



# **UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD**



**EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A  
LA MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFORMINA EN EL HCMM  
DE JULIACA 2023-2024**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PRESENTADO POR:**

**HISSARLIK PALOMINO HUAMANI**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PUNO – PERÚ**

**2023**



NOMBRE DEL TRABAJO

EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA E  
N COMPARACIÓN A LA MONOTERAPIA  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITU  
S TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFO  
RMINA EN EL HCMM DE JULIACA 2023-  
2024

AUTOR

HISSARLIK PALOMINO HUAMANI PAL  
OMINO HUAMANI

RECuento DE PALABRAS

**19452 Words**

RECuento DE CARACTERES

**108125 Characters**

RECuento DE PÁGINAS

**91 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**276.0KB**

FECHA DE ENTREGA

**Oct 27, 2023 8:05 AM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Oct 27, 2023 8:06 AM GMT-5**

● **16% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 15% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 6% Base de datos de trabajos entregados
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cros

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



Dr. Cecilia Pasara Zeballos  
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E., RESIDENTADO MEDICO

Resumen



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

.....  
**ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION**  
.....

**TITULO DEL PROYECTO:**

EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A LA MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFORMINA EN EL HCMM DE JULIACA 2023-2024

**RESIDENTE:**

HISSARLIK PALOMINO HUAMANI

**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

MEDICINA INTERNA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	



Observaciones:

NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (✓)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación

b) **DESAPROBADO** ( )

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 27 días del mes de octubre del 2023.

  
  
Dr. Natali Abad Ilacutipa Mamani  
DIRECTOR  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

  
  
Dr. Freddy Nassara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

c.c. Archivo



## ÍNDICE

### ÍNDICE DE TABLAS

### RESUMEN

### ABSTRACT

## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.....	11
B. Enunciado del problema.....	17
C. Delimitación de la Investigación.....	17
D. Justificación de la investigación.....	18

## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

A. Antecedentes.....	23
B. Marco teórico.....	33

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis.....	52
1. General.....	52
2. Específicas.....	52
3. Estadísticas o de trabajo.....	52
B. Objetivos.....	53
1. General.....	53
2. Específicos.....	53
C. Variables y Operacionalización de variables:.....	53



## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

A. Tipo de investigación:.....	56
B. Diseño de investigación: .....	56
C. Población y Muestra. ....	56
1. Población:.....	56
2. Tamaño de muestra: .....	57
3. Selección de la muestra: .....	57
D. Criterios de selección.....	61
1. Criterios de inclusión .....	61
2. Criterios de exclusión.....	61
E. Material y Métodos:.....	61
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos. ....	63
1. Instrumentos:.....	63
2. Procedimiento de recolección de datos:.....	64
G. Análisis estadístico de datos. ....	65
H. Aspectos éticos: .....	67

## CAPÍTULO V

### CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

A. Cronograma: .....	70
B. Presupuesto:.....	71

## CAPÍTULO VI

<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>72</b>
--	-----------



## CAPÍTULO VII

<b>ANEXOS.....</b>	<b>84</b>
Ficha de recolección de datos: .....	84
Ficha de validación por juicio de expertos:.....	86
Consentimiento informado.....	88



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Selección de pacientes que ingresarán al estudio. ....	59
Tabla 2. Asignación de pacientes a cada tratamiento. ....	60





## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la terapia combinada en comparación a la monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 y setiembre 2024. **Metodología:** El tipo de investigación será analítico, longitudinal y de cohorte prospectiva; de diseño experimental correspondiente a ensayo clínico aleatorio. La población estará conformada por los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que se atenderán entre octubre del 2023 a setiembre del 2024, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HMNB de Juliaca. La muestra será de 140 pacientes calculada por muestreo aleatorio para poblaciones finitas. Para la selección de la muestra se considerará dos etapas, en la primera se seleccionará los 140 pacientes de los 220 de la población estimada, y en la segunda fase se asignará aleatoriamente uno de los tratamientos a cada paciente seleccionado. Los pacientes serán captados en el consultorio externo de medicina y se les indicará un examen de laboratorio para confirmar los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia; los pacientes que cumplan con los criterios de selección e ingresen al estudio serán divididos en 2 grupos y en forma aleatoria a 70 se les administrará glibenclamida y metformina y a los otros 70 solo glibenclamida, la terapia durará 3 meses. A todos los pacientes se les tomará muestras de sangre cada 30 días para determinar los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas. Se usará una ficha de recolección de datos, la cual será evaluada por juicio de expertos, coeficiente de correlación de Pearson y coeficiente alfa de Cronbach. Para la evaluación de la efectividad de la terapia se calculará el Riesgo relativo y la diferencia de medias ponderadas; para evaluar la seguridad de la terapia se calculará el Riesgo relativo. Se aplicará el consentimiento informado; además el proyecto será presentado al comité de ética del HCMM para su aprobación.

**Palabras clave:** Diabetes, mellitus, fracaso, metformina, glibenclamida.



## ABSTRACT

**Objective:** Determine the effectiveness of combined therapy compared to monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled with metformin in the HCMM of Juliaca in the period October 2023 and September 2024. **Methodology:** The type of research will be analytical, longitudinal and prospective cohort; experimental design corresponding to a randomized clinical trial. The population will be made up of patients of both sexes, over 18 years of age, who will be treated between October 2023 and September 2024, with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus not controlled with metformin at the HMNB of Juliaca. The sample will be 140 patients calculated by random sampling for finite populations. For the selection of the sample, two stages will be considered: in the first, 140 patients will be selected from the 220 of the estimated population, and in the second phase, one of the treatments will be randomly assigned to each selected patient. Patients will be recruited in the outpatient medicine office and will be given a laboratory test to confirm the levels of glycosylated hemoglobin and blood glucose; Patients who meet the selection criteria and enter the study will be divided into 2 groups and randomly, 70 will be administered glibenclamide and metformin and the other 70 will be administered only glibenclamide, the therapy will last 3 months. All patients will have blood samples taken every 30 days to determine levels of glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose. A data collection form will be used, which will be evaluated by expert judgment, Pearson's correlation coefficient and Cronbach's alpha coefficient. To evaluate the effectiveness of the therapy, the Relative Risk and the difference of weighted means will be calculated; To evaluate the safety of the therapy, the Relative Risk will be calculated. Informed consent will apply; In addition, the project will be presented to the HCMM ethics committee for approval.

**Keywords:** Diabetes, mellitus, failure, metformin, glibenclamide.



## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### A. Introducción.

La Diabetes Mellitus (DM) representa uno de los principales desafíos de salud pública a nivel mundial en la actualidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha habido un aumento considerable en el número de pacientes diagnosticados con diabetes desde 1995 hasta la fecha, alcanzando una estimación reciente de 347 millones de personas afectadas<sup>1</sup>. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF), países como China, Rusia, Estados Unidos, Brasil y México tienen las tasas más altas de pacientes con diabetes.

Esta enfermedad crónica se caracteriza por una insuficiente producción de insulina a nivel pancreático o por la ineficaz utilización de la insulina circulante. Clínicamente, se manifiesta por hiperglicemia, que con el tiempo puede causar daños graves en sistemas y órganos, especialmente a nivel nervioso y en vasos sanguíneos.

Según el atlas de la IDF en su sexta edición, aproximadamente el 8.3% de la población de todo el mundo, equivalente a 382 millones de habitantes que padecen DM. Además, se proyecta esta cantidad aumentará a más de 592 millones de enfermos dentro de los siguientes 25 años, lo que representa el incremento del 55%. Es importante destacar que este cálculo no tiene en cuenta a las al menos 175 millones de personas que pueden tener la enfermedad pero aún no han sido diagnosticadas (1).

En la región de América Latina, la frecuencia de DM en personas de 20 a 79 años se encuentra en un rango que varía aproximadamente entre el 8% y el 13%, según los informes disponibles<sup>5</sup>. En el caso específico de Argentina, de acuerdo con los datos de la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo publicada en 2018, se informó



que la prevalencia de la diabetes, ya sea por autorreporte o por la medición de glucemia capilar elevada, en personas mayores de 18 años alcanzó el 12,7%.

Estas cifras ponen de manifiesto que la DM es un problema de salud significativo en América Latina, incluyendo a Perú, y que compromete a una proporción sustancial de la población adulta. La recopilación de datos epidemiológicos como estos es fundamental para comprender la magnitud de la enfermedad y diseñar estrategias efectivas de prevención, diagnóstico temprano y manejo adecuado de la diabetes en la región. Además, subraya la importancia de promover hábitos de vida saludables y programas de salud pública orientados a abordar esta creciente problemática de salud (2).

Según el último informe del Atlas de la IDF publicado en 2019, se estima que, en el Perú, la población de 20 a 79 años que padece DM2 asciende a aproximadamente 1,385,000 personas. Se observa una ligera mayor prevalencia de esta enfermedad en el sexo femenino en comparación al sexo masculino. Además, se destaca que la DM2 es más incidente en zona urbana que en zona rural. Un dato alarmante es la significativa cantidad de casos no diagnosticados en el país.

La prevalencia de la DM2 en el Perú puede variar según el tipo de estudio realizado y su alcance geográfico. Por ejemplo, la Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales (ENINBSC) indicó que, durante los años 2004-2005, la prevalencia de la DM2 en el país era del 5,1%. Sin embargo, según datos de la Encuesta nacional PERUDIAB correspondientes a los años 2010-2012, se registró un aumento en la prevalencia, llegando al 7.0%.

Estas cifras resaltan la importancia de entender la distribución de la DM2 en el Perú y la necesidad de realizar estudios continuos para evaluar su



evolución en el tiempo. La detección temprana y el control adecuado de esta enfermedad son cruciales para reducir su impacto en la salud pública y mejorar la calidad de vida de quienes la padecen (3).

El tratamiento de la DM involucra diversas clases de hipoglucemiantes orales. Según el consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la Sociedad Europea de Diabetes (ESDA), la Metformina se recomienda como el primer fármaco de elección para el tratamiento de la DM2. Su mecanismo de acción se basa en la activación de la quinasa del AMP cíclico de las células, lo que resulta en una reducción de la producción de glucosa por el hígado, una disminución de la resistencia a la insulina en varios tejidos y la reducción de la activación hepática del glucagón. Además, la Metformina puede influir en el apetito y el peso mediante la producción hepática del "factor diferenciador de crecimiento" (4,5).

El segundo grupo de hipoglucemiantes incluye las sulfonilureas, específicamente las de segunda y tercera generación como Glibenclamida, Glimpirida, Glipizida y Gliclazida. Estos medicamentos liberan insulina preformada almacenada en las células beta del páncreas, contribuyendo a disminuir el nivel de glucosa en sangre. Sin embargo, con el tiempo, esta capacidad se puede perder debido a la apoptosis de las células beta del páncreas, que es facilitada por la glucotoxicidad (6).

En tercer lugar, se encuentra el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), una hormona producida por las células del intestino que tiene varios efectos beneficiosos en el tratamiento de la DM2. Entre ellos se incluye el aumento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la disminución del glucagón, la inhibición de la secreción de ácido y la reducción del vaciamiento gástrico. También se ha observado un aumento en la masa de las células beta y la expresión del gen de la insulina, lo que



contribuye a mejorar el control glucémico. Además, el GLP-1 produce una sensación de saciedad y puede ayudar en la pérdida de peso. Aunque su vida media es corta debido a la degradación por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), se han desarrollado agonistas sintéticos con una vida media prolongada para su uso en el tratamiento de la DM2 (7).

La Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es una enzima que degrada a las incretinas GLP-1 y la GIP. Se han desarrollado inhibidores sintéticos de la DPP-4, como la Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Vildagliptina, que prolongan la vida media de estas incretinas y mejoran el control glucémico (8,9).

Otra clase de medicamentos, los co-transportadores de sodio-glucosa-2 (SGLT2), actúan reduciendo la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal y aumentando la excreción urinaria de glucosa. Este grupo de medicamentos ha demostrado tener un efecto favorable sobre los trastornos cardiovasculares que son una causa importante de muerte en pacientes diabéticos (10).

Por último, la insulina, una hormona sintética, sigue siendo un componente fundamental en el tratamiento de la DM, especialmente en situaciones como la diabetes tipo 1, el coma diabético, intervenciones quirúrgicas, infecciones intercurrentes y en pacientes con fracaso de otros hipoglucemiantes. La insulina es insustituible en estos casos y sigue siendo esencial para el control glucémico.

Últimamente, se observa mayor interés en reducir los eventos cardiovasculares, la causa más común de muerte en pacientes diabéticos. El control de la glicemia es un aspecto importante, pero no suficiente. Se están evaluando nuevos hipoglucemiantes que pueden tener efectos beneficiosos en la salud cardiovascular. La Metformina y los



inhibidores de la DPP-4 parecen seguros en poblaciones de alto riesgo, y la terapia con inhibidores SGLT2 muestra un gran potencial en este sentido (11,12).

Tanto las directrices conjuntas de la American Diabetes Association (ADA) y la Sociedad Europea de Diabetes (EASD) sobre el tratamiento de la DM2 como las recomendaciones de la IDF enfatizan la Metformina como la primera opción de tratamiento en monoterapia. Esta recomendación se aplica de manera general, independientemente del peso del paciente, ya que la Metformina ofrece ventajas significativas en comparación con otros medicamentos orales: produce mejor sensibilidad a la insulina, no causa incremento de peso y tiene un menor riesgo de provocar hipoglucemias.

En un esfuerzo por explorar si las glitazonas podrían ser una alternativa preferible como tratamiento inicial, se llevó a cabo el estudio ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial). En este estudio, se aleatorizó a 4,360 pacientes con DM2 que no habían recibido tratamiento farmacológico previo para recibir hasta 8 mg de rosiglitazona, hasta 15 mg de glibenclamida y hasta 2 g de metformina. Después de 5 años, se observó que la tasa acumulativa de fracaso de la monoterapia fue del 34% con glibenclamida, 21% con metformina y 15% con rosiglitazona. Esto se tradujo en reducciones relativas de riesgo del 63% (rosiglitazona vs. glibenclamida) y 32% (rosiglitazona vs. metformina). Aunque la rosiglitazona provocó más aumento de peso y edemas en comparación con la metformina y la glibenclamida, tuvo menor efecto gastrointestinal que la metformina y menor hipoglicemias que la glibenclamida. A pesar de los efectos positivos en controlar la glicemia, el costo más alto y la mayor incidencia de efectos adversos de la rosiglitazona la hacen menos atractiva en comparación con la metformina, que continúa siendo la opción de primera elección.



Cuando la monoterapia resulta ineficaz para mantener el control glucémico, todas las guías de tratamiento sugieren agregar un segundo fármaco oral. En este contexto, se considera tanto la opción de una sulfonilurea (la alternativa más económica) como la de una glitazona (que tiene un menor riesgo de causar hipoglucemias). Esta estrategia se basa en aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos. La combinación más común es la de metformina y una sulfonilurea, que ha demostrado reducir la hemoglobina A1c (HbA1c) en 1,5 a 2 puntos sin aumentar significativamente el riesgo de hipoglucemias. Aunque existen otras combinaciones de fármacos orales eficaces,

Es importante mencionar que el estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) ha comparado la rosiglitazona adicionada a sulfonilurea o metformina con la combinación de sulfonilurea y metformina. Hasta el momento, no se han observado diferencias significativas en la morbimortalidad cardiovascular entre las tres pautas, pero se requieren más datos antes de establecer si la asociación de glitazona y metformina puede considerarse al mismo nivel que la de sulfonilurea y metformina, como se plantea en el algoritmo ADA/EASD (13).

Por lo antes expuesto se planea el estudio para determinar la eficacia de la terapia combinada frente a la monoterapia en pacientes que no respondieron al tratamiento con metformina para el tratamiento de la DM2.





## **B. Enunciado del problema.**

### **GENERAL**

¿Cuál es la eficacia de la terapia combinada en comparación a la monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 a setiembre 2024?

### **ESPECÍFICOS**

1. ¿Cuál es la efectividad de la terapia combinada con glibenclamida y metformina en comparación a la monoterapia con glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 a setiembre 2024?
2. ¿Cuál es la seguridad de la terapia combinada con glibenclamida y metformina en comparación a la monoterapia con glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 a setiembre 2024?

## **C. Delimitación de la Investigación.**

El proyecto que se llevará a cabo en el período de octubre 2023 a setiembre 2024 en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca. El hospital es de referencia para los establecimientos médicos de la zona norte de la Región Puno. Además, se encuentra clasificado como un hospital de categoría II-2. Brinda atención en diversas especialidades médicas; algunas de las especialidades médicas que ofrece incluyen Medicina, Pediatría, Cirugía y Ginecología. Estas especialidades son fundamentales para abordar una amplia gama de necesidades médicas y brindar atención de calidad a los pacientes. Adema es un hospital docente para estudiantes, internos y residentes de la UNA Puno.



#### **D. Justificación de la investigación.**

El Programa de Prevención de la Diabetes y otros estudios centrados en la prevención primaria han proporcionado evidencia de que la terapia con metformina puede ralentizar el deterioro del control glucémico en individuos con intolerancia a la glucosa, lo que a su vez retrasa la progresión hacia la diabetes. . Esto sugiere que el inicio de la metformina inmediatamente después del diagnóstico de diabetes podría tener un efecto beneficioso al retrasar el descenso en la capacidad de secreción de insulina y el control de la glucosa. Esto, a su vez, retrasaría la necesidad de intensificar el tratamiento posteriormente y reduciría los períodos de hiperglucemia crónica que a menudo acompañan al fracaso de los tratamientos antidiabéticos.

En consecuencia, las directrices actuales de la ADA y la EASD para el tratamiento médico de la diabetes tipo 2 recomiendan que la metformina se inicie de manera simultánea con la intervención en el estilo de vida en el momento en que se realiza el diagnóstico.

Estudios observacionales han sugerido que el inicio de la terapia farmacológica con metformina o sulfonilurea en niveles más bajos de hiperglucemia puede mejorar la efectividad y la durabilidad del tratamiento. Sin embargo, es importante señalar que estos estudios se realizaron a cabo cuando las sulfonilureas eran el tratamiento inicial preferido y utilizaron un punto de corte de hemoglobina A1C (A1C) del 8% para definir el éxito inicial y el fracaso del tratamiento secundario. Hasta la fecha, no se ha realizado un estudio que evalúe los posibles beneficios de iniciar la metformina de manera inmediata en comparación con un enfoque de inicio más tardío, utilizando un umbral de A1C moderno del 7%. Además, aunque en los ensayos clínicos la metformina tiene una tasa de fracaso de aproximadamente el 4% por año (14).



Las recomendaciones de las guías médicas para el manejo de la diabetes tipo 2 enfatizan la importancia de realizar un seguimiento regular de los niveles de hemoglobina A1C (HbA1C) y de ajustar el tratamiento antidiabético de manera adecuada. Sin embargo, los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES) muestran que entre los años 1999 y 2006, solamente alrededor del 50.9% de las personas con diabetes lograron mantener su HbA1C por debajo del 7.0%, y esta cifra apenas aumentó al 52.5% entre el período 2007 y 2010. Esta situación es motivo de preocupación ya que el control inadecuado de la glucosa en sangre está estrechamente relacionado con mayor probabilidad de enfermedad cardiovascular, y la diabetes continúa siendo la principal causa de complicaciones graves como la pérdida de visión,

La piedra angular para el manejo efectivo de la DMT2 radica en la promoción de una vida saludable, que incluye una alimentación adecuada, ejercicio físico regular, abandono del hábito de fumar y el mantenimiento de un peso corporal dentro de parámetros saludables. En ausencia de contraindicaciones o intolerancia, el tratamiento inicial recomendado para controlar la hiperglucemia en pacientes con DMT2 es la metformina. Sin embargo, con frecuencia se retrasa la intensificación del tratamiento, es decir, la incorporación de otros medicamentos antidiabéticos, cuando la metformina en monoterapia no logra alcanzar los objetivos de control glucémico. Por ejemplo, en un estudio,

En el contexto peruano, existe una escasa cantidad de información disponible sobre el logro temprano de los objetivos de control metabólico en pacientes con DMT2. Un estudio realizado en un hospital público peruano en 2012 reveló que solo el 7.5% de los pacientes alcanzaban una HbA1C por debajo del 7% después de un promedio de 10 años desde el diagnóstico inicial de DMT2.



Numerosos desafíos contribuyen a la dificultad de lograr un control glucémico adecuado en la diabetes, incluyendo el progresivo deterioro de la función de las células beta, comprender las variaciones fisiopatológicas, diferencias en la eficacia de diferentes medicamentos antidiabéticos, factores relacionados con los pacientes y la falta de iniciativa clínica, que se refiere a la falta de acción para comenzar o intensificar el tratamiento cuando sea necesario.

Dado el conocimiento limitado y la escasa frecuencia para el control metabólico informado anteriormente en Perú, se llevó a cabo un estudio con el objeto de conocer la frecuencia del control metabólico, especialmente al año siguiente después del diagnóstico de diabetes. Además de evaluar el control glucémico, se incluyó una evaluación similar para los niveles de lípidos y la presión arterial con el fin de obtener una comprensión completa de los principales factores que afectan el riesgo cardiovascular en esta población (15).

Aunque la fisiopatología de la DM2 es compleja, la disminución de la secreción de insulina y la resistencia periférica a la misma son los principales problemas. Ambas características se presentan tempranamente en el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, pueden existir algunas diferencias en las contribuciones fisiopatológicas al desarrollo o curso de la diabetes mellitus entre diversas poblaciones o grupos étnicos. En pacientes que han sido diagnosticados recientemente o en quienes la enfermedad es de corta duración, los agentes antihiper glucemiantes que difieren en términos de sus mecanismos de acción pueden mostrar diferentes respuestas al tratamiento en distintas poblaciones.

El estudio prospectivo sobre diabetes del Reino Unido, que inscribió a pacientes recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, encontró que el fracaso de la monoterapia aumentaba con el tiempo. Aproximadamente el 50% de los casos requirieron



tratamiento adicional en 3 años y el 75% en 9 años. El representativo Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) exploró la durabilidad de tres monoterapias; La rosiglitazona (tiazolidinediona) fue la terapia más duradera, y la terapia con metformina (una biguanida) fue más duradera que la de glibenclamida (una sulfonilurea). Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre la durabilidad de la monoterapia (16).

La justificación metodológica, se basa en que el estudio busca contribuir al conocimiento científico sobre el tratamiento de la DM2 al evaluar la eficacia de una terapia combinada frente a la monoterapia, lo que podría tener implicaciones importantes para la práctica clínica.

La justificación práctica está dada porque los resultados del estudio pueden ayudar a los médicos a tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento de pacientes con DM 2 no controlado con metformina, lo que podría conducir a una atención médica más efectiva y personalizada. Por otro lado, si se demuestra que la terapia combinada es más eficaz que la monoterapia, esto podría ayudar a optimizar el uso de recursos médicos, ya que se prescribirían tratamientos más efectivos desde el principio, evitando tratamientos adicionales no necesarios.

Desde una perspectiva económica, esta investigación puede tener un impacto positivo, debido a que si se demuestra que la terapia combinada es más efectiva y conduce a un mejor control de la diabetes, esto podría resultar en una reducción de los costos de atención médica a largo plazo, ya que se reducirían las complicaciones y hospitalizaciones. Un tratamiento más efectivo podría ahorrar recursos públicos al disminuir la necesidad de intervenciones médicas costosas para tratar las complicaciones de la DM2. El control adecuado de la diabetes mejora la productividad de las personas afectadas, lo que a su vez puede tener un impacto económico positivo en la sociedad en términos de menor ausentismo laboral y una fuerza laboral más saludable.



La investigación tendrá un impacto social importante, porque un tratamiento más eficaz para la DM2 puede mejorar la calidad de vida de los enfermos al controlar mejor la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones. Así mismo, un tratamiento más eficaz puede reducir la carga de la enfermedad tanto para los pacientes como para sus familias.

El estudio será viable de realizar porque en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca se cuenta con médicos especialistas en medicina interna y residentes de la misma especialidad.

La población a beneficiar con la investigación serán los pacientes que acuden al Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina.



## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

#### A. Antecedentes

##### A nivel internacional.

Ridhayani F, et al (17) publicaron una revisión sistemática en el 2016 cuyo objetivo fue comparar el uso entre metformina y gliburida o glibenclamida en pacientes con DMG. Compararon los resultados de las investigaciones de PubMed como recursos bibliográficos y el diagrama de flujo PRISMA como protocolo para el proceso de selección de artículos. Con base en criterios de inclusión y exclusión evidenciaron seis artículos de investigación que son fueron al tema y objetivo del artículo. La metformina fue superior en comparación con la administración de gliburida o glibenclamida como antidiabético oral en la DMG. La metformina mostró un efecto significativo en la reducción del nivel de glucosa preprandial y posprandial, elevando la sensibilidad a la insulina, mientras que la administración de glibenclamida disminuyó significativamente la capacidad de respuesta dinámica de las células  $\beta$  pancreáticas y tuvo un mayor riesgo en comparación con la insulina y la metformina. Concluyeron que la metformina es eficaz en el tratamiento de DMG.

Wei H, et al (18) en el 2022 publicaron un metanálisis cuyo objetivo fue comparar la efectividad del control glucémico y el riesgo de hipoglucemia de la terapia combinada (metformina más un fármaco antidiabético de bajo riesgo de hipoglucemia) versus la monoterapia estándar con metformina, en pacientes con diabetes tipo 2 no tratados. Realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados hasta el 31 de octubre de 2021 para encontrar ECA relevantes. Los resultados de eficacia fueron los cambios en la hemoglobina A1c (HbA1c) y la glucosa plasmática



rápida (FPG) desde el inicio, así como la proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7%; el resultado de seguridad fue el riesgo de hipoglucemia. Identificaron 14 ECA que incluyeron 5326 pacientes con DM2 no tratada. La duración media del tratamiento fue de 28.1 semanas. Los resultados combinados mostraron que, en comparación con la monoterapia con metformina la terapia combinada está asociada a disminución de la HbA1c (DM: -0.48 %, -0.58 a -0.38) y la glucemia en ayunas (diferencia de medias: -0.92 mmol/l, -1.14 a -0.69) y más pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7 % (OR: 2.21; 1.87 a 2.60). Los eventos de hipoglucemia y las personas que experimentaron hipoglucemia no fueron diferentes entre los 2 grupos. Concluyeron que la metformina más un fármaco antidiabético de bajo riesgo de hipoglucemia versus monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2 no tratada son igualmente efectivas.

Ding, Y, et al (19) en el 2022 publicaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad comparativas de la terapia combinada con vildagliptina y metformina frente a la monoterapia con metformina en el tratamiento de la DM2. Realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y Embase de ensayos controlados aleatorios (ECA) de terapia combinada con vildagliptina y metformina versus monoterapia con metformina en pacientes con DM2 publicados hasta el 30 de febrero de 2021. Utilizaron el software Revman 5.3 para evaluar el riesgo de sesgo y se realizó el metanálisis en los ECA incluidos. El nivel de evidencia fue evaluado mediante el enfoque de Grados de recomendación, evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE). Incluyeron un total de 11 ECA y 8,533 pacientes. En cuanto a la eficacia, encontraron que la terapia combinada con vildagliptina y metformina (dosis de metformina  $\geq 1500$  mg/d) tuvo una reducción significativamente mayor en la hemoglobina A1c (HbA1c) [diferencias de medias (DM) = -0.59, IC del 95 % (-0.28, -





0.16),  $p < 0.00001$ ] y nivel de glucosa plasmática en ayunas (FPG) [DM = -0.82, IC del 95% (-1.09, -0.56),  $p < 0.00001$ ] que la terapia combinada con vildagliptina y metformina (dosis de metformina  $< 1500$  mg/día). Vildagliptina más metformina como terapia combinada redujo el índice de pérdida de peso corporal [DM = 0.22; IC del 95 % (0.17; 0.27),  $p < 0.00001$ ] en comparación con la monoterapia con metformina. En términos de seguridad, la vildagliptina más metformina como terapia combinada no aumentó el riesgo de eventos adversos totales [RR = 0.98; IC del 95 % (0.94; 1.02),  $p = 0.29$ ]. Concluyeron que en comparación con la metformina, la vildagliptina combinada con metformina podría reducir significativamente la glucemia, la HbA1c y el peso corporal. Cuando la dosis de metformina en el grupo de combinación de vildagliptina y metformina es  $\geq 1500$  mg/d, los resultados mostraron una reducción significativa en HbA1c y FPG. Además, no tenía riesgo de aumento de eventos adversos totales, diarrea ni trastornos gastrointestinales, pero sí tenía un riesgo significativo de aumento de mareos. GRADE mostró que la calidad de la evidencia tenía una certeza alta en la glucemia en ayunas y una certeza moderada en la HbA1c, el peso corporal y todos los eventos adversos.

Reynolds R, et al (20) publicaron un artículo en el 2017 cuyo objetivo fue determinar la tasa de reclutamiento y el rendimiento de los participantes en un ensayo aleatorio de glibenclamida en comparación con la terapia estándar con insulina (agregada a la metformina máxima tolerada) para el tratamiento de la DMG. Realizaron un estudio de viabilidad abierto en 5 clínicas prenatales del Reino Unido entre mujeres embarazadas de 16 a 36 semanas de gestación con DMG tratada con metformina. Las mujeres que no lograron un control glucémico adecuado con la monoterapia con metformina fueron asignadas al azar para recibir glibenclamida o insulina adicionales. El resultado primario fue la tasa de reclutamiento. Exploraron la viabilidad con la aceptación, retención, adherencia, seguridad, control glucémico, satisfacción de los participantes y resultados



clínicos. Examinaron los registros de 197 mujeres y se asignó al azar a 23 mujeres a recibir metformina y glibenclamida ( $n = 13$ ) o metformina e insulina ( $n = 10$ ). La tasa media (DE) de reclutamiento fue de 0.39 (0.62) mujeres/centro/mes. Nueve de 13 mujeres (69.2%, IC del 95%: 38.6–90.9%) cumplieron con la glibenclamida y todas proporcionaron datos de resultados (retención del 100%). No hubo episodios de hipoglucemia grave, pero la metformina y la insulina proporcionaron un control glucémico superior a la metformina y la glibenclamida, con menos lecturas de glucosa en sangre  $<3.5$  mmol/l (diferencia mediana [RIQ]/mujer/semana de tratamiento 0.58 [0.03–1.87]). Concluyeron que sería factible realizar un gran ensayo controlado aleatorio que compare glibenclamida o insulina en combinación con metformina en mujeres con DMG, pero es poco probable que valga la pena, dado el peor control glucémico con glibenclamida y metformina en este estudio piloto. La combinación de metformina y glibenclamida debe reservarse para mujeres con DMG con verdadera fobia a las agujas o incapacidad para utilizar la terapia con insulina.

Lukashevich, V, et al (21) publicaron un artículo en el 2014 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de vildagliptina como terapia complementaria a la combinación de metformina más glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que tenían un control glucémico inadecuado. Fue un estudio multicéntrico, controlado con placebo aleatorizó los participantes que recibieron tratamiento con vildagliptina 50 mg dos veces al día ( $n = 158$ ) o placebo ( $n = 160$ ) durante 24 semanas. Después de 24 semanas, el cambio medio ajustado en la hemoglobina A1c (HbA1c) fue -1.01% con vildagliptina (valor inicial 8.75%) y -0.25% con placebo (valor inicial 8.80%), con una diferencia entre tratamientos de -0.76% ( $p < 0.001$ ). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con vildagliptina lograron el objetivo de HbA1c  $<7$  % (28.3 % frente a 5.6 %;  $p < 0.001$ ). La diferencia en la reducción de la



glucosa plasmática en ayunas entre vildagliptina y placebo fue de  $-1.13$  mmol/l ( $p < 0.001$ ). En el grupo de participantes con HbA1c inicial  $\leq 8\%$ , vildagliptina redujo la HbA1c en un  $0.74\%$  desde el  $7.82\%$  inicial (diferencia entre tratamientos:  $-0.97\%$ ;  $p < 0.001$ ) y un número significativamente más elevado de casos alcanzó el objetivo de HbA1c  $< 7\%$  ( $38.6\%$  vs.  $13.9\%$ ;  $p = 0.014$ ). Vildagliptina fue bien tolerada con una baja incidencia de hipoglucemia, ligeramente superior a la del placebo ( $5.1\%$  frente a  $1$ ). Concluyeron que la vildagliptina tuvo mejor control glucémico en los casos de DM2 no controlada adecuadamente con la terapia combinada de metformina más glibemiprida. El agregado de vildagliptina tuvo buena tolerancia con poca probabilidad de hipoglucemia e incremento de peso. Esto hace que la vildagliptina sea una terapia opcional en pacientes que fracasan con metformina más sulfonilureas, principalmente en casos con HbA1c inicial  $\leq 8\%$ .

Lim P, et al (22) en el 2012 publicaron un estudio retrospectivo en la “Clínica de Endocrinología del Hospital Penang”, en el cual se investigaron los efectos de cambiar a tabletas precombinadas de glibenclamida-metformina en pacientes con DM2 que anteriormente fueron tratados con gliclazida en combinación con metformina. El objetivo de este estudio fue evaluar cómo este cambio afectaba el control de la glucosa en sangre y los costos del tratamiento. Participaron en el estudio ochenta pacientes, el  $60\%$  fueron feminas. El promedio de edad fue de 55 años. Midieron la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como un indicador clave del control glucémico en estos pacientes. Los resultados mostraron que, después de tres meses de tratamiento con las nuevas tabletas precombinadas, hubo una reducción promedio significativa en la HbA1c de  $-0.92\%$  ( $p < 0.01$ ). Este efecto positivo se mantuvo a los seis meses, con una reducción promedio de  $-0.83\%$  ( $p < 0.01$ ). Un hallazgo interesante fue que los pacientes que inicialmente tenían un nivel de HbA1c igual o superior al  $8\%$  experimentaron una mayor reducción en su



HbA1c, llegando a un impresionante -1.36% después de seis meses. Esto sugiere que el cambio al tratamiento con las tabletas precombinadas de glibenclamida-metformina fue especialmente beneficioso para aquellos con niveles de glucosa en sangre más elevados. Además del control glucémico mejorado, otro aspecto importante fue el impacto en el costo del tratamiento. El estudio reveló que el costo mensual del tratamiento se redujo significativamente en un 45% a los tres meses ( $p < 0.01$ ) y en un 44% a los seis meses ( $p < 0.01$ ). Esta reducción en los costos del tratamiento es relevante tanto desde la perspectiva económica como para la accesibilidad de los pacientes al tratamiento de la diabetes. Concluyeron que el cambio de gliclazida a tabletas precombinadas de glibenclamida-metformina en pacientes con diabetes tipo 2 demostró ser beneficioso para mejorar el control glucémico y reducir significativamente los costos del tratamiento. Estos hallazgos sugieren que esta estrategia puede ser una opción efectiva y económica en el manejo de la diabetes tipo 2.

### **A nivel Nacional**

Cahua F (23) en el 2022 publicó su tesis de doctorado cuyo objetivo fue analizar si los medicamentos hipoglucemiantes tienen un impacto significativo en la evolución del tratamiento de la tuberculosis pulmonar sensible a BK (+) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II en la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando durante el período 2016. -2020. Tuvo un enfoque descriptivo y transversal, utilizando un muestreo probabilístico aleatorio simple. La muestra consistió en 103 pacientes que fueron diagnosticados con tuberculosis pulmonar sensible a BK (+) y que también tenían diabetes mellitus como comorbilidad. Para recopilar datos, utilizó un cuestionario que se aplicó revisando las historias clínicas de los pacientes. Los resultados mostraron que el tratamiento combinado de Glibenclamida/Metformina se compartía con una mayor adherencia al tratamiento en un 83.57% de los casos. Además, se observará que el uso de



insulina NPH condujo a la negativización del Bk en el esputo en el 100% de los pacientes desde la primera fase del tratamiento. La tasa de curación alcanzó el 100% con el uso de Insulina NPH, a pesar de algunas irregularidades en el tratamiento, seguido por la combinación de Glibenclamida/Metformina en un 86.30%. La prolongación del tratamiento de la tuberculosis solo se evidenció en un pequeño porcentaje de casos (3.9%), y esto ocurrió con el uso de la combinación de Glibenclamida/Metformina. Las recaídas fueron más frecuentes en el grupo que recibió la combinación de Glibenclamida/Metformina, alcanzando un 6.8%. Concluyo que existe una relación significativa entre el uso de insulina NPH y la curación de los pacientes, con una reducción en las recaídas y sin necesidad de prolongar el tratamiento en comparación con los hipoglucemiantes orales.

Landeras E, et al (24) en el 2018 publicaron un estudio multicéntrico cuasi experimental, cuyo objetivo fue comparar la eficacia de la terapia combinada y la monoterapia oral para mejorar o lograr el control en pacientes que padecen Diabetes Mellitus Tipo 2 y tienen un nivel de hemoglobina glicosilada superior al 7%. El estudio se realizó en el Hospital I Cono Sur y el Policlínico "Víctor Panta" de EsSalud en Ancash. Evaluaron la diferencia en los niveles de hemoglobina glicosilada al inicio del estudio y al finalizar el mismo. Se utilizaron los medicamentos hipoglucemiantes orales disponibles en EsSalud, específicamente Metformina y Glibenclamida, que forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Incluyeron a 27 pacientes a los que se les modificó la dosis de los medicamentos. Observaron que ambos grupos, tanto el de monoterapia como el de terapia combinada, experimentaron una reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada, con una media de reducción del 1.9% en el grupo de monoterapia y del 1.3% en el grupo de terapia combinada. En cuatro casos, se logró un control efectivo de la Diabetes Mellitus Tipo 2, de los cuales tres pertenecían al grupo de



terapia combinada. Al analizar los resultados mediante la prueba de chi cuadrado, obtuvieron un valor de  $p = 0.28$ , lo que indica que no se pudo demostrar que la terapia combinada oral sea más efectiva que la monoterapia en el control de esta enfermedad.

Torres Y, et al (25) en el 2018 publicaron un artículo cuyo objetivo fue analizar y sintetizar las pruebas disponibles sobre la eficacia de la combinación de metformina y glibenclamida en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo II. La metodología empleada consistió en realizar una revisión sistemática de estudios observacionales y retrospectivos. La búsqueda se limitó a artículos que estuvieran disponibles en su totalidad, y los artículos seleccionados fueron evaluados por el método de evaluación de Jover para determinar su nivel de evidencia. De los artículos finalmente seleccionados, encontraron que un 30% de ellos provenían de Francia, mientras que un 20% procedían de Estados Unidos, Corea y México. Perú representó un 10% de los artículos seleccionados. La mayoría de los estudios analizados fueron ensayos clínicos controlados, constituyendo un 60% del total, principalmente en Francia. También se incluyeron revisiones sistemáticas, que representaron un 20%, y estudios descriptivos transversales, que contribuyeron con un 10% a la muestra. El análisis de los estudios reveló que el 70% de ellos indicaba que la combinación de metformina y glibenclamida eran eficaces y seguros comparables en términos de disminución de la hemoglobina glicosilada. Concluyeron que los resultados de las investigaciones revisadas señalan que la combinación de metformina y glibenclamida es igualmente eficaz y segura en términos de reducción de la hemoglobina glicosilada. Demostraron que no existe inferioridad en cuanto a reacciones adversas graves y patología cardiovascular en el tratamiento con glimepirida como tratamiento. Además, se destacó que esta combinación proporciona una relación costo-efectividad favorable en comparación con otros esquemas de tratamiento.



Castro M, et al (26) en el 2016 publicaron una revisión sistemática de búsquedas exhaustivas en varias fuentes, que incluyen Medline/Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science, Trip Database, The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, The National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos y The International Diabetes Federation (IFD). Encontraron 837 documentos obtenidos en la búsqueda de bibliografía, seleccionaron 61 estudios pertinentes para abordar nuestra pregunta PICO de interés. Sin embargo, de estos, solo incluyeron finalmente 8 estudios en el análisis, ya que representaban la mejor evidencia disponible. Estos 8 estudios consistían en 5 ensayos clínicos, 1 metaanálisis y una guía clínica. Todos ellos se centraban en evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de DPP-4 en terapia dual (combinados con metformina) o terapia triple (combinados con metformina y una sulfonilurea), en comparación con la combinación de metformina y una sulfonilurea para el tratamiento de casos de DM2. Concluyeron que actualmente no es conveniente el uso de inhibidores de DPP-4 con igual o más eficacia y seguridad que el tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea para el manejo de casos de DM2 que no tienen un buen control metabólico y no requiere insulina. Los estudios revisados sugieren que el uso de inhibidores de DPP-4 en un régimen dual (metformina más un inhibidor de DPP-4) puede ser una opción de terapia con probabilidad igual o menor de reacciones adversas en comparación con la terapia combinada de metformina y una sulfonilurea, pero no ofrece un beneficio significativo en términos de eficacia. Por otro lado, en el caso del tratamiento triple (sulfonilurea, metformina más y un inhibidor de DPP-4), aunque parece ser más eficiente que el tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea, conlleva un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la terapia, especialmente eventos hipoglucémicos. Además, existe una falta de información sobre la seguridad a largo plazo del uso de inhibidores de DPP-4 en las modalidades de



terapia, incluyendo su impacto potencial en el riesgo cardiovascular a largo plazo. En consecuencia, se puede recomendar el uso de ningún inhibidor de DPP-4 en regímenes de terapia dual o triple para el tratamiento de pacientes adultos mayores de 60 años con diabetes mellitus tipo 2, especialmente aquellos con riesgo de hipoglucemia y limitaciones para el uso de insulina (alta dependencia), y que no han logrado un control metabólico adecuado con metformina en dosis máxima y glibenclamida,

Hyen K, et al (27) en el 2014 publicaron un artículo cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de la terapia combinada temprana con glimepirida/metformina frente a la titulación de metformina en la reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos tipo 2 de Corea que no tienen un control adecuado con monoterapia de metformina a dosis baja. Fue un estudio multicéntrico aleatorio, abierto, de grupos paralelos, 209 casos con DM 2 de Corea (HbA1c 7.0-10%, en metformina 500-1,000 mg/día) recibieron una mezcla de dosis de glimepirida/metformina (FDC G/M) o tratamiento de titulación de metformina (Met UP). El objetivo fue el cambio en la HbA1c desde el principio hacia la semana 24. Encontraron que la terapia FDC G/M tuvo mayor disminución en la media ajustada en comparación al tratamiento Met UP en HbA1c (-1.2 vs -0.8%,  $P < 0.0001$ ) y glucosa plasmática en ayunas (-35.7 vs -18.6 mg/dL,  $p < 0.0001$ ). Un número mayor de casos con terapia FDC G/M alcanzó HbA1c  $< 7\%$  (74.7 vs 46.6%,  $p < 0.0001$ ) al final del estudio. Más pacientes experimentaron hipoglucemia con la terapia FDC G/M en comparación con la terapia Met UP (41 vs 5.6%,  $p < 0.0001$ ), pero no hubo hipoglucemia grave en ningún grupo. Se observará un aumento modesto en el peso corporal promedio en los pacientes tratados con terapia FDC G/M (1 kg), mientras que se observará una ligera disminución en los pacientes tratados con terapia Met UP (-0.7 kg). Concluyeron que la terapia con combinación de dosis fija de glimepirida/metformina fue más efectiva en el control glucémico que la titulación de





metformina y fue bien tolerada en casos de DM2 con control inadecuado con monoterapia de metformina a dosis baja en Corea.

## **B. Marco teórico.**

### **Diabetes**

La DM es una enfermedad compleja y multifactorial afectando a millones de personas a nivel mundial, reduciendo significativamente la calidad de vida y teniendo graves consecuencias para nuestro sistema de atención sanitaria. En la DM2, la falta de mecanismos compensatorios de las células  $\beta$  que superen la resistencia a la insulina desarrollada periféricamente es un factor primordial que conduce a alteraciones de los niveles de glucosa en sangre y del metabolismo de los lípidos (28).

La DM es un trastorno metabólico crónico devastador caracterizado por una secreción desregulada de insulina con una acción anabólica simultáneamente reducida en sus tejidos diana (resistencia a la insulina), lo que lleva a un metabolismo alterado, reflejado, entre otros, por hiperglucemia y dislipidemia (29).

La DM se puede dividir en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Según los parámetros clínicos, la diabetes se ha subdividido en cinco grupos, de los cuales cuatro corresponden a DM2. La diabetes reduce la calidad de vida a través de sus numerosas complicaciones orgánicas. La diabetes tipo 1, según las hipótesis actuales, es causada por una destrucción autoinmune (a través de CD4+ y células T CD8 + y macrófagos) de las células  $\beta$ , lo que lleva a una pérdida completa de la producción de insulina, aunque en un pequeño número de pacientes hay una destrucción idiopática de las células  $\beta$  (30).

La DM2, por otro lado, es una patología heterogénea y multifactorial que altera la fisiología de todo el cuerpo. Entre los reguladores que se sabe que afectan el metabolismo mediante la señalización a diferentes tejidos y, por lo tanto, son importantes para la



diabetes tipo 2, se encuentran las hormonas (insulina, glucagón, y péptido similar al glucagón-1), organocinas [adipocinas/lipoquinas (p. ej., leptina, adiponectina, resistina, y adiposina y metabolitos (aminoácidos como alanina, lípidos y ácidos grasos libres (3131).

Aunque la diabetes tipo 2 se desarrolla con mayor frecuencia en sujetos con antecedentes familiares de diabetes a través de la interacción de genes de riesgo expresados principalmente en las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina en los órganos diana, existen muchas otras formas con etiología no genética de hiperglucemia (32).

Existen estrechos vínculos funcionales entre el páncreas exocrino y endocrino, lo que da como resultado una producción desregulada de enzimas pancreáticas en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Por el contrario, las enfermedades tanto adquiridas como hereditarias del páncreas exocrino a menudo provocan diabetes al afectar la función de las células  $\beta$ . Por ejemplo, la sobrecarga de hierro que se produce en las enfermedades hereditarias talasemia y hemocromatosis se asocia con la progresión de la disfunción de las células  $\beta$  y la progresión de la diabetes tipo 2 (33).

Si bien se han relacionado varios enterovirus con la DM1, la DM 2 se ha asociado con la infección por hepatitis C; en este caso, el evento iniciador es la resistencia a la insulina a nivel hepático y otros tejidos diana de la insulina. La terapia antiviral cura el defecto en la homeostasis de la glucosa. Varios trastornos endocrinos pueden provocar diabetes tanto leve como grave, entre ellos la acromegalia con aumento de la concentración plasmática de la hormona del crecimiento y la enfermedad de Cushing caracterizada por una sobreproducción de ACTH. Al igual que el glucagón, las hormonas del crecimiento elevan la glucosa en sangre y contrarrestan las acciones de la insulina y su sobreproducción provoca resistencia a la insulina tanto a nivel del receptor como del posreceptor. A través del aumento de la lipólisis, las hormonas del crecimiento promueven la producción de glucosa hepática. La hiperplasia de las células suprarrenales



también puede provocar la enfermedad. Fármacos como el cortisol y otros glucocorticoides alteran el control de la glucosa en sangre mediante la inducción de enzimas gluconeogénicas hepáticas y resistencia a la insulina en el nivel de señalización posreceptor, así como disfunción de las células  $\beta$  (34).

La diabetes es una enfermedad multifactorial en la que la resistencia a la insulina y el incremento de ácidos grasos libres circulantes colaboran con la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la acumulación de grasa, el estrés oxidativo y la inflamación en el hígado y en otros tejidos. Como consecuencia, la esteatosis se detecta en el 50% de los pacientes diabéticos. Además, los niveles elevados de ácidos grasos libres suprimen la lipólisis del tejido adiposo por la insulina, mientras que los niveles elevados de ácidos grasos libres en el hígado provocan una alteración de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos y resistencia a la insulina. Es probable que la diabetes tipo 2 y la NAFLD estén relacionadas bidireccionalmente, ya que la NAFLD se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina (35).

### **Organoquinas en la diabetes tipo 2**

Las organocinas son pequeñas proteínas secretadas producidas por órganos/tejidos diana, como el hígado, el tejido adiposo y los músculos, y se clasifican como hepatocinas, adipocinas y miocinas, respectivamente. Las organocinas actúan de forma endocrina, paracrina y autocrina, donde sus acciones regulan varias vías metabólicas, lo que afecta el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, las hepatocinas pueden actuar positivamente en la homeostasis, pero la desregulación de las hepatocinas puede conducir al desarrollo del síndrome metabólico. Por ejemplo, la fetuina inhibe el receptor de insulina y, en consecuencia, desencadena resistencia a la insulina, lo que provoca inflamación. De acuerdo con esto, la fetuina-A y la fetuina-B están relacionadas con la desregulación de la sensibilidad a la insulina, el deterioro la metabolización de la glucosa y las



complicaciones en la diabetes tipo 2. Además de fetuina-A y NEFA, otras hepatocinas se han relacionado con el control glucémico, como SMOC1 y apolipoproteína J, que mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en los músculos (36).

Otra hepatocina que envía señales al tejido adiposo es la selenoproteína P. Se ha sugerido que la selenoproteína P causa resistencia a la insulina en animales de experimentación in vitro e in vivo, y cuando el nivel de selenoproteína P es bajo, los niveles de adiponectina son levados. Al evaluar los efectos del FGF-21 en humanos, los niveles altos de FGF-21 se asociaron con obesidad, NAFLD y resistencia a la insulina. Además, los niveles elevados de globulina fijadora de hormonas sexuales también se han asociado con la diabetes tipo 2, así como hepasocina, LECT2 y proteína de unión a retinol 4 (RBP4), que se han asociado con deterioro en la discriminación de la insulina y la metabolización de la glucosa. Además, la secreción de LECT2 y RBP4 induce una respuesta proinflamatoria en pacientes diabéticos, y la expresión de LECT2 se correlaciona con el hígado graso. Algunas hepatoquinas parecen proporcionar beneficios para la regulación del metabolismo en la diabetes tipo 2 (37).

La adipocina, adiponectina, contribuye a la sensibilidad a la insulina en el hígado mediante la activación de la quinasa activada por AMP (AMPK) y también suprime la gluconeogénesis. Además del hígado, la adiponectina actúa en los músculos activando AMPK, aumentando la fosforilación de ACC, la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Además, esta adipocina contribuye a la regulación de la homeostasis energética. Por el contrario, varias adipocinas se han asociado con la obesidad y los trastornos metabólicos, incluida la resistina, TNF- $\alpha$ , RBP4 y otros, que alteran la homeostasis y provocan complicaciones en enfermedades metabólicas e inflamatorias. En relación con la diabetes tipo 2, la leptina y la resistina se asocian positivamente con la resistencia a la insulina, la obesidad e inducen una respuesta proinflamatoria (38).



Los músculos esqueléticos desempeñan un papel importante en la diabetes tipo 2 y en la respuesta endocrina mediante la producción de miocinas que promueven la comunicación entre órganos y también pueden considerarse como posibles biomarcadores de la enfermedad. La IL-6, generalmente asociada con funciones inflamatorias, es la miocina mejor caracterizada que desempeña diferentes funciones en ciertos tejidos. El tratamiento con IL-6 en un modelo murino sugirió que la señalización de la insulina a través de AKT mejoró y también se observó una reducción de la expresión de genes gluconeogénicos. En el tejido adiposo, la IL-6 se asoció con una mayor lipólisis y oxidación de grasas mediante la activación de AMPK. IL-15 contribuye a reducir el tejido adiposo visceral y mejorar la acción de la insulina. Se ha informado que METRNL contribuye al gasto de energía a través de la oxidación de glucosa y ácidos grasos libres. Por lo tanto, la dilucidación de las funciones de las miocinas, así como de otras organoquinas en la regulación de la homeostasis metabólica, es prometedora para una mejor comprensión de las enfermedades metabólicas como la diabetes (39).

### **La vía de señalización de la insulina en el desarrollo de la diabetes tipo 2**

En situaciones fisiológicas, las células  $\beta$  son estimuladas por la glucosa para la síntesis y liberación de insulina, promoviendo así la captación de glucosa en el cerebro, hígado, tejido adiposo y músculos. Al mismo tiempo, la insulina actúa como inhibidor del gluconeogénesis hepática, además de estimular el glucógeno, la síntesis de proteínas y la lipogénesis, e inhibición de la lipólisis. Esto ilustra que la insulina, más allá de su conocida acción reductora de la glucosa, también tiene efectos hormonales generalizados, lo que explica por qué la diabetes afecta a varios tejidos. La transducción de señales de insulina comienza con la unión de la hormona al receptor de insulina, resultando una serie de eventos de fosforilación. Por tanto, los sustratos proteicos intracelulares se activan para desencadenar cascadas de señalización. Posteriormente, la fosfatidilinositol 3-quinasa



(PI3K) induce la activación de la proteína quinasa B (PKB), conocida como AKT. Con excepción de los hepatocitos, que expresan principalmente el transportador de glucosa 2 no regulado por insulina (GLUT2), GLUT4 luego se transloca a la membrana plasmática, donde la glucógeno sintasa y varias enzimas se activan mediante la acción de la insulina en las células diana. En general, la insulina es un factor principal para la regulación del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, lo que explica por qué el desequilibrio en las vías metabólicas afecta directamente las funciones de la insulina. La lipogénesis implica numerosos mecanismos, incluida la inducción de la captación de glucosa y la glucólisis en el hígado, proporcionando intermediarios para la síntesis de novo de ácidos grasos. La insulina también induce la activación transcripcional de genes lipogénicos, mediada por AKT2 que fosforila FOXO1 y SREBP1 (40).

### **Alteraciones metabólicas en la diabetes tipo 2**

Debido al deterioro y desequilibrio en muchas vías metabólicas en la diabetes tipo 2, es necesario comprender cómo los aminoácidos, carbohidratos, nucleótidos, carnitinas y mediadores lipídicos se relacionan con el desarrollo y los resultados de la diabetes tipo 2. Los enfoques metabolómicos son una gran herramienta para la caracterización molecular de procesos patológicos. Sin embargo, se sugirió una amplia gama de metabolitos como posibles biomarcadores, lo que condujo a resultados contradictorios, lo que cuestiona la reproducibilidad de algunos de los resultados anteriores. Por ejemplo, los niveles elevados de numerosos aminoácidos (AA) se han correlacionado con la RI y la diabetes durante décadas. Por el contrario, otros estudios han demostrado que muchos de estos aminoácidos disminuyen en la diabetes. Estudios prospectivos y no prospectivos que analizaron plasma, suero y/u orina en sujetos diabéticos han demostrado que la isoleucina, leucina, valina, tirosina, fenilalanina, triptófano y el metabolito de lisina ácido 2 - aminoadípico se asociaron positivamente con la diabetes tipo 2. Sin embargo, después



de un metanálisis, los AA que se asociaron significativamente con la diabetes tipo 2 fueron isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, alanina y glutamato. No se ha aclarado en detalle si estas correlaciones son causa o consecuencia de IR/DT2 (41).

En general, los carbohidratos más destacados alterados en la diabetes tipo 2 son las hexosas, la glucosa, la manosa y la fructosa. Además, se han sugerido otros carbohidratos como biomarcadores potenciales en la diabetes tipo 2 a través de sus niveles elevados en muestras biológicas. Estos incluyen lactato, 1.5-anhidroglucitol, galactosa, arabinosa, inositol, trehalosa, dihexosa, fosfato, citrato, malato, ácido 2-oxoglutárico, piruvato, fumarato, cis-aconitato y glucosa- 6 - fosfato. Dado que el hígado actúa como un órgano metabólico importante en el cuerpo humano, se sugirieron metabolitos intermedios, como la glucosa-6-fosfato, como un posible biomarcador producido por el hígado en la diabetes tipo 2. Además, también se detectaron altas concentraciones de lactato en el hígado (42).

Además de los carbohidratos, los nucleótidos desempeñan funciones metabólicas importantes, actuando como cofactores y pueden vincularse a trastornos metabólicos. La uridina, la trimetilamina y el ácido glioxílico, por ejemplo, están regulados positivamente en la diabetes tipo 2. Curiosamente, no solo en la diabetes tipo 2 sino también en la diabetes tipo 1, se encontró que AMP, GMP, GTP, IMP, adenosina, guanosina e inosina estaban aumentados (43).

Los lípidos, así como el transportador de lípidos carnitina ( $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -butirato de trimetilamonio), que desempeñan funciones esenciales en el metabolismo de los ácidos grasos, se han asociado con el desarrollo de diabetes. Debido a la relevancia del metabolismo de los lípidos en la diabetes, especialmente en la diabetes tipo 2, muchos estudios se han centrado en proporcionar una mejor comprensión de cómo los metabolitos pueden afectar la fisiología de todo el cuerpo en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Existe una amplia gama de lípidos asociados con la diabetes, incluidos fosfolípidos, ceramidas,



diacilglicerol, ácidos grasos libres y carnitina. En general, después del metanálisis estadístico, los lípidos y acilcarnitinas más destacados en la diabetes tipo 2 son el ácido palmítico, el ácido mirístico, el ácido esteárico, el ácido linoleico, la valerilcarnitina (C5) y la hexadecanoilcarnitina (C16), respectivamente. Un estudio reciente de lipidómica en suero, músculo y tejido adiposo visceral de sujetos obesos y con diabetes tipo 2 enfatizó los cambios en varias clases de lípidos en la diabetes tipo 2, incluido el aumento de desoxiceramidas (44).

### **Metabolismo lipídico y resistencia a la insulina.**

El nivel elevado de ácidos grasos libres y la lipogénesis de novo alterada causan varios trastornos metabólicos. Aunque se supone que la resistencia a la insulina precede a la hipersecreción de la misma, considerada para la adaptación para cubrir los mayores requerimientos de insulina, existe evidencia de lo contrario. El aumento de los lípidos plasmáticos, en particular el palmitato, estimula la secreción de insulina incluso en condiciones de ayuno. El palmitato aumenta la secreción de insulina basal al promover una fuga de protones mitocondriales en las células  $\beta$ . Según esta hipótesis, el hiperinsulinismo provocaría a su vez resistencia a la insulina. Independientemente del mecanismo de la hiperinsulinemia, la consecuencia de la resistencia a la insulina es una baja en la absorción de glucosa a nivel muscular y una mayor producción de glucógeno hepático, lo que contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2. Los ácidos grasos como el ácido palmítico, que es el principal lípido producido mediante lipogénesis de novo, se han asociado con el riesgo de diabetes tipo 2. Además de estos datos, el ácido oleico, el ácido esteárico y el ácido palmitoleico también se consideran marcadores asociados con la patogénesis de la DM2 a través de la vía de la lipogénesis de novo. Los cambios metabólicos durante la progresión de la diabetes tipo 2, como el aumento de los ácidos grasos libres, pueden activar otras vías que podrían contribuir a la progresión de la





diabetes tipo 2. Por ejemplo, el ácido palmítico es un mediador lipídico que conduce a una respuesta proinflamatoria a través del receptor tipo peaje 4 (TLR4), que causa efectos tóxicos en los islotes, lo que resulta en una secreción alterada de insulina y resistencia a la insulina en los órganos diana. Además, los ácidos grasos saturados, por ejemplo el ácido palmítico, son responsables de la respuesta proinflamatoria a través de TLR4 en el tejido adiposo blanco (WAT) y en el hígado, promoviendo la activación de NF- $\kappa$ B y, en consecuencia, provocando inflamación endoplásmica estrés del retículo (RE) en órganos metabólicos y células inmunes, así como inflamación; lo que lleva a la resistencia a la insulina. Por el contrario, se ha sugerido que esta resistencia es el evento iniciador, que a su vez conduce a la inflamación. Aunque los mecanismos moleculares relacionados con los ácidos grasos y la resistencia a la insulina siguen sin estar claros, existe una estrecha asociación entre los ácidos grasos libres y el deterioro de la secreción de insulina, y durante mucho tiempo se han considerado los ácidos grasos libres como un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. En conjunto, los ácidos grasos actúan directa e indirectamente en el desarrollo y los resultados de la diabetes tipo 2. La lipogénesis de novo es una vía con un estrecho acoplamiento con la diabetes tipo 2, que no solo se debe a la producción de ácidos grasos sino también a que los ácidos grasos sirven como sustratos, desempeñando un papel clave en la síntesis de otros lípidos como el diacilglicerol (DAG) y ceramidas (45).

