tomarlo, si tuvo usted algún problema con el cambio de medicamento o si tuvo buen control de su glucosa.

**Posibles Riesgos.** Este estudio no representa algún riesgo para su salud, ya que solo se revisara su expediente clínico para evaluar su respuesta al tratamiento con glibenclamida.

**Posibles Beneficios.** Usted no recibirá un beneficio directo de este estudio, pero la información que se obtenga servirá para ayudar en el tratamiento de otros pacientes con características similares a las suyas. No se otorga un pago ni prestaciones especiales por aceptar participar y la participación es voluntaria.

**Participación o Retiro.** Su participación en este estudio de investigación es voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.

**Privacidad y Confidencialidad.** Es importante que usted sepa que la información personal y su identificación permanecerán confidenciales y solamente se le asignará un número a sus datos con el que sabremos que corresponde a usted. Estos datos no serán transferidos a ninguna persona fuera de los investigadores y los resultados obtenidos no serán comercializados.

**Beneficios al Término del Estudio.** Usted no recibirá un beneficio directo de este estudio, pero al término del mismo tendremos conocimiento de la respuesta al tratamiento con glibenclamida, que servirá para ayudar en el tratamiento de otros pacientes como usted.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Encargado de Logística del Estudio. Dra. María Aglael Vargas Martínez, Matrícula 99152405, Médico Residente de Endocrinología, Centro Médico Nacional SXXI, Tel 5627 6900 Ext 21 551 y 21553. Correo electrónico: [aglael.vama@gmail.com](mailto:aglael.vama@gmail.com).

Colaboradores. Dra. Claudia Ramírez Rentería Matrícula 311370044. UIM en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 5627 6900 Ext 21551. Correo electrónico: [clau\\_ramirez@hotmail.com](mailto:clau_ramirez@hotmail.com).

Dr. Mario Molina Ayala, Matrícula 8094993. Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 5627 6900 Ext 21551. Correo electrónico: [mmol\\_17@yahoo.com.mx](mailto:mmol_17@yahoo.com.mx).

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Matrícula 99387513. UIM en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 5627 6900 Ext 21551. Correo electrónico: [aldo.nagisa@gmail.com](mailto:aldo.nagisa@gmail.com)

Dra. Victoria Mendoza Zubieta. Matrícula 9950699. Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 5627 6900 Ext 21551. Correo electrónico: [vmendoza@yahoo.com](mailto:vmendoza@yahoo.com).

Dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la clínica de diabetes [clinicadediabetes@gmail.com](mailto:clinicadediabetes@gmail.com).

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx).

Se me ha dado tiempo para leer este consentimiento informado en presencia de testigos y me han aclarado las dudas que tenía. Una vez comprendido lo anterior declaro que:

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | No autorizo que se realice el estudio. |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se realice el estudio. |

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Anexo 2.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Protocolo: **Modificaciones del control de diabetes con el uso de glibenclamida en pacientes con diabetes de inicio temprano con péptido C detectable: estudio retrospectivo en una clínica de diabetes.**  
Registro \_\_\_\_\_

**Datos generales**

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**Identificación (NSS).** \_\_\_\_\_; **Edad.** \_\_\_\_\_ años; **Género.**  Masc  Fem  
**Peso.** \_\_\_\_\_ kg, **Talla.** \_\_\_\_\_ mts, **IMC.** \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup> **Perímetro cintura** \_\_\_\_\_ cm  
**Diagnóstico.**  DM 1  MODY  Otro o aun sin diagnóstico \_\_\_\_\_  
Tiempo Diagnóstico. \_\_\_\_\_ años; Edad Diagnóstico. \_\_\_\_\_ años;  
Tratamiento previo por endocrinólogo?  Sí  No, Diagnóstico Inicial. \_\_\_\_\_  
Lugar Diagnóstico. \_\_\_\_\_ Lugar de seguimiento \_\_\_\_\_  
Cuadro inicial de enfermedad \_\_\_\_\_  
Motivo de Referencia a tercer nivel \_\_\_\_\_  
Enviado directo a endocrinología  Sí  No Enviado a otra especialidad (cuál) \_\_\_\_\_

**Antecedentes Heredo-Familiares de Diabetes Mellitus (cualquier tipo)**  Sí  No Tipo \_\_\_\_\_  
Miembros de la Familia Afectados \_\_\_\_\_  
Familiares con diabetes antes de los 30 años de edad  Sí  No ¿Cuántos y a qué edades? \_\_\_\_\_  
Familiares con enfermedades autoinmunes  Sí  No ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

**Comorbilidades**

- **IMC**  < 25 kg/m<sup>2</sup>  ≥ 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup>  ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>
- **HAS**  Sí  No
- **Dislipidemia**  Sí  No
- **Enf Autoinmune**  Sí  No **Cual?** \_\_\_\_\_
- **Otras** \_\_\_\_\_

**Complicaciones DM**

- Retinopatía  Neuropatía  Nefropatía
- Macrovasculares \_\_\_\_\_
- Otras alteraciones asociadas a diabetes \_\_\_\_\_

**Tratamiento.**

Insulina (s)  Sulfonilurea  Sensibilizadores de insulina ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
 Otros \_\_\_\_\_  
Dosis. \_\_\_\_\_ Tiempo de Tratamiento con esquema actual. \_\_\_\_\_  
Si tuvo fármacos orales antes de iniciar insulina ¿cuánto tiempo los usó? \_\_\_\_\_  
¿Cumplió metas de tratamiento los primeros 5 años del diagnóstico?  Sí  No  
¿Cumplió metas en el último año antes de ser referido a tercer nivel?  Sí  No

**Metas de Tratamiento.**

- **Glucosa Ayuno**  Pre –SU \_\_\_\_\_  Post – SU \_\_\_\_\_
- **A1C**  Pre –SU \_\_\_\_\_  Post – SU \_\_\_\_\_

**Paraclínicos**

**Laboratorios Pre-tratamiento**

Glucosa		Hba1C		Colesterol total		HDL	
LDL		Triglicéridos		Ac úrico		Vitamina D	
Péptido C		Creatinina		Urea		Sodio	
Potasio		Albúmina		TSH		T4Libre	
Otros relevantes:							

Glucometrías Ayuno \_\_\_\_\_ ¿Que dosis de glibenclamida se indicó de inicio?

Glucometrías Post-prandiales \_\_\_\_\_ ¿Que dosis de glibenclamida máxima tuvo?

**Laboratorios Post-tratamiento**

**1era Evolución – 3 Meses Post-tratamiento**

Glucosa		Hba1C		Colesterol total		HDL	
LDL		Triglicéridos		Ac úrico		Vitamina D	
Péptido C		Creatinina		Urea		Sodio	
Potasio		Albúmina		TSH		T4Libre	
Otros relevantes:							

Glucometrías ayuno \_\_\_\_\_

Glucometrías post-prandiales \_\_\_\_\_

Meses seguimiento con SU, ultima HbA1c \_\_\_\_\_

¿Suspendió tratamiento?  Si  No ¿Por qué?

Complicaciones por el cambio de tratamiento:

Ultima HbA1c. \_\_\_\_\_ Fecha de última evaluación

Comentarios adicionales: