

Revista de la ALAD

Asociación Latinoamericana de Diabetes

V23 N1
(Versión impresa)

V5 N1
ISSN 2248-6518
(Versión digital)

EN ESTE NÚMERO:

**Inhibidores de SGLT2 en el
tratamiento de la diabetes mellitus**

SGLT2 inhibitors for treating diabetes mellitus

**Impacto del ejercicio prolongado en
la albuminuria y estado inflamatorio
en maratonistas con diabetes
mellitus tipo 1**

*Impact of prolonged exercise in albuminuria and
inflammatory state in runners with type 1 diabetes
mellitus*

**Incidencia e importes asociados a
las atenciones por hipoglucemia
grave en pacientes con diabetes
mellitus tipo 2 en tratamiento con
antidiabéticos orales en Ecuador**

*Incidence and costs associated with the care of
severe hypoglycemia in patients with type 2
diabetes mellitus treated with oral agents in
Ecuador*





Todos ellos

fueron diagnosticados con diabetes.

Para el manejo de su enfermedad,

el portafolio de **sanofi** cuenta con soluciones apropiadas

para cada una de sus necesidades.



INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR
 Sanofi-aventis de Panamá, S.A. PH Ocean Business Plaza. Calle 47 y Ave. Aquilino de la Guardia, Piso 19.
 En caso de requerir información adicional favor contactar la Dirección Médica de Sanofi de cada país:

Argentina Teléfono +54 114732 5000
 Chile Teléfono +56 2 330 6600
 Colombia Teléfono +57 1 6 2 144 00
 Ecuador Teléfono +593 2 299 43 00
 Guatemala Teléfono +502 2429 1000
 Paraguay Teléfono +595 21 492 171

Perú
 Venezuela
 República Dominicana
 Panamá
 Uruguay

Teléfono +511 411 4710
 Teléfono +58 212 277 9000
 Teléfono +509 537 3333
 Teléfono +507304 1800
 Teléfono +59 82708 1515

SANOFI DIABETES

La Dulce Vida: Disfrutando las bebidas sin sentirse culpable



¿Sabías qué?

- Más de 200 millones de personas en todo el mundo seleccionan comidas y bebidas hechas con edulcorantes bajos en calorías y sin calorías, como el aspartame o la sucralosa, para satisfacer su deseo de ingerir algo dulce pero sin las calorías que esto conlleva.
- El extracto de estevia es un edulcorante sin calorías de origen natural (de la planta estevia). Es uno de los edulcorantes más recientes de amplio uso para disminuir el azúcar y las calorías en productos en todo el mundo.
- Los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías han estado presentes durante mucho tiempo. El primer edulcorante bajo en calorías fue descubierto en 1879.

Los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías han estado presentes por más de un siglo; sin embargo, cuando se trata de controlar el peso, las personas a menudo olvidan que su uso frecuente para controlar las calorías puede ayudarnos a alcanzar un peso corporal saludable. La buena noticia es que nuestro gusto por el dulce puede ser satisfecho por una variedad de edulcorantes bajos en calorías y libres de calorías que se usan en miles de productos en la actualidad.

Veamos el ejemplo de las bebidas gaseosas. Las bebidas gaseosas son muy populares ya que logran satisfacer la necesidad de las personas de refrescarse, y muchas están hechas con edulcorantes bajos en calorías o sin calorías. De hecho, las bebidas son los únicos productos (excepto por la goma de mascar) que pueden proporcionar sabor dulce con y sin calorías. Cada año, consumimos (INSERTAR CALIFICATIVO, por ejemplo, volumen bebida gaseosa dietética) en (INSERTAR REGION). Así que desde las (INSERTAR variedad de bebidas gaseosas bajas en calorías y sin calorías en su mercado) hasta (INSERTAR producto) y hasta (INSERTAR producto), hay variedad de opciones para cualquier persona que esté cuidando su peso.

La verdad sobre los edulcorantes

A menudo se usan los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías en lugar del azúcar, del jarabe de maíz alto en fructosa y de otros edulcorantes calóricos, y ya que esos edulcorantes son cientos de veces más dulces que el azúcar, solamente se necesita una pequeña cantidad para lograr un gran sabor dulce sin las calorías extra. Estos

edulcorantes hacen que equilibrar el consumo de calorías (balance energético) y el control del peso sea más placentero, al ayudarnos a tener un poco de dulce en la dieta a la vez que comemos adecuadamente y nos mantenemos activos físicamente. Un estudio en más de 9000 adultos descubrió que las personas que consumen comidas y bebidas libres de azúcar, bajos en calorías o sin calorías, consumen más vitaminas y minerales e ingieren menos calorías en general. Y una encuesta a consumidores realizada por The Calorie Control Council descubrió que la razón principal por la cual las personas usan edulcorantes bajos en calorías y sin calorías es para gozar de una mejor salud en general.

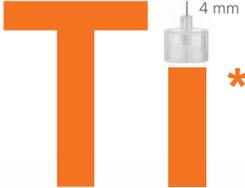
Consejos para un dulce éxito: No tienes que renunciar a los dulces por completo

- Busca versiones favoritas de tus comidas y bebidas bajas en calorías, con menos calorías o sin calorías.
- Prepara comidas con un edulcorante bajo en calorías o sin calorías en lugar de azúcar.
- Recuerda que cuando se trata de controlar el peso, es importante equilibrar las calorías que consumes con las que quemas (balance energético), y eso lo logras consumiendo una dieta adecuada y equilibrada, combinada con la práctica regular de actividad física.

Para más información sobre estilos de vida activos y saludables, y acerca de edulcorantes bajos en calorías y libres de calorías, visita el sitio web del Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar de la Compañía Coca-Cola en www.thebeverageinstitute.org.

El **63%** de las personas con diabetes no han cambiado el largo de sus agujas desde su diagnóstico¹.

¿Se estarán perdiendo de una opción más cómoda?

Hablemos de **T** 



BD Chile

Parque los Maitenes Poniente 1290, Parque ENEA,
Pudahuel, Santiago, MC: Chile
Teléfono: 56 2 4827800

BD Brasil

R. Alexandre Dumas, 1976
São Paulo - SP 04717-004 CRC 0800 055 56 54
Centro BD de Educação em Diabetes
08000115097
crc@bd.com.br www.bd.com/brasil

BD Argentina

Montenegro 1402, CABA,
Buenos Aires C1427AND Argentina
Teléfono: +54 11 4551 7100
Fax: +54 11 4551 7400

BD Colombia

Calle 20 C # 44-41,
Bogotá D.C., Colombia
Teléfono: 57-1-7566060

BD México

Monte Pelvoux 111, 8º, 9º y PH.
Lomas de Chapultepec, C.P. 11000 México, D.F.
Teléfono: 59 99 82 00
atencion_diabetes@bd.com
www.bd.com/mexico/diabetes

BD Perú

Calle Martir Olaya 129 of 1006, Lima, Lima18 Perú
Teléfono: 511-7120160 Fax: 511-7120165

***TI: Técnica de inyección**

1. De Coninck C, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey. J Diabetes 2010; 2(3): 168-79.

BD, BD logo y BD Ultra-Fine son marcas registradas de Becton Dickinson and Company. 2012 ©
CONSULTE A SU MÉDICO



Ayudando a las
personas a vivir
saludablemente

www.revistaalad.com.ar

Revista de la

ALAD

Asociación Latinoamericana de Diabetes

V23 N1

(Versión impresa)

V5 N1

ISSN 2248-6518
(Versión digital)

La revista es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Su función es publicar artículos relacionados con la diabetología y sus patologías asociadas producidos en Latinoamérica.

Es una publicación de regularidad trimestral y de acceso gratuito a través de la internet.

Esta publicación esta dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud.

Comité ejecutivo ALAD 2010-2013:

Presidente: Dr. Félix Manuel Escaño Polanco M.D (República Dominicana)

Vicepresidente: Dra. Ana Lía Cagide (Argentina)

Secretario: Dr. Yulino Castillo M.D (República Dominicana)

Tesorero: Dr. René Báez Robiou (República Dominicana)

Vocales:

Dra. Onix Arita Melzer (Honduras)

Dr. Jose Daniel Braver (Argentina)

Dra. Alma Rosa Monterrosa (El Salvador)

Dr. Enzo Pereyra (Uruguay)

Lic. Clara Eugenia Pérez Gualdron (Colombia)

Presidente electo: Dr. José A. Mesa (México)

Presidente saliente: Dr. Iván Darío Sierra Ariza M.D, Ph.D (Colombia)

Coordinadores de regiones

REGIÓN NORTE

Dr. Rafael Violante Ortiz (Mexico)

REGIÓN CENTRO

Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)

REGIÓN SUR

Dra. Maria Cristina Jimenez Bazzano
(Paraguay)

Delegados y subdelegados:

México

Delegado: Dr. Alejandro Romero Zazueta

Sub-Delegado: Dr. Mario Eduardo Martínez
Sánchez

Guatemala

Delegado: Dra. Narda Guisela Guerrero Reyna

El Salvador

Delegado: Dr. Nestor Caceres

Subdelegado: Dra. Xiomara Emely Juárez
Membreño

Honduras

Delegada: Dr. Luis E. Alcocer Barrientos

Subdelegado: Dr. Daniel Pérez

Nicaragua

Delegado: Dr. Carlos Brahim Estrada

Navarrete

Sub-Delegado: Dr. Hildebrando Toledo Vargas

Costa Rica

Delegado: Dr. Mauricio Barahona

Panamá

Delegado: Dr. Manuel Cigarruista

Sub-Delegado: Dr. Rolando Caballero

Cuba

Delegado: Dr. Frank Carvajal

Sub-Delegado: Dr. Jacinto Lang Prieto

República Dominicana

Delegado: Dra. Ruth Báez Guerrero

Sub-Delegado: Dr. José Rodríguez

Puerto Rico

Delegado: Dra. Myriam Allende

Venezuela

Delegado: Dra. Kattyska Valero Leal

Sub-Delegado: Dra. Ana Cecilia Herrera

Colombia

Delegado: Dr. Alejandro Díaz Bernier

Sub-Delegada: Dra. María Lucía Iregui
Piñeros

Ecuador

Delegado: Dr. Edgar Mora Brito

Sub-Delegado: Dr. Paulino Castillo

Perú

Delegado: Dr. Luis Humberto Zapata Rincón

Sub-Delegado: Dr. Marco Antonio Gamarra
Contreras

Bolivia

Delegado: Dra. Isabel Cárdenas

Sub-Delegado: Dra. Maria Lourdes del Rosario
Escalera Rivero

Brasil

Delegado: Dr. Saulo Cavalcanti

Sub-Delegado: Dr. Ruy Lira

Paraguay

Delegado: Dr. Elvio Bueno

Chile

Delegado: Dra. María Soledad Barroso

Subdelegado: Dra. Carmen Lia Solis

Argentina

Delegado: Dr. León Litwak

Sub-Delegado: Dr. Gustavo Frechtel

Uruguay

Delegado: Dra. Raquel Traverso

Sub-Delegado: Dr. Enzo Pereyra

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

Directores Editores

Dr. Yulino Castillo Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

Gerente

Dr. John E Feliciano A. (Colombia)

Comité editorial

Dr. John Duperly (Colombia)
Dr. Daniel Villanueva Torregroza (Colombia)
Prof. Dr. Samuel Córdova Roca (Bolivia)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dra. Hermelinda Cordeiro Pedroza (Brasil)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

Directores Asociados Internacionales

Dr. Francisco Javier Ampudia (España)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Arturo Rolla (Estados Unidos)
Dr. Guillermo Umpiérrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)

Diseño y diagramación: Camilo Ramírez

Revisores

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)

Instrucciones a los autores

Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes

Información general

La Revista de ALAD publica investigaciones originales, revisiones narrativas, consensos, reportes de caso o series de casos y opiniones de expertos relacionados con la diabetes o sus patologías asociadas.

Todo manuscrito enviado a la revista ALAD será evaluado por dos revisores independientes, seleccionados por el Comité Editorial o uno de los Editores Asociados. Los autores pueden sugerir revisores, pero no se garantiza que la elección del Comité Editorial o los Editores Asociados coincida con la sugerencia de los autores. Los autores recibirán la evaluación de su trabajo en no menos de cuarenta (40 días), acompañada de una de cuatro posibles respuestas editoriales:

- El trabajo es aceptado sin cambios para su publicación.
- El trabajo puede ser aceptado, sujeto a cambios menores en el manuscrito.
- El trabajo puede ser aceptado, sujeto a cambios profundos en el manuscrito.
- El trabajo no es aceptado para publicación.

Independientemente de la decisión editorial, los autores recibirán la retroalimentación de los revisores.

Los autores deben enviar las revisiones en un plazo menor a veinte (20) días, de lo contrario el manuscrito se tratará como una remisión nueva e iniciará el proceso desde el principio.

Tipos de artículos

Investigaciones originales

Son trabajos de investigación básica, clínica o aplicada que tratan sobre la diabetes, sus patologías asociadas o sus complicaciones. Los principales criterios de selección serán la originalidad y calidad metodológica de los trabajos remitidos. Los manuscritos pueden tener hasta 5,000 palabras de longitud incluyendo referencias, pero sin

incluir la hoja de presentación, el resumen (abstract), leyendas de tablas ni leyendas de figuras.

Artículos de Revisión

Tratan sobre temas de interés en diabetes, pueden ser solicitadas por el Comité Editorial o enviadas por iniciativa de los autores. En este último caso, es posible que el Comité Editorial recomiende algunas revisiones al texto o lo remita a un profesional para revisión de estilo. La longitud y número de tablas y figuras son las mismas que para los artículos originales. Las figuras remitidas por los autores serán re-dibujadas por el departamento de diseño gráfico de la revista para garantizar homogeneidad de estilo.

Reportes de caso o series de casos

Esta sección se reserva a reportes de uno o varios casos que constituyen una oportunidad para describir condiciones infrecuentes pero de alto interés, o resultados de imágenes diagnósticas que son altamente instructivos para los lectores de la revista. Deben tener menos de 1000 palabras, más un máximo de una tabla y un gráfico. No deben incluir más de diez referencias bibliográficas.

Cartas al Editor

Preferiblemente son comentarios a artículos previamente publicados en la revista, así como datos muy concisos que complementan un artículo previamente publicado en la revista. También se aceptan cartas que expresen hallazgos originales de la práctica clínica o que contribuyan a la misma, y/u opiniones generales sobre temas concernientes a la diabetes. Deben tener un máximo de 500 palabras y un máximo de 5 referencias bibliográficas, más una tabla y una figura como máximo.

Documentos de consenso

Sujeto a criterio editorial, la revista se reserva el derecho a publicar documentos de consenso que se consi-

dere son relevantes para los lectores y se enfilan con la visión y objetivos de la revista. Los consensos se publicaran en idioma español.

Opiniones de expertos

Serán solicitadas por el Comité Editorial o los Editores Asociados internacionales a un experto reconocido en una determinada área de la diabetología.

Doble publicación

Por ningún motivo se publicaran artículos que ya hayan sido publicados en otra revista, y el Comité Editorial realizara las búsquedas necesarias para garantizar que no se realice doble publicación. Incurrir en doble publicación puede resultar en la no aceptación de manuscritos de los mismos autores en la revista en el futuro. Sin embargo, se pueden remitir artículos basados en investigaciones cuyos resultados hayan sido presentados previamente como poster o presentación oral en congresos científicos.

Remisión de los artículos

Los artículos serán remitidos exclusivamente por correo electrónico al Editor-Director de la Revista, Dr. Yulino Castillo, a la siguiente dirección electrónica:

y.castillo@claro.net.do

Solicitando acuso de recibo, el cual se enviará dentro de los tres días siguientes a la remisión del artículo.

Estilo de los artículos

Los artículos deberán ser remitidos como archivo electrónico en formato Word (.doc, .docx) o Rich Text Format (.rtf). Si se emplea otro procesador de texto como OpenOffice Writer o Word Perfect, se recomienda guardar los manuscritos como .rtf. Se recomienda escribir los artículos en la fuente Times New Roman, 12 puntos de tamaño. Si se requiere emplear símbolos griegos (por ejemplo en micromolar), por favor escribir el termino en español, pues los símbolos insertados se pueden desconfigurar. Los revisores/diagramadores de

la revista se encargaran de reemplazar empleando los símbolos relevantes.

Los manuscritos tendrán las siguientes secciones:

Hoja de presentación

Que incluya el título del artículo (no más de 200 letras), nombre, inicial del segundo nombre y apellido de los autores, su(s) afiliación(es), así como el autor de correspondencia y su dirección de correspondencia física y electrónica. Fuentes de apoyo financiero, especificando todas las fuentes de apoyo total o parcial.

Resumen en español y palabras clave

Que tenga las siguientes cinco secciones: Antecedentes, objetivo, métodos, resultados y conclusión. El resumen no debe exceder 300 palabras y el estilo debe ser conciso y enfocado en los datos. Se recomienda restringir al mínimo el uso de abreviaturas. El resumen no debe tener referencias bibliográficas. Las palabras clave deben ser términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Resumen en inglés (abstract) y palabras clave (keywords)

Traducción del resumen en español. Si los autores desean, pueden comisionar al Comité Editorial para que contrate un traductor. Las palabras clave deben ser términos MeSH (Medical SubHeadings).

Cuerpo del manuscrito

Incluyendo introducción, métodos, resultados y discusión o conclusiones. Para los artículos de revisión las secciones serán diferentes de acuerdo a la temática del artículo.

Introducción

Presenta la información que motivó la realización del estudio y plantea explícitamente la hipótesis que se puso a prueba. La introducción debe ceñirse a la información pertinente a la investigación realizada y no es una revisión de tema.

Materiales y Métodos

Esta sección debe describir los sujetos, animales, ór-

ganos, tejidos o células estudiados. Se deben enunciar claramente los instrumentos, reactivos, kits, aparatos y procedimientos en un nivel de detalle suficiente para permitir la replicación de los resultados encontrados. Se deben mencionar los métodos estadísticos empleados, y la razón para su escogencia. Cuando se hayan realizado experimentos en seres humanos, se debe explicitar si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000) y si fueron revisados y aprobados por un comité de ética. Dicha aprobación puede ser solicitada por el Comité Editorial de la Revista. Se deben incluir claramente los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Toda información que permita la identificación individual de un paciente debe ser suprimida del manuscrito, solo se presentara información agregada o acumulada, o fotografías en las que los pacientes hayan sido claramente de-identificados.

Resultados

Deben seguir el orden sugerido por las preguntas de investigación planteadas en la introducción. La información puede ser presentada en texto, tablas o figuras pero sin repetición.

Discusión y conclusiones

La longitud de la discusión y su nivel de elaboración deben ser conmensurados con los hallazgos del estudio. Se debe evitar sobreinterpretar los resultados. Es recomendable incluir sugerencias sobre nuevas preguntas de investigación resultantes de los hallazgos presentados. No debe ser una revisión de tema en sí misma.

Agradecimientos

Es una expresión de agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas al trabajo.

Referencias

Los artículos originales pueden incluir hasta un máximo de 50 referencias bibliográficas, los artículos de revisión pueden incluir hasta un máximo de 200 referencias bibliográficas. El formato debe ser el de el Comité Internacional de Editores de Revistas Medicas (ICMJE – www.icmje.org). Las referencias se citaran en orden numérico y entre paréntesis en el punto relevante en el texto. Se incluirán solo los tres (3) primeros autores de cada artículo citado, seguidos por la abreviatura et al. Se recomienda citar la literatura primaria más que revisiones previas.

Tablas

Las tablas deben ser claras y legibles, el tamaño de fuente empleado no puede ser inferior a 10 puntos, y debe ser el mismo para diferentes secciones de la tabla. No fusionar celdas en sentido vertical (no fusionar “renglones”), pues esto frecuentemente hace que el formato de la tabla se pierda al abrirlo en otra versión del procesador de palabra. Cada tabla debe iniciar en una nueva página, y la leyenda correspondiente a cada tabla debe estar en la página inmediatamente subsiguiente.

Figuras

Las figuras deben estar incrustadas dentro del mismo archivo del manuscrito general, si se requieren versiones de mayor resolución se solicitaran al autor de correspondencia. Es preferible insertar imágenes .jpg, .tif o .bmp. Si es imposible insertar las figuras dentro del archivo del manuscrito, favor enviarlas en formato .pdf en archivos separados. La resolución mínima recomendada para las figuras enviadas es 600 dpi. Cada figura debe iniciar en una nueva página, y la leyenda correspondiente a cada figura debe estar en la página inmediatamente subsiguiente.

Editorial

Los costos de la hipoglucemia en América Latina

The costs of hypoglycemia in Latin America

Castillo-Nuñez Y, Aguilar-Salinas C

12

Comentarios a artículos de actualidad en diabetes

Feliciano-Alfonso JE.

PK/PD de la insulina glargina: ¿Administración en la mañana o en la noche?

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes

15

¿Cuán motivados están los pacientes con diabetes tipo 2 a cambiar su estilo de vida?

How motivated are patients with type 2 diabetes to change their lifestyle? A survey among patients and health care professionals

16

Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal

Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review

17

Artículo de revisión

Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus

SGLT2 inhibitors for treating diabetes mellitus

Rosas-Guzmán J, Rosas-Saucedo J, Romero AR.

19

Artículos originales

Impacto del ejercicio prolongado en la albuminuria y estado inflamatorio en maratonistas con diabetes mellitus tipo 1

Impact of prolonged exercise in albuminuria and inflammatory state in runners with type 1 diabetes mellitus

Rodríguez M, Cejas J, Esteves G, Minuchín G, Rodríguez-Vitoria JM, Cruzado M, Quesada I, Castro C.

38

Incidencia e importes asociados a las atenciones por hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales en Ecuador

diabetes mellitus treated with oral agents in Ecuador

Gallegos-Lemos DR, Sánchez-Gómez A, Cevallos W.

48

Los costos de la hipoglucemia en América Latina

The costs of hypoglycemia in Latin America

Castillo-Nuñez Y¹, Aguilar-Salinas C²

¹ Profesor titular de Endocrinología, Universidad Intec.
Co-editor y co-director, Revista ALAD.
Santo Domingo, República Dominicana
Dirección electrónica: y.castillo@claro.net.do

² Subjefe del Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Co-editor y co-director, Revista ALAD.
México, D.F.
Dirección electrónica: caguilarsalinas@yahoo.com

Un grupo de trabajo de la American Diabetes Association y de la Endocrine Society de los Estados Unidos de Norte América definió a la hipoglucemia iatrogénica en pacientes con diabetes como todos los episodios de una concentración de glucosa en plasma anormalmente baja que exponen al individuo a daño potencial (1). Se definió la hipoglucemia severa como un evento requiriendo asistencia de otra persona para activamente administrar carbohidratos, glucagon, o tomar otras acciones correctivas. Se precisa que las concentraciones de glucosa en plasma pueden no estar disponibles durante un evento, pero la recuperación neurológica siguiendo el retorno de la glucosa en plasma a lo normal es considerada evidencia suficiente de que el evento fue inducido por una baja concentración de glucosa en plasma (1).

La hipoglucemia secundaria a la terapia con insulina o sulfonilureas está con frecuencia asociada con seria morbilidad cardiovascular y aumento en la mortalidad. La hipoglucemia es una causa potencial de isquemia miocárdica, arritmias cardíacas y muerte súbita. La hipoglucemia causa activación simpato-adrenal y secreción de catecolaminas, cortisol y aldosterona, las cuales ejercen pronunciados efectos adversos cardiovasculares. La hipoglucemia puede dar lugar al desarrollo de efectos vasculares deletéreos, incluyendo la activación de mecanismos pro-inflamatorios, pro-aterogénicos y pro-trombóticos, tanto en individuos con diabetes como en individuos sanos por demás. En personas sanas, estos efectos son bien tolerados, pero en pacientes

con vasculopatía coronaria y un sistema de conducción cardíaco disfuncional pueden inducir eventos cardiovasculares serios o incluso fatales. Evitar la hipoglucemia es crucial en pacientes diabéticos con vasculopatía (2). Tales consecuencias adversas se traducen en gastos muchas veces no cuantificados.

La hipoglucemia impacta de manera negativa la economía de los sistemas de salud, tanto los servicios de emergencia como de atención primaria. La hipoglucemia puede afectar el rendimiento en el trabajo al día siguiente, particularmente después de un evento nocturno, y por lo tanto afecta la productividad en el sitio laboral (3). Se ha estimado que se puede tomar en promedio medio día laboral para retornar a un nivel normal de rendimiento después de un episodio no severo de hipoglucemia (3). En un estudio, la pérdida de la productividad se estimó que oscilaba de \$15.26 a \$93.47 dólares norteamericanos, por evento de hipoglucemia no severa, representando 8.3 a 15.9 horas de pérdida laboral por mes (4). En un estudio llevado a cabo en el área sur central de Inglaterra, se estimaron los costos de la hipoglucemia severa requiriendo atención por los servicios médicos de emergencia. El costo total estimado de la atención inicial de ambulancia y tratamiento en la escena fue de \$553,000 libras esterlinas (£); si fue necesario el transporte al hospital, los costos adicionales de ambulancia fueron \$223,000 £ más \$140,000 £ de los costos de uso del departamento de emergencia (5). El costo anual estimado de llamadas de emergencia por hipoglucemia severa es de \$13.6 millones de £ en Inglaterra (5).

En un estudio que aún se encuentra en prensa al momento de la redacción del presente editorial, se analizó el “MarketScan Commercial Claims and Encounters Database” de los Estados Unidos de Norteamérica, identificándose que el costo promedio por episodio de hipoglucemia fue de \$445 dólares norteamericanos (6).

En el presente número de la Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, Gallegos-Lemos y colaboradores presentan los resultados de un estudio en el que se evaluaron los costos asociados a las atenciones por hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales en Ecuador (7). Se estimó que la mediana del importe de la atención asociada a un episodio de hipoglucemia grave fue de \$275.95 dólares; el importe del total de episodios identificados en 2013 fue de \$2,045,299 dólares (7). Estas cifras son realmente alarmantes, si se toma en cuenta que en muchos de los países de Latinoamérica, el ingreso mensual promedio per cápita no alcanza los 275 dólares. El gasto de más de 2 millones de dólares por todos los episodios identificados de hipoglucemia durante el año 2013 en el Ecuador, supone una carga adicional mayor a la impuesta por la enfermedad y sus complicaciones crónicas. El hallazgo es relevante ya que identifica un área de oportunidad para reducir el costo atribuible a la diabetes. Las medidas no implican cambios en la infraestructura o tecnología de punta. Las estrategias de prevención de la hipoglucemia centradas en los profesionales de la salud, los pacientes y sus familiares son acciones de bajo costo con el potencial de inducir ahorros sustanciales al sistema de salud. Los profesionales de la salud deben ser entrenados para perseguir las metas de control glucémico acorde las características del paciente. Las metas más estrictas para pacientes jóvenes, con diabetes de reciente diagnóstico, sin comorbilidades ni complicaciones micro o macrovasculares; las metas menos estrictas aplican para los adultos mayores, con diabetes de larga evolución, corta expectativa de vida, historia de hipoglucemias graves ó enfermedad vascular y comorbilidades extensas. Deben ser capacitados en el uso de medicamentos que se asocian con bajo riesgo de causar hipoglucemias y en la identificación de pacientes con alto riesgo. Los pacientes y sus familiares deben recibir la información para reconocer en forma oportuna a la hipoglucemia. La información debe convertirse en acción al capacitarlos para prevenir y tratar la hipoglucemia, aún cuando no se encuentre en un ambiente propicio.

El sistema de salud debe establecer vías de comunicación entre el paciente y su personal (ej. educadores, enfermeras) para ajustar el tratamiento durante los eventos de estrés o una enfermedad intercurrente, sin que sea necesario que el paciente acuda a una unidad de salud. Deben aumentar el acceso a los glucómetros y sus consumibles mediante ajustes a sus procesos de distribución. Por ejemplo, la prescripción de la insulina debe ser sinónimo del suministro de los materiales requeridos para medir la glucemia capilar. La certificación de las competencias relacionadas con el empleo de la insulina podría reducir significativamente las tasas de sobre-tratamiento y las hospitalizaciones. Además, los sistemas de salud deben tener un sistema de vigilancia para identificar prácticas erróneas (como la falta de ajuste de las dosis en pacientes con nefropatía o la selección inapropiada de fármacos en pacientes con alto riesgo), los casos en riesgo y hacer uso de indicadores creados exprofeso. Las acciones antes mencionadas, integradas en un programa nacional o regional, tienen el potencial de reducir el número de hospitalizaciones y disminuir el impacto económico de la hipoglucemia.

Pese a la magnitud de los gastos reportados por Gallegos-Lemos, sus resultados infraestiman los costos reales. La fuente de información no incluye los casos con hipoglucemia que no hicieron uso de los servicios de salud. Sin embargo, son causa de gastos para los pacientes y determinantes de complicaciones crónicas. Tampoco se detallan los costos derivados de eventos intrahospitalarios ocurridos en pacientes con diabetes que ingresaron por causas distintas a la hipoglucemia.

En suma, artículos como el que origina este comentario deben generar el interés de los tomadores de decisiones y de los sistemas de salud por crear programas para abatir las hospitalizaciones por hipoglucemia y sus complicaciones. La hipoglucemia es un determinante mayor del gasto causado por la diabetes. Con intervenciones de bajo costo es posible disminuir el número total de hipoglucemias y la incidencia de las hipoglucemias graves

Los doctores Yulino Castillo y Carlos Aguilar-Salinas declaran no tener conflictos de intereses en la redacción del presente editorial.

Bibliografía

1. *Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-1395.*
2. *Castillo Y. Hipoglucemia y riesgo cardiovascular. Rev Asoc Latinoam Diabetes 2013;3:484-495.*
3. *Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. Am J Med 2014;127:S17-S24.*
4. *Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. Value Health 2011;14:665-671.*
5. *Farmer AJ, Brockbank KJ, Keech ML, England EJ, Deakin CD. Incidence and costs of severe hypoglycaemia requiring attendance by the emergency medical services in South Central England. Diabet Med 2012;29:1447-1450*
6. *Candrilli SD, Meyers JL, Boye K, Bae JP. Health care resource utilization and costs during episodes of care for type 2 diabetes mellitus-related comorbidities. J Diabetes Complications 2014;Epub ahead of print*
7. *Gallegos-Lemos DR, Sánchez-Gómez A, Cevallos W. Incidencia e importes asociados a las atenciones por hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales en Ecuador. Rev Asoc Latinoam Diabetes 2015; 5: 48-58.*

Comentarios a artículos de actualidad en diabetes

John E. Feliciano-Alfonso, MD, MSc
Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica
Clínica Universidad de la Sabana
Chía Colombia

PK/PD de la insulina glargina: ¿Administración en la mañana o en la noche?

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes

Porcellati F, et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 503-512

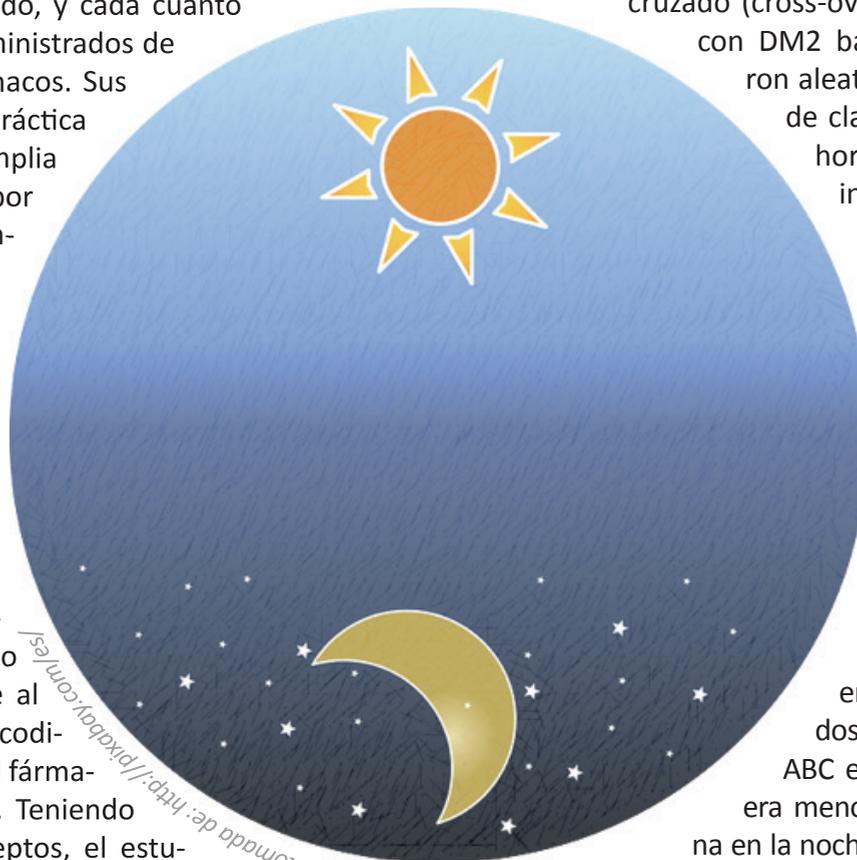
Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) son la piedra angular para definir por qué, cómo, cuándo, y cada cuánto deberían ser administrados de forma óptima los fármacos. Sus aplicaciones en la práctica clínica incluyen una amplia gama de áreas como por ejemplo, la terapia antibiótica y la terapia para anticoagulación, por sólo nombrar unas pocas. Por supuesto, la terapia para la diabetes no es ajena a este hecho.

Se suele definir a la farmacocinética como “lo que el cuerpo le hace al fármaco” y a la farmacodinamia como “lo que el fármaco le hace al cuerpo”. Teniendo en mente estos conceptos, el estudio de Porcellati y colaboradores pretende comparar la PK/PD de la insulina glargina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) después de su admi-

nistración en la mañana (10am) o en la noche (10pm).

Para esto se realizó un estudio abierto de diseño cruzado (cross-over) donde 10 pacientes con DM2 bajo insulino terapia fueron aleatorizados a dos estudios de clamp euglucémico de 24 horas luego de recibir una inyección subcutánea de insulina glargina (0.4 unidades/kg) a las 10am o a las 10pm.

Se encontró que si bien había un área bajo la curva (ABC, parámetro farmacocinético que relaciona la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo) en 24 horas similar en los dos grupos (valor $p=0.5$), el ABC en las primeras 12 horas era menor en el grupo de glargina en la noche frente al de la mañana ($p=0.004$). Así mismo, el ABC en las 12 horas posteriores a la inyección era mayor en el grupo de glargina en la noche frente al de la mañana ($p=0.002$).



Así mismo, para la farmacodinamia, se documentó que no hubo diferencias en niveles de insulina plasmática ni de péptido C. Pero sí hubo diferencias en niveles de glucagón ($p=0.02$) y lipólisis (medido a través de niveles de ácidos grasos libres ($p=0.005$) y beta hidroxibutirato ($p=0.005$)), los cuales siempre fueron mayores en el grupo de inyección en la mañana frente al grupo de inyección en la noche.

Los autores de este interesante estudio señalan que los resultados reflejan la influencia de los cambios circa-

dianos en la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 de la siguiente forma: con la aplicación nocturna de esta insulina de acción prolongada es más consistente la supresión de la producción endógena de glucosa, así como de la lipólisis y niveles de glucagón. Por tanto, esta opción podría ser más oportuna en el caso de corrección de los niveles basales o de ayuno de glucemia. Del mismo modo, la dosis matinal de glargina podría ser más conveniente si se requiere evitar el riesgo potencial de una hipoglucemia nocturna.

¿Cuán motivados están los pacientes con diabetes tipo 2 a cambiar su estilo de vida?

How motivated are patients with type 2 diabetes to change their lifestyle? A survey among patients and health care professionals

Linmans JJ, et al. Primary Care Diabetes 2015. Article in Press <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.02.001>



Imagen tomada de: <http://pixabay.com/es/>

Para nadie es un secreto que los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) siempre deben estar en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Todas las guías y posiciones de diversas autoridades en diabetes posicionan a los CTEV como la piedra angular del tratamiento cuya presencia debe ser permanente en cualquier estadio de la enfermedad. Y también, para nadie es un secreto que este aspecto del tratamiento y la consecución de su adherencia no es fácil de alcanzar.

Con el objetivo de averiguar el grado en el que los pacientes se sienten motivados a abandonar el estilo de vida sedentario y la malnutrición, Linmans y colaboradores realizaron una encuesta a 141 pacientes con DM2 provenientes de 10 centros de cuidado primario en Holanda. El 35% de ellos reportaron tener un deficiente nivel de actividad física y el 28% no estaban motivados a cambiar su estilo de vida. Aún más interesante resultó el hecho que, los profesionales de la salud involucrados en la atención fueron encuestados sobre

su propio paciente, encontrando una pobre concordancia entre lo reportado por ellos. Los profesionales de la salud reportaron que el 47% de sus pacientes tenían un deficiente nivel de actividad física y que el 43% no estaban motivados a cambiar su estilo de vida (κ 0.32 y 0.13, respectivamente para ambos desenlaces). Esto indica que, en cierto modo, los pacientes fueron algo más positivos en comparación a los profesionales que los atienden.

Los resultados de este estudio son contundentes. Aproximadamente una de cada tres personas con diabetes considera que tiene un pobre nivel de actividad física y no están motivados a modificar su estilo de vida. Como señalan los autores del estudio, la motivación es el ele-

mento clave para un cambio en el comportamiento. Sin embargo, en este estudio no se reporta si los individuos estaban adscritos a un programa de educación al paciente con diabetes. En este contexto (pero a la vez, en todos los escenarios), la educación juega un rol fundamental, al permitir que el paciente se apropie de su enfermedad adquiriendo los conocimientos necesarios para comprender plenamente los beneficios de la realización permanente de ejercicio y del respeto por el plan de alimentación indicado. En efecto, algunos estudios han demostrado un beneficio modesto (en desenlaces bioquímicos y recursos sanitarios) de intervenciones educativas en personas con DM2, por lo menos a corto y mediano plazo.

Metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal

Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review

Inzucchi SE, et al. JAMA 2014; 312: 2668-2675

Varias características de la metformina hacen que sea el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre ellas, se encuentra la demostración para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 (estudio UKPDS 34) y el hecho de que es uno de los antidiabéticos orales más efectivos para disminuir la hemoglobina A1c. Aunque desde hace varias décadas se sabía que su acción principal consistía en la supresión de la gluconeogénesis, su mecanismo molecular permanece sin elucidar por completo. Actualmente, se conoce que la molécula podría (a concentraciones terapéuticas) activar al AMPK (proteína quinasa activada por AMP) lo que conlleva a inhibir la expresión de ciertos genes gluconeogénicos y a la inhibición de la glicero 3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial, lo que en último término conduce a limitar la conversión



de lactato a piruvato, disminuyendo de esta forma la gluconeogénesis (produciendo un aumento en los niveles de lactato). Esta situación sumada a la conocida eliminación renal de la metformina podría aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica. Meta análisis previos de ensayos clínicos controlados, no encontraron asociación con el uso de metformina y la acidosis láctica. No obstante, hay que resaltar el hecho que los ensayos clínicos controlados tienen usualmente como criterio de exclusión cualquier grado de disfunción renal. Así mismo, algunos reportes de carácter observacional han descrito la aparición de acidosis láctica en este tipo de pacientes.

La revisión sistemática de Inzucchi y colaboradores, tiene el objetivo de recopilar información proveniente de varios diseños para evaluar el riesgo de

acidosis láctica con el uso de metformina en el escenario de disfunción renal. Estudios farmacocinéticos evidenciaron que aunque el aclaramiento de metformina disminuye en situaciones de enfermedad renal crónica, los niveles del fármaco permanecen dentro del rango terapéutico y no afectan significativamente los niveles circulantes de lactato cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es mayor a 30 mL/min por 1.73 m².

De la misma forma, tras analizar varios estudios observacionales y de farmacovigilancia al parecer la frecuencia de acidosis láctica es muy baja y similar al riesgo de base para la población de DM2.

De esta forma, los autores de la revisión concluyen que mientras la función renal se mantenga estable y el paciente tenga un seguimiento adecuado, metformina puede ser utilizada en pacientes con enfermedad renal crónica con una TFG entre 30 y 60 mL/min por 1.73 m²,

sin incrementar el riesgo de acidosis láctica. Así mismo, sugieren que en este escenario se debe evaluar con mayor precaución la función renal y evitar si la función renal está o se espera que llegue a ser inestable. Así mismo, sugieren que en el estadio 3B (TFG entre 30 y 44 mL/min por 1.73 m²) no se inicie de novo la terapia con metformina, pero se podría continuar si el paciente la viene recibiendo.

La Asociación Latinoamericana de Diabetes en sus Guías 2013, recomiendan no utilizar la metformina en el paciente con TFG menores a 30 mL/min por 1.73 m² (ni en otras condiciones que predispongan a hipoxia como insuficiencia hepática o alcoholismo). Así mismo, establece que metformina podría ser utilizada en dosis media (hasta 1000 mg/día) en el contexto de TFG entre 30 y 45 mL/min por 1.73 m², acompañada de una valoración médica apropiada de forma periódica.

Artículo de revisión

Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus

SGLT2 inhibitors for treating diabetes mellitus

Juan Rosas Guzmán¹, Juan Rosas Saucedo², Alma Rosa Jacqueline Romero García³

1. Universidad Latina de México en Celaya e Instituto de Diabetes SC. Celaya, Gto. México.

2. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México.

3. Enlace Médico Científico Diabetes AstraZeneca.

Autor de correspondencia:

Juan Rosas Guzmán.

dr.juan.rosas@gmail.com

Resumen

La disponibilidad de un nuevo grupo de fármacos, como son los inhibidores del SGLT2, está replanteando las estrategias terapéuticas para el manejo de los pacientes con diabetes.

Los inhibidores del SGLT2 tienen como efecto central una acción glucosúrica y logran revertir el efecto deletéreo del aumento de la reabsorción tubular de glucosa en el paciente diabético y la mayor hiperglucemia resultante. La eliminación de glucosa por vía urinaria favorece una disminución de la glucemia que se traduce en una reducción de HbA1c promedio de 0.8%, comparable con otros de los fármacos utilizados en la actualidad, como lo han demostrado estudios con una HbA1c inicial < a 8%. Si se parte de una HbA1c más elevada se pueden tener reducciones mayores.

Por tener un mecanismo de acción totalmente diferente a los fármacos actuales, pueden ser utilizados como monoterapia o en combinación con cualquier medicamento oral o parenteral incluyendo los diferentes tipos de insulina o sus análogos. Esta sinergia terapéutica, logra un mayor porcentaje de pacientes en metas de control glucémico.

Además de los efectos glucémicos, los inhibidores del SGLT2 tienen como efectos complementarios reducción de peso y de presión arterial que le da una

Abstract

The availability of a new drug class, such as the SGLT2 inhibitors, is restructuring the therapeutic strategies for the management of patients with patients.

SGLT2 inhibitors main effect is a glucosuric action, preventing the deleterious outcome of increased glucose tubular reabsorption and greater hyperglycemia in diabetic patients. The elimination of glucose through urine favors a lowering of glycaemia, achieving a reduction of HbA1c average of 0.8%, comparable with other oral antidiabetic agents used at present, as shown by studies with a baseline HbA1c <8%. However, higher levels of HbA1c can have further reductions.

Because SGLT2 inhibitors have an action mechanism very different from the current drugs, can be used as monotherapy or in combination with any oral or parenteral medication, including the different types of insulin or its analogues. This therapeutic synergy achieves a higher percentage of patients in glycemic control goals

In addition to the glycemic effects, SGLT2 inhibitors have complementary effects as weight loss and blood pressure reduction, which gives this drug class a great advantage due to the high prevalence of overweight, obesity and hypertension among patients with dia-

gran ventaja adicional, debido a la elevada prevalencia de sobrepeso, obesidad e hipertensión entre los pacientes con diabetes. El control integral del paciente, incluyendo los demás componentes del síndrome metabólico que puede tener, nos puede reducir el riesgo potencial de complicaciones micro y macrovasculares.

Los efectos secundarios son pocos y es de destacar que no se asocian a hipoglucemia. Será importante mantener una adecuada vigilancia dirigida a la posibilidad de infecciones genitourinarias, ya que estos fármacos pueden duplicar el riesgo de presentarlas. Cabe señalar que hasta el momento no existe evidencia que asocie a los inhibidores del SGLT2 con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer, ni eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Proteínas de Transporte de Sodio-Glucosa, Hipoglucemiantes

betes. The integral control of the patient, including the other components of the metabolic syndrome may reduce the potential risk of micro and macrovascular complications

Side effects are few and it is noteworthy that are not associated with hypoglycemia. It will be important to maintain adequate monitoring aimed to the possibility of genitourinary infections, because these drugs can double the risk of presenting them. So far, there is no evidence linking the use of SGLT2 inhibitors with an increased risk of developing cancer or adverse cardiovascular outcomes.

Keywords: Diabetes Mellitus, Sodium-Glucose Transport Proteins, Hypoglycemic Agents

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica con una prevalencia elevada en América Latina y en el mundo, la cual se asocia a una alta tasa de morbilidad, discapacidad y mortalidad sobre todo en países en vías de desarrollo (1–6). En México, la prevalencia ha mostrado un crecimiento acelerado, pues tomando en cuenta sólo a las personas ya conocidas con diabetes, ésta ha subido de 4.6% en el año 2000, a 7.3% en el año 2006 y a 9.2% en 2012 en mayores de 18 años (7).

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 es compleja y multifactorial, donde están involucrados diversos órganos y sistemas en los que fallan mecanismos de control de la euglucemia (8,9). La resistencia a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo; la reducción en la producción de incretinas (principalmente GLP-1) en el intestino, la síntesis aumentada de glucagón, la insuficiente respuesta en la generación de insulina y la reabsorción aumentada de glucosa en riñón llevan en conjunto a un estado de hiperglucemia, inicialmente postprandial y luego tanto en ayuno como después de la ingesta de alimentos.

La hiperglucemia postprandial puede estar presente por meses o años antes de la alteración de la glucemia de ayuno y el diagnóstico de diabetes. Es precisamente la hiperglucemia persistente la que se ha asociado estrechamente al desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares (10,11); además de tener un papel preponderante en la resistencia a la insulina, y en el deterioro y falla de la célula beta a través de sus efectos glucotóxicos (8,12). Mediante un control glucémico estricto y de las patologías asociadas, se ha demostrado la reducción de la progresión de la enfermedad, así como la prevención de las complicaciones más comunes, entre las que se incluyen enfermedad cardiovascular, nefropatía, retinopatía y neuropatía.

El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa en la persona sana y con diabetes

Los riñones tienen un papel predominante en la regulación y mantenimiento de la composición y volumen del líquido extracelular. Entre otras funciones, ayudan

a mantener la presión osmótica de los líquidos corporales, juegan un papel esencial en el equilibrio ácido-base, ayudan a regular la presión arterial y eliminan los productos de desecho del metabolismo, entre otros aspectos. Es de especial interés la función que los riñones ejercen en la reabsorción tubular, ya que involucra a múltiples iones (p. ej. sodio, potasio, calcio, bicarbonato), agua y metabolitos como glucosa y aminoácidos (13). En conjunto, la reabsorción, filtración y secreción de éstas sustancias en los riñones, mantienen el estrecho balance de líquidos y solutos corporales.

En la fisiopatología que lleva a alteraciones en el metabolismo de la glucosa, es de suma importancia la función del túbulo contorneado proximal. En condiciones normales, en el túbulo contorneado proximal (TCP) se lleva a cabo la reabsorción de aproximadamente 70% del agua y sodio, así como casi la totalidad de la glucosa filtrada previamente en el glomérulo. Existe un umbral para la reabsorción total de la glucosa sérica, que se ha demostrado en personas sanas estar alrededor de los 180 mg/dl, lo que representa hasta 350 mg/min; una vez rebasado este límite, como en los pacientes con diabetes, se presenta glucosuria (14) (Figura 1).

Para lograr la homeostasis de la glucosa a nivel del glomérulo, se filtran diariamente en la persona sana 180 gr de glucosa, y prácticamente en su totalidad es recapturada por receptores específicos en la membrana del TCP asociados a la bomba sodio potasio dependiente de ATP. Estos transportadores son conocidos como SGLTs (por sus siglas en inglés de *sodium-glucose linked transporter*). Se han descrito dos isoformas, SGLT1 que tiene una alta afinidad y baja capacidad de transporte, y SGLT2 con una baja afinidad y una alta capacidad de transporte de glucosa (15). Los SGLT2 están localizados en el segmento S1 del TCP y reabsorben el 90% (160 gr./día) de la glucosa filtrada en glomérulo, el 10% restante es función de los SGLT1 que están localizados en el segmento S3 del TCP (16) (Figura 2 y 3).

La capacidad de reabsorción renal de glucosa se ve incrementada en el paciente diabético descontrolado por un aumento de la expresión y acción de los SGLT2 dando como resultado aumento de la hiperglucemia, menos glucosuria de la esperada y dando lugar a más descontrol y glucotoxicidad (17,18) (Figura 1).

Al bloquear los transportadores SGLT2 en el paciente con hiperglucemia, se logra inhibición en la reabsorción

Figura 1. Fisiología renal normal y en el paciente con diabetes de los niveles de glucemia. Modificado de: referencia 94. DeFronzo; *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14: 5–14, 2012

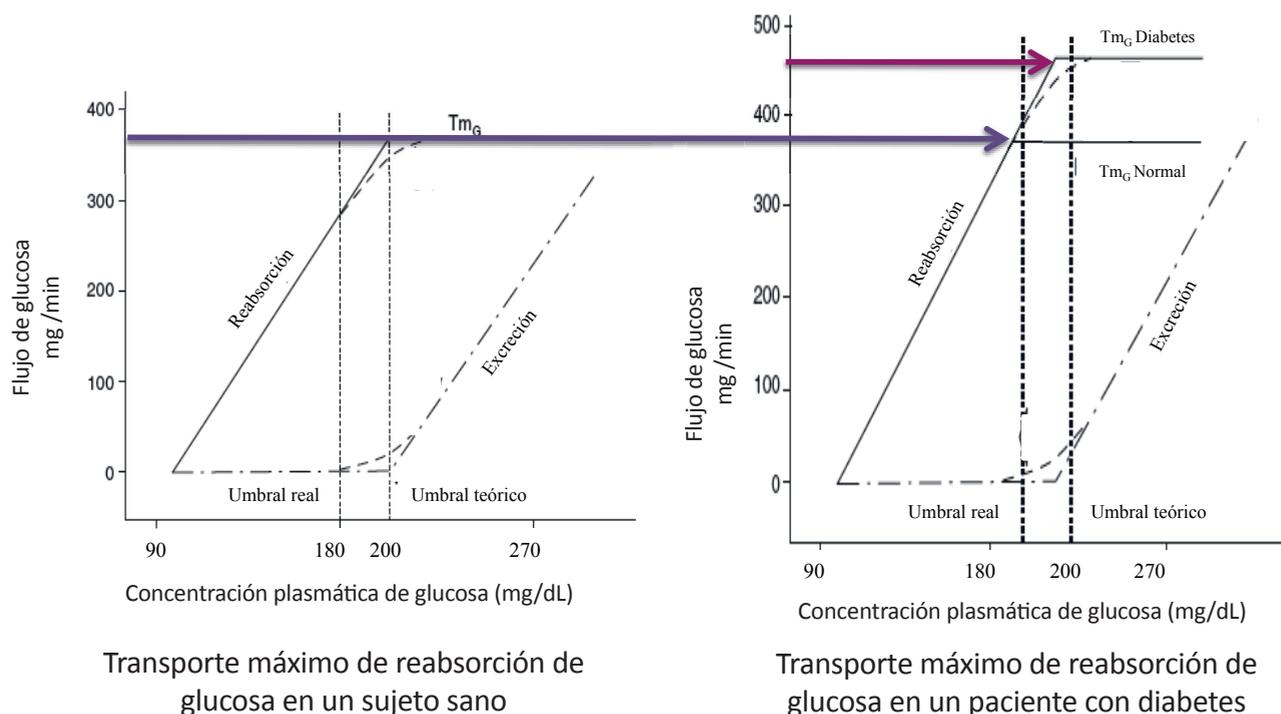


Figura 2. Fisiología normal de la homeostasis de glucosa renal. Modificado de: referencia 16, 95 y 96

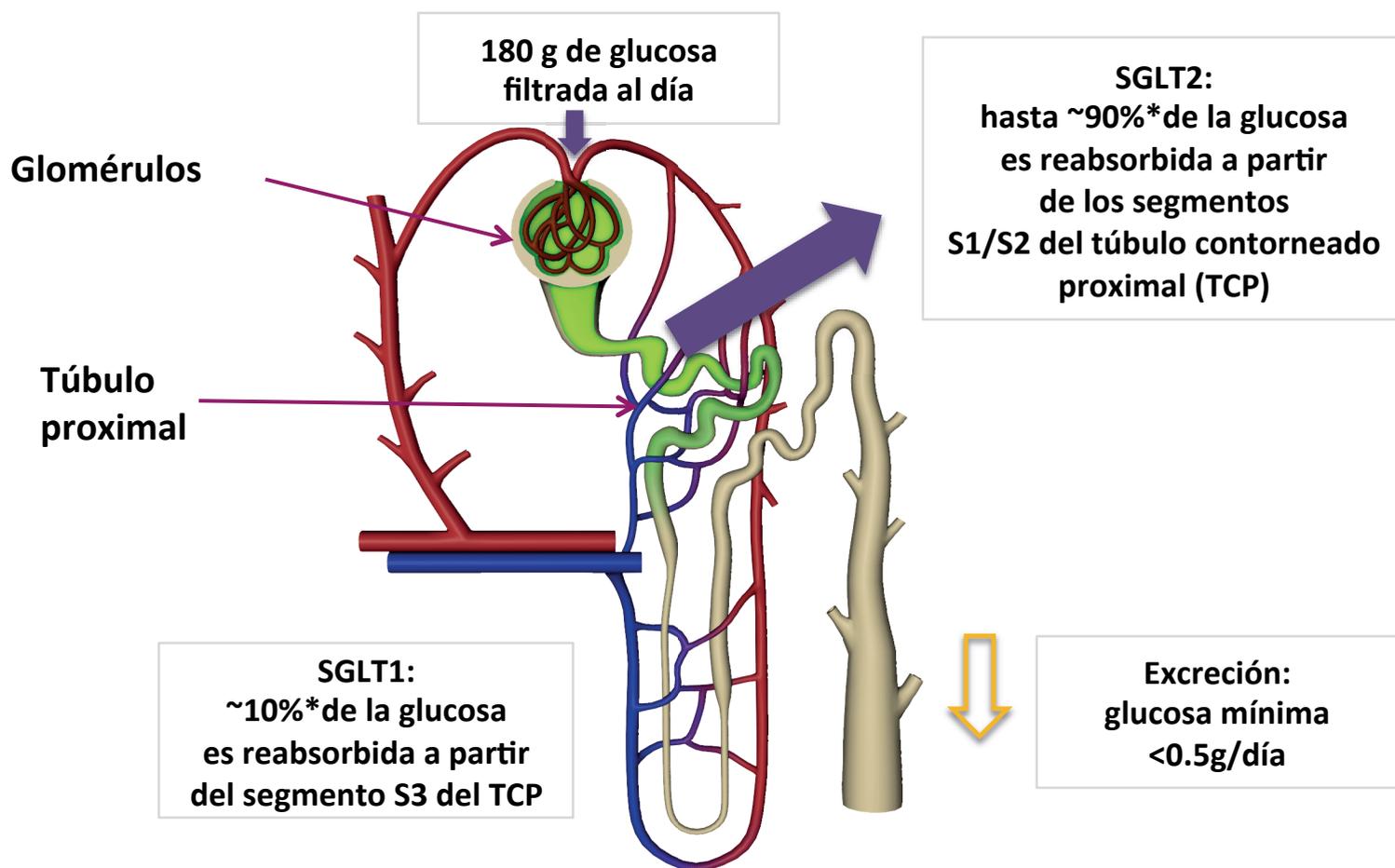
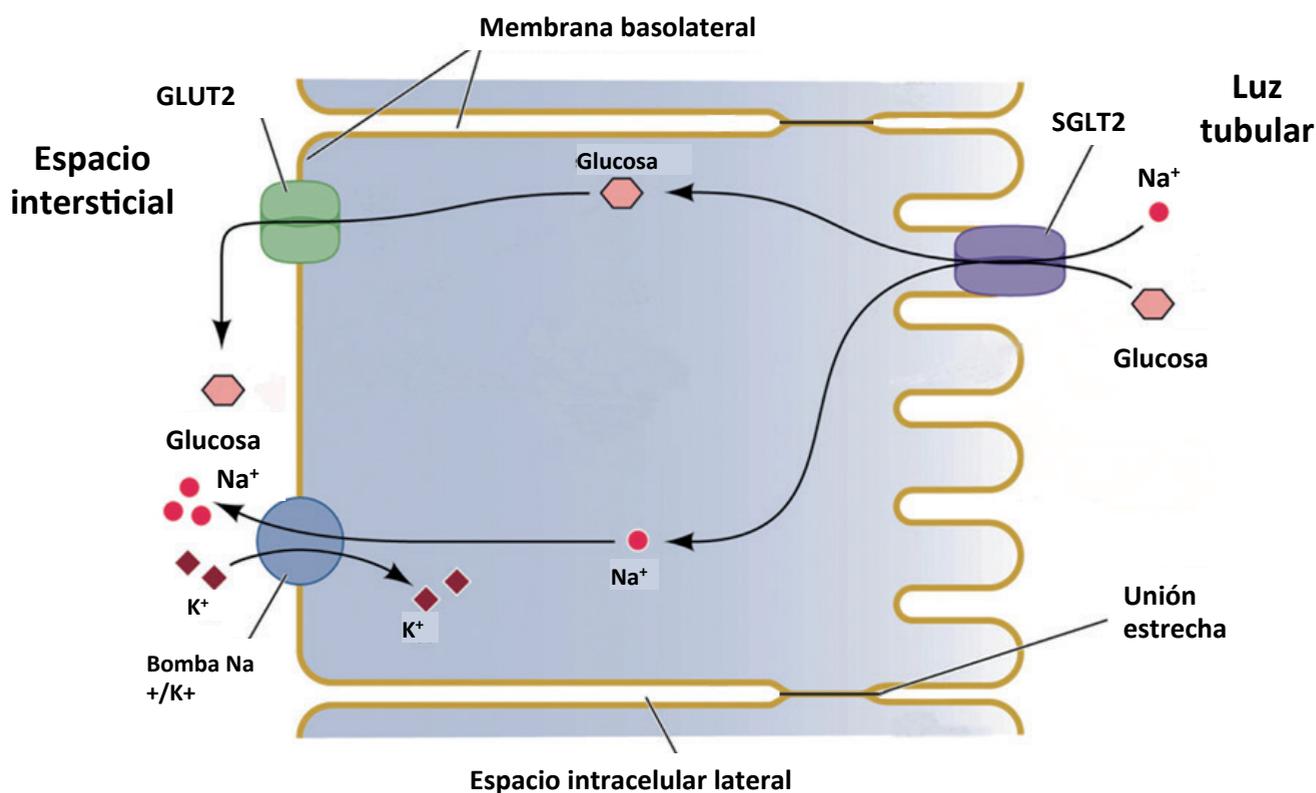


Figura 3. Mecanismo de acción de SGLT2 y GLUT2. Modificado de referencia 97.



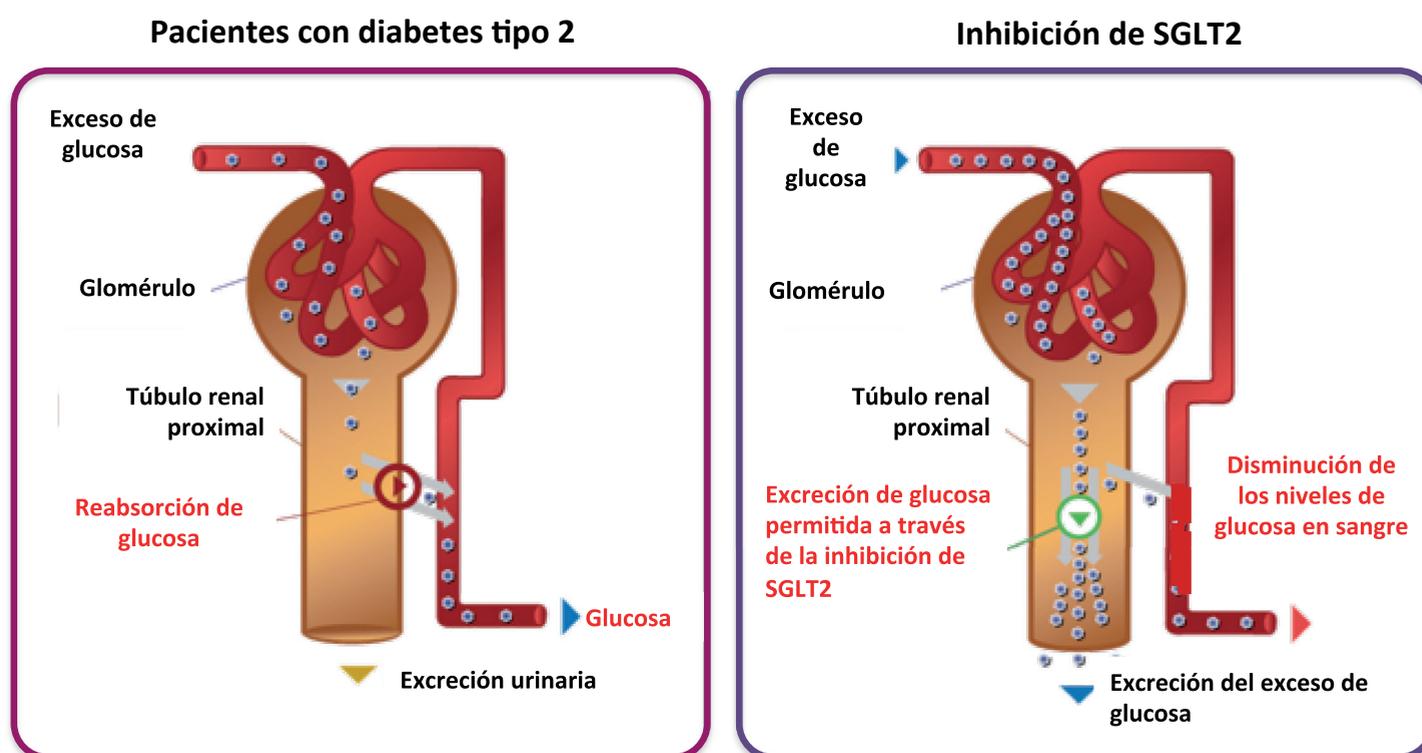
de glucosa en el TCP de aproximadamente un 30 a 50% lo cual corresponde a 50-80 gr por día de glucosuria y esto favorece mejoría en el control del paciente diabético además de un bajo riesgo de hipoglucemia (Figura 4). En términos de calorías eliminadas vía glucosuria, se traduce entre 200 a 320 Kcal/día. Se han descrito diversos cambios metabólicos que resultan del efecto de los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) y que se presentan en forma simultánea con la glucosuria, como una reducción en los niveles séricos de glucosa e insulina, llevando a una mayor sensibilidad de la célula beta y mayor sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Asimismo, se ha identificado con dapagliflozina un incremento en la producción endógena de glucosa de un 23% relacionada con un incremento en las concentraciones de glucagón; cabe señalar que esto sucede cuando disminuye la glucosa por debajo de 153 mg/dl, y esto explica por qué esta clase terapia no se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia, sugiriendo que con éstos medicamentos se activa la gluconeogénesis en hígado y/o riñón. Todos estos cambios observados se dan con una reducción en la oxidación de glucosa y un aumento del metabolismo de los lípidos (19).

El riñón como generador de glucotoxicidad

Las células mesangiales renales pueden ser estimuladas por la hiperglucemia para producir mediadores humorales, citocinas y factores de crecimiento que son responsables de las alteraciones estructurales que se han documentado en la nefropatía diabética (20). El transporte de glucosa de las células renales hacia el intersticio, está dado por el transportador de glucosa-2 (GLUT-2); a su vez, el factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF-beta1) modula la expresión de GLUT-1 y 2 (21). Se ha demostrado que en condiciones de hiperglucemia, las células mesangiales producen una mayor cantidad de TGF-beta1, lo que a su vez lleva a una sobreexpresión de la proteína GLUT-1 y 2 (22). Estas alteraciones y la sobreexpresión de SGLT2, se traducen finalmente en una mayor entrada de glucosa de las células renales a la circulación, acelerando las anomalías inducidas por la hiperglucemia.

Además de la hiperglucemia, las alteraciones hemodi-

Figura 4. Fisiología renal en la hiperglucemia y el resultado de la Inhibición de SGLT2. Modificado de referencias 98-100.



námicas frecuentemente encontradas en pacientes con diabetes, como hipertensión arterial, hipertensión glomerular e hiperfiltración, son otros factores que induce la sobreexpresión de TGF-beta 1, GLUT-1 y GLUT-2 (23). Así, estas patologías podrían contribuir a la nefropatía diabética, teniendo además una participación activa en la entrada de glucosa a las células mesangiales y permitiendo mayor glucotoxicidad.

Perspectiva terapéutica de la diabetes tipo 2

Se han desarrollado fármacos que han demostrado su eficacia en corregir algunos de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la intolerancia a la glucosa y a la diabetes tipo 2. La metformina y las glitazonas con un efecto relevante para corregir la resistencia a la insulina; las sulfonilúreas y meglitinidas con un estímulo potente para la liberación de insulina por las células beta del páncreas; la acarbosa que inhibe las alfa-glucosidasas en intestino, evitando así la absorción intestinal de glucosa; los agonistas de los receptores GLP-1 e inhibidores de DPP-4 que logran un mayor nivel de insulina e inhibición de la producción de glucagón entre otros efectos y, recientemente, los iSGLT2 que impiden la reabsorción de glucosa en riñón generando glucosuria, lo que a su vez favorece un mejor control de la hiperglucemia. Finalmente, la insulina que logra corregir, no sólo la hiperglucemia, sino todos los efectos catabólicos desencadenados por la resistencia y/o la deficiencia parcial o total de esta hormona (24,25).

La llegada de los iSGLT2 da la oportunidad para tratar al paciente con hiperglucemia sin importar los mecanismos fisiopatológicos tradicionales que estén favoreciendo el descontrol, logrando un efecto de glucosuria que favorece la corrección de los niveles séricos de la glucosa, aunado a otros de sus efectos benéficos como reducción de peso y mejor control de la presión arterial (26,27).

Una de las metas de control del paciente con diabetes es la normalización de la hiperglucemia evaluada por la HbA1c, que de acuerdo a las recomendaciones de ADA/EASD, AACE y ALAD, debe estar lo más cercana a los niveles óptimos y de no haber factores de riesgo cardiovascular o de hipoglucemia, debe ser $\leq 7\%$ con glucemia de ayuno promedio ≤ 120 mg/dl; en personas con riesgo cardiovascular incrementado o de hipoglucemia, se

acepta la HbA1c entre 7 y 7.5%. No obstante, el control del paciente con diabetes no sólo es lograr la euglucemia, sino también se debe tener un nivel adecuado de la presión arterial, un índice de masa corporal de ≤ 25 kg/m² y concentraciones séricas normales de triglicéridos, colesterol y sus fracciones (CT, HDL-c, LDL-c) (28). Las estrategias de tratamiento para llegar a metas de control deben ser siempre personalizadas y tener como base un estilo de vida saludable que incluye principalmente una dieta adecuada y ejercicio regular, eliminando tabaquismo y alcoholismo. Estas medidas de tratamiento son difíciles de lograr en forma sostenida y se requiere un esfuerzo constante por todo el equipo de salud. Lo anterior, aunado a la baja adherencia a los tratamientos y el rechazo frecuente a medicamentos inyectados, complican aún más el logro de metas de control. En México, la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó en 2012, que sólo en el 25% de los pacientes con diabetes logran metas de control con HbA1c $\leq 7\%$ ⁷. Es por ello, de suma importancia identificar en cada paciente el esquema de tratamiento idóneo y que incluya educación, alimentación adecuada, ejercicio y fármacos eficaces con bajo riesgo de efectos secundarios.

Inhibidores de SGLT2

Los iSGLT2 son la más reciente clase terapéutica para el tratamiento de la diabetes. Algunos de ellos aún están bajo investigación y algunos ya han sido aprobados para su uso clínico. Dentro de esta familia farmacológica se encuentran: y son dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina (aprobados en México), ertugliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina y sotagliflozina.

Perfil farmacológico, farmacocinética y farmacodinamia

Los fármacos señalados, son inhibidores selectivos de la reabsorción renal de glucosa por los SGLT2. Como consecuencia de ello, reducen las concentraciones de glucosa en sangre mediante el aumento de la excreción de glucosa por la vía urinaria, proporcionando una nueva terapia insulino-independiente. En pacientes con diabetes, estos cambios en las concentraciones de glucosa plasmática reducen la HbA1c, glucosa plasmática de ayuno (GPA) y glucosa postprandial (GPP).

Atendiendo a su estructura química se distinguen dos grupos, los C-glucósidos (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina y tofogliflozina) que muestran ligeramente más potencia para inhibir a SGLT2 que los O-glucósidos (sergliflozina, remogliflozina y flori-zina) (29). En estudios preclínicos la selectividad para SGLT2 sobre SGLT1 para dapagliflozina es de >1200 veces, empagliflozina >2500, canagliflozina >250, ipragliflozina >550 y tofogliflozina >1875 veces (29) (Figura 5). Recientemente en estudios *in vitro* se ha demostrado con dapagliflozina una selectividad de los receptores SGLT2 en humanos de 3000 veces vs SGLT1 (29).

La concentración inhibitoria 50% (CI50), es la cantidad de fármaco requerido para el 50% de inhibición de alguna función *in vitro*. La CI50 para SGLT2 y SGLT1 humano son de 1,1 nmol/L y 1,4 nmol/L para dapagliflozina (30), 3.1 y 8,300 nmol/L con empagliflozina (29), 2,2 nmol/L y 4,4 nmol/L para canagliflozina (31), 5.64 nmol/L y 1,380 nmol/L para ipragliflozina (32) y 2.9 nmol/L y 8,444 nmol/L para tofogliflozina (33).

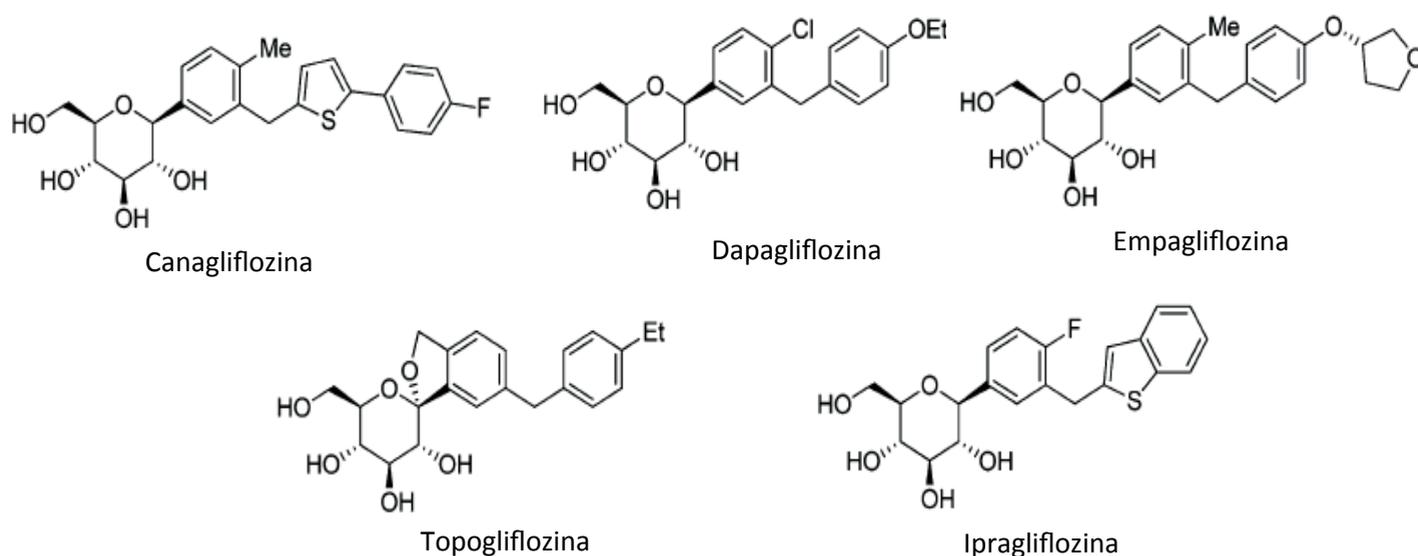
Su absorción es rápida por vía oral, alcanzando una biodisponibilidad elevada en el caso de dapagliflozina (78%) (34), canagliflozina (65%) (7) y tofogliflozina (97.5%) (35). El volumen de distribución de los inhibidores de cotransportador SGLT2 es muy elevado (dapagliflozina 118 L (34) y canagliflozina 119 L (36)), lo

que sugiere extensa distribución en el tejido; también se unen extensamente a las proteínas en plasma, principalmente a la albúmina (dapagliflozina 91% (34), canagliflozina 99% (36)) a dosis de 10 mg y 100 mg dosis única respectivamente. La unión a proteínas fue similar en estados de enfermedad, así como en insuficiencia renal y hepática (34,37).

El tiempo en alcanzar la máxima concentración plasmática (t_{max}) es de 1-2 h (34), 1.5 h (38), 1.5 h (37) para dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina respectivamente. La concentración plasmática máxima en estado estacionario (C_{max}) es de 2510 ng/ml (39), 2630 ng/ml (38) y 1096 ng/ml (40) para dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina a dosis de 10 mg, 25 mg y 100mg, respectivamente. En cuanto el área bajo la curva de dapagliflozina es de 13337 ng·h/min (39), empagliflozina de 15900 ng·h/min (38) y canagliflozina de 6357 ng·h/min (40), respectivamente.

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) 12.9 hrs, 8.7 hrs. y 13.1 hrs para dapagliflozina (10 mg), empagliflozina (25 mg) y canagliflozina (100 mg) respectivamente. Finalmente, el metabolismo de los C-glucósidos es por medio de glucuronidación extensa a conjugados inactivos predominantemente en el hígado y su eliminación principalmente en la orina como metabolitos inactivos (33,36).

Figura 5. Estructura química de algunos iSGLT2. Modificado de referencia 101.



Inhibidores de SGLT2 como tratamiento de la diabetes

Resultados sobre la hemoglobina glicada (HbA1c)

Existen diversos estudios que han evaluado los efectos de este tipo de fármacos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Al comparar la eficacia de dapagliflozina contra placebo, se encontró una diferencia significativa de -0.59% de HbA1c a las 26 semanas en pacientes con HbA1c basal >7.5%; al analizar estudios de mayor duración, se demostró que el buen resultado se mantuvo hasta las 48-52 semanas (41). En un meta análisis, donde se comparó la eficacia de los iSGLT2 contra placebo, se demostró un descenso de la diferencia media estándar de la HbA1c de -0.971 con canagliflozina, -0.731 con dapagliflozina, -0.783 con empagliflozina y de -0.675 con ipragliflozina (42). En conjunto, la diferencia media estándar de estos fármacos fue de -0.77% a pesar de la heterogeneidad de los grupos ($I^2=77%$) (42).

Existen estudios combinando iSGLT2 con metformina vs. metformina y una sulfonilúrea. En el caso de canagliflozina 300 mg con metformina demostró no ser inferior vs. la combinación de metformina con glimepirida a una dosis promedio de 4.2 mg en ~80% de los pacientes y con HbA1c basal de 7.8% en ambos grupos, logrando una reducción de 0.93% y 0.81% de HbA1c respectivamente, siendo canagliflozina no inferior a las 52 semanas (43). En el caso de dapagliflozina 10 mg con metformina demostró no ser inferior vs la combinación de metformina con glipizida a una dosis promedio de 15.9 mg, selográndose una reducción de -0.52% en ambos grupos a las 52 semanas, cabe señalar que la HbA1c basal promedio fue 7.72% (44). En otro estudio con pacientes vírgenes a tratamiento, al comparar la eficacia de dapagliflozina 10 mg y metformina de liberación prolongada a una dosis de 2000 mg, se demostró una reducción a las 24 semanas de -1.45% y -1.44% respectivamente, sin diferencia significativa (45). También se ha comparado la eficacia de canagliflozina contra sitagliptina en pacientes ya tratados con metformina, encontrando una reducción de HbA1c similar entre canagliflozina y sitagliptina (46,47). Un estudio más comparó la eficacia de empagliflozina contra metformina y placebo a 12 semanas, demostrándose una reducción de HbA1c con 25mg de empagliflozina de -0.72%, similar a la dosis máxima tolerada de metformina (48).

En pacientes no controlados con ≥ 1500 mg/día de metformina y HbA1c basal de 8.04%, a quienes se les administró placebo o dapagliflozina 10 mg, realizado a 24 semanas con un periodo de extensión de 78 semanas, mostró al final del seguimiento (102 semanas), que los pacientes a quienes se les administró dapagliflozina 10 mg tuvieron un descenso de la HbA1c de -0.78% ($p < 0.0001$), comparado con los pacientes que recibieron únicamente Metformina en quienes la HbA1c aumentó 0.02% (49). Es importante señalar que la HbA1c de la semana 24 a la semana 102 se mantuvo estable, ya que únicamente cambió un 0.06%.

Al momento de esta revisión se tienen resultados a 104 semanas con tres de estos fármacos:

a) Se ha comparado la administración de canagliflozina a dosis de 100 y 300 mg contra glimepirida que puede llegar a dosis máximas, en pacientes que no logran meta de control con metformina. Se tuvo una reducción de HbA1c de -0.65% y -0.74% con dosis de canagliflozina de 100 y 300 mg respectivamente contra -0.55% en quienes recibieron glimepirida. La HbA1c basal fue 7.8% (50). La pérdida en la reducción de la HbA1c de la semana 52 a la semana 104 en el brazo de canagliflozina 300 mg fue de 0.19%.

b) Empagliflozina a dosis de 25 mg vs. glimepirida, en pacientes que no lograban meta de control con metformina. La HbA1c se redujo: 0.66% en el brazo de Empagliflozina y 0.55% con glimepirida. La HbA1c basal fue de 7.92% (51). El 40% de los pacientes que estuvieron en el brazo de glimepirida recibieron una dosis de 4 mg por día

c) En estudio de no inferioridad, evaluando dapagliflozina contra glipizida adicionadas a pacientes no controlados con metformina: a las 52 semanas hubo una reducción de la HbA1c en ambos grupos de -0.52%. A la semana 104 se mantuvo el efecto benéfico en la reducción de HbA1c de dapagliflozina con promedio de -0.32% vs. glipizida de -0.14%. La HbA1c basal fue de 7.6% (52). La pérdida en la reducción de la HbA1c de la semana 52 a la semana 104 en el brazo de dapagliflozina fue de 0.2%.

En resumen, los pacientes que mejor respuesta tienen a los iSGLT2, en revisión hecha por meta análisis son: los que cursan con sobrepeso y obesidad; tiene mayor nivel de glucemia de ayuno y de niveles de HbA1c (53).

Glucosa plasmática en ayuno

De forma paralela al comportamiento de la HbA1c, cuando se ha comparado la concentración plasmática de glucosa en ayuno (GPA) en pacientes tratados con iSGLT2 contra placebo, la GPA ha sido consistentemente menor. Los pacientes de un estudio, con glucemia basal de 180-196mg/dl, tratados con dapagliflozina, tuvieron una reducción de la concentración de la GPA de 46mg/dl, la cual fue significativamente mayor a la registrada en el grupo de placebo (45). En estudio, donde los pacientes tuvieron una GPA inicial de 160mg/dl, la administración de canagliflozina por 52 semanas, resultó en un descenso en la GPA de 27mg/dl, siendo éste significativamente mayor que el encontrado con glimepirida (18mg/dl) (43). Asimismo, al probar la eficacia de empagliflozina se demostró una reducción de 31mg/dl, similar a la encontrada con la dosis máxima tolerada de metformina (48).

Por lo antes señalado y debido a que la inhibición de SGLT2 promueve la excreción de glucosa de manera independiente a las acciones de la insulina, los iSGLT2 pueden ser considerados en cualquier etapa del tratamiento de la diabetes ya sea como monoterapia o como parte de un esquema combinado, teniendo en cuenta que debe haber una función renal suficiente con una tasa de filtración glomerular (TFG) mayor a 45 ml/min. El tratamiento con monoterapia con iSGLT2 podría ser una opción terapéutica inicial, particularmente en caso de intolerancia a metformina, que es recomendada como primera línea de tratamiento por su reconocido perfil farmacológico. Se ha demostrado que al agregar un iSGLT2 a un esquema de tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina resulta en una reducción de la HbA1c mayor que con placebo y similar a la encontrada con otros agentes como metformina, sulfonilúreas, sitagliptina o insulina como ya se comentó (43,44,54,55). Lugar en la terapéutica de la diabetes tipo 2.

La llegada de esta nueva clase terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 ha replanteado el lugar y momento en que éste y otros fármacos pueden ser utilizados. Los iSGLT2 al no tener una acción correctiva de la fisiopatología en la diabetes tipo 2 dan una amplia perspectiva para sus indicaciones terapéuticas. A pesar de los estudios clínicos realizados, hay falta experiencia para poder emitir recomendaciones definitivas, sin

embargo puede considerarse su uso en cada una de las etapas del manejo de la diabetes.

Intolerancia a la glucosa

No hay estudios al respecto. El umbral renal para la glucosuria es alrededor de 180 mg/dl y con la administración de iSGLT2 se ocasionaría glucosuria con glucemias menores al umbral normal, con ajuste en el nivel sérico de glucosa dando como resultado una disminución de la hiperglucemia y glucotoxicidad. Por ahora la base del tratamiento de la intolerancia a la glucosa es la búsqueda de un estilo de vida saludable que mejore la alimentación y actividad física. Esta alternativa abre el panorama para estudios de investigación para prevenir o retrasar el inicio de diabetes tipo 2 (12,39).

Tratamiento con monoterapia

Actualmente las diferentes guías de tratamiento de la diabetes tipo 2, consideran como fármaco de primera línea a la metformina junto con un estilo de vida saludable. De acuerdo a los ensayos clínicos realizados, los iSGLT2 pueden reducir la HbA1c que hasta - 0.89%, manteniendo un buen perfil de seguridad y tolerancia, con efecto sostenido durante el tiempo de seguimiento (24 semanas) (56,57). Esto pone a los iSGLT2 como una alternativa de manejo de los pacientes con intolerancia a la metformina, incluso como fármaco de primera línea en pacientes seleccionados.

Combinación farmacológica

No habiendo alguna contraindicación para su utilización de los diversos fármacos existentes, los iSGLT2 pueden ser considerados en combinación con cualquiera de ellos. Resulta interesante por sus resultados y suma de acciones farmacológicas, su asociación con metformina, glitazonas, sulfonilúreas, inhibidores de DPP-4, agonistas de GLP-1 e incluso insulina. Se pueden hacer las siguientes observaciones cuando se usan en combinación:

Metformina. Sigue siendo la piedra angular del tratamiento farmacológico en diabetes tipo 2 y deberá considerarse a los iSGLT2 como medicamentos de segunda línea para la monoterapia. En las guías de tratamiento de diabetes tanto de ADA/EASD, AACE y ALAD están

contemplados ambos fármacos para tratamiento combinado (25).

Al agregar el efecto glucosúrico de los iSGLT2 a la disminución de la producción hepática de glucosa y disminución de la resistencia a la insulina por la metformina, da como resultado un mejor control metabólico (54). Se ha reportado que al agregar dapagliflozina a pacientes tratados con metformina con HbA1c basal de 9%, se logra una reducción de ésta hasta en un - 2% (45). Con canagliflozina a dosis de 100 y 300 mg vs glimepirida, en pacientes que no logran meta de control con metformina a 104 semanas, se tiene una reducción de HbA1c de - 0.65% y - 0.74% con dosis de 100 y 300 mg respectivamente vs. -0.55% de quienes recibían glimepirida, teniendo HbA1c basal de 7.8% (50). Empagliflozina a dosis de 25 mg vs. glimepirida en pacientes que no lograban meta de control con metformina y seguidos a 104 semanas, la HbA1c se redujo -0.66% vs glimepirida - 0.55%, con HbA1c basal de 7.92%. El 40% en el brazo con glimepirida recibió una dosis de 4 mg por día (51). Comparando dapagliflozina vs. glipizida adicionales en pacientes no controlados con metformina: a las 52 semanas hubo una reducción de la HbA1c en ambos grupos de - 0.52%; a la semana 104, la HbA1c tuvo con un descenso promedio de -0.32% con dapagliflozina vs glipizida -0.14%, teniendo la HbA1c basal en 7.6% (52).

Sulfonilúreas. Sin lugar a dudas, este grupo de medicamentos son muy potentes por aumentar la producción de insulina por la célula beta. La hipoglucemia es su principal efecto secundario, pero llevan a una reducción rápida de la glucemia de ayuno. Si se les agrega el efecto combinado de los iSGLT2, tendremos buen control en un número significativo de pacientes. En un estudio a 24 semanas, la suma de efectos de dapagliflozina con glimepirida mostró una reducción de HbA1c de - 0.82%, teniendo los pacientes una HbA1c basal de 8.1% (44,58).

Glitazonas. Su uso con inhibidores de SGLT2 podría ser una combinación muy efectiva para pacientes con insuficiencia renal con riesgo de hipoglucemia, pero con TFG \geq de 45 ml/min y que pueden requerir glitazonas por tiempos no prolongados (59). La diuresis osmótica que promueven los iSGLT2, reducen el riesgo de edema y de insuficiencia cardiaca inherente a este grupo farmacológico. Cabe mencionar que las glitazonas mantie-

nen un riesgo bajo de cáncer de vejiga y de fracturas en huesos largos con uso prolongado.

Inhibidores de DPP-4. Los diferentes compuestos que integran este grupo farmacológico se han convertido en uno de los nuevos pilares del tratamiento de la diabetes tipo 2. Dando un aumento en la vida media de GLP-1, producido en íleon, se conserva por un tiempo prolongado su acción farmacológica de estimular la liberación de insulina por la célula beta a través de un mecanismo diferente al de las sulfonilúreas o del mecanismo fisiológico que depende de ATP. Con sus dos acciones predominantes, al estimular la liberación de insulina e inhibir la producción en glucagón en el islote pancreático, dan un efecto hipoglucemiante efectivo. Su riesgo de hipoglucemia es similar a placebo con mecanismo de acción dependiente del nivel de glucemia. La acción combinada de este grupo con los iSGLT2 ha mostrado efectos significativos en la reducción de la HbA1c con bajo riesgo de hipoglucemia. Su administración es posible en prácticamente todos pacientes con diabetes que toleren estos medicamentos y los hacen una combinación que puede ser de primera línea (46-47).

Agonistas de GLP-1. Mantienen un efecto sostenido de la GLP-1 que, además de estimular la liberación de insulina e inhibir glucagón, reducen el vaciamiento gástrico, disminuyen el apetito por una acción central en sistema nervioso y logran una reducción del peso corporal. Descontando a la náusea que es su efecto secundario frecuente, dan una suma de acciones de amplio beneficio ya que además de mejorar la glucemia de ayuno, logran una reducción de la glucosa postprandial de una manera no lograda por otros medicamentos diferentes a la insulina. La adición de un iSGLT2 a los pacientes no controlados con este grupo de medicamentos, da un panorama muy cercano al ideal para manejo de los pacientes con diabetes tipo 2. La asociación de los dos fármacos es una combinación para el paciente con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad, ya que ambos favorecen la reducción de peso.

Triple esquema de fármacos orales. También se han realizado estudios como parte de un triple esquema en pacientes no controlados, que han sido tratados con glimepirida y metformina. Puede haber una reducción cercana al 1% de HbA1c con el triple esquema, además

de descenso de peso y disminución de los niveles de la presión sistólica. El efecto sinérgico es claro con la ventaja de acciones complementarias a los otros fármacos administrados. Asociado a otros dos fármacos puede ser considerado particularmente como decisión del especialista o del médico con experiencia en el tratamiento de diabetes (44,54).

Insulina. El esquema basal de insulina es el más utilizado en la actualidad cuando fallan los fármacos orales. La administración de insulina glargina, detemir, degludec o NPH combinada con cualquier esquema de tratamiento farmacológico es muy aceptada, en especial en personas que no han logrado un buen control. Para este grupo de pacientes, los iSGLT2 pueden adicionarse como un segundo o tercer medicamento (60) cuando a pesar de un esquema combinado tradicional con insulina no se logran buenos resultados. Dapagliflozina ha reportado evidencia a 104 semanas en combinación con insulina. A dosis de 10 mg de dapagliflozina+insulina vs. placebo+insulina (HbA1c basal 8.5% y 8.4% respectivamente) se logró una reducción estadísticamente significativa de HbA1c de 0.78% vs 0.43% a favor de dapagliflozina + insulina. La dosis de insulina se mantuvo estable en el brazo con dapagliflozina a 2 años, con una disminución de -0.8 U de insulina mientras que en el brazo con placebo+insulina requirió un incremento en + 18 U de insulina en promedio. En el brazo con dapagliflozina hubo una disminución >10% en la dosis de insulina en el 17% de los pacientes, también se observó una reducción de 1.5 kg de peso y bajó en promedio 7.5 mmHg la presión arterial sistólica y 4 mmHg la presión diastólica (.61).

Finalmente podemos resumir que los iSGLT2 son efectivos para lograr un buen control de la hiperglucemia cuando se administran como monoterapia, combinados con otros fármacos orales o con insulina. El porcentaje de reducción final de HbA1c dependerá de su nivel al inicio del tratamiento. Así, se han realizado estudios con dapagliflozina 10 mg como monoterapia que logra disminuir la HbA1c - 0.89% con basal <8%, - 1.9% si la basal es >9% y -2.66% cuando la HbA1c basal es >10% (62).

Diabetes tipo 1

Al tener un mecanismo de acción independiente de la insuli-

na, pueden tener un papel importante en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Se llevó a cabo un estudio con empagliflozina durante 8 semanas y se encontró reducción significativa en nivel de HbA1c, de glucemias capilares, peso corporal, unidades totales diarias de insulina utilizadas y menor cantidad de hipoglucemias (63). Estos resultados podrían ser explicados en parte por una disminución sostenida de la glucemia favorecida por la glucosuria. En los pacientes con diabetes tipo 1 que presentan frecuentes excursiones de glucemia, estos efectos ayudarán a disminuir la glucotoxicidad causada por los picos glucémicos. De acuerdo a los hallazgos de estudios ya enumerados, los iSGLT2 podrían ser considerados como agentes ahorradores de insulina. Se ha logrado demostrar una reducción de la HbA1c de manera similar con un esquema, combinando insulina con empagliflozina y comparado con doble dosis de insulina (64). Al tener un efecto independiente de insulina, el riesgo de hipoglucemia es bajo para iSGLT2, sin embargo se deberá tener cuidado al administrar insulina de manera conjunta ya que este riesgo podría incrementarse. Evidentemente se requerirán más estudios en esta línea, pero sin duda es una ventana terapéutica promisoriosa para pacientes con diabetes tipo 1.

Posición de las Guías de tratamiento en diabetes sobre iSGLT2

Las sociedades médicas que generan las guías de tratamiento para diabetes en diferentes partes del mundo están reconociendo a los iSGLT2 como una opción efectiva en los algoritmos de manejo del paciente con DM2

Los ISGLT2 son una alternativa como monofármaco cuando hay intolerancia a metformina y se consideran en combinación con metformina cuando no se logra meta de control con metformina. En los esquemas de tratamiento con tres medicamentos es una de las opciones. Por tener un mecanismo de acción diferente prácticamente se puede recomendar con cualquier fármaco oral y/o insulina (60, 61). También se hace énfasis en que se deben esperar estudios adicionales que avalen su seguridad y sigan mostrando sus beneficios con buena tolerancia.

Consideraciones especiales en el tratamiento de los iSGLT2

Hasta el momento se han encontrado pocos efectos secundarios en los estudios de investigación y pocas veces ha sido necesario suspender estos medicamentos por esta razón. A continuación se analizan las principales reacciones adversas y consideraciones especiales.

Infecciones

Con mayor frecuencia se han encontrado infecciones de vías urinarias y se deberá estar alerta a este tipo de patología para prevenir sepsis de origen urinario que desencadene alteraciones metabólicas como hiperglucemia y requerimiento de antibióticos parenterales. La experiencia hasta ahora es que la mayor parte de las infecciones han sido no complicadas y limitadas a vías urinarias bajas. Los gérmenes más comúnmente reportados son gram negativos. Cabe señalar que a pesar de haberse encontrado una prevalencia mayor, no en todos los estudios se alcanzó significancia estadística (65) y en otros, la frecuencia de presentación fue igual a placebo y/o metformina (48).

Los pacientes tratados con iSGLT2 pueden presentar con mayor frecuencia infecciones micóticas en genitales debido a la presencia de glucosa en orina, además de tener una mayor susceptibilidad, si se tiene descontrol crónico que ocasiona disminución de la inmunidad celular y humoral. Entre los patógenos más frecuentes se encuentran diferentes tipos de *Candida species*, reportándose hasta en 25% de los cultivos (42).

Su manifestación clínica suele ser leucorrea, prurito vaginal y en algunas ocasiones sólo malestar inespecífico. El diagnóstico adecuado favorece un tratamiento temprano que puede ser local y/o sistémico. En términos generales se ha observado el doble de frecuencia de balanitis y vulvovaginitis al estar recibiendo iSGLT2 comparado contra placebo. El tratamiento habitual con fluconazol, itraconazol u otros azoles, son igualmente efectivos que en pacientes no diabéticos. En un estudio a 12 semanas con canagliflozina, el 31% de las mujeres tuvieron cultivos positivos para *Candida species* contra 14% de las que recibían placebo, considerando que al inicio del mismo tenían cultivos negativos (66). El tratamiento adecuado de las infecciones genitourinarias, no requiere que los iSGLT-2 sean suspendidos. Con empagliflozina en promedio fue del 12% en estudio de 104 semanas, en mujeres el 15% y en hombres 9% vs 2% con glimepirida (51). Un estudio a 104 semanas con dapagliflozina reportó infecciones genitales en 60/408 (14.8%) vs. 12/408 (2.9%) con glipizida y la mayoría de los casos ocurrieron en las primeras 52 semanas, siendo más comunes en mujeres (52).

La presencia de glucosuria, propio del efecto farmacológico del medicamento, puede desencadenar además un malestar local inespecífico, en este sentido, las recomendaciones higiénicas son fundamentales.

Hipoglucemia

El mecanismo de acción de los iSGLT2 no se relaciona con una producción mayor de insulina o por mejorar su efecto terapéutico en los tejidos. Como hemos analizado, su acción es por un mecanismo exclusivamente renal que no favorece hipoglucemia. Los estudios en humanos no han demostrado hipoglucemia aún en personas sanas y en los estudios de fase 2 y 3 con dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina no han tenido mayor prevalencia de hipoglucemia comparado con placebo al administrarse como monoterapia o en asociación con metformina (45,67). La precaución para hipoglucemia debe ser cuando los iSGLT2 se utilizan en combinación con otros hipoglucemiantes particularmente sulfonilureas o insulina.

Cáncer

En los estudios de fase 2 y 3 se han encontrado personas que han desarrollado cáncer de mama con dapagliflozina (0.4% fármaco vs 0.09% placebo) y de vejiga (0.16% fármaco vs 0.03% placebo), los cuales no fueron estadísticamente significativos (68). Algunos de los casos, pero no todos, así detectados fueron diagnosticados al poco tiempo de iniciar su manejo (menos de 1 año en tratamiento promedio), situación que no concuerda con la historia natural de los tumores malignos que tienen un proceso de desarrollo diferente y más prolongado. De los pacientes con cáncer de vejiga y de riñón, se reporta que parte de ellos ya cursaban con hematuria al inicio del estudio. Es necesario más tiempo de observación para poder descartar totalmente riesgo para este y otro tipo de neoplasias.

Alteraciones electrolíticas

Teniendo un efecto glucosúrico con diuresis osmótica se debe considerar si hay pérdidas en vías urinarias de electrolitos a pesar de que el volumen urinario se aumenta únicamente entre 200-400 ml al día (69). En los estudios fase 2 y 3 no se encontraron anormalidades en los valores séricos de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio (42).

Lípidos

Los cambios en el perfil de lípidos pudieran ser diferentes en cada uno de los SGLT2. En un estudio dapagliflozina mostró un incremento del C-HDL de 6%, una disminución de triglicéridos del 2.7% y un aumento en el C-LDL 2.9% (68). En el caso de Canagliflozina con 300 mg mostró un incremento del C-HDL 10%, con un efecto neutro en triglicéridos y un aumento del C-LDL en 9.3% (69). Los cambios que ocasionan estos medicamentos en general son marginales y no tienen un efecto que haya mostrado impacto negativo en el riesgo cardiovascular (68). En un reciente meta análisis que incluyó 25 estudios con iSGLT2, se encontró una elevación modesta, pero estadísticamente significativa de c-HDL con estos medicamentos al compararlos con placebo (53). El mecanismo por el cual se producen estos cambios no está totalmente dilucidado.

Metabolismo óseo y riesgo de fracturas

Se ha observado que los pacientes que reciben iSGLT2 tienen un incremento de los marcadores de resorción ósea como beta telopéptido carboxi-terminal (beta²-CTx) de 17.1% a 24.9% y una disminución en los marcadores de formación de hueso como el propéptido procolágenopropéptido procolágeno tipo 1 N-terminal (P1NP, 5.7% a 6.9%) (59). Este mismo patrón se observa en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con pioglitazona, que pueden tener un mayor riesgo de fracturas. Aunque por el momento no hay evidencia de osteopenia u osteoporosis con el uso de iSGLT2, será necesario esperar otros estudios antes de descartar completamente este tipo de complicaciones. Aunque se han observado casos de fracturas con estos medicamentos no ha sido un efecto estadísticamente significativo. Hasta ahora, los estudios de densitometría ósea no muestran deterioro en la estructura de vértebras, fémur, tibia, cuello femoral, radio y cúbito. El efecto sobre el hueso de la combinación con pioglitazona y riesgo de osteopenia con fractura no se conoce (70).

Función Renal

Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa no tienen una buena respuesta terapéutica. El efecto de los iSGLT2 está estrechamente relacionado con la filtración glomerular, por este motivo estos medicamentos

no están indicados con TFG menor a 45 ml/min (71). En estudios realizados a 26 semanas con pacientes con TFG entre 30 y 50 ml/min, la HbA1c mostró una reducción significativa con la administración de canagliflozina de 100 mg o 300 mg, siendo -0.3% y -0.4% respectivamente comparado con -0.03% de placebo, sin embargo cuando la depuración desciende de 45 ml/min, los resultados empiezan a perder su relevancia clínica y significativa (72,73).

Por otra parte, en estudios realizados con dapagliflozina que evaluaron la función renal, mostraron que a 16 semanas de su administración, comparado con metformina y placebo, no hubo diferencias en el nivel de creatinina sérica y únicamente un aumento de entre 1-2 mg/dl de nitrógeno ureico, clínicamente no significativo, en el grupo que recibió dapagliflozina (74). Estudios con iSGLT2, han mostrado una reducción de la depuración de creatinina de hasta 4 ml/min en las primeras 4 semanas de tratamiento, sin embargo con una TFG y nitrógeno ureico sin cambios con respecto a los niveles basales a la semana 24 (75). El mecanismo fisiopatológico no está completamente dilucidado, pero no parece haber daño renal y probablemente sea una alteración funcional relacionada con los cambios de volumen circulante y presión intrarrenal.

Se ha observado que los pacientes que reciben canagliflozina 100 y 300 mg a un año de seguimiento, mostraron una reducción significativa en los niveles de albuminuria comparado con placebo (43). La evidencia actual con los iSGLT2 de estabilidad en la función renal, aunado a la corrección de elementos fisiopatológicos de la nefropatía diabética como son la hiperfiltración, albuminuria, inflamación, fibrosis renal y sobre todo hiperglucemia, nos dan la perspectiva de que se puede lograr incluso un efecto de nefroprotección (76). Se tienen que esperar resultados de nuevos estudios como el CANVAS-R y el CREDENCE con canagliflozina que permitan clarificar totalmente la seguridad y los posibles efectos benéficos renales de los SGLT2.

Estado de hidratación

El efecto diurético ocasiona resequead de boca que puede ser interpretado como una expresión de descontrol metabólico y se puede confundir con poliuria por hiperglucemia. El médico debe advertir y corroborar

que efectivamente se trata de la acción del fármaco y no consecuencia de diabetes descontrolada.

De la mano con los efectos anteriores se puede identificar una elevación del hematocrito de 1 a 3% que hasta el momento no ha mostrado una traducción clínica (69), pero deberá tenerse en cuenta sobre todo en poblaciones que radican por arriba de 2,000 metros sobre el nivel del mar que tienen valores normales altos de hematocrito y estar atentos ante un posible síndrome de hiperviscosidad.

Ventajas de los iSGLT2

Acciones no glucémicas de los iSGLT2

Dos de las acciones que complementan su efecto sobre el nivel de glucemia son: reducción en la presión arterial tanto sistólica como diastólica y pérdida de peso. Aunque también los análogos de incretinas pueden tenerlos, el mecanismo con el que se logran estas acciones es totalmente diferente con los iSGLT2.

Acciones sobre la presión arterial

Los estudios realizados con los diferentes iSGLT2 han logrado una reducción de la presión arterial en forma sostenida. Para la presión arterial sistólica se logran reducciones de 1.7 a 6.9 mmHg y para la presión diastólica de 0.9 a 3.5 mmHg (77-84).

Hay dos mecanismos que han sido considerados siendo el primero la promoción de diuresis osmótica, lo cual ocasiona una reducción crónica de volumen. La otra propuesta sugiere que la no absorción de sodio en TCP por acción de los iSGLT2 (figura 3), favorece un bloqueo de la producción de renina a nivel de la mácula densa con la consecuente inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (85), dando así un efecto duradero al control de la presión arterial. Localmente se ha identificado una reducción en la presión glomerular que se puede traducir en nefroprotección. No hay estudios reportados al respecto (pero están en proceso), y es punto de gran interés por la frecuencia tan elevada de nefropatía en los pacientes con diabetes (83).

Los reportes de la reducción de la presión arterial a las 104 semanas de tratamiento han sido:

Canagliflozina: descenso de la presión arterial sistólica de 2 mmHg y 3.1 mmHg con dosis de 100 y 300 mg respectivamente (50).

Empagliflozina: la presión sistólica se redujo 3.1 mmHg y la presión diastólica 1.8 mmHg con 25 mg por día (51).

Dapagliflozina: la reducción de presión arterial sistólica a la semana 52 fue de 3.8 mmHg y a las 104 semanas en 2.7 mmHg (52).

Efecto sobre el peso corporal

Hay una reducción en peso a través de dos mecanismos principales. Al inicio de su administración, la diuresis osmótica que se ocasiona se traduce en una reducción de peso por una deshidratación relativa. Con su administración a mediano y largo plazo, se ha calculado que los iSGLT2 promueven la pérdida de 200-300 calorías por día a través de la glucosuria, esto se traduce en una pérdida de 1 a 5 kg. En un estudio que se realizó a 102 semanas con dapagliflozina y metformina se dió una reducción de 4.5 kg y una disminución en el diámetro de cintura de 5 cm y a expensas de pérdida de grasa visceral y subcutánea (86.). Estudios con canagliflozina reportan una reducción de peso promedio de 4.15% del basal del basal que equivale a 3.6 kg en estudio a 104 semana cuando se administró con metformina (50). Otros estudios combinando metformina con empagliflozina y dapagliflozina cuando se administran con metformina a 104a 104 semanas, se logra una reducción de peso de 3 kg y 3.7 kg respectivamente (51-52).

Al analizar a los pacientes que recibieron iSGLT2, aquellos con menor tiempo de evolución de la enfermedad y quienes además tenían tratamiento con base en metformina presentaron una mayor reducción de peso corporal. En los pacientes con más tiempo de evolución y que estaban con insulina, la pérdida ponderal tras la adición de un iSGLT2 fue menos significativa (4.5 vs 2.2 kg) (87).

Como podría esperarse la adición de empagliflozina, dapagliflozina o canagliflozina con medicamentos bien conocidos que favorecen aumento de peso, pueden lograr pérdida ponderal en combinación con estos fármacos, tal como sucede al combinarse con insulina, sulfonilureas o pioglitazona (84).

Ácido úrico

Se ha observado una reducción sérica de ácido úrico en promedio de un 10%. Este efecto está relacionado con el transportador GLUT-9 (SLC2A9) en el túbulo contorneado proximal el cual intercambia glucosa por urato. Al existir una gran cantidad de glucosa en el túbulo por efecto del iSGLT2, se aumenta su intercambio dando un resultado neto de una mayor excreción de ácido úrico por orina (86).

Riesgo Cardiovascular

Actualmente se ha hecho requisito demostrar seguridad cardiovascular con los nuevos medicamentos hipoglucemiantes, antes de que las agencias reguladoras como la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) los aprueben para su uso comercial y aún hoy se encuentran en proceso protocolos que analizarán este aspecto a largo plazo (89).

Sin embargo, hoy en día existe evidencia sobre seguridad cardiovascular con dapagliflozina, evaluada en meta-análisis de los estudios de investigación clínica. El criterio de evaluación primario fue el tiempo transcurrido desde el inicio de su administración hasta el primer evento de los siguientes desenlaces: muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto del miocardio y hospitalización debido a angina inestable. La tasa de riesgos de dapagliflozina vs. el comparador fue de 0.67 (IC 98%: 0.39 a 1.18; IC 95%: 0.42 a 1.08). La evidencia actual muestra que el tratamiento con dapagliflozina no está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La revisión de la evidencia sobre canagliflozina y empagliflozina han encontrado resultados similares, mostrando seguridad cardiovascular. Inclusive se encuentran en proceso estudios a largo plazo que analicen la posible reducción de riesgo cardiovascular con el uso de iSGLT2 (90).

El estudio DECLARE TIMI 58 se está llevando a cabo para evaluar si dapagliflozina, sumada a la terapia actual del paciente con diabetes, es eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares (infarto del miocardio, eventos vasculares cerebrales isquémicos y muerte cardiovascular) en comparación con placebo (91). Por otro lado, los estudios CANVAS y CANVAS-R evalúan a canagliflozina en el tratamiento de pacientes con DM2 con eventos cardiovasculares previos, riesgo cardiovascular elevado y con nefropatía (92).

Dosis, administración y precauciones

Los iSGLT2, por su vida media, pueden ser administrados en una toma al día, seleccionando siempre una hora en espe-

cífico y su toma es independiente de la ingesta de alimentos. Ddapagliflozina, que únicamente está en presentación de 10 mg, empagliflozina tiene la presentación de 10 y 25 mg, mientras que canagliflozina se encuentra en 100 y 300 mg. En estos últimos, se puede ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente. Por el momento solo se ha estudiado en adultos y no hay evidencia para recomendarlo en niños. Debe evitarse su administración en el embarazo y utilizarse con precaución cuando se administra simultáneamente con diuréticos que por su efecto aditivo que pudiera llevar a deshidratación. Asimismo, en caso que el paciente curse con pérdidas de volumen por cualquier causa, se deberá reponer el estado de volemia a la brevedad.

Este grupo de fármacos, se pueden combinar con cualquier medicamento que actualmente se utiliza para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como metformina, sulfonilúreas, acarbosa, inhibidores de DPP-4, agonistas de GLP-1, análogos de insulina e insulina cuando la monoterapia no logra metas de control. Es posible administrar simultáneamente con otros medicamentos sin alterar su farmacocinética.

No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG <45 ml/min) ya que su acción depende de la filtración glomerular. De la misma manera, si el paciente presenta deterioro de la función renal, deberán buscarse alternativas de tratamiento.

Como recomendaciones especiales, se deberá mantener alerta al paciente ante la posibilidad de infecciones genitales y de vías urinarias, además de insistir en conservar un estado de hidratación adecuado, aun cuando la pérdida esperable de volumen con los iSGLT2 sea modesta (69).

No existe contraindicación para el uso de los iSGLT2 en pacientes con enfermedad cardiovascular, ni en aquellos con complicaciones microvasculares (71–73). En cuanto a los pacientes con insuficiencia hepática, hasta el momento no hay estudios realizados con este grupo de pacientes, sin embargo se ha visto que el uso de los iSGLT2 ayuda a corregir la elevación las transaminasas alteradas por esteatosis hepática (93). De la misma manera, al no interferir con la inmunidad, no hay necesidad de suspender su uso con infecciones sistémicas concurrentes.

Financiación:

Ninguna

Conflicto de interés:

Juan Rosas Guzmán: Advisory Board y/o speaker con Elli Lilly, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Janssen y AstraZeneca. Juan Rosas Saucedo: Sin conflicto de intereses. Alma Rosa Jacqueline Romero García: Enlace científico en Diabetes para AstraZeneca

Referencias bibliográficas

1. Huse DM., Oster G, Killen AR., et al. The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1989; 262: 2708–2713.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27, 1047–1053.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998 21; 1414–1431.
4. Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 2568–2569; author reply.
5. Villalpando S, Shamah-Levy T, Rojas R, et al. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993–2006. *Salud Publica Mex* 2010. 52 Suppl 1; S72–S79.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2010; 87: 4–14.
7. Gutiérrez, J. et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. 2012. En: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
8. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
9. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes. Obes. Metab* 2011; 13: 669–672.
10. Keen H. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Health Trends* 1994; 26: 41–43.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
12. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610–30.
13. Tanner GA. En: *Med. Physiol. Principles Clin. Med.* (Rhoades RA, Bell DR) 391–418 (Wolters Kluwer).
14. Segarra Espinoza, E. En: *Fisiología de los aparatos y sistemas. Fisiol. los Apar. y Sist.* 401 (Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca, 2006).
15. Kanai Y, Lee WS, You, G, et al. The Human Kidney Low Affinity Na⁺/glucose Cotransporter SGLT2. *J. Clin. Invest* 1994; 93: 397–404.
16. Brown GK. Glucose transporters: Structure , function and consequences of deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis* 2000; 23: 237–246 .
17. Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad. Med* 2011; 123: 38–45.
18. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am. J. Kidney Dis* 2009; 53: 875–883 (2009).
19. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest* 2014; 124: 499–508.
20. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2005; 16 Suppl 1, S30–33.
21. Inoki K, Haneda M, Maeda S, et al. TGF-beta 1 stimulates glucose uptake by enhancing GLUT1 expression in mesangial cells. *Kidney Int* 1999; 55: 1704–1712.
22. Heilig CW, Liu Y, England RL, et al. D-glucose stimulates mesangial cell GLUT1 expression and basal and IGF-I-sensitive glucose uptake in rat mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1030–1039.
23. Gnudi L, Viberti G, Rodriguez V, et al. GLUT-1 overexpression: Link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? *Hypertension* 2003; 42: 19–24.
24. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann. Intern. Med* 2011; 154: 602–613.
25. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.
26. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann. Med* 2012; 44: 375–393.
27. Neumiller JJ, White JR, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70: 377–385.
28. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am. J. Med* 2009; 122: 443–453.
29. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 297–322.
30. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem* 2008; 51: 1145–1149.

31. Liang Y, Arakawa K, Ueta K, et al. Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. *PLoS One* 2012; 7: e30555.
32. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Pharmacological profile of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective SGLT2 inhibitor, in vitro and in vivo. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol* 2012; 385: 423–436.
33. Ohtake Y, Sato T, Kobayashi T, et al. Discovery of tofogliflozin, a novel C-arylglucoside with an O-spiroketal ring system, as a highly selective sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem* 2012; 55: 7828–7840.
34. Dapagliflozin (Forxiga) Summary of Product Characteristics. En: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27188/>
35. Schwab D, Portron A, Backholer Z, et al. A novel double-tracer technique to characterize absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of [¹⁴C]tofogliflozin after oral administration and concomitant intravenous microdose administration of [¹³C]tofogliflozin in humans. *Clin. Pharmacokinet* 2013; 52: 463–473.
36. Invokana (canagliflozin) tablets, for oral use. Highlights of prescribing information 2013.
37. Advisory committee briefing materials. Canagliflozin as an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Janssen Res. Dev. LLC 1–184 2013.
38. Heise T, Seewaldt-Becker E. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes. Obes. Metab* 2013; 15: 613–621.
39. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther* 2009; 85: 520–526.
40. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol* 2013; 53: 601–610.
41. Clar C., Gill J, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2: e001007–e001007.
42. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr. Disord* 2013; 13: 58.
43. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941–950.
44. Nauck M., Prato S, Meier J, et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin A randomized, 52-week,. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015–2022.
45. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int. J. Clin. Pract* 2012; 66: 446–456.
46. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1232–1238.
47. Schernthaner G, ross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508–2515.
48. Ferrannini E, et al. The potent and highly selective sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor BI 10773 is safe and efficacious as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. En: 46th EASD Annu. Meet 877, 2010.
49. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013; 11: 43.
50. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38: 355–364.
51. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet. Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691–700
52. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes. Obes. Metab* 2014; 16: 1111–1120
53. Monami M., Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes. Obes. Metab* 2014; 16: 457–466.
54. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet 2010; 375: 2223–2233.

55. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes Care* 2009; 32: 1656–1662.
56. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217–2224.
57. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes. Obes. Metab* 2012; 14: 951–959.
58. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes. Obes. Metab* 2011; 13: 928–938.
59. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1473–1478.
60. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 539–545.
61. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 124–136.
62. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33: 2217-2224.
63. Perkins BA, Cherney DZ, Partirdge H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Glycemic Control in Type 1 Diabetes: Results of an 8-Week Open-Label Proof-of-Concept Trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1480–1483.
64. Luippold G, Klein T. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats,. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 601–607.
65. Nicolle LE, Capuano G, Ways K, et al. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1167–1171.
66. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K., et al. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012; 28, 1173–1178.
67. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1232–1238 .
68. US Food and Drug Administration: FDA briefing document: NDA 202293. Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg. (2011). En: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees-MeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>
69. FDA Briefing Document. Invokana (canagliflozin) tablets. 2013. En: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf>
70. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 990-999.
71. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an anti-diabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2041–2043.
72. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp. Pract. (1995)* 2013; 41: 72–84.
73. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962–971.
74. Woo V. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes with moderate renal impairment. in *Controv. to Consens. diabetes, Obes. Hypertens.* (2012). En: <http://www.cod-hy.com/2012/posterlist.aspx>
75. Yale J. et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemic control and is well tolerated in type 2 diabetes subjects with moderate renal impairment. in *48th EASD Annu. Meet* 2012.
76. List J, Woo V, Morales E. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650–657.
77. Wilding J, Woo V, Soler N. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405–415.
78. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 16-24
79. Polidori D, Vercautse F, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glu-

- cose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea. En: 48th EASD Annu. Meet 2012.
80. Polidori D, Law G, Alba M, et al. Treatment with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for 26 weeks improves indices of beta-cell function. En: 72nd Am. Diabetes Assoc. Sci. Sess 2012.
 81. Cefalu WT, Niskanen L. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Compared With Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Background Metformin. En: 72nd Am Diabetes Assoc Sci Sess 2012.
 82. Scherthaner G, Gross J, Fu M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea. in 4th World Congr Controv Diabetes Obes Hypertens 2012.
 83. Woerle HJ. et al. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Monotherapy or Add-On to Metformin in a 78-Week Open-Label Extension Study in Patients with Type 2 Diabetes. En: 72nd Am Diabetes Assoc Sci Sess 2012.
 84. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes on Metformin and Pioglitazone. En: 4th World Congr Controv Diabetes Obes Hypertens 2012.
 85. Lardizabal JA Deedwania PC. The role of renin-angiotensin agents in altering the natural history of type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 464–471.
 86. Bolinder J, Ljimggren o, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 159-169.
 87. Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 510–516.
 88. Cheeseman C. Solute carrier family 2, member 9 and uric acid homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 428–432.
 89. Guidance for industry: diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. *Food Drug Adm Cent Drug Eval Res* 2008. En: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInforma-tion/Guidances/ucm071627.pdf>
 90. UKMi UK Medicines Information. Dapagliflozin . En: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4403.
 91. DECLARE TIMI 58 trial. En: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>
 92. CANVAS trial. En: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01032629>
 93. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 715: 246–255.
 94. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diab Obes Metab* 2012; 14: 5-14
 95. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F10-18
 96. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* 2007; 106: S27-35
 97. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA, et al. Surprising versatility of Na+-glucose cotransporters: SLC5. *Physiology (Bethesda)* 2004; 19: 370-376
 98. Bailey J. New therapies for diabetes. *Curr Diab Rep* 009; 9: 360-367
 99. Silverman M, Turner RJ. En: Windhager EE, Ed. *Handbook of physiology: a critical, comprehensive presentation of physiological and concepts*. New York, NY: Oxford 1992; 2017-2038
 100. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427-3434
 101. 101. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans?. *Diabetes* 2012; 61: 2199-2204

Impacto del ejercicio prolongado en la albuminuria y estado inflamatorio en maratonistas con diabetes mellitus tipo 1

Impact of prolonged exercise in albuminuria and inflammatory state in runners with diabetes mellitus type 1

Martín Rodríguez^{1,2}, Jimena Cejas³, Guillermo Esteves^{1,2}, Gabriel Minuchín^{1,2}, Juan M Rodríguez Vitoria²,
Montserrat Cruzado³, Isabel Quesada⁴, Claudia Castro^{3,4}

1. Hospital Universitario de Mendoza.

3. Área de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

2. Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

4. Laboratorio de Biología Vascul, Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU)-CONICET

Autor de correspondencia:

Martín Rodríguez

Hospital Universitario de Mendoza

Paso de Los Andes 3051, 5500 Mendoza, Argentina

clindiab@gmail.com

Resumen

Antecedentes

El estrés oxidativo y mediadores inflamatorios son considerados probables factores causales del aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El ejercicio también aumenta transitoriamente la EUA en DM1 y en no diabéticos. Se desconocen los mecanismos del aumento de EUA en ejercicios intensos y no está claro si administrar antioxidantes tendría algún efecto.

Objetivo

Evaluar marcadores de inflamación y oxidación en maratonistas entrenados con DM1 y maratonistas normoglucémicos luego de realizar un ejercicio prolongado.

Métodos

Se midieron en 12 maratonistas, 6 DM1 y 6 controles: EUA, estado de antioxidantes totales (TAS), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y proteína C-reactiva ultra-sensible (PCR-us) al inicio, final y 24h luego de correr una primera media maratón (21 km) y lo mismo en una segunda media maratón tras recibir Vitaminas E y C 1g/día, 7 días previos. Los datos se analizaron con ANOVA.

Resultados

La EUA (mg/g) basal fue normal y similar entre DM1 y controles ($5,66 \pm 1,2$ vs $5,16 \pm 2,0$ mg/g). Luego de la primera media maratón la EUA aumentó en ambos grupos, pero mucho más en DM1 ($65,1 \pm 20,7$ vs $20,0 \pm 2,4$ mg/g $P < 0,01$). 24 horas después de la primera media maratón los valores retornaron al valor basal. La suplementación con vitaminas no modificó el comportamiento de la EUA en la segunda media maratón. El TAS disminuyó 24 horas después de la primera media mara-

Abstract

Background

Oxidative stress and inflammatory mediators are considered probable causative factors of increased urinary albumin excretion (UAE) in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). Exercise also transiently increases UAE in DM1 and in nondiabetics. Mechanisms of increased UAE in intense exercise is unknown and it is unclear whether giving antioxidants would have any effect.

Objective

To assess markers of inflammation and oxidation in trained with type 1 diabetes and normoglycemic runners after performing prolonged exercise.

Methods

In this study, we evaluated UAE, total antioxidants status (TAS), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and high-sensitive C-reactive protein (hs-PCR) in six well-trained diabetic runners and six non-diabetic runners, at the start, end and 24h after running a first half marathon (21 km). Later, 1 week after receiving vitamin E and C (1g/day), the same evaluation was conducted.

Results

The UAE (mg/g) at baseline was normal and similar between DM1 and controls (5.66 ± 1.2 vs 5.16 ± 2.0 mg/g). After the first half-marathon the UAE increased in both groups, but more in DM1 (65.1 ± 20.7 vs 20.0 ± 2.4 mg/g $P < 0.01$). 24 hours after the first half marathon values returned to baseline. Vitamin supplementation did not modify the behavior of the UAE in the second half marathon. TAS decreased 24 hours after the first half-marathon in both groups with greater reduction in DM1 (0.6 ± 0.1 vs 1.1 ± 0.1 nM/L; $P < 0.02$). The intake of vitamins kept TAS level in baseline values in the second half marathon (post-race and 24h). In the

tón en ambos grupos con mayor reducción en DM1 ($0,6 \pm 0,1$ vs $1,1 \pm 0,1$ nM/L; $P < 0,02$). La ingesta de vitaminas mantuvo el TAS en los valores basales en la segunda media maratón (post-carrera y 24h). En la primera media maratón la PCR-us, aunque fue similar al inicio, aumentó 24h luego de la carrera en ambos grupos, pero más en DM1 ($1,7 \pm 0,3$ mg/dL vs $5,5$ mg/dL $\pm 0,9$), y la MCP-1 aumentó inmediatamente después de la carrera en ambos grupos (711 ± 77 pg/mL vs 985 pg/mL ± 107) sin retorno al valor basal a las 24h en DM1. No se observaron cambios de estos marcadores en la segunda media maratón.

Conclusión

Una menor capacidad antioxidante y un aumento de MCP-1 y PCR-us podrían estar implicados en la mayor EUA transitoria inducida por el ejercicio intenso y sostenido en DM1. La **ingesta** de vitaminas E y C mejora la reserva antioxidante total pero no modifica la EUA ni los marcadores inflamatorios estudiados.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 1, ejercicio, albuminuria, estrés oxidativo

first half marathon hs-CRP levels were similar at baseline, but increased 24h after the race in both groups, but more in DM1 (1.7 ± 0.3 mg / dL vs 5.5 mg / dL ± 0.9), and MCP-1 increased immediately after the race in both groups (711 ± 77 pg / mL vs 985 pg / mL ± 107) without return to baseline at 24h in DM1. No changes were observed in these markers in the second half marathon.

Conclusion

A lower antioxidant capacity and an increase of MCP-1 and hs-CRP could be implicated in the UAE transient increase induced by intense exercise and sustained in DM1. The intake of vitamins E and C improves total antioxidant reserve but does not change the UAE nor the studied inflammatory markers.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1, exercise, albuminuria, oxidative stress

Introducción

La elevación de la excreción urinaria de albúmina (EUA), por encima de 30 mg/24 us ó una relación albuminuria/creatininuria (A/C) >30 mg/g, define la presencia de nefropatía diabética incipiente o Microalbuminuria. Ella es consecuencia de un escape de macromoléculas ("leakage") a través del capilar glomerular por aumento de la permeabilidad y/o incremento de la presión intraglomerular. Estas alteraciones se consideran relacionadas a un estado de inflamación crónica y disfunción endotelial, y de esta forma asociadas a hiperglucemia o al síndrome metabólico (1, 2). Sin embargo, la EUA está sujeta a una variabilidad intraindividual, por lo que para establecer un diagnóstico de microalbuminuria, se requieren 2 de 3 valores anormales. La EUA puede aumentar tras ejercicios intensos, pero a pesar de este aumento, no hay evidencias de que los ejercicios vigorosos aceleren la progresión de la enfermedad renal en el diabético y no existen restricciones específicas para ellos. Debido a este efecto del ejercicio sobre la EUA, se sugiere su no realización por 24 a 48 h antes de la determinación por laboratorio (3). Actualmente persisten interrogantes sobre la duración de este aumento y la intensidad del ejercicio que lo genera. Así mismo, la mayoría de los estudios en personas con diabetes han sido con ejercicios de corta duración. Las causas, la frecuencia y la significación de esta respuesta variable

de la EUA al ejercicio, tanto en personas con diabetes como en personas sin ella, no han sido concretamente determinadas.

El estrés oxidativo, ciertos mediadores inflamatorios y de disfunción endotelial son probables factores o marcadores de riesgo de microalbuminuria en las personas con diabetes (4, 5). La realización de un ejercicio intenso y prolongado como una maratón, aumenta la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) con posibilidad de daño tisular especialmente en sujetos inadecuadamente entrenados (6). Se sabe, además que quien realiza ejercicio de forma rutinaria incrementa la producción de ERO en sus tejidos, principalmente por el mecanismo de oxidación del oxígeno molecular en las mitocondrias. En un estudio transversal se observó en adultos sanos, correlaciones significativamente positivas entre valores de antioxidantes totales (TAS) y quimioquinas como las proteínas quimiotáctica de monocitos MCP-1 y MCP-2 (7), lo cual implicaría una posible interacción entre quimioquinas y biomarcadores de estrés oxidativo en adultos sin situaciones clínicas graves preexistentes.

Por su parte, la Proteína-C Reactiva (PCR), que actual-

mente es considerada como un predictor aterogénico puede verse reducida tras un aumento en la producción de Óxido Nítrico (NO) o con la disminución de ERO (8). Así mismo, se ha demostrado que la actividad física regular puede reducir la inflamación y modificar los niveles de CRP en el plasma (9). En un estudio realizado en corredores se compararon los efectos en los valores de proteína C-reactiva del entrenamiento de resistencia y de fuerza durante 15 semanas de entrenamiento para los 42 kilómetros, y se observó que los entrenamientos de un volumen elevado, tienden a elevar la inflamación y por ende los valores de la proteína C-reactiva (10).

Las ERO producen daño importante a los tejidos y a la célula en general, y se sugiere que la ingestión de complementos antioxidantes (principalmente vitaminas A, C y E) puede disminuirlo. También se sostiene que dicha ingestión puede mejorar el rendimiento físico de un atleta, pero no se ha comprobado. Diferentes estudios realizados hasta la fecha han arrojado resultados contradictorios que indican que el entrenamiento de resistencia en combinación con diferentes mezclas de vitaminas (sobre todo las vitaminas C y E y el ácido α -lipoico), produce tantos efectos positivos como negativos sobre el estado redox, las vías de la biogénesis mitocondrial, y la sensibilidad a la insulina (11, 12). La administración de vitamina E mejora el estado antioxidante pero no la microalbuminuria y el ácido fólico reduce la homocisteína y la microalbuminuria, pero no los marcadores de estrés oxidativo (13).

En este estudio se propone evaluar marcadores de inflamación y oxidación en maratonistas entrenados con diabetes mellitus tipo 1 y maratonistas normoglucémicos luego de realizar un ejercicio prolongado (media maratón, 21 km).

Materiales y métodos

Todos los sujetos incluidos en este trabajo firmaron consentimiento informado escrito. Se respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000). Este estudio fue evaluado y aprobado por un comité de expertos de la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SeCyT) de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

Población de estudio

Se realizó un estudio de carácter descriptivo. Se incluyeron a 6 varones con DM1 normotensos (PA < 140 y/o 90 mmHg) y normoalbuminúricos, (EUA < 20 mg/g) maratonistas entrenados y a 6 controles varones no diabéticos también maratonistas habituales con similar entrenamiento (\approx 50 km semanales). Los 12 participantes del estudio pertenecen al Mendoza Sweet Team y habitualmente participan en maratones nacionales e internacionales dirigidos por uno de los autores de este trabajo (MR). A todos los participantes del estudio se les midió frecuencia cardíaca y presión arterial luego de 5 minutos de estar sentados, presión arterial luego de 5 minutos de estar acostado y a los 2 minutos de estar parado, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) por fórmula ($\text{peso}/\text{Talla}^2$), porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia, umbral de percepción vibratoria en pulpejo del primer dedo de ambos pies con Biothesiometer. Fueron excluidos personas con DM1 con diagnóstico de diabetes tipo 1 con menos de un año de evolución, con hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor a 9%, uso de medicación bloqueante del sistema Renina-Angiotensina, pie en riesgo, neuropatía autonómica cardiovascular y con enfermedad renal: Microalbuminuria > de 20 mg/g.

Procedimientos en el ejercicio y de laboratorio

Se determinó la EUA, el estado antioxidante total (TAS), la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1) y la proteína C reactiva ultra-sensible (PCR-us), antes, inmediatamente después y 24 horas de correr una media maratón (21 km) con el objeto de evaluar las variaciones en el tiempo que dichos marcadores sufren luego del ejercicio intenso.

Con el fin de evaluar el efecto de la ingesta de antioxidantes sobre la EUA, el TAS y los marcadores de inflamación inducidos por el ejercicio, se realizó la misma evaluación en una segunda media maratón, una semana después de recibir 1000 mg de vitamina E y vitamina C.

Se realizaron dos medias maratones de 21 km de largo, con una diferencia de 3 meses entre ambas, con el mismo recorrido y en las mismas condiciones. Los días de las dos evaluaciones los participantes concurren con

una muestra de la primera orina matinal a las 08:00 h al Laboratorio para toma de muestra de sangre. Posteriormente consumieron un desayuno con 80 g de Hidratos de Carbono. Todos los pacientes DM1 usaban insulinas análogas con esquema basal/bolo. Se redujo la dosis de insulina basal y el bolo previo al desayuno un 30% por cada 1 hora programada de actividad física intensa (>80 % de la FC máxima). Se estimó como tiempo promedio de la media maratón 2 h con reducción del 60% de la dosis previa tanto de la insulina basal como del bolo de insulina rápida. A los 90 minutos post desayuno iniciaron la actividad física con determinación de glucemias a la largada, a los 10 km y 21 km. Se planificó a los 10 km hidratación con aporte de glucosa para todos los participantes, según glucemia para los pacientes DM1 medida con glucómetro Accu Check Nano (<100 mg/dL 50 g, 100 a 150 mg/dL 40 g, 150 a 200 mg/dL 30 g y 200 a 250 mg/dL 20 g).

El esquema de insulinización que se utilizó en este estudio fue reproducible en ambas medias maratones, sin presentar hipoglucemias sintomáticas ni valores menores a 54 mg/dL (3 mmol/L). Se sabe que el esquema de insulinización empleado en DM1 durante diferentes prácticas deportivas depende del tipo de ejercicio, intensidad y duración. Grimm y col. han sugerido una reducción no mayor al 30% de la dosis de insulina previa, con un aporte de 100 g de hidratos de carbono, en ejercicios prolongados de más de 60 minutos y a una intensidad mayor del 75% de la VO₂Máx(14). En este estudio utilizamos un esquema de reducción de las dosis de insulinas, tanto basal como bolo, del 30% cada 1 hora programada de actividad intensa. La dosis previa de ambas insulinas se redujo en un 60% con un aporte de carbohidratos a la primera hora de carrera según el valor de glucemia.

Se analizaron muestras de orina en ayunas, inmediatamente post 21 km y a las 24 us para determinación de EUA. Con el objeto de evaluar la capacidad antioxidante y el estado inflamatorio de los participantes de la maratón, se tomaron muestras de sangre en ayunas, inmediatamente post 21 km y a las 24 us para el TAS, Proteína Quimioattractante de Monocitos (MCP-1), Proteína C Reactiva ultrasensible (PCR-us). Antes de la segunda media maratón los pacientes DM1 y controles tomaron diariamente durante una semana 1000 mg de vitamina E (Evióon Merk Química) y 1000 mg de vitamini-

na C (Redoxón, Roche). Se repitieron las mismas determinaciones realizadas luego de la 1ª media maratón.

Todas las determinaciones bioquímicas fueron procesadas en el mismo laboratorio de bioquímica en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, por los mismos operadores.

La determinación de la hemoglobina glucosilada se obtuvo mediante inhibición de aglutinación (DSA2000), la excreción urinaria de albúmina (EUA) se midió por Quimioluminiscense (Immolute Siemens®), la creatinina urinaria por el método Benedict / Behr (Biosystems®), el estado antioxidante total (TAS) por el kit de ABTS (Randox, EE.UU.), la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), mediante el test de ELISA en fase sólida (BD OptEIA, EE.UU.), y la PCR-us mediante el kit de Immulite® equipo (Siemens Corp.).

Análisis estadístico

Se realizó el test de t de Student para comparaciones entre dos grupos, y análisis de varianza ANOVA de una vía con post test de Turkey, o ANOVA de dos vías con post test de Bonferroni, utilizando el programa GraphPad Prism 6.0. Se fijó la significancia en $p < 0.05$.

Resultados

Las características basales de ambos grupos se describen en la tabla 1.

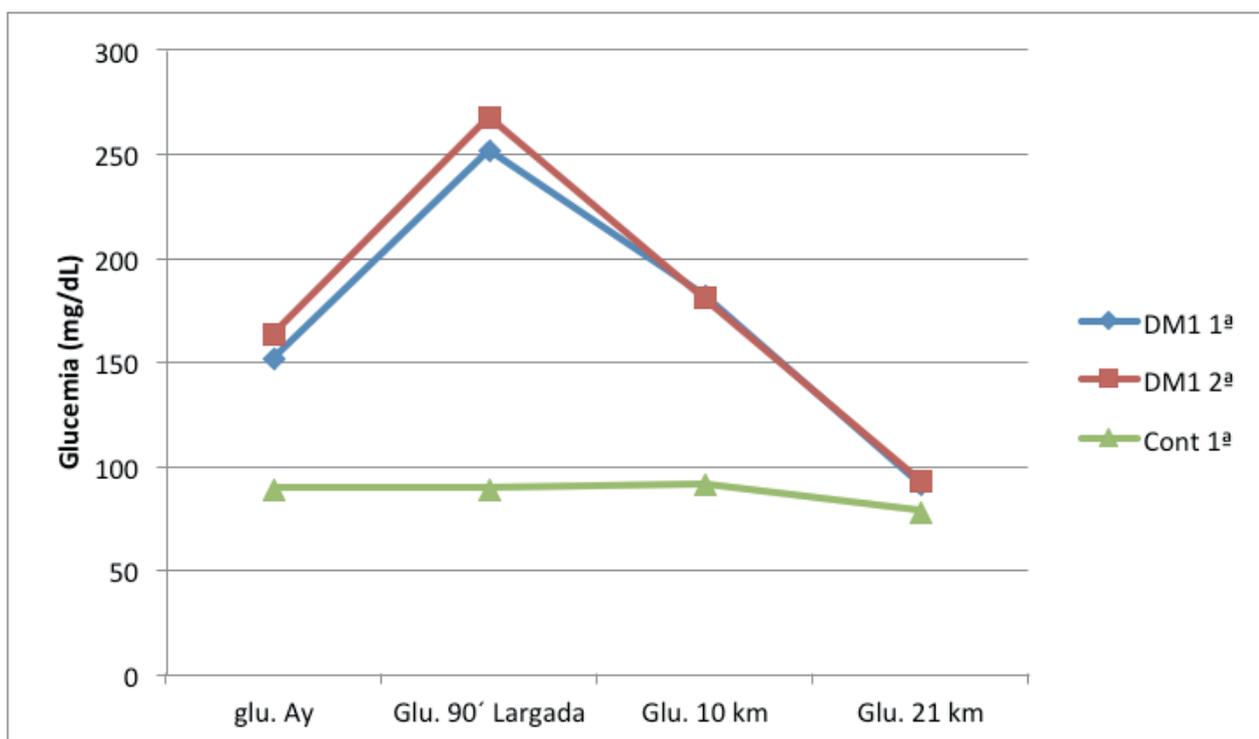
La figura 1 muestra las glucemias promedio para la primera (1ª) y segunda (2ª) media maratón en DM1 y de la 1ª media maratón en controles, en ayunas, 90 minutos post desayuno tras 80 g de hidratos de carbono (largada) y las glucemias a los 10 km y a los 21 km de carrera. Todos los sujetos completaron sin complicaciones ambas pruebas y los sujetos DM1 no presentaron hipoglucemias sintomáticas ni asintomáticas menores de 54 mg/dL (3 mmol/L). El grupo de maratonistas control siempre mostró valores de glucemia dentro de los valores de referencia, por tal motivo no se determinó hemoglobina glicosilada en estos participantes.

El tiempo promedio de carrera fue de 116 minutos en los sujetos DM1 y de 106 minutos en los controles.

Tabla 1. Características basales de pacientes con DM 1 y controles (promedio, \pm : desviación estándar). NA: No aplica.

	DM1 (n=6)	Controles (n=6)	Valor p
Edad años	38,5 (\pm 11,5)	37,3(\pm 11,8)	0,95
Antigüedad de la diabetes años	7,8 (\pm 6,4)	NA	NA
PAS mmHg	128 (\pm 6,6)	123 (\pm 11,2)	0,27
PAD mmHg	76 (\pm 8,3)	70 (\pm 9,7)	0,74
Cambio postural PAS mmHg	+3	+3	-
Frecuencia cardíaca sentado (L/min)	62 (\pm 5,7)	55 (\pm 12,9)	0,09
IMC (peso/T ²)	25,6 (\pm 1,7)	25,3 (\pm 2,2)	0,58
Grasa corporal (%)	24,5 (\pm 2,0)	23,3 (\pm 3,8)	0,25
Umbral de percepción vibratoria por Biothesiometer	<10 V	<10 V	NA
HbA1c (%)	8,1 (\pm 1,1)	NA	NA
Glucemia ayunas mg/dL	151,5 (\pm 45,3)	89,1 (\pm 3,6)	< 0,0001
Excreción Urinaria de Albúmina mg de albúmina/ g de creatinina	5,66 (\pm 1,2)	5,16 (\pm 2,0)	0,28

Figura 1. Glucemias (mg/dL) en ayunas, post desayuno (largada), a los 10 km y 21 km en DM1 (1ª y 2ª media maratón) y en controles (1ª media maratón)



Efecto del ejercicio intenso sobre la EUA y la capacidad antioxidante total

Se evaluó la EUA en ambos grupos de corredores. En la figura 2A se observa que la EUA basal, medida como la relación entre la albúmina urinaria (mg)/creatinina urinaria (g) fue similar en DM1 y controles ($5,66 \pm 1,2$ mg/g vs $5,16 \pm 2,0$ mg/g). En la primera media maratón se observó un incremento significativo de la EUA inmediato post carrera en los corredores diabéticos como en los controles ($P < 0,01$ vs basal). Este incremento fue mayor en los DM1 ($P < 0,01$ vs control, figura 2B). To-

dos los sujetos retornaron a los valores basales luego de 24h sin diferencias entre los grupos. En la segunda media maratón luego del tratamiento con vitaminas antioxidantes, observamos resultados similares (figura 2A), sin embargo no todos los DM1 incrementaron los valores de EUA post carrera a niveles mayores que los controles (figura 2B).

Con el objeto de evaluar el efecto del ejercicio intenso en la capacidad antioxidante se determinó el TAS. El valor de TAS basal fue similar en ambos grupos ($2,06 \pm 0,2$ vs $2,01 \pm 0,1$ nM/L, figura 3A). En la 1ª media maratón

Figura 2. EUA basal, post inmediato y post 24h en la 1ª y 2ª media maratón en ambos grupos. Los datos representan A) Promedio \pm error estándar (SEM). Las diferencias entre grupos se calcularon utilizando una One-Way ANOVA. * $P < 0,01$ vs basal. B) Representación de promedio \pm SEM de las diferencias entre el valor basal y los valores de microalbuminuria post maratón y 24 h después de la maratón. ** $P < 0,01$ vs control 1ª maratón

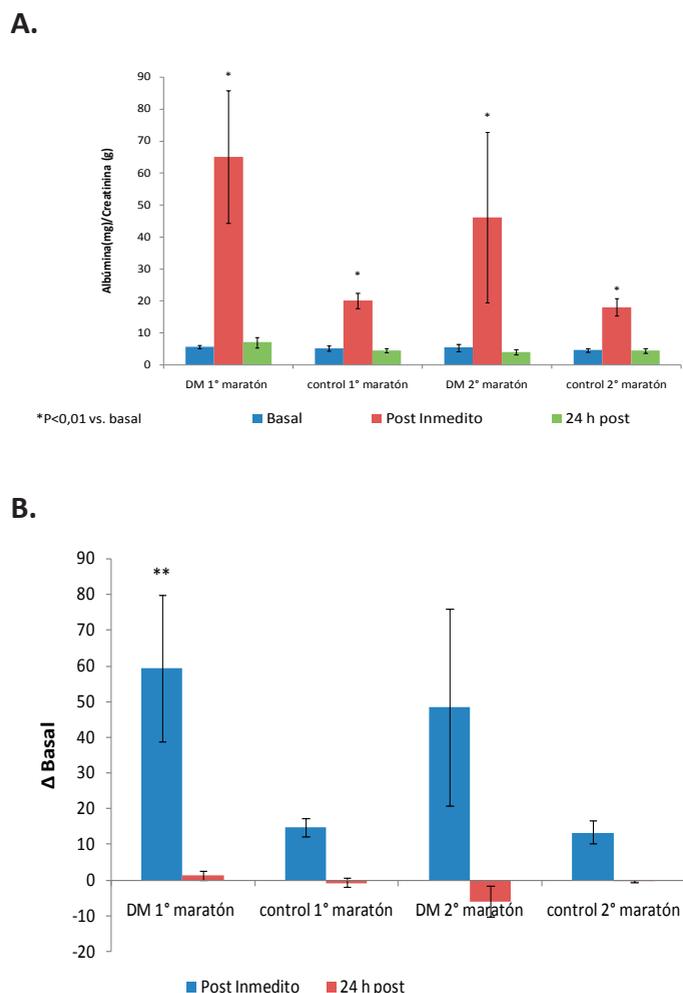
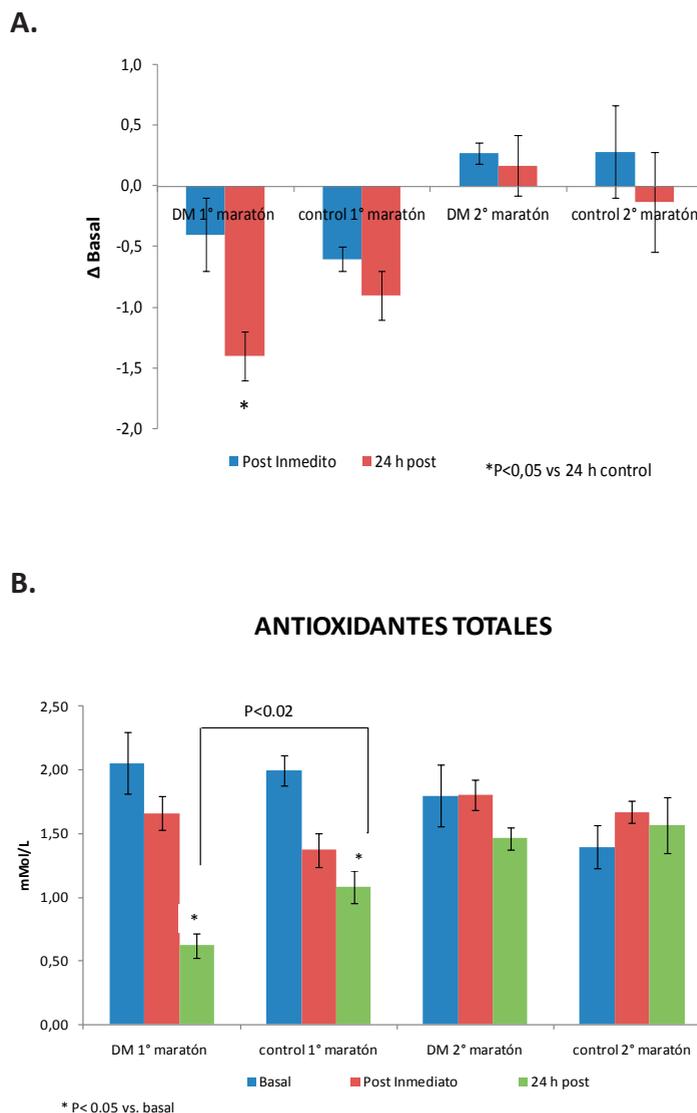


Figura 3. Antioxidantes Totales TAS en ambos grupos basal, post y 24 h post 1ª y 2ª media maratón. Los datos representan A) Promedio \pm SEM. Las diferencias entre grupos se calcularon utilizando una One-Way ANOVA. * $P < 0,05$ vs basal; § $P < 0,02$ vs grupo control., B) Representación de Promedio \pm SEM de las diferencias entre el valor basal y los valores de TAS post maratón y 24 h después. * $P < 0,05$ vs 24 h post, grupo control.



hubo una reducción significativa del TAS en ambos grupos a las 24 h (*p<0.05 vs basal). El descenso fue mayor en los sujetos DM1 que en los controles (§p<0,02 figura 3A y *P<0,05, figura 3B). En la 2ª media maratón, tras el consumo de 1 g de vitaminas C y E durante la semana previa a la carrera los valores de TAS determinados en los maratonistas diabéticos y los controles, no se modificaron luego de finalizada la maratón ni a las 24h posteriores a la carrera (figura 3B).

Efecto del ejercicio intenso sobre los marcadores de inflamación

En la Tabla 2 se observan los valores de PCR-us en condiciones basales, post carrera y 24 h luego de la maratón, tanto en la primera carrera como luego de la suplementación vitamínica.

La PCR-us basal fue similar en DM1 y controles. No hubo diferencias en ambos grupos entre el valor basal y el inmediato post media maratón en ambas pruebas. En ambas maratones se observó un incremento desde el valor inmediato post media maratón al valor post 24 h tanto en controles como en DM1. Este aumento fue mayor en los sujetos DM1 comparado con los controles. En la segunda media maratón se observaron valores similares de PCR-us a los obtenidos en la primera maratón.

En la Tabla 3 se observan los valores de MCP-1 en condiciones basales, post carrera y 24 h luego de la maratón, tanto en la primera carrera como luego de la suplementación vitamínica.

Tabla 2. Efecto de la suplementación con vitaminas sobre los niveles de PCR-us

	Corredores con DM1 (n=6)			Corredores normoglucémicos (n=6)		
	Basal	Post Maratón	24 h Post	Basal	Post Maratón	24 h Post
PCR-us (mg/L) 1° mMaratón	1,0 (±0,2)	1,2 (±0,2)	5,5 (±1.1) *§	0,4 (±0,1)	0,4 (±0,1)	1,7 (±0,3) *
PCR-us (mg/L) 2° mMaratón	2.4(±1.1)	2.7(±1.2)	5.7(±1.2)*§	0.5(±0.1)	0.4(±0.1)	1.5(±0.3)*

Los datos representan el Promedio±SEM. Las diferencias entre grupos se calcularon utilizando una One-Way ANOVA. Los valores en negrita se consideraron estadísticamente significativos. *P<0,05 vs basal; §p <0,05 vs. corredores no diabéticos 24 h después de la media maratón.

Tabla 3. Efecto de la suplementación con vitaminas sobre la expresión de MCP-1 plasmática.

	Corredores con DM1 (n=6)			Corredores normoglucémicos (n=6)		
	Basal	Post Maratón	24 h Post	Basal	Post Maratón	24 h Post
MCP-1 (pg/mL) 1° mMaratón	267(±32)	985(±107)*	654(±198) *§	352(±77)	711(±77)*	324(±74)
MCP-1 (pg/mL) 2° mMaratón	387 (±224)	1080 (±300)*	924 (±101)*§	294 (±72)	740 (±254)*	486 (±39)

Los datos representan el Promedio±SEM. Las diferencias entre grupos se calcularon utilizando una One-Way ANOVA. Los valores en negrita se consideraron estadísticamente significativos. *P<0,05 vs basal; §p <0,05 vs. corredores no diabéticos 24 h después de la media maratón.

MCP-1 mostró un aumento significativo post media maratón comparado al valor basal, mayor en DM1 que en controles durante la 1ª media maratón. Sólo en los controles los valores volvieron a los basales 24 h posterior a la carrera. Si bien observamos un aumento en los valores de MCP-1 24 h pos maratón en los corredores con DM1 y en los controles, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, sugiriendo que el tratamiento con los antioxidantes no modifica sustancialmente los valores de estos marcadores de inflamación.

Discusión

El ejercicio prolongado puede no acelerar o precipitar la nefropatía diabética, aunque algunos estudios han considerado la posibilidad de que la elevación de la microalbuminuria posterior al ejercicio es un marcador precoz de la nefropatía diabética (15). Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la microalbuminuria y la progresión de la nefropatía en personas con diabetes implican alteraciones en la hemodinamia glomerular y cambios estructurales causados por el estrés oxidativo, mediadores de la inflamación y la disfunción endotelial secundaria a la hiperglucemia crónica (16). En este estudio la EUA mostró un importante aumento luego de correr medio maratón, que volvió a los valores basales 24 h después de la carrera en todos los participantes. Estos resultados son consistentes con estudios previos de nuestro grupo en el que se examinamos los cambios en la EUA la mañana antes y la mañana después de finalizado un ejercicio intenso y prolongado (42 km de maratón) en 5 pacientes con diabetes tipo 1, normotensos, normoalbumínicos (17). El ejercicio aumenta transitoriamente la EAU en sujetos diabéticos con normoalbuminuria con un efecto mayor en las mujeres (18). El ejercicio regular a largo plazo promueve el desarrollo de la defensa antioxidante (19) y reduce los marcadores de inflamación como la PCR-us (20). La información actual parece indicar que el ejercicio es una modalidad terapéutica eficaz para mitigar la inflamación en la pared vascular (21, 22). Los efectos positivos del ejercicio crónico incluyen la disminución de citoquinas pro-inflamatorias producidas por el tejido adiposo (23), los músculos esqueléticos (24), células endoteliales y células mononucleares sanguíneas (25, 26). En nuestro estudio PCR-us aumentó significativamente, en forma transitoria, en ambos grupos 24 horas después de la primera media maratón, pero en los corredores diabéticos mostró un aumento importante en

comparación con los corredores no diabéticos. Se ha observado que el mejoramiento sostenido en el control de la glucemia, la reducción de la adiposidad (18) y el ejercicio físico crónico (27) producen una disminución de la PCR-us. Además esta proteína regula significativamente las citoquinas pro-inflamatorias como MCP-1 (28), una quimiocina producida por las células renales que juega un papel crucial en la progresión de la nefropatía diabética (29). En este estudio encontramos que la MCP-1 aumentó inmediatamente después del ejercicio en ambos grupos y volvió a los valores basales a las 24 h sólo en los corredores no diabéticos. Esto resultaría indicarían una mayor respuesta inflamatoria aguda más prolongada en los corredores diabéticos en comparación con los maratonistas normoglucémicos.

La suplementación con antioxidantes, tales como vitamina C y E, es comúnmente utilizada por diferentes grupos en todo el mundo (por ejemplo, atletas, personas de edad avanzada, pacientes, etc.). Recientemente, el potencial de interacción entre la suplementación con antioxidantes y el ejercicio ha recibido mayor interés científico y convertido en un tema de debate (30, 31). De hecho, estudios han indicado efectos negativos cuando la vitamina C y / o E es administrada en dosis altas (11). Se especula si en ejercicios inusuales, muy vigorosos, con mayor producción de EROS y daños celulares, debería promoverse el uso de antioxidantes (12). En el presente estudio se evaluaron los efectos de una administración antioxidante poco tiempo antes de una carrera de 21 kilómetros. Se investigó si había diferencias en la reserva antioxidante entre corredores con o sin diabetes, los dos grupos bien entrenados, después de un ejercicio intenso, prolongado y extenuante. Los valores basales de TAS no fueron diferentes entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, y se observó una reducción significativa de las 24 horas después de la primera media maratón, más evidente en los corredores con diabetes. Después del consumo de vitaminas, ambos grupos mantuvieron los niveles de TAS inmediatamente después del ejercicio y 24 horas más tarde, lo que sugiere que la ingesta de vitaminas con el ejercicio puede fortalecer el sistema de defensa antioxidante. Desafortunadamente el tratamiento con vitaminas no impidió el aumento de la EUA inmediatamente después de la segunda media maratón.

Una limitación de nuestro estudio es el tamaño de los grupos experimentales que se refleja en el número de corredores de maratón. Esto era debido a los estrictos

criterios de inclusión utilizados para el estudio. Todos los participantes son corredores masculinos bien entrenados que asiduamente participan en maratones. Otra potencial limitación radica en que no se realizó un test no paramétrico a pesar del tamaño reducido de sujetos incluidos. No obstante, el ANOVA puede ser relativamente resistente a la falta de normalidad (32).

Conclusión

El aumento de la EAU inducido por el ejercicio intenso y sostenido de los corredores con diabetes podría estar relacionado con los cambios en la reserva antioxidante y en el estado pro-inflamatorio. Se muestra aquí que la suplementación con vitamina C y E en las dosis utilizadas antes de una media maratón no representan un beneficio en la prevención de los EUA y la elevación de los marcadores inflamatorios en maratonistas diabéticos. Estos resultados pueden sugerir que no es necesario restringir ejercicios prolongados e intensos el día previo a la determinación de la EAU y se sugiere que un valor elevado persistente a las 24 h podría ser una señal más temprana de nefropatía diabética que tal vez podría justificar el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina. El estudio y la identificación de biomarcadores de estrés oxidativo, mediadores inflamatorios y disfunción endotelial, secundarios al estado de hiperglucemia crónica, permitiría elucidar los probables mecanismos involucrados en el desarrollo de microalbuminuria y progresión de la nefropatía en las personas con diabetes.

Financiación:

Proyecto Clínico-Básico subsidiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo (2009-2011), Mendoza, Argentina.

Conflictos de interés: Ninguno

Referencias bibliográficas

1. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2106-2111.
2. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008;51(5):714-725.
3. Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, et al. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med* 2009;32(4):E261-E265.
4. Ibrahim HA, El-Meligi AA, Abdel-Hamid M, et al. Relations between von Willebrand factor, markers of oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2004;10(3):CR85-89.
5. Wotherspoon F, Laight DW, Turner C, et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract* 2008;62(4):569-574.
6. Duca L, Da Ponte A, Cozzi M, et al. Changes in erythropoiesis, iron metabolism and oxidative stress after half-marathon. *Intern Emerg Med* 2006;1(1):30-34.
7. Li Y, Browne RW, Bonner MR, et al. Positive relationship between total antioxidant status and chemokines observed in adults. *Oxid Med Cell Longev* 2014. doi:10.1155/2014/693680.
8. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007;191(1):98-106.
9. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13(5):561-8.
10. Daray LA, Henagan TM, Zanovec M, et al. Endurance and resistance training lowers C-reactive protein in young, healthy females. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36(5):660-70.
11. Mankowski RT, Anton SD, Buford TW, et al. Dietary Antioxidants as Modifiers of Physiologic Adaptations to Exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2015 Jan 20. [Epub ahead of print]
12. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:941868.
13. Giannini C, Lombardo F, Curro F, et al. Effects of high-dose vitamin E supplementation on oxidative stress and microalbuminuria in young adult patients with childhood onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(7):539-546.
14. Grimm JJ, Ybarra J, Berne C, et al. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004;30(5):465-470.
15. Gomez-Cabrera MC, Martinez A, Santangelo G, et al. Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 1:S31-S33.
16. Lane JT, Ford TC, Larson LR, et al. Acute effects of different intensities of exercise in normoalbuminuric/normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):28-32.

17. Rodríguez M MG, Rodríguez A, Zyngier C, et al. [Microalbuminuria post marathon (42,195 km) in type 1 diabetics] spanish. *Rev Soc Arg Diabetes* 2009;43(2):121-126.
18. Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, et al. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care*. 2010;2010;33(11):2297-2303.
19. Lazarevic G, Antic S, Vlahovic P, et al. Effects of aerobic exercise on microalbuminuria and enzymuria in type 2 diabetic patients. *Ren Fail*. 2007;29(2):199-205.
20. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154-1162.
21. Lira FS, Neto JC, Antunes BM, et al. The relationship between inflammation, dyslipidemia and physical exercise: from the epidemiological to molecular approach. *Curr Diabetes Rev* 2014;10(6):391-396.
22. Rosety-Rodriguez M, Diaz AJ, Rosety I, et al. Exercise reduced inflammation: but for how long after training? *J Intellect Disabi Res* 2014; 58(9): 874-879.
23. Kimsa MC, Strzalka-Mrozik B, Kimsa MW, et al. Differential expression of inflammation-related genes after intense exercise. *Prague Med Rep* 2014; 115(1-2): 24-32.
24. Peake J, Della Gatta P, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(6):R1485-1495.
25. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Step-monitored home exercise improves ambulation, vascular function, and inflammation in symptomatic patients with peripheral artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014;3(5):e001107.
26. Kim JS, Lee YH, Kim JC, et al. Effect of exercise training of different intensities on anti-inflammatory reaction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Sport* 2014;31(1):73-79.
27. Kalani R, Judge S, Carter C, et al. Effects of caloric restriction and exercise on age-related, chronic inflammation assessed by C-reactive protein and interleukin-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(3): 211-217.
28. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1563-9.
29. Tam FW, Riser BL, Meeran K, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy. *Cytokine* 2009;47(1):37-42.
30. Paulsen G, Cumming KT, Holden G, et al. Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: a double-blind, randomised, controlled trial. *J Physiol*. 2014;592(Pt 8):1887-1901.
31. Cumming KT, Raastad T, Holden G, et al. Effects of vitamin C and E supplementation on endogenous antioxidant systems and heat shock proteins in response to endurance training. *Physiol rep*. 2014; 2(10): e12142
32. Lumley T, Diehr P, Emerson S, et al. The importance of normality assumption in large public health data sets. *Annu Rev Public Health* 2002; 23:151-169

Incidencia e importes asociados a las atenciones por hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales en Ecuador

Incidence and costs associated with the care of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with oral agents in Ecuador

Damián R. Gallegos-Lemos¹, Amaya Sánchez-Gómez¹, William Cevallos²

¹ Consultoría Proyecto Evidencia, Madrid / Quito.

² Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador.

Autor de correspondencia:

Damián R. Gallegos-Lemos

C/ Clara del Rey 47, escalera izquierda, 3º derecha, 28002 Madrid

damiangl@msn.com

Resumen

Antecedentes

La hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es un buen marcador epidemiológico de las complicaciones del tratamiento antidiabético y ocasiona costes para los financiadores de los sistemas de salud.

Objetivo

Caracterizar la población de pacientes con DM 2 en tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), atendidos en la Seguridad Social del Ecuador, así como estimar la incidencia y los importes directos de la hipoglucemia grave que requiere atención médica.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo con datos del 2013. Se siguió a la población de estudio, retrospectivamente, hasta el primer episodio de hipoglucemia grave y se calculó la incidencia, estratificada por edad, sexo y régimen antidiabético. Para identificar los episodios de hipoglucemia grave se empleó el algoritmo de Ginde et al., adaptado a la clasificación CIE-10. Se estimó el importe medio y total de todos los episodios, estratificando según tipo y nivel de atención.

Abstract

Background

Severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus is a good epidemiological marker of complications in diabetes treatment and raises costs for funders of health systems.

Objective

To characterize the population of patients with type 2 diabetes mellitus treated with oral antidiabetic agents (OAA) from the Social Security of Ecuador, and to estimate the incidence and direct costs of severe hypoglycemia requiring medical attention.

Methods

A descriptive study was conducted with data from 2013. The study population was followed, retrospectively, to the first episode of severe hypoglycemia and the incidence was calculated, stratified by age, sex and treatment regimen. To identify episodes of severe hypoglycemia Ginde et al. algorithm adapted to the ICD-10 classification was used. The average and total amount of all episodes were estimated, stratified by type and level of care.

Resultados

La incidencia de hipoglucemia grave fue de 41,4 por 1.000 personas-año. La tasa fue mayor en pacientes de más de 64 años (52,1 episodios por 1.000 personas-año) y superior en mujeres que en hombres (45,6 versus 37,7 por 1.000 personas-año). Los pacientes que recibían tratamiento combinado con ADOs e insulina tuvieron mayores tasas que los tratados sólo con ADOs, siendo máxima la incidencia con metformina e insulina (122,4 por 1.000 personas-año). La mediana del importe de la atención asociada a un episodio de hipoglucemia grave fue de 275,95 dólares; el importe del total de episodios identificados en 2013 fue 2.045.299 dólares.

Conclusión

La hipoglucemia grave es un efecto adverso significativo en pacientes con DM 2 en tratamiento con ADOs e insulina, que genera importantes gastos para la Seguridad Social del Ecuador. Esto pone de relieve la importancia de mantener la vigilancia y de potenciar estrategias para disminuir estos episodios potencialmente evitables.

Palabras clave: Hipoglucemia, Diabetes Mellitus Tipo 2, Hipoglucemiantes, Costos Directos de Servicios, Ecuador

Results

The incidence of severe hypoglycemia was 41.4 per 1,000 person-years. The rate was higher in patients older than 64 years (52.1 events per 1,000 person-years) and in women than in men (45.6 versus 37.7 per 1,000 person-years). Patients receiving combination therapy with OAA and insulin had higher rates than those treated only with OAA, with the highest incidence with metformin and insulin (122.4 per 1,000 person-years). The median price paid for care associated with an episode of severe hypoglycemia was US\$275.95; in 2013, the price of the total number of episodes was US\$2,045,299.

Conclusion

Severe hypoglycemia is a significant side effect in patients with type 2 diabetes mellitus treated with OAA and insulin. This in turn generates significant costs for the Social Security of Ecuador. This finding highlights the importance of maintaining surveillance and strengthening strategies to reduce these potentially preventable episodes.

Keywords: Hypoglycemia, Diabetes Mellitus, Type 2, Hypoglycemic Agents, Direct Service Costs, Ecuador.

Introducción

La hipoglucemia es una complicación aguda del tratamiento antidiabético, que tiene el potencial de conducir a complicaciones graves, incluyendo morbilidad y mortalidad (1). Aunque la hipoglucemia se asocia más frecuentemente al tratamiento con insulina, los antidiabéticos orales (ADO) pueden también causar hipoglucemia, especialmente cuando se emplean en combinación (2). La mayoría de los eventos hipoglucémicos son leves y auto-tratados o tratados de manera efectiva en el ámbito familiar o laboral por familiares, amigos o compañeros. Aunque los episodios de hipoglucemia grave que requieren atención médica representan una pequeña parte del porcentaje total de las hipoglucemias en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2) (3, 4), sirven como un buen marcador epidemiológico de las complicaciones y ocasionan importantes costes sanitarios.

Las tasas de incidencia publicadas de hipoglucemia en DM 2 alcanzan los mayores valores en pacientes tratados con insulina, donde varían entre 0,02 y 0,35 episodios/paciente/año. Las diferencias en los diseños de los estudios y las definiciones de hipoglucemia dificultan las comparaciones (5). Los estudios disponibles apuntan a que la hipoglucemia supone una importante carga económica para los financiadores de los sistemas sanitarios (1, 6-9). Algunos estudios han encontrado mayores importes asociados a los episodios de hipoglucemia grave en pacientes con DM 2 frente a aquellos con diabetes tipo 1 (DM 1) (6).

En Ecuador, las estimaciones de la OMS cifran la prevalencia de DM 2 en 6,89% en el año 2012 (10). En el año 2013 se registraron 4.695 muertes a causa de DM, representando la principal causa de mortalidad general

con un porcentaje de 7,44% del total de muertes y una tasa de mortalidad de 29,76 por 100.000 habitantes (11). La información disponible sobre la población de pacientes con DM 2 en Ecuador es muy escasa. Los objetivos de este estudio son caracterizar la población de pacientes con DM 2 en tratamiento con ADO atendidos en el Instituto Ecuatoriano de la Seguridad Social (IESS) del Ecuador, así como estimar la incidencia y los importes médicos directos de la hipoglucemia grave que requiere atención médica en esta población.

Materiales y métodos

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador.

Población de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de la población de pacientes beneficiarios del IESS con al menos una atención (ingreso hospitalario, atención en emergencias o consulta externa) por DM 2 (identificada mediante el código E11 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10) en los servicios de salud del IESS, tanto en las unidades propias como externas en el año 2013. Se excluyeron los pacientes en los que no existía registro de que hubieran recibido tratamiento con al menos un ADO en al menos una atención durante el periodo de estudio.

Episodios de hipoglucemia grave

La hipoglucemia grave se definió como un evento que requiere atención médica en un servicio sanitario para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón o para tomar otra acción correctiva (12). Para identificar los episodios de hipoglucemia en la población de estudio se empleó el algoritmo de Ginde et al. (13), adaptado a la clasificación CIE-10. Según este algoritmo, se consideraron como episodios de hipoglucemia las atenciones con los códigos correspondientes a coma hipoglicémico (E11.0, E15, E14.0), otras hipoglucemias (E16.0, E16.1), hipoglucemia no especificada (E16.2), hipoglucemia inducida por leucina (E71.2) y envenenamiento por insulina y drogas hipoglucemiantes orales (T38.3). Por último se consideró también el código E11.6, correspondiente a otras complicaciones especificadas, en ausencia de alguno de los siguientes eventos diabéticos: glucogenosis diabética secundaria

(E34.8), lipidosis diabética (E75.2), celulitis (L03, L08.8, L08.9), úlceras en miembros inferiores (L97, L98.4), síndrome de Oppenheim-Urbach (L98.8) y osteomielitis (M86, M90.8).

Fuentes de información

Las fuentes de información fueron: 1) la historia clínica informatizada (AS400) existente en las unidades propias y externas del IESS. 2) el sistema operativo de auditoría médica (SOAM) del IESS, que registra las tarifas de los procedimientos realizados y los medicamentos empleados en cada una de las atenciones en los servicios de salud del IESS, en base a los precios de referencia del Tarifario de prestaciones de servicios para el Sistema Nacional de Salud de Ecuador. 3) el Tarifario de prestaciones de servicios para el Sistema Nacional de Salud, que se empleó para el cálculo de las tarifas de los servicios institucionales (servicios generados por el aporte del recurso humano- excluyendo los servicios profesionales del personal médico tratante-, empleo de área física, equipamiento y tecnología y otros gastos operacionales y no operacionales, tales como mantenimiento, seguros, pago servicios públicos y otros) y de los honorarios médicos de cada una de las atenciones.

Variables de estudio y análisis estadístico

Se caracterizó la población de estudio al inicio del seguimiento en términos de edad, sexo, provincia donde se atendió (considerando la primera atención durante el periodo de estudio), complicaciones macro y microvasculares y tratamiento antidiabético. Las complicaciones macrovasculares se identificaron en base a los diagnósticos (códigos CIE-10) de enfermedad coronaria (I20, I24, I25), infarto de miocardio (I21, I22, I23, I25.2), enfermedad cerebrovascular (I63, I64, G45, I67.9), enfermedad vascular periférica (E11.5, E14.5, I70.9, I73.9, I77.9, I79.2) e insuficiencia cardíaca (I50) (14). Las complicaciones microvasculares se definieron por la presencia de retinopatía (E11.3, E14.3, H36.0), neuropatía (E11.4, E14.4, G59.0, G63.2), nefropatía (E11.2, E14.2, N08.3, N18, N19) (14). Las opciones de medicamentos antidiabéticos eran los existentes en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (metformina, glibenclamida, la combinación de ambas, e insulina).

Se siguió a la población de estudio, retrospectivamente, hasta la identificación del primer episodio de hipo-

glucemia grave. La incidencia de hipoglucemia, junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%), se calculó dividiendo el número de episodios entre el total de personas-años de seguimiento. Las personas-años de seguimiento se estimaron como el intervalo desde la fecha de inicio de seguimiento (1 de enero de 2013) hasta la primera atención por hipoglucemia o hasta el final del periodo de estudio (31 de diciembre de 2013). Para los participantes con episodios múltiples de hipoglucemia durante el periodo de seguimiento, sólo se consideró el primer evento para calcular la incidencia. La incidencia de hipoglucemia se estratificó por edad, sexo y por tipo de tratamiento antidiabético. Se comparó el tipo de tratamiento antidiabético en pacientes que presentaron uno o más de un episodio de hipoglucemia grave empleando la prueba Chi-cuadrado (χ^2).

El estudio económico se realizó desde la perspectiva del financiador (IESS), calculando los importes definidos a partir del Tarifario de prestaciones de servicios para el Sistema Nacional de Salud, que incluyen los beneficios junto con los costes de operación. Así, el importe de un episodio de hipoglucemia se calculó mediante la suma del importe de los procedimientos y de los medicamentos recogido en el SOAM más el importe de los servicios institucionales y honorarios de los profesionales sanitarios, estimados a partir del Tarifario de prestaciones de servicios para el sistema nacional de salud, tomando en cuenta el tipo de atención, el nivel de atención y el número de días de ingreso en caso de hospitalización. Se calculó el importe medio de un episodio de hipoglucemia y se comparó la media según nivel y tipo de atención, empleando las pruebas de t de Student y ANOVA. Se calculó el importe total de todos los episodios durante el año 2013, estratificando según el tipo de atención y el nivel de atención. Los importes se calcularon en dólares estadounidenses.

Un 21,7% de los episodios de hipoglucemia no contaban con registro en el SOAM. A estos casos se les imputó la mediana de las tarifas de procedimientos y medicamentos existentes para el mismo tipo de atención y nivel de atención. Además, y puesto que la variable del tipo de atención procedía del SOAM, a estos casos se les consideró de atención ambulatoria si no constaban en la base de datos de hospitalización del AS400.

Los análisis estadísticos se realizaron empleando los programas SPSS versión 15.0 y Epidat versión 3.1.

Resultados

Caracterización de la población de estudio

Se identificaron 44.869 pacientes con alguna atención con diagnóstico principal de DM 2 en 2013 y con registro de tratamiento con al menos un ADO. En la tabla 1 se muestran las principales características de la población de estudio. La proporción de hombres fue ligeramente superior a la de mujeres. El grupo de edad más frecuente fue entre 50 y 64 años (44,5%), seguido de los mayores de 64 años (32,8%). El 1,4% de la población presentaba complicaciones micro o macrovasculares en el periodo de estudio. El 5,6% de la población presentó complicaciones microvasculares, mientras que la proporción con complicaciones macrovasculares fue menor (3,5%). El régimen empleado más frecuentemente fue la combinación de metformina y glibenclamida (45,1%), seguido de la metformina en monoterapia (25,4%).

En la distribución por provincias, se observa que Guayas fue la provincia que recibió el mayor número de pacientes (39,1%), seguido de Pichincha (13,8%) y de Manabí (13,1%). (figura 1).

Estimación de la incidencia de hipoglucemia grave

De la población total de 44.869 pacientes con DM tipo 2 y tratamiento con ADO que acudieron a los servicios de salud del IESS 1.822 tuvieron al menos un episodio de hipoglucemia grave durante el año 2013, empleando el algoritmo de Ginde et al adaptado. Esto supone un porcentaje de 4,06% pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia grave. En total, en el año 2013 se atendieron 2.396 hipoglucemias graves en la población de estudio. El 79,7% de los pacientes presentó un único episodio, el 14,4% dos episodios y el 5,9% restante más de dos episodios. El 45,7% de los pacientes con más de un episodio de hipoglucemia grave estaba en tratamiento combinado con metformina e insulina, comparado con el 35,3% de los pacientes con un único episodio. El segundo tratamiento más frecuente en los pacientes con más de un episodio fue la combinación de dos ADOs con insulina (24,1%), mientras que en los pacientes con un único episodio fue el tratamiento combinado con dos ADOs (28,0%) (Tabla 2).

En términos de incidencia de hipoglucemia grave, esta

Figura 1: Distribución por provincias de los pacientes atendidos en el IESS con DM 2 y en tratamiento con ADO, Ecuador, 2013 (N= 44.869).

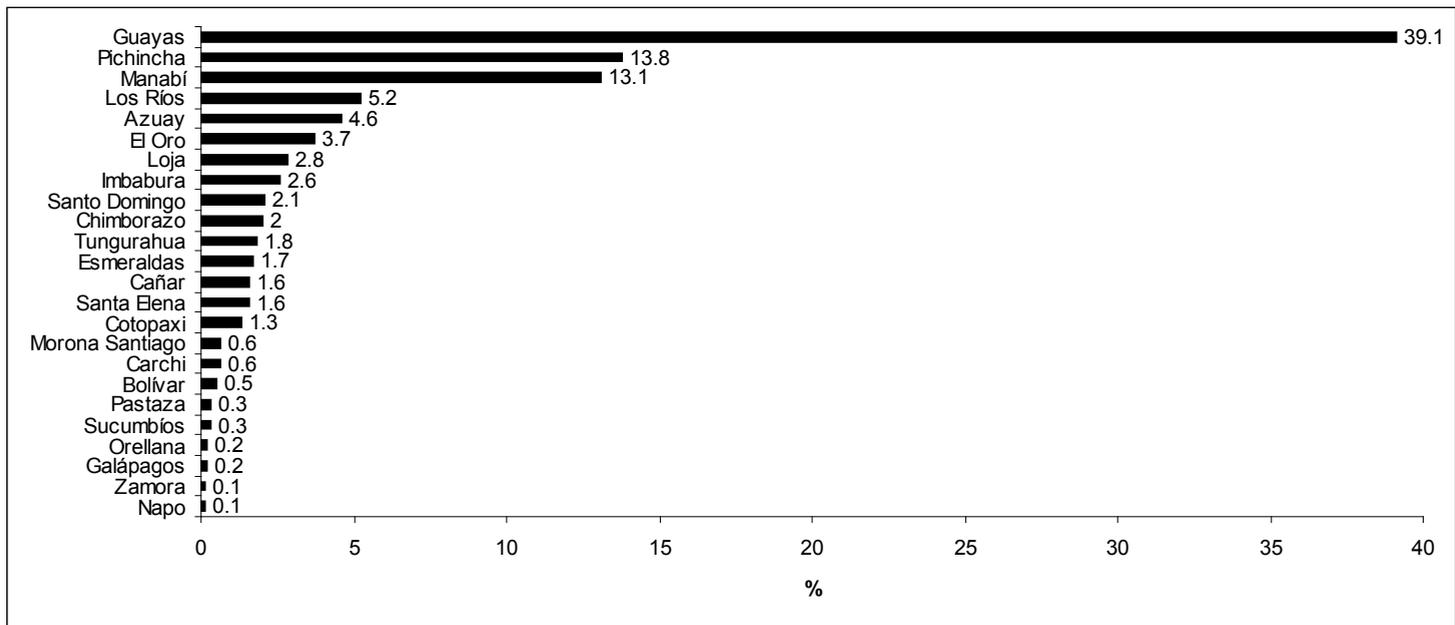


Tabla 1. Características de los pacientes atendidos en el IESS con DM 2 y en tratamiento con ADO, Ecuador, 2013

Variable	n/N	Porcentaje (%)
Sexo		
Hombre	23.632 / 44.806	52,7
Mujer	21.174 / 44.806	47,3
Grupo de Edad		
<18	44 / 44.807	0,1
18-34	1.307 / 44.807	2,9
35-49	8.782 / 44.807	19,6
50-64	19.955 / 44.807	44,5
> 64	14.719 / 44.807	32,8
Complicaciones de la DM		
Microvasculares	2.535 / 44.869	5,6
Macrovascular	1.592 / 44.869	3,5
Tratamiento antidiabético		
Monoterapia con Metformina	11.399 / 44.869	25,4
Monoterapia con Glibenclamida	764 / 44.869	1,7
Tratamiento combinado con Metformina y Glibenclamida	20.236 / 44.869	45,1
Tratamiento combinado con Metformina e Insulina	5.909 / 44.869	13,2
Tratamiento combinado con Glibenclamida e Insulina	106 / 44.869	0,2
Tratamiento combinado con Metformina/Glibenclamida e Insulina	6.455 / 44.869	14,4

Tabla 2. Tipo de tratamiento antidiabético en pacientes que presentaron uno o más de un episodio de hipoglucemia grave, Ecuador, 2013 (N= 1.822)

	Un episodio de hipoglucemia grave	Más de un episodio de hipoglucemia grave
Variable	n (%)	n (%)
Tratamiento antidiabético		
Monoterapia con Metformina	230 (15,8)	37 (10,0)
Monoterapia con Glibenclamida	5 (0,3)	0 (0,0)
Tratamiento combinado con Metformina y Glibenclamida	407 (28,0)	72 (19,5)
Tratamiento combinado con Metformina e Insulina	512 (35,3)	169 (45,7)
Tratamiento combinado con Glibenclamida e Insulina	6 (0,4)	3 (0,8)
Tratamiento combinado con Metformina/Glibenclamida e Insulina	292 (20,1)	89 (24,1)

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

Tabla 3. Tasa de incidencia de hipoglucemia grave en pacientes atendidos en el IESS con DM tipo 2 y en tratamiento con ADO, 2013

	N	Personas-año de seguimiento	Número de episodios	Incidencia (IC 95%) por 1.000 personas-año
Global	44.869	44.015,08	1.822	41,4 (39,5 – 43,3)
Categoría de edad				
<35	1.351	1.334,61	40	30,0 (21,4 – 40,8)
35-49	8.782	8.653,58	271	31,3 (27,7 – 35,3)
50-64	19.955	19.598,52	763	38,9 (36,2 – 41,8)
> 64	14.719	14.366,36	748	52,1 (48,4 – 55,9)
Sexo				
Hombre	31.191	23.227,60	876	37,7 (35,3 – 40,3)
Mujer	28.051	20.724,48	946	45,6 (42,8 – 48,7)
Régimen antidiabético				
Monoterapia con Metformina	11.399	11.279,11	267	23,7 (20,9 – 26,7)
Monoterapia con Glibenclamida	764	761,47	5	6,6 (2,1 – 15,3)
Tratamiento combinado con Metformina y Glibenclamida	20.236	20.031,59	479	23,9 (21,8 – 26,2)
Tratamiento combinado con Metformina e Insulina	5.909	5.565,11	681	122,4 (113,4 – 131,9)
Tratamiento combinado con Glibenclamida e Insulina	106	102,51	9	87,8 (40,0 – 165,9)
Tratamiento combinado con Metformina/Glibenclamida e Insulina	6.455	6.275,3	381	60,7 (54,8 – 67,1)

fue de 41,4 por 1.000 personas-año (IC95% 39,5-43,3) (tabla 3). Al estratificar por grupos de edad, los pacientes de más de 64 años presentaron la mayor tasa de incidencia de hipoglucemia grave, con 52,1 episodios por 1.000 personas-año. En las mujeres, la tasa de incidencia fue mayor que en los hombres (45,6 versus 37,7 por 1.000 personas-año), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Según el régimen anti-diabético, los pacientes que recibían tratamiento combinado con ADOs e insulina tuvieron las mayores tasas de incidencia de hipoglucemia grave, siendo máxima la incidencia con metformina e insulina (122,4 por 1.000 personas-año). Los pacientes en monoterapia con un ADO presentaron menor incidencia de hipoglucemia grave, encontrándose valores superiores en los tratados con metformina (23,7 por 1.000 personas-año).

Estimación del importe de la atención de los episodios de hipoglucemia grave

El 80,4% de las atenciones por hipoglucemia grave requirieron hospitalización. La mayoría (58,6%) se atendieron en el segundo nivel de atención, seguido de un 34,8% que se atendieron en el tercer nivel. Al comparar el importe de un episodio de hipoglucemia grave por nivel de atención y por tipo de atención, se encontró un mayor importe medio en los episodios con hospitalización, así como en los atendidos en servicios de salud de mayor nivel de complejidad. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

En la tabla 5 se describe el importe total de la atención, en el año 2013, de los episodios de hipoglucemia grave, estratificado según el tipo de atención y el nivel de atención. El importe total se estimó en 2.045.299,00 dólares. El mayor porcentaje del importe total se concentró en los episodios con hospitalización (98,5%), así como en el tercer nivel de atención (61,8%) En la atención hospitalaria así como en el segundo y tercer nivel de atención, el importe de los servicios institucionales y de los honorarios del personal sanitario supuso el mayor porcentaje del importe total. En la atención ambulatoria y en el primer nivel de atención el mayor porcentaje del importe total se asoció a los procedimientos realizados.

Discusión

Este estudio supone la primera caracterización de los pacientes con DM 2 y tratamiento con ADO atendidos en la Seguridad Social en Ecuador. Al analizar las características de esta población, se observó que Guayas fue la provincia que recibió el mayor número de pacientes (39,1%), seguido de Pichincha (13,8%) y Manabí (13,1%). Si bien no existen datos en el Ecuador sobre la prevalencia de DM por provincias, esta distribución guarda correlación con la carga de mortalidad por DM 2 por provincias, donde se observan las mayores tasas en las provincias de Guayas (47,7 por 100.000 habitantes en 2011), Manabí (31,19) y Pichincha (20,08) (15). El grupo de edad mayoritario de nuestra población de

Tabla 4. *Importe medio (en dólares estadounidenses) de la atención por episodio de hipoglucemia grave, según tipo y nivel de atención, 2013*

	N	Importe medio (IC 95%)	p
Tipo de atención			
Ambulatoria	470	67,25 (51,47 – 83,04)	< 0,001
Hospitalización	1.926	1.054, 53 (792,63 – 914,63)	
Nivel de atención			
I	158	30,27 (27,05 – 33,49)	< 0,001
II	1.404	553,73 (510,21 – 597,26)	
III	834	1.514,48 (1.365,82 – 1.663,15)	

Tabla 5. *Importe (en dólares estadounidenses) de la atención de los episodios de hipoglucemia grave en pacientes atendidos en el IESS con DM tipo 2 y en tratamiento con ADO, 2013*

	Importe de los servicios institucionales y honorarios profesionales	Importe de los procedimientos	Importe de los medicamentos	Importe total
	Valor (% del total)	Valor (% del total)	Valor (% del total)	Valor
Global	1.332.203,16 (65,13)	470.933,83 (23,03)	242.161,82 (11,84)	2.045.299,00
Tipo de atención				
Ambulatoria	7.303,36 (23,10)	13.917,95 (44,03)	10.388,45 (32,86)	31.609,76
Hospitalización	1.324.899,80 (65,79)	457.015,88 (22,70)	231.773,37 (11,51)	2.013.689,00
Nivel de atención				
I	1.625,82 (34,00)	1.743,64 (36,46)	1.412,78 (29,54)	4.782,24
II	422.223,53 (54,31)	194.079,94 (24,96)	161.134,36 (20,73)	777.437,83
III	908.353,81 (71,92)	275.110,25 (21,78)	79.614,68 (6,30)	1.263.079,00

estudio fue el comprendido entre 50 y 64 años (44,5%), con un porcentaje algo superior al de mayores de 64 años. Esta distribución por edades es consistente con la de la prevalencia de diabetes en países de ingresos medios (16). La prevalencia de complicaciones micro o macrovasculares fue similar a la observada en estudios con metodologías similares en diabéticos tipo 2 tratados con ADO (entre 4 y 7%) (1). El esquema de tratamiento más frecuente fue la combinación de metformina con glibenclamida, seguido de la metformina en monoterapia. Aunque el porcentaje de pacientes tratados con glibenclamida en monoterapia fue bajo, sí se considera su uso en terapia combinada el cual asciende a cerca del 50%. Esto es coherente con la última guía de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (10), en la que se recomienda la metformina como ADO de primera línea, y agregar un segundo antidiabético en combinación si no se alcanza un buen control glicémico. También concuerda con series recientes de EEUU y Japón, en las que la metformina es el ADO más empleado (17), mientras que las sulfonilureas se usan

más frecuentemente en terapia combinada, la cual ha tenido una tendencia de uso creciente en los últimos años (18).

Este estudio representa también el primer esfuerzo por caracterizar la incidencia de hipoglucemia grave y los importes médicos directos asociados en la población de adultos con DM 2 atendidos en Ecuador. Las comparaciones de los resultados obtenidos con los procedentes de otros estudios se dificultan por diferencias en características de la población de estudio (por ejemplo, el tipo de tratamiento antidiabético empleado) o en las definiciones de hipoglucemia. En estudios realizados en pacientes con DM 2 tratados con insulina, se han descrito valores de incidencia de hipoglucemia grave entre 20 y 350 por 1.000 personas-año (3, 19). Otros estudios en poblaciones de pacientes con DM 2 tratados con ADOs en monoterapia o combinados con insulina, encuentran incidencias entre 9 y 15,4 episodios de hipoglucemia grave por 1.000 personas-año (1, 20), menores a las encontradas en nuestro estudio.

La incidencia de hipoglucemia grave fue superior en mujeres frente a la de los hombres; este hallazgo coincide con estudios realizados en Estados Unidos y Europa, donde este patrón se mantiene en todos los grupos de edad.(1, 21) Por grupos de edad, la mayor incidencia de hipoglucemia grave se encontró en los adultos mayores de 64 años (52,1 por 1.000 personas-año). Otros estudios coinciden en identificar a este grupo de edad como el de mayor riesgo de hipoglucemia grave, con hasta 3 veces más incidencia de atenciones que los pacientes de entre 45 y 64 años (22).

Las mayores tasas de incidencia de hipoglucemia grave se encontraron en los pacientes en tratamiento combinado de ADOs con insulina. Este hallazgo es consistente con la evidencia científica existente y se ha observado en otros estudios (20, 23). En los pacientes tratados con monoterapia con un ADO, la tasa de incidencia fue mayor en los tratados con metformina que en los tratados con glibenclamida. Este es un hallazgo inesperado, pues la hipoglucemia no es un efecto secundario común del tratamiento con metformina, aunque se ha notificado cuando la ingesta de alimentos es limitada o la actividad física es intensa (24, 25), mientras que la hipoglucemia es frecuente con el uso de sulfonilureas, como la glibenclamida (26). Sin embargo, determinadas características basales de los pacientes que presentaron hipoglucemia podrían haber contribuido a estos hallazgos, como son la mayor proporción de pacientes mayores de 64 años entre los tratados con metformina comparado con los tratados con glibenclamida (46,8% versus 20,0%) y la mayor frecuencia de complicaciones microvasculares (3,4% versus 0%), dos características que se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemia grave (27). Además, la comparación de la tasa de incidencia entre los dos ADOs puede dificultarse por las diferencias del tamaño muestral, con un número mucho mayor de pacientes en tratamiento con metformina en nuestro estudio.

Este estudio pone también de manifiesto la ocurrencia de más de un episodio de hipoglucemia grave en un 20% de la población. La recurrencia de los episodios de hipoglucemia en pacientes con DM 2 ya ha sido observada en otros estudios (28), y apoya la necesidad de un seguimiento intensificado en pacientes que ya han experimentado algún episodio (29).

En el estudio económico, se encontró como mediana del importe de la atención asociada a un episodio de hipoglucemia un valor de 275,95 dólares, cercano al gasto medio anual por persona debido a la diabetes en Ecuador (estimado en 335,41 dólares) (10), así como al gasto en salud per cápita estimado para Ecuador (361 dólares)(30). La mayor parte del importe asociado a las atenciones por hipoglucemia grave se debió a las hospitalizaciones, y se observó una gradiente creciente del importe a mayor complejidad del servicio de salud.

Este estudio cuenta con diversas limitaciones. En primer lugar, se basa en un algoritmo validado con códigos de la clasificación CIE-9 (13), el cual fue adaptado a la clasificación CIE-10. Para poder validar esta adaptación, se hubiera requerido de datos descriptivos del motivo de consulta o reportes de laboratorio con los valores de glucemia, información que no estuvo disponible. Esta limitación pone de relieve la debilidad de los sistemas informatizados de registro médico en Ecuador y la dificultad para cruzar datos de distintas fuentes. El uso de este algoritmo puede haber conducido a considerar atenciones identificadas mediante el código E11.6 como episodios de hipoglucemia cuando realmente no lo fueran, lo que habría conducido a una sobre-estimación de la incidencia y de los importes asociados. Sin embargo, en el estudio de validación del algoritmo de Ginde et al. (13), los autores encontraron que si se consideraban sólo los códigos específicos de hipoglucemia del CIE, no se identificaban más de una cuarta parte de los episodios de hipoglucemia, mientras que el algoritmo empleado tenía un valor predictivo positivo del 89% (IC 95% 86-92%). En segundo lugar, existen limitaciones respecto a la representatividad de la población de estudio. Ésta se limita a los pacientes atendidos en los servicios del IESS, tanto unidades propias como externas, pero que cuenten con el sistema de historia clínica informatizada AS400. Los dispensarios del Seguro Social Campesino, que atienden a población rural, no cuentan con este registro informatizado, por lo que estas atenciones no están consideradas. Otras limitaciones están asociadas a la calidad del registro en las bases de datos del SOAM y AS400. Un porcentaje importante de los registros de atenciones del AS400 no constaban en el SOAM. El SOAM contiene las tarifas, así como el tipo de atención. Sin embargo, sólo el 0,1% de todas las atenciones registradas en el SOAM en pacientes

con DM 2 correspondían a emergencias, lo que apunta a que deficiencias en el registro de esta categoría de atención y a la posibilidad de que alguna de las atenciones clasificadas como ambulatorias correspondieran realmente a emergencias. Finalmente, este estudio se limita a caracterizar los episodios de hipoglucemia que requirieron atención médica, por lo que no capta casos de hipoglucemia leve y subestima la verdadera incidencia. Además, al analizar el impacto económico desde la perspectiva del financiador no se han considerado los costes indirectos, tales como los asociados a los desplazamientos o el ausentismo laboral.

Conclusión

Este estudio muestra que la hipoglucemia grave es un efecto adverso significativo en pacientes con DM 2 en tratamiento con ADOs que genera importantes gastos para la Seguridad Social del Ecuador. Esto pone de relieve la importancia de mantener la vigilancia y de potenciar estrategias para disminuir estos episodios potencialmente evitables. La implementación de estrategias para un mejor control glicémico evitaría morbilidad en los pacientes con DM 2 y conduciría a un ahorro para el sistema de salud.

Agradecimiento: a la Dirección del Seguro General de Salud Individual y Familiar del Instituto Ecuatoriano de la Seguridad Social, por su colaboración en la cesión de las bases de datos (SOAM y AS400).

Financiación Este estudio ha sido financiado por Merck Sharp & Dome (MSD) en Ecuador.

Conflictos de interés Ninguno

Referencias bibliográficas

1. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, et al. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care.* 2011;17(10):673-680.
2. Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, et al. Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. *Drug Saf.* 2009;32(5):409-418.
3. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2005;22(6):749-755.
4. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, et al. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med.* 2003;20(12):1016-1021.
5. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948-2961.
6. Hammer M, Lammert M, Mejias SM, et al. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 2009;12(4):281-290.
7. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2109-2110.
8. Jonsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. *Value Health.* 2006;9(3):193-198.
9. Pelletier EM, Smith PJ, Boye KS, et al. Direct medical costs for type 2 diabetes mellitus complications in the US commercial payer setting: a resource for economic research. *Appl Health Econ Health Policy.* 2008;6(2-3):103-112.
10. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. 2013.
11. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Anuario de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 2013. En: *Sociodemográficas DDE*, editor: INEC; 2013.
12. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384-1395.
13. Ginde AA, Blanc PG, Lieberman RM, et al. Validation of ICD-9-CM coding algorithm for improved identification of hypoglycemia visits. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:4.
14. Kostev K, Rathmann W. Influence of macro- and microvascular comorbidity on time to insulin initiation in type 2 diabetes patients: a retrospective database analysis in Germany, France, and UK. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(2):167-171.
15. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Indicadores Básicos de Salud,. Washington, D.C: OPS/OMS. 2012.
16. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013.
17. Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, et al. Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care* 2014;37(5):1367-1374.
18. Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, et al. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years

2002–2011 in Japan (JDDM32). *Journal of Diabetes Investigation*. 2014;5(5):581-587.

19. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes*. *Diabetes Care* 1995;18(8):1113-1123.
20. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003;26(4):1176-1180.
21. Van Staa T, Abenham L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):735-741.
22. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Department Visit Rates for Hypoglycemia as First-Listed Diagnosis per 1,000 Diabetic Adults Aged 18 Years or Older, by Age, United States, 2006–2009.
23. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1653-1659.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
25. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):165-175.
26. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31(11):2086-2091.
27. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, et al. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11(1):17.
28. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell ACH, et al. Frequency and Symptoms of Hypoglycaemia Experienced by Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin. *Diabetic Medicine*. 1993;10(3):231-237.
29. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014;127(10 Suppl):S17-24.
30. Banco Mundial. Gasto en salud per cápita. 2012 [Accedido 25/01/2015]; Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.XPD.PCAP/countries>.