Los ácidos grasos libres pueden provenir de la dieta (15-20%), el tejido adiposo (~60%) y el hígado (15-25%). Al mismo tiempo, los ácidos grasos libres afectan a varios órganos, incluidos el hígado, el tejido adiposo, los islotes, los músculos y probablemente también a otros órganos. Los ácidos grasos se ingieren en forma de fosfolípidos y TAG y durante la ingestión la hidrólisis de estos lípidos se convierte en mono y diacilgliceroles, así como en ácidos grasos libres. Los FFA de cadena corta y media se pueden observar



en los intestinos y se transportan mediante albúmina sérica en el torrente sanguíneo y se almacenan en el hígado y tejido adiposo. Además, la lipogénesis es otra fuente de ácidos grasos libres donde su síntesis está impulsada por el exceso de carbohidratos, lo que desencadena de novolipogénesis, como se explicó anteriormente en esta revisión. La lipogénesis ocurre en varios tipos de células, pero el hígado, el tejido adiposo y las glándulas mamarias son los más activos en este proceso (46).

Los niveles elevados de ácidos grasos libres liberados por el hígado se han relacionado con el desarrollo de diabetes tipo 2. Es probable que la diabetes tipo 2 y la NAFLD estén relacionadas bidireccionalmente, ya que la NAFLD se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina y hasta el 50% de los pacientes diabéticos desarrollan hígado graso. La acumulación de ácidos grasos libres en el hígado aumenta considerablemente en pacientes con diabetes tipo 2 y NAFLD a menudo como resultado de la obesidad. El hígado es el centro metabólico del cuerpo humano, que desempeña funciones esenciales en la desintoxicación, la digestión y el control de muchas vías metabólicas y procesos biológicos. Debido a que el hígado está funcionalmente relacionado con la homeostasis energética a través del metabolismo de los lípidos y la glucosa, y sus vínculos con el tracto gastrointestinal, el desequilibrio de la homeostasis hepática y la exposición a toxinas pueden provocar daños y enfermedades hepáticas. NAFLD se caracteriza por el depósito de lípidos en el hígado sin abuso de alcohol u otras etiologías relacionadas con hepatitis viral o autoinmune. La progresión de NAFLD puede conducir a esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, cirrosis y, finalmente, CHC. Por el contrario, debido a la afluencia de lípidos al hígado, el hígado contribuye al aumento de los niveles de mediadores lipídicos circulantes que desencadenan la interferencia metabólica e inducen resistencia a la insulina en otros tejidos. El ácido esteárico, por ejemplo, se ha considerado un predictor de resistencia



periférica a la insulina y glucemia en la diabetes tipo 2. Además de la resistencia a la insulina que los ácidos grasos libres promueven en varios tejidos, los niveles altos de ácidos grasos libres desencadenan varias vías que pueden colaborar con los resultados de la diabetes tipo 2. Los niveles elevados de palmitato inducen la activación del inflammasoma y promueven la maduración y secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18 y, en consecuencia, desencadenan una respuesta proinflamatoria. La acción de las citocinas proinflamatorias al inducir la fosforilación de serina de IRS1 dependiente de JNK/IKK conduce a la resistencia a la insulina. Además de eso, los niveles anormales de ácidos grasos libres conducen al estrés celular debido a la lipotoxicidad que induce estrés en el RE, producción de ROS y apoptosis. Esto produce inflamación en los adipocitos y causa inflamación crónica de bajo grado y resistencia a la insulina, que contribuyen a la patogénesis de la diabetes tipo 2 (47).

La opinión más extendida es que la resistencia a la insulina conduce a una hipersecreción compensatoria de la hormona de las células  $\beta$ ; sin embargo, la exposición prolongada a niveles elevados de ácidos grasos libres resulta en una disfunción de las células  $\beta$  por lipotoxicidad, que junto con un control desregulado de la glucosa en sangre (glucotoxicidad) eventualmente inducen diabetes tipo 2. Los ácidos grasos de cadena larga, como el palmitato (C16:0) y el estearato (18:0), y en menor medida el miristato (C14:0) y el laurato (C12:0), inducen citotoxicidad en las células  $\beta$ . La exposición crónica a los FFA de islotes pancreáticos aislados a concentraciones estimulantes de glucosa provoca la inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS), alterando la expresión genética y promoviendo la apoptosis. Las células  $\beta$  son muy sensibles al estrés del ER y a la respuesta de proteínas desplegadas con ácidos grasos saturados que inducen el estrés del ER y eventualmente conducen a la apoptosis de las células  $\beta$ . Por tanto, la exposición crónica de los islotes pancreáticos a los ácidos grasos libres



contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2. Además, un estudio *in vitro* propuso una interferencia metabólica entre órganos entre el páncreas graso y el hígado graso, donde la heptoquina fetuina-A y el palmitato indujeron la expresión de IL-6, CXCL8 y CCL2 en los adipocitos pancreáticos de una manera dependiente de TLR4. En los islotes, la expresión de IL-6 y CXCL8 fue significativamente mayor después del tratamiento con fetuina-A y palmitato, y cuando se cultivaron conjuntamente con macrófagos, también se liberó IL-1 $\beta$ . Fetuin-A fue responsable de causar un deterioro en la secreción de insulina inducida por glucosa. En conjunto, este estudio sugiere una posible interferencia entre órganos entre el hígado graso y el páncreas que conduce a alteraciones en las células  $\beta$ , con un páncreas graso que induce una reacción inflamatoria local (48).

Respecto al tejido adiposo, niveles elevados de FFA promueven su almacenamiento en los adipocitos; sin embargo, una mayor cantidad de grasa en los adipocitos puede provocar hipoxia celular y tisular y, en consecuencia, inflamación. En este contexto, debido a la acumulación de grasa en el tejido adiposo, el TNF- $\alpha$  juega un papel importante a través de la producción y liberación por parte del tejido adiposo durante la inflamación, aumentando la lipólisis y promoviendo la resistencia a la insulina. Además, el TNF- $\alpha$  actúa de manera autocrina en el tejido adiposo y reduce la sensibilidad a la insulina mediante la inhibición de IRS1 y la regulación negativa de PPAR- $\gamma$ . Debido al aumento de la lipólisis promovida por los adipocitos y los altos niveles de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, la interferencia entre los ácidos grasos libres en los músculos, el hígado y el páncreas puede provocar lipoapoptosis e insuficiencia orgánica. La lipotoxicidad en otros tejidos y órganos provoca varias perturbaciones metabólicas, como la producción de ROS, lo que conduce a estrés en el RE, lisosomal y mitocondrial, lo que resulta en daño tisular y pérdida de funciones importantes de esos tejidos y órganos diana. De hecho, es interesante en este contexto que los pacientes con diabetes tipo 2 muestren



un deterioro de la actividad mitocondrial en el tejido adiposo subcutáneo profundo, lo que conduce a resistencia muscular a la insulina y a un aumento del flujo de sustrato al hígado (4949).

El músculo esquelético utiliza glucosa y ácidos grasos libres como principal fuente de energía metabólica y, dado que en la diabetes tipo 2 el flujo de TAG y ácidos grasos libres aumenta, es común una mayor absorción de ácidos grasos libres por los miocitos, así como su almacenamiento como TAG. La acumulación de ácidos grasos libres en los miocitos, la síntesis de diacilgliceroles y ceramidas, tiene varias consecuencias, que incluyen lipotoxicidad, inflamación, resistencia a la insulina y daño celular. En los miotubos C2C12, el palmitato (C16:0) disminuyó el diámetro de los miotubos y la señalización de la insulina se vio afectada, lo que sugiere un efecto directo de los FFA sobre la fisiología del músculo (50).

Los niveles altos de ceramidas se han correlacionado con la inflamación que impulsa la resistencia a la insulina, causada por la reducción de los niveles de adiponectina y el aumento de los niveles de precursores de ceramidas. Varios estudios han proporcionado una mejor comprensión sobre cómo las ceramidas pueden afectar la biología de la insulina en células y tejidos. Aunque no se ha dilucidado el mecanismo molecular específico de cómo las ceramidas desencadenan la resistencia a la insulina, algunos estudios han demostrado la asociación entre la resistencia a la insulina y las ceramidas. Las ceramidas promueven la activación de la fosfatasa 2A, que desfosforila AKT, bloqueando así la AKT estimulada por insulina, atenuando la translocación del complejo PIP3-PDK1 en la membrana plasmática de las células diana. Además de estos mecanismos, la acumulación de ceramidas en los dominios de la membrana induce la activación de la caspasa, lo que conduce a la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias, la generación de ROS y la muerte celular. Por tanto, las ceramidas son



lípidos bioactivos que desempeñan funciones esenciales en la señalización celular y también pueden afectar la vía de la insulina en los tejidos diana. Curiosamente, la correlación entre las ceramidas y la diabetes tipo 2 necesita más estudios, ya que las ceramidas pueden ser inducidas por la inflamación o causar inflamación como consecuencia de la progresión de la diabetes tipo 2 (51).

### **Implicación del glutamato en la diabetes mellitus.**

El glutamato es un aminoácido no esencial abundante en el cuerpo humano, que desempeña funciones importantes en el metabolismo, en el control de la secreción de insulina y glucagón, así como en la comunicación neuronal y la plasticidad cerebral. El glutamato se sintetiza en varios tejidos, incluido el cerebro, el músculo esquelético, el hígado, los riñones y el páncreas, mientras actúa tanto en la señalización intra como extracelular. El glutamato se puede generar en el citosol y en las mitocondrias. En el citosol, el glutamato se sintetiza utilizando fructosa-6-fosfato (F6P) de la vía de la glucólisis, donde la fructosa-6-fosfato aminotransferasa convierte F6P y glutamina; en consecuencia formando glutamato. Además, a través de la glutaminasa, la glutamina puede desaminarse para formar glutamato. En las mitocondrias, el glutamato se forma mediante la glutamato deshidrogenasa (GDH1 y GDH2), donde el  $\alpha$ -cetoglutarato se convierte en glutamato. El glutamato se ha asociado con la secreción de insulina inducida por glucosa durante muchos años. La síntesis de glutamato después del metabolismo de la glucosa se produce en las mitocondrias de las células  $\beta$  a través de GDH o en el citosol por transaminación del aspartato. En el primer caso, el glutamato es transportado al citosol mediante el transportador de glutamato (GC1). La exocitosis de insulina se prepara después de la absorción de glutamato en los gránulos secretores de insulina. Después de la absorción de glucosa en las células  $\beta$ , el glutamato actúa como una molécula mensajera al desencadenar la secreción de insulina (52).



La obesidad, el envejecimiento y la diabetes tipo 2 se caracterizan por la resistencia a la insulina, que no solo afecta la homeostasis de la glucosa y los lípidos, sino también el metabolismo de las proteínas, lo que resulta en una disminución de las acciones anabólicas de la insulina y un aumento del glutamato plasmático. La hiperglutamemia se asocia con un aumento del estrés oxidativo y la inflamación, como es el caso de la diabetes. Los factores proinflamatorios y la resistencia a la insulina pueden colaborar y provocar citotoxicidad a través de altos niveles de glutamato (53).

### **Diabetes tipo 2 como enfermedad inflamatoria: asociación metabólica y resultados**

Las altas concentraciones de ácidos grasos libres se han asociado con un aumento de los radicales libres plasmáticos en humanos, así como con la producción de ROS en los adipocitos a través de la NADPH oxidasa, lo que en consecuencia resultó en la producción de citocinas proinflamatorias y la liberación del tejido adiposo blanco. ROS desempeña un papel clave en la señalización y la inflamación. La producción y liberación de citocinas proinflamatorias puede afectar no sólo al tejido donde se produjeron, como el tejido adiposo y/o el hígado, sino que también, al circular en la sangre, puede afectar a otros tejidos y provocar una respuesta proinflamatoria exacerbada muerte celular y daño tisular (54).

Los mediadores lipídicos, TNF- $\alpha$ , ROS, la activación de la I $\kappa$ B $\alpha$  quinasa  $\beta$  (IKK $\beta$ ) por hipoxia, así como JNK inducen la inhibición de IRS1 en el tejido adiposo y el hígado. Mecánicamente, IKK $\beta$  y JNK1 promueven la fosforilación de serina de IRS1 e IRS2, impulsando la activación transcripcional de genes relacionados con la inflamación y, en consecuencia, dando como resultado resistencia a la insulina. La vía NF- $\kappa$ B también se activa mediante altas concentraciones de FFA que conducen a la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6 y MCP1. Los niveles elevados



de MCP1 circulante se asocian con el reclutamiento de macrófagos en los tejidos, lo que media en parte la respuesta inflamatoria. El aumento de la producción de MCP1 por los islotes pancreáticos durante condiciones fisiopatológicas se ha asociado con la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas (55).

Los ácidos grasos libres pueden inducir resistencia a la insulina de diferentes formas. En primer lugar, los ácidos grasos libres están asociados con la resistencia a la insulina mediante un aumento del metabolismo de los lípidos que conduce a la inhibición del receptor de insulina. Además, las altas concentraciones de FFA desencadenan el estrés del RE en los adipocitos, el hígado y las células  $\beta$  y, como consecuencia, el estrés del RE activa JNK, lo que conduce a la resistencia a la insulina (56).

### **Diagnóstico (57)**

La diabetes se puede diagnosticar mediante los criterios de hemoglobina A1C o la concentración de glucosa plasmática (glucemia en ayunas o en 2 horas).

**Glicemia en ayunas (FPG):** Se debe tomar una muestra sanguínea posterior a un ayuno de 8 horas en la noche anterior. Según la ADA, una glicemia en ayunas (FPG) de mayor a 126 mg/dL (7.0 mm/L) es compatible con DM.

**Prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT):** Se mide la glicemia antes y después de 2 horas de ingerir 75 g de glucosa. Si el resultado es mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) se confirma el diagnóstico de DM. También es una prueba estándar, pero es inconveniente y más costosa que la FPG y tiene importantes problemas de variabilidad. Los pacientes deben ingerir una dieta diaria que contenga por lo menos 150 g de carbohidratos durante 3 a 5 días y no tomar ningún medicamento que pueda afectar la tolerancia a la glucosa, como esteroides y diuréticos tiazídicos.





Hemoglobina glicada (Hb) A1C: Mide el promedio de glicemia de los 2 o 3 meses anteriores. El resultado de una Hb A1C superior al 6.5% (48 mmol/mol) confirma el diagnóstico de DM. La Hb A1C es una prueba estandarizada, rápida y conveniente que muestra menos variación debido a variables preanalíticas. No se ve muy afectado por enfermedades agudas o estrés.

La Hb A1C es costosa y tiene muchos problemas, como se analiza a continuación, incluida una menor sensibilidad. La Hb A1C debe medirse utilizando el método certificado del Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP) estandarizado para el ensayo del Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT). Se ve afectado por numerosas afecciones, como la anemia falciforme, el embarazo, la hemodiálisis, la pérdida o transfusión de sangre o la terapia con eritropoyetina. No ha sido bien validado en poblaciones no blancas.

La anemia por deficiencia de hierro o vitamina B12 provoca una elevación espuria de la Hb A1C, lo que limita su uso en países con alta prevalencia de anemia. Además, en niños y ancianos, la relación entre Hb A1C y FPG es subóptima.

Para todas las pruebas anteriores, si la persona está asintomática, se deben repetir las pruebas más tarde para hacer un diagnóstico de diabetes mellitus.

En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria), una glucosa plasmática aleatoria superior a 200 mg/dl también es suficiente para diagnosticar DM.

La FPG, la PG de 2 horas durante GTT de 75 g y la Hb A1C son igualmente apropiadas para el diagnóstico de DM. No existe concordancia entre los resultados de estas pruebas.



## Tratamiento

Tanto para la DM1 como para la DM2, la piedra angular del tratamiento es la dieta y el ejercicio (58).

Es necesario fomentar una dieta baja en grasas saturadas, carbohidratos refinados, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y rica en fibra y grasas monoinsaturadas. Es beneficioso el ejercicio físico de 90 a 150 minutos por semana. El principal objetivo de los pacientes con DM2, que son obesos, es la pérdida de peso (59).

Si no se consigue la glicemia óptima, se utiliza como primera línea la metformina. Luego de la metformina existen otras terapias alternativas, como las sulfonilureas orales y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Otros medicamentos que se pueden utilizar son inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-I), pioglitazona, principalmente si el paciente tiene hígado graso, inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina. Estudios recientes han demostrado que la empagliflozina (EMPA), el inhibidor de SGLT2, y el agonista del receptor de GLP-1, liraglutida, reducen el evento cardiovascular (CV) significativos y la mortalidad. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad CV, estos fármacos deben considerarse a continuación. Para los pacientes con DM1, la base del tratamiento es un régimen de insulina en bolo basal. Además, la terapia con bomba de insulina es una opción razonable. Dado que la hipoglucemia presagia una mayor mortalidad, se debe dar preferencia a terapias que no inducen hipoglucemia, por ejemplo, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, agonistas del receptor de GLP-I y pioglitazona con metformina. Las otras ventajas de los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor de GLP-I son la reducción del peso corporal, la presión arterial (PA) y la albuminuria.



Para reducir las complicaciones microvasculares en la mayoría, el objetivo de Hb A1C debe ser inferior al 7%. Además, el objetivo de PA debe ser inferior a 130/85 mmHg, con preferencia por el tratamiento con enzima convertidora de angiotensina (ECA)/bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA). Se deben realizar exámenes de fondo según lo propuesto por las pautas y la excreción de albúmina en orina al menos dos veces al año.

Para disminuir los lípidos, la meta es conseguir el LDL-C por debajo de 100 mg/dl si no hay enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ASCVD) o menos de 70 mg/dl si ASCVD está presente. El medicamento a elegir es una estatina, ya que estos medicamentos disminuyen los eventos cardiovasculares y la por los mismos. Considere agregar ezetimiba e inhibidores de PCSK9 para pacientes con ASCVD que no alcanzan el objetivo.

Dado que las diferentes complicaciones y terapias se detallaron en otros artículos de revisión de StatPearls, solo hemos resumido los principios de la terapia (60,61).



## CAPÍTULO III

# HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### A. Hipótesis

#### 1. General

La terapia combinada es más eficaz que la monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 y setiembre 2024.

#### 2. Específicas

- La terapia combinada con glibenclamida y metformina es más efectiva que la monoterapia con glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 y setiembre 2024.
- La terapia combinada con glibenclamida y metformina es más segura que la monoterapia con glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 y setiembre 2024.

#### 3. Estadísticas o de trabajo

Ho1: Efectividad de la glibenclamida/metformina = Efectividad de la metformina.

Ha1: Efectividad de la glibenclamida/metformina > Efectividad de la metformina.

Ho2: Seguridad de la glibenclamida/metformina = Seguridad de la metformina.

Ha2: Seguridad de la glibenclamida/metformina > Seguridad de la metformina.



## **B. Objetivos**

### **1. General**

Determinar la eficacia de la terapia combinada en comparación a la monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 a setiembre 2024.

### **2. Específicos**

- Determinar la efectividad de la terapia combinada con glibenclamida y metformina en comparación a la monoterapia con glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 a setiembre 2024.
- Determinar la seguridad de la terapia combinada con glibenclamida y metformina en comparación a la monoterapia con glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina en el HCMM de Juliaca en el periodo octubre 2023 a setiembre 2024.

## **C. Variables y Operacionalización de variables:**

### **Variable dependiente:**

- Eficacia de la terapia: Efectividad y seguridad.

### **Variable independiente:**

- Tipo de la terapia: glibenclamida y metformina y glibenclamida.

### **Variables intervinientes:**

- Edad.
- Sexo.



- Comorbilidades: HTA y ECV.

### Operacionalización de variables:

#### VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Efectividad de la terapia	Disminución del nivel de colesterol	Si No	Nominal	Cualitativa
Seguridad de la terapia	Signos y síntomas	Nauseas Vómitos Dolor abdominal Sabor metálico Hipoglicemia Aumento de peso Acidosis láctica	Nominal	Cualitativa

#### VARIABLE INDEPENDIENTE:

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Tipo de terapia	Registro en historia clínica	Glibenclamida y metformina Glibenclamida	Nominal	Cualitativa



**Variables intervinientes:**

<b>VARIABLE</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidad / Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Tipo de variable</b>
Edad	Años	18 a 20 21 a 30 31 a 40 41 a 50 51 a 60 > 60	De intervalo	Cuantitativa
Sexo	Registro de historia clínica	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Comorbilidades	Registro de historia clínica	HTA ECV	Nominal	Cualitativa



## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

#### **A. Tipo de investigación:**

El tipo de investigación será analítico, longitudinal y de cohorte prospectiva. Porque se busca determinar la eficacia de la terapia combinada con glibenclamida y metformina en relación a la monoterapia con glibenclamida y los datos se recolectaran en el futuro, es decir de octubre 2023 a setiembre 2024.

#### **B. Diseño de investigación:**

La investigación se llevará a cabo utilizando un diseño experimental que se ajusta a la forma de un ensayo clínico aleatorio. En este enfoque, se crearán dos grupos, y los pacientes se asignarán de manera aleatoria a cada uno de estos grupos. Además, el investigador tendrá la responsabilidad de controlar y modificar la variable relacionada con el tipo de tratamiento.

#### **C. Población y Muestra.**

##### **1. Población:**

La población estará conformada por los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que se atenderán entre octubre del 2023 a setiembre del 2024, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no controlada con metformina. Se estimará población teniendo como referencia los casos presentados en el 2022. De acuerdo a los datos estadísticos del año 2022 del hospital, se presentaron 450 casos de diabetes, de los cuales 326 fueron tratados con metformina; y considerando una falla de 70% de la metformina, se considerará una población de 220 pacientes.





## 2. Tamaño de muestra:

El cálculo de tamaño de muestra se realizará mediante el muestreo aleatorio para hipótesis de proporciones de población finita, resultando un tamaño de 140 pacientes, utilizando la siguiente formula:

$$n = \frac{Nz^2pq}{(N - 1)E^2 + z^2pq}$$

Donde:

n = Muestra

N = Población: 220

z = nivel de confianza 95%: 1.96

p = Probabilidad de eficacia del tratamiento: 0.5

q = Probabilidad de no eficacia del tratamiento: 0.5

E = Error permitido 5%: 0.05

Realizando cálculos:

$$n = \frac{(220) (1.96)^2 (0.5) (0.5)}{(220 - 1) (0.05)^2 + (1.96)^2 (0.5)(0.5)}$$

$$n = 140$$

## 3. Selección de la muestra:

La selección de la muestra se llevará a cabo en dos fases de la siguiente manera:

- a) En la primera fase de aleatorización se seleccionarán 140 pacientes de un grupo inicial de 220 pacientes que representan la población estimada.



- Para escoger sistemáticamente 140 pacientes de una población total de 220, se realizará un cálculo del intervalo de muestreo de la siguiente manera:

$$i = \frac{N}{n}$$

$$i = \frac{220}{140}$$

$$i = 1.6 \approx 2$$

- Se elegirá un número aleatorio inicial, 1 y 2, resultando el 2.
- Se seleccionará sistemáticamente los pacientes, a partir del número aleatorio inicial (2), luego se adiciona el intervalo de selección de la siguiente manera:
  - Paciente 2
  - Paciente 4 (2+2)
  - Paciente 6 (4+2)
  - Paciente 8 (6+2)
  - ...

Se continuará de esta manera hasta obtener una muestra de 140 pacientes. Se elaborará un pre listado de los pacientes que ingresaran al estudio, de la siguiente forma:



**Tabla 1. Selección de pacientes que ingresarán al estudio.**

No. De paciente	Ingreso al estudio	Nombre y Apellido	No. De historia clínica
1	No		
2	Si		
3	No		
4	Si		
5	No		
6	Si		
7	No		
8	Si		
9	No		
10	Si		
11	No		
12	Si		
.....	No		
.....	Si		
220	No		

a) Segunda etapa de aleatorización para asignar el tratamiento a los 140 participantes de la muestra calculada:

- Se elige al azar una de las terapias, resultando en este caso la terapia con glibenclamida.
- Se asignar al paciente 1 la terapia con glibenclamida, al 2 la terapia con glibenclamida y metformina, al 3 la terapia con clibenclamida, al 4 la terapia con glibenclamida y metformina, y así sucesivamente hasta completar los 140 pacientes.



- Se elaborará un pre listado de los 140 pacientes que ingresaran al estudio, consignando el tipo de tratamiento, de la siguiente forma:

**Tabla 2. Asignación de pacientes a cada tratamiento.**

No. De paciente	Tipo de terapia	Nombre y Apellido	No. De historia clínica
1	Glibenclamida		
2	Glibenclamida y metformina		
3	Glibenclamida		
4	Glibenclamida y metformina		
5	Glibenclamida		
6	Glibenclamida y metformina		
7	Glibenclamida		
8	Glibenclamida y metformina		
9	Glibenclamida		
10	Glibenclamida y metformina		
11	Glibenclamida		
12	Glibenclamida y metformina		
.....	Glibenclamida		
.....	Glibenclamida y metformina		
140	Glibenclamida		



## **D. Criterios de selección.**

### **1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, atendidos en Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el periodo de octubre del 2023 a setiembre del 2024.
- Pacientes que hayan recibido metformina al menos los 3 meses anteriores al estudio y que el nivel de hemoglobina glicosilada sea mayor a  $>75$  o glicemia mayor a 126 mg/dl.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

### **2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes con insuficiencia renal severa.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

## **E. Material y Métodos:**

### **1. De laboratorio:**

Para medir los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia, se utilizará los materiales y métodos que regularmente se utiliza en el laboratorio.

### **2. De la investigación:**

Se empleará el método científico inductivo en la investigación, lo cual posibilitará deducir las conclusiones de la muestra para aplicarlas a la totalidad de la población objeto de estudio.

Para la recolección de datos, se procederá de la siguiente manera:



Se realizará una reunión con los galenos especialistas en medicina interna y los médicos residentes de la misma especialidad para presentarles el proyecto de investigación y se solicitar su participación la ejecución del mismo.

Los pacientes serán captados en el consultorio externo de medicina con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y que hayan recibido en los 3 meses previos tratamiento con metformina. Se les dará la orden de laboratorio, donde se les tomará una muestra de sangre para medir los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas y se le citará a los 7 días para evaluar sus resultados de laboratorio.

Con los resultados se procederá a determinar el ingreso del paciente al estudio, si cumple con alguno de los siguientes criterios:

- Hemoglobina glicosilada mayor a 7%
- Glicemia en ayunas mayor a 126 mg/dl

De acuerdo a los resultados de laboratorio, se determinará el ingreso del paciente al estudio y se procederá de acuerdo a lo descrito en la tabla 1. Si el paciente acepta participar en la investigación se aplicará el consentimiento informado.

Para determinar el tipo de tratamiento se tendrá en consideración lo estipulado en la tabla 2. El tratamiento se administrará de la siguiente forma:

- Terapia combinada: glibenclamida 5 mg/día y metformina 500 mg/día en una sola toma después del desayuno
- Monoterapia: metformina 500 mg/día en una sola toma después del desayuno

Para el seguimiento a los pacientes, el médico citará cada 30 días al paciente e indicará un examen de hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas, este seguimiento se realizará por 3 meses a cada paciente. Los resultados de laboratorio deberán registrarse en la historia clínica.



Las tablas 1 y 2 permanecerán en el consultorio de medicina para orientar al médico de turno si el paciente ingresa o no al estudio y además, que tratamiento debe recibir.

El investigador evaluará semanalmente el cumplimiento del protocolo de investigación y revisará el cumplimiento de los listados 1 y 2, además llegará la ficha de recolección de datos, para lo cual revisará las historias clínicas de los pacientes.

## **F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.**

### **1. Instrumentos:**

Se utilizará una ficha de recolección de datos, elaborada en base a otros estudios realizados anteriormente.

La ficha contendrá datos de la terapia instaurada, edad, sexo y comorbilidades del paciente, además, tendrá en cuenta el registro de las mediciones de colesterol, al inicio de la terapia y cada 30 días hasta completar los 3 meses de terapia.

La validez de contenido se realizará por juicio de expertos.

Para la validez de consistencia interna se utilizará la correlación de Pearson por el método de puntajes directos y para la confiabilidad se utilizará el coeficiente alfa de Cronbach. Para evaluar la validez del instrumento, la ficha se aplicará a 10 pacientes en dos oportunidades con un intervalo de 10 días. Las formulas a utilizar serán:

Coeficiente de correlación de Pearson:

$$r = \frac{Cov(x, y)}{\sqrt{Var * Var(y)}}$$

Donde:

Cov: Covarianza.

Var: Varianza.



Interpretación: Si el coeficiente de correlación es positivo y cercano a 1 indicará que el instrumento tiene validez de criterio.

Coeficiente alfa de Cronbach:

$$\alpha = \frac{k}{(k - 1) \left[ \frac{1 - \sum s_i^2}{s_t^2} \right]}$$

Interpretación: Si el coeficiente alfa de Cronbach es mayor a 0.85 indicará que el instrumento tiene buena confiabilidad.

## 2. Procedimiento de recolección de datos:

El proyecto será remitido al comité de residente médico con el fin de obtener su aprobación.

Una vez que la dirección de médico residente apruebe el proyecto, se gestionará la autorización correspondiente del Director y del Jefe de Medicina del Hospital Carlos Monge Medrano en Juliaca.

Cuando un médico reciba a un paciente con sospecha de hipercolesterolemia, derivará al paciente al laboratorio para la extracción de una muestra de sangre con el propósito de medir los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas. Además, se programará una cita de seguimiento con el paciente para dentro de 7 días, momento en el cual se le proporcionarán los resultados.

Una vez que se disponga de los resultados y si el paciente cumple con los criterios de selección y acepta participar en el estudio, se llevará a cabo el proceso de consentimiento informado y se procederá con el inicio del tratamiento correspondiente.

El médico convocará al paciente a una cita de seguimiento cada 30 días para evaluar los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas.





Todos los resultados de estos procedimientos serán adjuntos a la historia clínica del paciente.

El investigador llevará a cabo revisiones semanales de las historias clínicas para completar la ficha de datos. En caso de que falten datos, se comunicará con el médico que trató al paciente para obtener la información necesaria y completar la ficha.

### **G. Análisis estadístico de datos.**

Antes de comenzar el proceso de análisis, se llevará a cabo una revisión de la calidad de la información contenida en cada ficha. Posteriormente, los datos serán introducidos en una hoja de cálculo diseñada en Excel para el sistema operativo Windows. El análisis se llevará a cabo con un nivel de confianza del 95% utilizando el software estadístico SPSS en su versión 21. Luego se realizará estadística descriptiva y estadística analítica para la prueba de hipótesis.

#### **Estadística descriptiva:**

Primero se realizará el análisis descriptivo para presentar las frecuencias de edad sexo y comorbilidades, para esto se utilizará frecuencias absolutas y relativas.

#### **Estadística analítica:**

Primero se construirá una tabla de contingencia de manera siguiente:

Terapia	Disminución de Hemoglobina glicosilada o glicemia en ayunas		Total
	Si	No	
Glibenclamida y metformina	A	B	A+B
Glibenclamida	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N



Donde:

A: Disminución de Hemoglobina glicosilada o glicemia en ayunas con glibenclamida y metformina.

B: Disminución de Hemoglobina glicosilada o glicemia en ayunas glibenclamida.

C: No disminución de Hemoglobina glicosilada o glicemia en ayunas con glibenclamida y metformina.

D: No disminución de Hemoglobina glicosilada o glicemia en ayunas apendicitis por ecografía con glibenclamida.

Para contrastar la efectividad de la terapia con glibenclamida y metformina se calculará el Riesgo relativo, el intervalo de confianza y el valor de p. La fórmula será:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

Interpretación: En caso de que el Riesgo Relativo sea mayor que 1, el intervalo de confianza no contenga el valor 1 y el valor de p sea menor que 0.05; entonces la terapia combinada es más efectiva que la monoterapia.

Para controlar la interacción de las variables sexo y comorbilidades se calculará el RR para cada una de las categorías dentro de cada variable, y se interpretará de la misma manera que mencionó anteriormente.

Para controlar la interacción de la variable edad se calculará la diferencia de medias ponderada (DMP) para cada una de las categorías dentro de la variable. La fórmula será:

$$DMP = \frac{(\sum W_i * X_i) - \sum(W_j * X_j)}{\sum(W_i)}$$

Donde:



DMp: diferencia de medias ponderadas.

Wi: número de pacientes con terapia de glibenclamida y metformina.

Xi: media de la variable de pacientes con terapia de glibenclamida y metformina.

Wj: número de pacientes con terapia de glibenclamida.

Xj: media de la variable de pacientes con terapia de glibenclamida.

Interpretación: Si  $DMp > 0$  entonces la terapia con glibenclamida y metformina es más efectiva que la terapia con glibenclamida.

Para evaluar la seguridad de la terapia se calculará el RR de la siguiente manera:

Reacciones adversas	Terapia		Total
	Glibenclamida y metformina	Glibenclamida	
No	A	B	A+B
Si	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N

Donde:

A: No reacciones adversas y terapia con glibenclamida y metformina.

B: No reacciones adversas y terapia con glibenclamida.

C: Si reacciones adversas y terapia con glibenclamida y metformina a.

D: Si reacciones adversas y terapia con glibenclamida.

Interpretación: si  $RR > 1$ ;  $IC \neq 1$ ; y valor de  $< 0.05$ ; entonces la terapia combinada es más segura que la monoterapia.



## **H. Aspectos éticos:**

Se obtendrá el consentimiento informado de todos los participantes en tu estudio. Se explicará claramente los objetivos de la investigación, los procedimientos que se llevarán a cabo, los posibles riesgos y beneficios, y cualquier otra información relevante para que los participantes puedan tomar una decisión informada sobre su participación.

Se garantizará la confidencialidad de los datos de los participantes. Asegurándose de que cualquier información que se recopile, incluidos datos personales, se mantendrán en secreto y que los participantes no serán identificables en los informes o resultados. Utilice códigos o números en lugar de nombres.

Se garantizará que los participantes no serán dañados durante el proceso de investigación y que cualquier posible riesgo se superado por los beneficios. Esto incluirá la selección cuidadosa de tratamientos y la supervisión constante de los participantes.

Se asegurará que la selección de los participantes sea justa y que no haya discriminación por motivos de género, raza, religión u otros factores. La selección se basará en criterios médicos y científicos relevantes.

El proyecto se presentará al comité de ética del HCMM para su evaluación y aprobación.

Por parte del investigador no existe ningún conflicto de interés.

La publicación de los resultados se hará de manera precisa y completa, sin exagerar los hallazgos ni tergiversar los datos.

Durante todo el proceso de investigación, el investigador estará atento a cualquier problema ético que pueda surgir y abordarlo de manera adecuada. Si surgieran nuevos datos o problemas éticos, se tomará medidas para proteger a los participantes y la integridad de la investigación.



Se cumplirá con las leyes y regulaciones sobre protección de datos y privacidad de los participantes. Los datos se almacenarán y se manejarán de manera segura.



## CAPÍTULO V

### CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

#### A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2023		2024		
	SET	OCT-DIC	ENE-SET	OCT	NOV
1. Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía	X				
2. Elaboración del proyecto	X				
3. Presentación del Proyecto	X				
4. Recolección de datos		X	X		
5. Procesamiento de datos				X	
6. Elaboración de informe Final				X	
7. Presentación del Informe final					X



## B. Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
Material de escritorio	Varios	---	----	200.00
Asesor estadístico	Consultas	3	200	600.00
Material de computo	Varios	---	---	150.00
Fotocopiado	Varios	---	---	100.00
Pasajes del investigador	Pasaje	52	20	1040.00
<b>TOTAL</b>				<b>2,090.00</b>

Fuente de financiamiento: La ecografía, la cirugía y la histopatología serán financiados por el SIS. Los gastos descritos en la tabla anterior de presupuesto, serán financiados por el investigador.



## CAPÍTULO VI

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres E, Arévalo H, Suarez I, Vega N. Perfil clínico de pacientes atendidos con diabetes mellitus tipo 2 en un programa de reversión. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2021 [citado 2023 Sep 23]; 21(1):145-150. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312021000100145&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100145&lng=es).
2. Russo M, Grande M, Burgos M, Molaro A, Bonella M. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. Arch. Cardiol. Méx. [Internet]. 2023 [citado 2023 Sep 23]; 93(1):30-36. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402023000100030&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402023000100030&lng=es).
3. Garmendia F. Situación actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. Acta med. Perú [Internet]. 2022 [citado 2023 Sep 23]; 39(1): 51-58. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172022000100051&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172022000100051&lng=es)
4. Ferrannini E, Iozzo P, Virtanen K, Honka M, Bucci M, Nuutila P. Captación de glucosa mediada por insulina en el tejido adiposo y el músculo esquelético en la resistencia a la insulina: papel del flujo sanguíneo y la diabetes. Am J Clin Nutr [Internet]. 2018 [citado 2023 Sep 23]; 108(4):749-758. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239554/>
5. Day E, Ford R, Smith B, Mohammadi P, Morrow M, Gutgesell R, et al. Los aumentos inducidos por metformina en GDF15 son importantes para suprimir el apetito y promover la pérdida de peso. Nature Metabolism [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 1(12):1202-1208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694673/>





6. Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2013 [citado 2023 Sep 23]; 21 (3):98-106. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
7. Arbañil H. Agonistas del receptor del GLP-1. *Diagnóstico (Lima)* [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 59(2): 65-68. Disponible en:  
<http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/219>
8. Arbañil H. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo-4. *Diagnóstico (Lima)* [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 59(2): 61-64. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172022000100051](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172022000100051)
9. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz E, Xu Z, Allen E, Chen R. La saxagliptina administrada en combinación con metformina como terapia inicial mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con cualquiera de las monoterapias: un ensayo controlado aleatorio *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2009 [citado 2023 Sep 23]; 11(6):611-622. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515181/>
10. Gamarra D. Papel de los inhibidores de la reabsorción de la glucosa SGLT2 en el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2. *Diagnóstico* [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 59 (2): 69-76. Disponible en:  
<http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/220>
11. Younk M, Lamos E, Davis S. Efectos cardiovasculares de los medicamentos contra la diabetes. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016 [citado 2023 Sep 23]; 15(9):1239-1257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036275/>
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, ET AL. Canagliflozina y eventos cardiovasculares y renales en la diabetes tipo 2. *N Engl J*



- Med [Internet]. 2017 [citado 2023 Sep 23]; 377(7):644- 657. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/>
13. Mata M. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. Atención primaria [Internet]. 2008 [citado 2023 Sep 23]; 40(3):147-153. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-metformina-diabetes-mellitus-tipo-2-13116631>
14. Brown J, Conner C, Nichols G. Fracaso secundario de la monoterapia con metformina en la práctica clínica. Diabetes Care [Internet]. 2010 [citado 2023 Sep 23]; 33(3):501-506. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827496/>
15. Rocca J, Sánchez C, Bardales D, González J, Torres L, Burga J, et al. Logro de control metabólico temprano en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en Perú. Acta Med Perú [Internet]. 2023 [citado 2023 Sep 23]; 40(1):31-39. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v40n1/1728-5917-amp-40-01-31.pdf>
16. Jeon J, Lee S, Lee S, Kim S, Han S, Kim H, ET AL. Fracaso de la monoterapia en la práctica clínica en pacientes con diabetes tipo 2: Programa Nacional de Diabetes de Corea. J Diabetes Investig [Internet]. 2018; 9(5):1144-1152. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123024/>
17. Ridhayani F, Candraningrat I, Nurhafizah I, Nurlitasari K, Siregar M. JJPTHer. Comparison between metformin and glibenclamide as antidiabetic oral in gestational diabetes mellitus: a review [Internet]. 2023 [citado 2023 Sep 23]; 04(1):22-30. Disponible en:  
<https://journal.ugm.ac.id/v3/JPT/article/view/5867/2505>
18. Wei H, Yuan C, Chun C, Bruce O, Lee M, Chia H. La combinación inicial de metformina más un fármaco antidiabético de bajo riesgo de hipoglucemia puede



- lograr un mejor control de la glucemia, sin un aumento de la hipoglucemia, en pacientes con DM2 no tratada. Investigación y práctica clínica de la diabetes [Internet]. 2022 [citado 2023 Sep 23]; 189:109937. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822722007513#:~:text=A%20meta%2Danalysis%20in%202013,hypoglycemia%20was%20noted%20%5B6%5D>.
19. Ding, Y, Liu Y, Qu Y, Lin M, Dong F, Li Y, et al. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con vildagliptina y metformina versus monoterapia con metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: un metanálisis. European review for medical and pharmacological sciences [Internet]. 2022 [citado 2023 Sep 23]; 26(8):2802-2817. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35503625/>
20. Reynolds R, Denison F, Juszczak E. Glibenclamida y metformina versus atención estándar en la diabetes gestacional (GRACES): un ensayo aleatorizado abierto de viabilidad. BMC Embarazo Parto [Internet]. 2017 [citado 2023 Sep 23]; 17(316). Disponible en:  
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-017-1505-3#citeas>
21. Lukashevich, V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Eficacia y seguridad de vildagliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con combinación dual de metformina y sulfonilurea. Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. 2014 [citado 2023 Sep 23]; 16(5):403-409. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199686/>
22. Lim P, Lim S, M Clin Pharm O. Glycaemic Control And Cost Analysis When Changing From Gliclazide Co-Administered With Metformin To PreCombined Glibenclamide-Metformin Tablets In Type 2 Diabetes Mellitus. Med J Malaysia



- [Internet]. 2012 [citado 2023 Sep 23]; 67(1):21-24. Disponible en: <https://www.e-mjm.org/2012/v67n1/Glibenclamide-Metformin.pdf>
23. Cahua F. Influencia de los hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo ii que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible bk (+) de la jurisdicción del centro de salud San Fernando 2016-2020. Tesis de doctorado. Pucallpa: Universidad Nacional de Ucayali [Internet]. 2022 [citado 2023 Sep 23]. Disponible en: [http://repositorio.unu.edu.pe/bitstream/handle/UNU/5391/B5\\_2022\\_UNU\\_DOCTORADO\\_2022\\_T\\_LUIS\\_CAHUA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unu.edu.pe/bitstream/handle/UNU/5391/B5_2022_UNU_DOCTORADO_2022_T_LUIS_CAHUA.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
24. Landeras E, Calderón J, Franco R, Ibáñez D, Querevalu M. Monoterapia oral versus terapia combinada oral en el control de la diabetes tipo 2 en ESSALUD, Chimbote. CONOCIMIENTO PARA EL DESARROLLO [Internet]. 2018 [citado 2023 Sep 23]; 9(1):57-64. Disponible en: [file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/Monoterapia+oral+versus+terapia+combinada+oral+en+el+control+de+la+diabetes+tipo+2+en+ESSALUD,+Chimbote%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/Monoterapia+oral+versus+terapia+combinada+oral+en+el+control+de+la+diabetes+tipo+2+en+ESSALUD,+Chimbote%20(1).pdf)
25. Torres Y, Sulca V. Efectividad de la metformina asociado con la glibenclamida para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Tesis de especialidad. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener [Internet]. 2018. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/2509/TRABAJO%20ACAD%C3%89MICO%20Torres%20Ynes%20-%20Mendoza%20Malena.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Castro M, Quispe A, Tapia E, Teruya A. Seguridad y Eficacia de vildagliptina en el tratamiento de pacientes adultos mayores con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de



- dependencia), sin control metabólico adecuado a pesar de tratamiento con metformina a dosis máxima y glibenclamida. Portal Regional da BVS [Internet]. 2016 [citado 2023 Sep 23]. Disponible en:  
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-848620>
27. Hyen K, Doo K, Bong C, Tae P, Kyoung K, Dong K, et al. Eficacia de la combinación de dosis fija de glimepirida/metformina frente a la titulación de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 con control inadecuado con monoterapia de metformina a dosis baja: Un estudio multicéntrico aleatorio, abierto, de grupos paralelos en Corea. *J Diabetes Invest* [Internet]. 2014 [citado 2023 Sep 23]; 5(6):701-708. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234234/pdf/jdi0005-0701.pdf>
28. Sánchez J, Zhao L, Salehi A, Wollheim C, Kaldis P. Fisiopatología de la diabetes tipo 2 y el impacto de la interferencia metabólica alterada entre órganos. *El Diario FEBS* [Internet]. 2021 [citado 2023 Sep 23]; 290(3):620-648. Disponible en:  
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.16306>
29. Asociación AD. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. Cuidado de la diabetes [Internet]. 2014 [citado 2023 Sep 23]; 37(suplemento 1):S81–S90. Disponible en:  
[https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement\\_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus](https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus)
30. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A. Nuevos subgrupos de diabetes de inicio en la edad adulta y su asociación con los resultados: un análisis de conglomerados basado en datos de seis variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 [citado 2023 Sep 23]; 6(5):361– 69. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503172/>



31. Han M, Perry R, Camporez J, Scherer P, Shulman GI, Gao G, et al. Un bucle regulador de retroalimentación en el tejido adiposo promueve la señalización mediante la hepatoquina FGF21. *Genes Dev* [Internet]. 2021[citado 2023 Sep 23]; 35(1-2):133–146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334822/>
32. Feingold K. Formas atípicas de diabetes. En *Endotext* [Internet] ( KR Feingold , B Anawalt , A Boyce , G Chrousos , WW de Herder , K Dhatariya , K Dungan , JM Hershman , J Hofland , S Kalra , et al . eds). MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA. [Internet]. 2020. [citado 2023 Sep 23]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279128/>
33. Wang Z, Lai S, Xie L, Zhao J, Ma N, Zhu JI, et al. La metformina se asocia con un riesgo reducido de cáncer de páncreas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática y meta- análisis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [citado 2023 Sep 23]; 106:19–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24837144/>
34. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Anormalidades del metabolismo de la glucosa en el síndrome de Cushing: desde la base molecular hasta el manejo clínico. *Endocr Rev* [Internet]. 2017 [citado 2023 Sep 23]; 38(3):189–219. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368467/>
35. Bedi O, Aggarwal S, Trehanpati N, Ramakrishna G, Krishan P. Eventos moleculares y patológicos implicados en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico asociada a la diabetes. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 9:607–618. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31695251/>
36. Seo J, Kang M, Yang W, Hwang W, Kim S, Hong S, et al. La apolipoproteína J es una hepatocina que regula el metabolismo de la glucosa muscular y la sensibilidad a la insulina. *Comun Nat* [Internet]. 2020; 11(1):2024. Disponible en:



- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332780/>
37. Hwang H, Jung T, Hong H, Seo J, Kim S, Kim N, et al. LECT2 induce una reacción inflamatoria aterosclerótica mediante la fosforilación de JNK mediada por el receptor CD209 en células endoteliales humanas. *Metabolismo* [Internet]. 2015 [citado 2023 Sep 23]; 64(9):1175–1182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123523/>
38. Dunmore S, Brown J. El papel de las adipocinas en la insuficiencia de las células  $\beta$  de la diabetes tipo 2. *J Endocrinol* [Internet]. 2013 [citado 2023 Sep 23]; 216(1):T37–T45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22991412/>
39. Gholamrezayi A, Mohamadinarab M, Rahbarinejad P, Fallah S, Barez S, Setayesh L, Moradi N, et al. Caracterización de los niveles séricos de Meteorin-like en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su asociación con citoquinas inflamatorias. *Lípidos Salud Dis* [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 19(1):230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126870/>
40. Manning B, Toker A. Señalización AKT/PKB: navegando por la red. *Celda* [Internet]. 2017 [citado 2023 Sep 23]; 169(3):381–405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431241/>
41. Palmer N, Stevens R, Antinozzi P, Anderson A, Bergman R, Wagenknecht L, et al. Perfil metabólico asociado con la resistencia a la insulina y la conversión a diabetes en el estudio de aterosclerosis con resistencia a la insulina. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [citado 2023 Sep 23]; 100(3): E463–E468. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25423564/>
42. Diamanti K, Cavalli M, Pan G, Pereira M, Kumar C, Skrtic S, et al. El perfil metabólico intra e interindividual destaca las vías de la carnitina y la lisofosfatidilcolina como defectos moleculares clave en la diabetes tipo 2.



- Representante de ciencia ficción [Internet]. 2017 [citado 2023 Sep 23]; 9(1):9653.  
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273253/>
43. Padberg I, Peter E, González S, Witt H, Mueller M, Weis T, et al. Una nueva firma metabolómica en la diabetes mellitus tipo 2 y su fisiopatología. PLoS One [Internet]. 2014 [citado 2023 Sep 23]; 9(1):e85082. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24465478/>
44. Hannich J, Loizides U, Sinturel F, Harayama T, Vandereycken B, Saini C, et al. Éter lípidos, esfingolípidos y 1-desoxiceramidas tóxicas como características distintivas de los pacientes diabéticos tipo 2 delgados y obesos. Acta Physiol (Oxf) [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 232(1):e13610. Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000607462800001?SID=USW2EC0E4Dac8Z269iHKO016sz7ed>
45. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei I, Weissenberger D, Meyer A, et al. La resistencia a la insulina provoca inflamación en el tejido adiposo. J Clin Invest [Internet]. 2018 [citado 2023 Sep 23]; 128(4):1538-1550. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528335/>
46. Sobczak A, Blindauer C, Stewart A. Cambios en los ácidos grasos libres plasmáticos asociados con la diabetes tipo 2. Nutrientes. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 11(9):2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466350/>
47. Bonacina F, Baragetti A, Catapano A, Norata G. La interconexión entre inmunometabolismo, diabetes y ERC. Curr Diab Rep [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 19(5):21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888513/>
48. Biden T, Boslem E, Chu K, Sue N. Estrés del retículo endoplásmico lipotóxico, insuficiencia de las células  $\beta$  y diabetes mellitus tipo 2. Tendencias Endocrinol Metab [Internet]. 2014 [citado 2023 Sep 23]; 25(8):389–398. Disponible en:





- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656915/>
49. Bódís K, Jelenik T, Lundbom J, Markgraf D, Strom A, Zaharia O, Karusheva Y, Burkart V, et al. Expansión y deterioro de la eficiencia mitocondrial del tejido adiposo subcutáneo profundo en la diabetes tipo 2 de aparición reciente. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 105(4):e1331–e1343. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838512/>
50. Ow J, Caldez M, Zafer G, Foo J, Li H, Ghosh S, Wollmann H, et al. Remodelación del metabolismo de los lípidos de todo el cuerpo y un fenotipo similar al diabético causado por la pérdida de CDK1 y la división de hepatocitos. *eLife* [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 23]; 9:e63835. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345777/>
51. Albeituni S, Stiban J. Funciones de las ceramidas y otros esfingolípidos en la función de las células inmunitarias y la inflamación. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 1161:169–191. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562630/>
52. Takahashi H, Yokoi N, Seino S. El glutamato como señales intracelulares y extracelulares en las funciones de los islotes pancreáticos. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 95(6):246–260. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189778/>
53. Bao Y, Zhao T, Wang X, Qiu Y, Su M, Jia W, et al. Variaciones metabonómicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fármacos y voluntarios sanos. *J Proteoma Res* [Internet]. 2009 [citado 2023 Sep 23]; 8(4):1623–1630. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714868/>
54. Halim M, Halim A. Los efectos de la inflamación, el envejecimiento y el estrés oxidativo en la patogénesis de la diabetes mellitus (diabetes tipo 2). *Diabetes Metab*



- Syndr [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 13(2):1165–1172. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336460/>
55. Al-Amily I, Dunér P, Groop L, Salehi A. El impacto funcional del receptor 142 acoplado a proteína G (Gpr142) en las células  $\beta$  pancreáticas en roedores. *Archivo Pflugers* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 471(4): 633–645. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767071/>
56. Platnich J, Muruve D. Receptores e inflamomas similares a NOD: una revisión de sus vías de señalización canónica y no canónica. *Arco Biochem Biophys* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 670:4–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772258/>
57. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Diabetes tipo 2. [Actualizado el 23 de junio de 2023]. En: StatPearls. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2023 [citado 2023 Sep 23]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
58. Eckstein M, Williams D, O'Neil L, Hayes J, Stephens J, Bracken R. Ejercicio físico y terapias hipoglucemiantes sin insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: una revisión clínica. *Diabetes Med* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 36(3):349-358. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536728/>
59. Massey C, Feig E, Duque L, Wexler D, Moskowitz J, Huffman J. Intervenciones de bienestar para personas con diabetes: una revisión sistemática. *Práctica clínica de diabetes Res* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 147:118-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500545/>
60. Shah S, Iqbal S, Alweis R, Roark S. Una mirada más cercana a la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus concurrente que usan medicamentos para reducir la glucosa. *Experto Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 23]; 12(1):45-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488734/>



61. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. Directrices nacionales para la prevención y control de la diabetes en atención primaria (2018). Oficina China de Diabetes; Oficina Nacional de Atención Primaria de la Diabetes [Internet]. 2018 [citado 2023 Sep 23]; 57(12):885-893. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30486556/>



## CAPÍTULO VII

### ANEXOS

#### ANEXO 1

Ficha de recolección de datos:

**EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A LA  
MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO  
CONTROLADA CON METFORMINA EN EL HCMM DE JULIACA 2023-2024**

Nombre: ..... Historia clínica No. ....

**1. Tipo de terapia:**

a) Glibenclamida y metformina ( )

b) Glibenclamida ( )

**2. Edad:** ..... años

**3. Sexo:**

a) Masculino ( )

b) Femenino ( )

**4. Niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia:**

Colesterol	Inicio	1 mes	2 meses	3 meses
Hemoglobina glicosilada (%)				
Glicemia en ayunas (mg/dl)				



### 5. Seguridad de la terapia:

Reacciones adversas:	Inicio	30 días	60 días	90 días	120 días
Nauseas					
Vómitos					
Dolor abdominal					
Sabor metálico					
Hipoglicemia					
Aumento de peso					
Acidosis láctica					

### 6. Comorbilidades:

- a) Ninguna ( )
- b) HTA ( )
- c) ECV ( )



## ANEXO 2

### Ficha de validación por juicio de expertos:

#### **EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A LA MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFORMINA EN EL HCMM DE JULIACA 2023-2024**

Remitente: Hissarlik Palomino Huamani, Residente de medicina interna

Destinatario: Estimado Señor Doctor, Especialista en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca.

Asunto: Evaluación de ficha de investigación para el Tema “EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A LA MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFORMINA EN EL HCMM DE JULIACA 2023-2024”.

Estimado/a: Dr/a .....

Es un placer dirigirme a usted para solicitar su participación como experto para la evaluación de la ficha de recolección de datos de la investigación cuyo título se menciona en el encabezado de este documento. En calidad de residente de medicina interna, estoy relaizando este proceso en colaboración con los médicos internistas i residentes de medicina interna del HCMM de Juliaca.

La evaluación se llevará a cabo mediante la aplicación de un formato, el cual se adjunta a la presente. Su participación y aportes serán tratados con confidencialidad y serán de uso exclusivo para fines de investigación. Si tiene alguna pregunta o duda, puede comunicarse con mi persona al número de celular 9145599669.

Agradecemos de antemano su colaboración. Esperamos contar con su participación en este proceso de evaluación de juicio de expertos.



Atentamente,

.....

Hissarlik Palomino Huamani

Número de ítem	Validación de contenido		Validación de constructo		Validación de criterio		Observaciones
	El ítem está dentro del contexto de la variable		El ítem mide el indicador planteado		El ítem clasifica a los sujetos en las categorías.		
	Si	No	Si	No	Si	No	
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Aplicable: ( )

No aplicable: ( )

Modificar: .....

Lugar y fecha: .....

Nombre del experto: .....

Firma: .....

No. De Registro en el Colegio Médico: .....



## ANEXO 3

### Consentimiento informado

#### **EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACION A LA MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFORMINA EN EL HCMM DE JULIACA 2023-2024**

Investigador Principal: Hissarlik Palomino Huamani, Residente de medicina interna del HCMM de Juliaca.

Está siendo invitado(a) a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo evaluar la eficacia de diferentes enfoques terapéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han logrado un control adecuado de su enfermedad con metformina en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca durante el periodo 2023-2024. Antes de decidir si desea participar en este estudio, es importante que comprenda completamente su propósito y los procedimientos involucrados.

Procedimientos del Estudio: Los participantes serán asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: terapia con glibenclamida y metformina o glibenclamida sola. Se recopilarán datos clínicos y de laboratorio para evaluar la eficacia de los tratamientos. Los participantes serán seguidos durante 3 meses para evaluar la respuesta al tratamiento.

Beneficios Potenciales: Contribuirá al conocimiento científico sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Puede beneficiarse de un posible mejor control de tu diabetes a lo largo del estudio.

Riesgos Potenciales: Existe la posibilidad de experimentar efectos secundarios de los tratamientos, que serán monitoreados de cerca.





Confidencialidad: Toda la información que se recopile durante el estudio se mantendrá confidencial. Tu identidad será protegida y los datos se utilizarán únicamente para fines de investigación.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Puede retirarse en cualquier momento sin consecuencias negativas.

Si tiene alguna pregunta o inquietud relacionada con el estudio, por favor comuníquese con Hissarlik Palomino Huamani, celular número 9145599669.

Al firmar a continuación, indico que he leído y comprendido la información proporcionada y que estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio.

Firma del paciente: .....

Fecha: .....

Firma del médico tratante: .....

Fecha: .....

Nota: Se proporciona una copia impresa del consentimiento informado al paciente.



## AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo MISSAELIK SACOMICO HUAMANÍ,  
identificado con DNI 41562663 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

MEDICINA INTERNA  
informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

" EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A LA MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO CONTROLADO CON METFORMINA EN EL HCMM DE JULIACA "

para la obtención de  Grado,  Título Profesional o  Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.


En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 07 de NOVIEMBRE del 2023

  
FIRMA (obligatoria)



Huella



## DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo HISSARLIK PALOMINO HUAMANÍ  
identificado con DNI 44562663 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

MEICINA INTERNA,

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

" EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA EN COMPARACIÓN A LA  
MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 NO CONTROLADA CON METFORMINA EN EL UCMU DE JULIACA "

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 07 de NOVIEMBRE del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella