

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 01**



**ESTUDIO COMPARATIVO DE NIVELES DE HB1AC EN PACIENTES QUE VIVEN
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y QUE RECIBEN TERAPIA CON
ANTIDIABÉTICOS ORALES E INSULINA VS TERAPIA INSULÍNICA EXCLUSIVA,
PERTENECIENTES A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL 01, EN EL
PERIODO 2020 – 2023
NO. REGISTRO: R-2023-801-015**

PRESENTA:

DR. ALAN FERNANDO LARSEN RAMÍREZ

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

FIRMAS

Estudio comparativo de niveles de HB1AC en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que reciben terapia con antidiabéticos orales e insulina vs terapia insulínica exclusiva, pertenecientes a la consulta de endocrinología del Hospital General Regional 01, en el periodo 2020 – 2023
No. Registro: R-2023-801-015



Dra. Perla Estrella Cerda Rivera
Coordinación de Planeación y Enlace Institucional
OOAD Chihuahua, IMSS



Dr. Cs. Jorge López Leal
Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud
OOAD-Chihuahua, IMSS



Dra. Sylvia Jeanette Vega González
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud
Hospital General Regional No. 01, IMSS



Dr. Jaime Alfonso Rentería Ordoñez
Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital General Regional No. 01, IMSS

COORDINACION AUXILIAR
MÉDICA DE INVESTIGACION
EN SALUD
OOAD CHIHUAHUA

Chihuahua, Chihuahua. Febrero 2024

FIRMAS

Estudio comparativo de niveles de HB1AC en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que reciben terapia con antidiabéticos orales e insulina vs terapia insulínica exclusiva, pertenecientes a la consulta de endocrinología del Hospital General Regional 01, en el periodo 2020 – 2023

No. Registro: R-2023-801-015



Dr. Alan Fernando Larsen Ramírez
Tesista



Dr. Luis Enrique Vega Carrillo
Endocrinología
Ced. Esp. 11515717
Matrícula 95086980

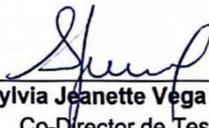
Dr. Luis Enrique Vega Carrillo
Director de Tesis



Dr. Aldo Ferreira Hermosillo
Co-Director de Tesis



COORDINACION AUXILIAR
MEDICA DE INVESTIGACION
EN SALUD
COORD. CHIHUAHUA



Dra. Sylvia Jeanette Vega González
Co-Director de Tesis

Chihuahua, Chihuahua. Febrero 2024

FIRMAS

Estudio comparativo de niveles de HB1AC en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que reciben terapia con antidiabéticos orales e insulina vs terapia insulínica exclusiva, pertenecientes a la consulta de endocrinología del Hospital General Regional 01, en el Periodo 2020 – 2023
No. Registro: R-2023-801-015



Dr. Said Alejandro De la Cruz Rey
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

Chihuahua, Chihuahua. Febrero 2024

RESUMEN

Introducción: En México se reporta una prevalencia de 89,834 personas viviendo con diabetes mellitus tipo 1, 77% tienen entre 20 y 59 años. Esta población puede presentar mayor riesgo de padecer complicaciones vasculares, hospitalizaciones y muerte. **Objetivo:** Comparar niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que reciben terapia con antidiabéticos orales e insulina vs terapia insulínica exclusiva. **Material y métodos:** Se realizó una cohorte, longitudinal, retrospectivo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, derechohabientes a la consulta de endocrinología del Hospital General Regional 01 del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre enero del 2020 y diciembre del 2023. **Resultados:** Se estudiaron 114 pacientes, encontrando diferencia en la hemoglobina glucosilada a los 12 meses posteriores a la valoración inicial en el grupo de pacientes que recibió terapia combinada en comparación al grupo no expuesto (8.35% vs 9.6%; $p < 0.05$). No hubo diferencia en la dosis de insulina basal en la valoración inicial (0.55 UI/kg vs 0.52 UI/kg; $p = 0.75$), a los 6 meses (0.58 UI/kg vs 0.51 UI/kg; $p = 0.90$), ni a los 12 meses posteriores (0.53 UI/kg vs 0.43 UI/kg; $p = 0.23$). Tampoco hubo diferencia en el peso corporal en la valoración inicial (68kg vs 67kg; $p = 0.91$), a los 6 meses (68kg vs 66.7kg; $p = 0.51$), ni 12 meses posteriores (69.5kg vs 67kg; $p = 0.57$). **Conclusiones:** El uso de antidiabéticos orales combinado con insulina se relaciona con una disminución significativa en la hemoglobina glucosilada 12 meses posteriores a su inicio.

ABSTRACT

Introduction: In Mexico, a prevalence of 89,834 people living with type 1 diabetes mellitus is reported, 77% of whom are between 20 and 59 years old. This population may have a higher risk of developing vascular complications, hospitalizations, and death. **Objective:** To compare levels of glycosylated hemoglobin in patients with type 1 diabetes mellitus receiving therapy with oral antidiabetic agents and insulin versus exclusive insulin therapy. **Material and methods:** A cohort, longitudinal, retrospective study was conducted on patients with type 1 diabetes mellitus, beneficiaries of the endocrinology consultation at the Regiona

Hospital 01 of the Mexican Social Security Institute, between January 2020 and December 2023. **Results:** 114 patients were studied, finding a difference in glycosylated hemoglobin at 12 months after the initial assessment in the group of patients who received combined therapy compared to the unexposed group (8.35% vs 9.6%; $p < 0.05$). There was no difference in basal insulin dose at the initial assessment (0.55 IU/kg vs 0.52 IU/kg; $p = 0.75$), at 6 months (0.58 IU/kg vs 0.51 IU/kg; $p = 0.90$), or at 12 months later (0.53 IU/kg vs 0.43 IU/kg; $p = 0.23$). There was also no difference in body weight at the initial assessment (68kg vs 67kg; $p = 0.91$), at 6 months (68kg vs 66.7kg; $p = 0.51$), or at 12 months later (69.5kg vs 67kg; $p = 0.57$). **Conclusions:** The use of oral antidiabetic agents combined with insulin is associated with a significant decrease in glycosylated hemoglobin 12 months after initiation.

DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 801.
H GRAL ZONA NUM 6

Registro COFEPRIS 18 CI 08 037 044
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 08 CEI 002 2018072

FECHA Viernes, 15 de diciembre de 2023

Doctor (a) SYLVIA JEANETTE VEGA GONZALEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ESTUDIO COMPARATIVO DE NIVELES DE HB1AC EN PACIENTES QUE VIVEN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y QUE RECIBEN TERAPIA CON ANTIDIABÉTICOS ORALES E INSULINA VS TERAPIA INSULÍNICA EXCLUSIVA, PERTENECIENTES A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 01, EN EL PERIODO 2020 - 2023** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-801-015

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Doctor (a) Jesús Martín Urrutia Maldonado
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 801

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

015



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **8018**.
H GRAL ZONA NUM 6

Registro COFEPRIS **16 CI 08 037 044**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 08 CEI 002 2018072**

FECHA **Jueves, 14 de diciembre de 2023**

Doctor (a) SYLVIA JEANETTE VEGA GONZALEZ

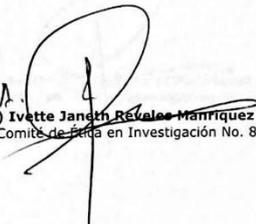
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ESTUDIO COMPARATIVO DE NIVELES DE HB1AC EN PACIENTES QUE VIVEN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y QUE RECIBEN TERAPIA CON ANTIABIÉTICOS ORALES E INSULINA VS TERAPIA INSULÍNICA EXCLUSIVA, PERTENECIENTES A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 01, EN EL PERIODO 2020 - 2023** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Licenciado(a) Ivette Janeth Revalos Manríquez
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 8018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

015

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Tesista

Dr. Alan Fernando Larsen Ramírez

Médico Cirujano y Partero

Médico Residente de Medicina Interna

Adscrito al Hospital General Regional No. 01

Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal Chihuahua

Matrícula: 97085055

Correo electrónico: aflarsen1694@gmail.com

Director de Tesis

Dr. Luis Enrique Vega Carrillo

Médico Especialista en Endocrinología

Adscrito al Hospital General Regional No. 01

Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal Chihuahua

Matrícula 98086980

Correo electrónico: luisvega_15@hotmail.com

Co-Director de Tesis

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

Médico Especialista en Endocrinología por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Doctor en Ciencias Médicas y actualmente con adscripción en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endócrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

Co-Director de Tesis

Dr. Sylvia Jeanette Vega González

Médico Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Adscrito al Hospital General Regional No. 01

Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal Chihuahua

Matrícula: 98080936

Correo electrónico: sylvia.vega@hotmail.com

DEDICATORIA

Esta investigación representa la culminación del arduo esfuerzo a lo largo de estos cuatro años de residencia médica en la que pude desenvolverme aún más como médico y persona. Sin duda alguna, nada de esto hubiera sido posible sin la bendición de Dios y la ayuda de otras personas, ya que para ir rápido a un destino basta con caminar sólo, pero para poder llegar lejos se debe caminar acompañado.

Agradezco primeramente a mis padres Cecilia y José Eduardo, así como a mis abuelos Estela y Manuel Ignacio, quienes se encargaron de sentar las bases y los valores para mi desarrollo humano y profesional; así mismo, reconozco que cumplieron exhaustivamente su papel en el ámbito económico para que no tuviera que preocuparme por otra cosa que no sea la de estudiar. Agradezco a mi hermano Juan Pablo quien siempre fungió como guía a lo largo de mi vida. Agradezco a mis maestros y asesores del Hospital General de Zona 35 (Ciudad Juárez, Chihuahua), así como a los del Hospital General Regional 01 (Chihuahua, Chihuahua) ya que su compromiso con mi aprendizaje rindió frutos y siempre estará presente en mi actuar como médico internista. De igual forma, agradezco a los médicos residentes y médicos internos de pregrado con los que tuve la oportunidad de trabajar ya que indudablemente contribuyeron a mi formación. Hago también mención a las personas que conocí en Tula, Tamaulipas, durante mi servicio social (pacientes y médicos residentes de otras especialidades) ya que fue en ese momento de mi carrera en la que he estado más cerca de fungir como médico internista y siempre estarán presentes en mi memoria. Por último, pero no menos importante, agradezco a mis amistades que desde la lejanía (1,198 km de distancia) manifestaron su presencia durante mi etapa como foráneo.

ÍNDICE

Marco teórico	1
Justificación	17
Planteamiento del problema	18
Objetivo	18
Hipótesis	19
Material y Métodos	20
Diseño de estudio	20
Universo de estudio	20
Lugar	20
Período	20
Tamaño de muestra y muestreo	20
Criterios de selección	21
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Criterios de eliminación.....	21
Variables	21
Definición de variables.....	22
Operacionalización de variables	25
Descripción general del estudio	30
Análisis estadístico	30
Aspectos éticos	31
Recursos financiamiento y factibilidad	32
Resultados	32
Discusión	44
Conclusiones	47
Referencias bibliográficas	48
Anexos	57
Carta de excepción de consentimiento informado	57
Instrumento de recolección de la información.....	59
Carta de no inconveniencia del Director	60



MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus tipo 1 es una patología crónica que afecta, en la mayoría de los casos, a niños y adolescentes, aunque también puede aparecer en la etapa temprana de la vida adulta. Se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica, como resultado de la deficiencia de insulina que ocasiona la destrucción de las células beta del páncreas. Entre el 70-90% de los pacientes esta destrucción es mediada por la actividad de linfocitos T y la aparición de anticuerpos. La aparición de los anticuerpos depende de factores ambientales y del componente genético del paciente.¹ En 1997, el comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sugirió clasificar a la diabetes mellitus tipo 1 en 1a y 1b. La diabetes mellitus tipo 1a se refiere aquella en la que se comprueba la destrucción de células pancreáticas por mecanismos autoinmunes; mientras que en la diabetes mellitus tipo 1b, la destrucción de los islotes es idiopática, y puede llegar a representar hasta el 10% de los casos.

De acuerdo a información publicada por la Federación Internacional de Diabetes, en el 2022, se reportaron 530 mil nuevos casos de diabetes tipo 1, siendo el 62% personas mayores de 20 años². Además, se reportó una prevalencia mundial de 8.75 millones de personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. De ellos, el 17% tienen menos de 20 años de edad, mientras que el 64% (5.56 millones) pertenecen al grupo de edad entre 20 y 59 años, y 20% son mayores de 59 años. En México, se reporta una prevalencia de 89,834 personas viviendo con diabetes mellitus tipo 1 hasta el 2022 (el 77% pertenece al grupo de edad entre 20 y 59 años). Existen dos picos de edad al momento del diagnóstico³. El primero, ocurre entre los 12 y 14 años de vida, siendo más temprano en niñas que en niños; posterior a la pubertad, la incidencia baja, pero continúa siendo alta en hombres, alcanzando un segundo pico entre los 29 y 35 años. A nivel mundial, en el 2022, se reportó que el promedio de edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 40 años.

La edad de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1, sobre todo en países de bajos ingresos, se ha llegado a documentar hasta los 50 años de vida. Lo anterior, debido a que, en estas regiones, no se cuenta con protocolos de tamizaje o las pruebas diagnósticas mínimas necesarias. Un claro ejemplo de ello, va acorde a los



resultados publicados por el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), en los cuales se demostró la presencia de autoanticuerpos contra células beta del páncreas en pacientes previamente diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2⁴.

Alrededor del 40% de la población general portan alelos de HLA de alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 1 de forma esporádica. Al menos 60 locus han sido identificados como partícipes en el desarrollo de la enfermedad. El principal determinante de la enfermedad es el complejo mayor de histocompatibilidad, ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. Aproximadamente el 90% de los pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 portan los genes de susceptibilidad *HLA-DR3* (*DQB1*0201*) y *HLA-DR4* (*DQB1*0302*), y tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad que aquellos que no lo portan⁵. Se han identificado otros genes implicados en el riesgo de padecer la enfermedad

d como por ejemplo: *INS*, *CTL4*, *PTPN22*, *IL2RA*, e *IFIH1*.

Los autoanticuerpos implicados en la diabetes mellitus tipo 1 son útiles como biomarcadores para detectar la presencia de autoinmunidad en el paciente, incluso antes de que inicie a manifestarse la enfermedad. Se han identificado autoanticuerpos cuya diana incluyen los islotes pancreáticos (ICA), anticuerpos contra el ácido glutámico descarboxilasa (anti - GAD 65), anti insulina (IAA), anti tirosinofosfatasa antígeno 2 (IA-2), y anti isoforma 8 del transportador de zinc (anti -ZNT8)⁶⁻¹⁰. Los anticuerpos anti GAD pueden detectarse mucho antes de la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad y hasta en un 80% de la población caucásica. La prevalencia de los anticuerpos anti-IA2 oscila entre un 55 y 75% y suelen detectarse principalmente en pacientes menores de 15 años de edad. Los anticuerpos anti-ZNT8 han sido identificados hasta en un 80% de los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 1. La aparición de nuevos autoanticuerpos contra células beta pancreáticas ocurre en un lapso aproximado de entre 2 y 4 años posteriores a la detección del primer autoanticuerpo.

Los factores ambientales juegan un papel importante en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1. La predisposición genética per se no ofrece una garantía de presentar la enfermedad, dado su baja penetrancia. Infecciones por agentes virales,



como *rotavirus* y *Coxsackievirus*, así como la infección congénita por el virus de la rubéola, se han asociado al riesgo de presentar la enfermedad¹¹. Así mismo, la ablactación temprana (antes de los 3 meses de vida) con cereales, vitamina D y ácidos grasos omega-3 han sido asociados a la aparición de diabetes. La teoría de la higiene sugiere que los factores ambientales pudieran inhibir el desarrollo de la autoinmunidad. Lo anterior está respaldado bajo la premisa de que la falta de exposición puede desencadenar una regulación inmunológica defectuosa, y a su vez, un patrón de respuesta mediada por linfocitos Th1 y Th2¹².

La historia natural de la diabetes mellitus tipo 1 cursa con diferentes estadios. Inicia con una fase asintomática y es cuando se pueden detectar la presencia de autoanticuerpos. Posteriormente, existe disglucemia, detectada mediante curva de tolerancia a la glucosa, pero aún sin manifestaciones clínicas. Por último, aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad como polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. La velocidad de progresión entre estos estadios está asociado al número y al tipo de autoanticuerpos presentes, así como factores como la edad del paciente al momento de la detección. En el estudio TEDDY, se encontró un riesgo de progresión hacia la fase sintomática en un periodo de 5 años, en el 11% de pacientes con 1 autoanticuerpo detectado, así como en el 36% de los pacientes con 2 autoanticuerpos, y en el 47% de los pacientes con 3 autoanticuerpos. En los estudios DAISY , DIPP, BABYDIAB, y BABYDIET, el índice de progresión hacia la fase sintomática fue de 44%, 70% y 84%, en casi 600 niños estudiados y con múltiples autoanticuerpos identificados, en un lapso de tiempo de 5, 10 y 15 años respectivamente⁵. La progresión suele ser más rápida en mujeres, y en aquellos niños cuya seroconversión ocurre en los primeros tres años de vida¹³. La aparición de anticuerpos anti-IA2 incrementa mayormente el riesgo de progresión de la enfermedad a la fase sintomática.

El estrés en el retículo endoplásmico de las células beta pancreáticas conduce a la pérdida de tolerancia inmunitaria hacia los autoantígenos¹⁴. La presentación de antígenos por parte de los linfocitos B y las células dendríticas conlleva la activación de linfocitos T de las células beta pancreáticas. La exposición de los linfocitos B con los autoantígenos de las células beta da como resultado la producción de autoanticuerpos específicos contra los islotes. Una vez alcanzada la fase sintomática,



los pacientes suelen presentar insulinitis severa, caracterizada por infiltración masiva de células mononucleares en el interior de los islotes y a su alrededor.

Aproximadamente, el 95% de los pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 se diagnostican mediante la aparición de síntomas de hiperglucemia¹⁵. El resto se diagnostican mediante monitorización rutinaria de glucosa capilar en ayuno o detección de anticuerpos como parte de enrolamiento en estudios clínicos. Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, establecidos por la Asociación Americana de Diabetes e incluye la presencia de uno o más de los siguientes: glucosa plasmática en ayuno de 8 horas ≥ 126 mg/dl, o glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl 2 horas posteriores a una curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos de glucosa disuelta en agua, o hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ o una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl acompañado de síntomas de hiperglucemia (Tabla 1)¹⁶. Para catalogarla como diabetes autoinmune, el paciente debe contar con la presencia de por lo menos un anticuerpo. Si el paciente cuenta con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo 1 pero no cuenta con detección de autoanticuerpos, se cataloga como un paciente con diabetes mellitus tipo 1 idiopática.

Otras herramientas diagnósticas como la medición sérica del péptido C se ha utilizado para determinar el grado de producción de insulina endógena, ya que el péptido C disminuye en cantidades equimolares a la insulina, pero no se degrada en el hígado a diferencia de esta última¹⁷. Actualmente, se ha estipulado que niveles plasmáticos de péptido C en ayuno < 0.6 ng/ml o < 0.2 nmol/L se asocian a insuficiencia de células beta; sin embargo, existen variaciones entre los diferentes métodos de ensayo utilizados en diferentes laboratorios a nivel mundial, dando como consecuencia resultados variables¹⁸. Las muestras para la medición de péptido C plasmático se pueden recolectar en ayuno, sin ayuno establecido (de manera aleatoria), o posterior a una prueba de estimulación. Se debe tener en cuenta otros factores que pueden modificar los niveles séricos de péptido C; por ejemplo, en pacientes con hipoglucemia habrá menor secreción de células beta, así mismo en pacientes con enfermedad renal crónica habrá disminución de aclaramiento del péptido C. En pacientes con resistencia a la insulina es de esperarse niveles aumentados de péptido C. En pacientes sin ayuno, el péptido C se verá afectado por el efecto incretina y la hiperglucemia secundaria al consumo y del último alimento y



su composición. Actualmente la medición sérica de péptido C posterior a una prueba de estimulación es el estándar de oro para evaluar la secreción endógena de insulina. La prueba se debe realizar en pacientes con 12 horas de ayuno, posteriormente se les realizará una medición de péptido C sérico 6 minutos después de administrar 1 mg de glucagón intravenoso (prueba estimulada por glucagón), o en diferentes intervalos de tiempo de hasta 120 minutos como máximo, posterior a la ingesta de 75 gramos de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa oral) o posterior a la ingesta de dieta mixta (prueba de tolerancia a comida mixta). Se ha demostrado que la prueba de tolerancia a comida mixta es mejor tolerada y presenta mejor reproducibilidad que la prueba con glucosa oral, así como mimetiza mejor la respuesta pancreática ante la ingesta de alimentos en la vida diaria de un individuo. Múltiples mediciones de péptido C a lo largo del día proporciona estimaciones que correlacionan fuertemente con los niveles posterior a una prueba de tolerancia a comida mixta. Por lo anterior, la medición de péptido C posterior a una prueba de tolerancia a comida mixta es la prueba recomendada en ensayos clínicos con pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1. En la tabla 2 se enlistan los ensayos clínicos más importantes en los últimos 5 años sobre el impacto de la medición de péptido C en pacientes que viven con diabetes autoinmune y la interpretación de acuerdo a los niveles obtenidos y el tipo de prueba utilizada.



Tabla 1 - Estadios de diabetes tipo 1 y criterios diagnósticos¹⁶

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Características	Actividad autoinmune	Actividad autoinmune	Actividad autoinmune
	Normoglicemia	Disglucemia	Hiperglucemia
	Ausencia de síntomas	Ausencia de síntomas	Manifestaciones clínicas de hiperglucemia
Criterio diagnóstico	Detección de autoanticuerpos	Detección de autoanticuerpos	Pueden estar ausentes los autoanticuerpos
	Sin alteración en la glucosa plasmática en ayuno o en la tolerancia a la glucosa	Glucosa plasmática en ayuno de 8h: 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/L)	Glucosa plasmática en ayuno de 8 h \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/L)
		Glucosa plasmática 2 horas posterior al TTOG*: 140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/L)	Glucosa plasmática 2 horas posterior al TTOG* \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L)
		Hb1Ac: 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol) o incremento mayor al 10%	Hb1Ac \geq 6.5% (48 mmol/mol)**
			Paciente con síntomas de hiperglucemia y glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L)
<p>*El test de tolerancia oral a la glucosa oral debe realizarse utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua. **La Hb1Ac debe Hb1Ac: Hemoglobina glucosilada; TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa</p>			

Diferenciar clínicamente a un paciente entre diabetes tipo 1 y tipo 2 puede representar un reto diagnóstico, dado que hasta el 40% de los pacientes que viven con diabetes tipo 1 pueden presentar sobrepeso. Algunos pacientes que viven con diabetes tipo 1 con sobrepeso pueden desarrollar resistencia a la insulina, y a este fenómeno se le ha atribuido el término de doble diabetes¹⁹. En América, se ha reportado una prevalencia de esta condición de hasta un 20%, y los individuos que viven con doble diabetes tienen mayor riesgo de padecer complicaciones vasculares.

Las complicaciones vasculares de la diabetes se deben a la pérdida del equilibrio entre la sobreproducción de superóxido (estrés oxidativo, producción de



especies reactivas de oxígeno, daño en el ADN) y la disminución de la actividad anti esclerótica (inactivación del óxido nítrico endotelial sintasa y de la prostaciclina sintasa). Dichas complicaciones se clasifican en microvasculares (enfermedad renal diabética, retinopatía diabética), y macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, falla cardíaca, la enfermedad arterial periférica, eventos cerebrovasculares) ²⁰. La retinopatía diabética tiene una prevalencia mayor al 80% en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1. Aproximadamente el 30% de los pacientes con recién diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 desarrollan albuminuria persistente durante al menos 20 años²¹. Se ha demostrado que la relación entre la presencia de albuminuria y el riesgo de desarrollar enfermedad renal o enfermedad cardiovascular es directamente proporcional. El tipo de neuropatía predominante en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 son la neuropatía periférica sensoriomotora (nervios periféricos) y la neuropatía autonómica (intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, hipotensión nocturna, isquemia miocárdica silente, taquicardia o bradicardia al reposo, retardo en el vaciamiento gástrico, disfunción eréctil, incontinencia). El control glucémico reduce el riesgo de progresión de las complicaciones vasculares.

Estudio	Tipo de Diabetes	Niveles de péptido C (nmol/L) y método utilizado	Inferencia Clínica
Jacobsen et al. ²²	DM1 (Estadio 1)	Índice 60* <1.0	Reducción del 77% del riesgo de DM1
Rickels et al. ²³	DM1	>0.40 (MMT)	Mayor tiempo en rango.
Zenz et al. ²⁴	DM1	≥0.05 (ayuno)	Mayor glucagón y producción endógena de glucosa en respuesta a hipoglucemia.
Gibb et al. ²⁵	DM1	>0.01 (aleatoria)	Menor tiempo en rango.
Marren et al. ²⁶	DM1	>0.02 (MMT)	Menor ratio de hipoglucemias reportadas.



Gubitosi-Klug et al. ²⁷	DM1	>0.03 (MMT)	Menor riesgo de hipoglucemia severa.
Jeyam et al. ²⁸	DM1	>0.20 (aleatoria)	Menos dosis de insulina requerida, menos niveles de Hb1Ac, y menos riesgo de CAD e hipoglucemia.
Buzzetti et al. ²⁹	LADA	<0.30 ≥0.30 a ≤0.70 >0.70	Identifica pacientes que requerirán insulina. Identifica pacientes que se beneficiarán de un régimen de tratamiento flexible. Identifica pacientes que podrán ser tratados acorde a las guías para DM2.

Nota: Esta tabla ha sido adaptada de Madalloni et al.¹⁸

DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; Hb1Ac: hemoglobina glicada; MMT: prueba tolerancia a comida mixta; CAD: Cetoacidosis diabética.

*Índice 60 combina el logaritmo de péptido C en ayuno con niveles péptido C a los 60 minutos de glucosa y a los 60 min posteriores a una prueba de tolerancia oral de glucosa. $([0.3695 \times (\log_{10}[\text{péptido C en ayuno}])] + [0.0165 \times 60 \text{ min glucosa}] - [0.3644 \times 60 \text{ min péptido C}])$.

Las personas que viven con diabetes mellitus tipo 1 tienen entre dos y ocho veces más riesgo de muerte cardiovascular que aquellos que no viven con diabetes, así como una reducción de 12 años a su esperanza de vida³⁰. La hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) representa el marcador por excelencia para valorar el control de la enfermedad, así mismo, ejerce función como predictor de complicaciones³¹. Las metas de Hb1Ac, propuestas por la Asociación Americana de Diabetes, varían en función al sexo, edad, comorbilidades y funcionalidad. Para personas mayores de 18 años y menores de 60 años, se recomienda una meta de Hb1Ac entre 6.5-7%, para mujeres embarazadas se recomienda una meta <6%, para los adultos mayores funcionales e independientes <7.5%, mientras que, para aquellos adultos mayores con funcionalidad limitada o enfermedades terminales, se recomienda una Hb1Ac <8.5%³².



Desde 1922, el tratamiento con insulina ha disminuido considerablemente el riesgo de cetoacidosis y muerte. Por lo anterior, y desde hace más de dos décadas, el tratamiento estándar en diabetes mellitus tipo 1 ha sido mantener los niveles de glucosa plasmática o hemoglobina glicosilada dentro de metas, evitando episodios de hipoglucemia (glucosa plasmática menor a 70 mg/dl), mediante la aplicación subcutánea de insulina exógena o análogos de insulina tanto de larga acción (24-42 horas) como de corta acción (4 horas).

El estudio “Ensayo del control y complicaciones de la diabetes/Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes a 30 años (DCCT/EDIC)” del 2014, demostró que un control intensivo (Hb1Ac promedio de 7.2%), redujo entre un 35 y 76% el riesgo de complicaciones microvasculares, así como un 58% el riesgo de complicaciones macrovasculares³³. Sin embargo, el grupo de control intensivo requirió de más mediciones de glucosa capilar y de requerimiento insulínico, en comparación al grupo convencional. El riesgo de hipoglucemia severa y el riesgo de convulsiones o coma fue tres veces más frecuente en el grupo de control intensivo que en el grupo convencional. Debido a esto, se ha planteado la posibilidad a lo largo de los años, de si los hipoglucemiantes orales, tendrían un papel en el manejo de la diabetes mellitus, en reducción de peso, dosis de insulina, reducción de hipoglucemia. A continuación, se mencionan algunos de los principales estudios relacionados al impacto de los hipoglucemiantes orales sobre los pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y la evidencia en prevención cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2. En la tabla 3 se resumen los beneficios de los fármacos hipoglucemiantes en diabetes mellitus tipo 2³⁴.

Metformina, una biguanida cuyos efectos hipoglucemiantes fueron reconocidos desde hace más de 60 años, continúa siendo catalogado como el fármaco de primera línea para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2³⁵. Se ha reportado que una dosis diaria mínima de 500 mg alcanza una reducción de Hb1Ac de hasta 0.9%, mientras que dosis superiores a los 2,000 mg al día tiene un impacto mínimo en la Hb1Ac y los efectos adversos suelen presentarse con mayor frecuencia³⁶. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el uso de metformina como



monoterapia disminuye la Hb1Ac hasta en un 1.3%, comparado con placebo³⁷. Existen pocos estudios disponibles acerca de los beneficios cardiovasculares en relación con el uso de metformina, y los disponibles carecen de tamaño de muestra o tiempo de duración suficiente. En el estudio multicéntrico UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), el uso de metformina en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2, se asoció a una reducción de muerte por cualquier causa (RR 0.64, $p = 0.01$), infarto al miocardio (RR 0.61, $p = 0.01$), en comparación al cuidado con dieta, insulina o sulfonilurea³⁸. En el estudio SPREAD-DIMCAD, metformina se asoció a una reducción del 12% en la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACEs), menos episodios de hipoglucemia y menos ganancia de peso, en comparación al uso de glipizida³⁹. En cuanto a diabetes mellitus tipo 1, un estudio retrospectivo demostró que el uso de metformina en conjunto con insulina en comparación a sólo utilizar insulina, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se asoció a una aparición menor de síndrome metabólico (-8.9 ± 1.3 vs $2.5 \pm 0.6\%$, $p = 0.028$), menos requerimiento de insulina (-0.03 vs 0.11 UI/kg/d, $p = 0.006$), disminución de la glucosa capilar en ayuno (-26.9 ± 54.2 vs 0.7 ± 29.5 mg/dl, $p = 0.022$), sin diferencias en el peso o hemoglobina glucosilada⁴⁰. El ensayo clínico REMOVAL demostró que el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 aunado a la terapia con insulina, no sólo disminuyó la hemoglobina glucosilada en un 0.1% al tercer mes de tratamiento, sino que además redujo 1,17 kg de peso, aumentó la tasa de filtrado glomerular (4 ml/min/1.73m), redujo el colesterol de baja densidad (LDL), y redujo en engrosamiento carotídeo máximo en 0.013 mm por año comparado con el grupo control⁴¹. No se evidenciaron incrementos en el riesgo de hipoglucemia comparado con el grupo control. En un estudio de cohorte mexicano, el equipo de investigación RENACED-DT1, evaluó los desenlaces de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pertenecientes a instituciones de salud pública y privada de México, entre el año 2014-2020, encontrando mayor requerimiento de insulina ajustado a peso corporal, así como mayor número de inyecciones diarias en aquellos pacientes tratados únicamente con insulina⁴². En la tabla 4 se enlista un resumen de la evidencia disponible del uso de antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1⁴³.

Cada vez es más contundente el impacto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, sobre la prevención de complicaciones y la disminución del



riesgo de muerte en pacientes con diabetes mellitus, así como un uso documentado en la diabetes mellitus tipo 1. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el ensayo EMPA-REG, demostró que el uso de empagliflozina redujo hasta un 38% el riesgo de muerte cardiovascular, un 35% la hospitalización por falla cardiaca, y un 32% el riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴⁴. El estudio EASE demostró que el uso de empagliflozina a 2.5 mg, 10 mg y 25 mg, como terapia adyuvante en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, redujo la Hb1Ac en un 0.28%, 0.54% y 0.53%, redujo la dosis total de insulina diaria a 6.4, 13.3, y 12.7%, aumentó el tiempo de glucosa en rango en un 1.0, 2.9 y 3.1 hora/día, así como una reducción de peso de 1.8 kg, 3.0 kg, y 3.4 kg, y una reducción de la presión arterial sistólica de 2.1, 3.9 y 3.7 mmHg, respectivamente⁴⁵. La frecuencia de hipoglucemias fue el mismo que en el grupo control, y la frecuencia de cetoacidosis fue mayor en el grupo de empagliflozina 10 mg (4.3%) y 25 mg (3.3%), pero sin diferencias entre el grupo de empagliflozina 2.5 mg (0.8%) y el grupo placebo (1.2%).

En el estudio CANVAS, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular, el uso de canagliflozina redujo la aparición de muerte por causa cardiovascular, y hospitalización por falla cardiaca⁴⁶. En el estudio CREDENCE, el uso de canagliflozina, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, redujo un 30% el riesgo de muerte cardiovascular y un 34% el riesgo de desenlaces renales (aumento de la creatinina dos veces por arriba de su nivel basal, progresión a enfermedad renal terminal, diálisis, muerte por causas renales), así como una reducción en hospitalización por falla cardiaca⁴⁷.

En el estudio DECLARE-TIMI 58, el uso de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular, redujo la hospitalización por falla cardiaca en un 27% y una reducción de muerte cardiovascular en un 17% comparado con placebo⁴⁸. Por otro lado, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el estudio DEPICT-1 demostró que el uso de dapagliflozina a 5mg y 10 mg al día aunado a la terapia con insulina, alcanzó una reducción del 0.33 y 0.36% de la Hb1Ac, así como una reducción en el peso de 2.95% y 4.54% respectivamente, sin aumento en los eventos de hipoglucemia comparado con el grupo control, pero con eventos adjudicados como cetoacidosis diabética definitiva en el grupo de dapagliflozina 5 mg (4.0%), dapagliflozina 10 mg (3.4%) y placebo (1.9%)⁴⁹. El estudio



DEPICT-2 encontró una disminución de Hb1Ac del 0.20% y 0.25%, así como una disminución del peso corporal de 4.42% y 4.86% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento dual con insulina y Dapagliflozina 5 mg y 10 mg, respectivamente⁵⁰. El porcentaje de pacientes con cetoacidosis diabética adjudicada fue del 4.1% (dapagliflozina 5 mg), 3.7% (dapagliflozina 10 mg), y 0.4% (placebo).

Los análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP1 RAs) son fármacos miméticos de incretina que estimulan la secreción de insulina de forma glucosa dependiente, retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito, por lo que además de lograr un control glucémico tienen un impacto positivo en la reducción de peso corporal. Alrededor de un 10% de los usuarios de análogos de GLP1 deciden discontinuar el medicamento por sus efectos adversos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y constipación, a pesar de ser transitorios⁵¹. En 2016, el ensayo clínico LEADER con cerca de 9,000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un seguimiento alrededor de 4 años, demostró que el uso de liraglutide redujo en un 13% el riesgo de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal y evento cerebrovascular no fatal, comparado con placebo (HR 0.87; 95% CI 0.78 - 0.97; $p < 0.001$ para no inferioridad; $p = 0.01$ para superioridad), así como un retraso en el inicio de albuminuria en el análisis secundario del estudio⁵². El estudio SUSTAIN-6, el cual incluyó a 3,000 participantes con diabetes mellitus tipo 2 y con antecedente de enfermedad cardiovascular o renal, demostró que el uso de semaglutide subcutáneo redujo un 26% el riesgo de desenlaces cardiovasculares comparado con placebo (HR 0.74; 95% CI 0.58 - 0.95; $p < 0.001$ para no inferioridad)⁵³. El estudio PIONEER-6 demostró que semaglutida oral fue no inferior al placebo en cuanto a la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (HR 0.79; 95% CI 0.57 - 1.11; $p < 0.001$ para no inferioridad)⁵⁴. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida, el estudio REWIND demostró una reducción del 12% del riesgo de MACEs con el uso de dulaglutide (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99; $p = 0.026$)⁵⁵. En relación a estudios clínicos con pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1, los estudios ADJUNCT ONE y ADJUNCT TWO demostraron que el agregar Liraglutide 1.8 mg al día a la terapia con insulina, lograron una reducción promedio de la Hb1Ac en 0.4%, una disminución de 5 kg de peso, así como reducción promedio en la dosis de insulina diaria del 12%⁵⁶⁻⁵⁷. Un metaanálisis que



evaluó 9 ensayos clínicos relacionados al uso de análogos de GLP-1 (exenatide vs monoterapia con insulina vs sitagliptina o daclizumab, y liraglutide vs placebo) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 no encontró una reducción significativa en los niveles de hemoglobina glicosilada (máxima reducción 0.6%); sin embargo, se demostró una reducción de peso de hasta 6.4 kg posterior a 24 semanas, así como una disminución en la dosis diaria de insulina desde 20% (liraglutide) hasta -24 UI/d (exenatide)⁵⁸. El estudio MAG1C, evaluó la adición de exenatide (análogo de GLP1 de acción corta) a la terapia con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, encontrando una reducción del peso promedio de 4.4 kg en comparación con placebo, así como una reducción de la dosis total diaria de insulina promedio (-9.0 UI/Kg), aunque sin encontrar reducciones significativas en la Hb1Ac (-0.64%) ni aumentos significativos de los episodios de hipoglucemia o cetoacidosis⁵⁹.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4i) incrementan la liberación de insulina al inhibir la degradación de incretinas como GLP1 y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Dado al papel inmunomodulador y proinflamatorio de los DPP4, además del efecto hipoglucemiante, los inhibidores de DPP4 ejercen una actividad antiapoptótica, regenerativa y que promueve la proliferación de células beta pancreáticas, y por lo tanto, retrasar la progresión de la diabetes mellitus autoinmune⁶⁰. Los ensayos clínicos con inhibidores de DPP4 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no han demostrado superioridad contra placebo pero sí han demostrado no inferioridad para el desarrollo de eventos adversos mayores cardiovasculares (Saxagliptina: HR 1.00; 95% CI 0.89 - 1.12; $p=0.99$ para superioridad; $p<0.001$ para no inferioridad; Sitagliptina: HR 0.98; 95% CI, 0.88 to 1.09; $P<0.001$; Linagliptina: HR 1.02; 95% CI, 0.89-1.17; $P < .001$ para no inferioridad)⁶¹⁻⁶³. Cabe mencionar que en el estudio con saxagliptina se observó un mayor riesgo de hospitalización por falla cardíaca en comparación con placebo (HR 1.27; 95% CI, 1.07 to 1.51; $P=0.007$). En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, un metaanálisis encontró que el añadir inhibidores de DPP4 (sitagliptina o vildagliptina) a la monoterapia con insulina se tradujo en una reducción de Hb1Ac de -0.07%, sin cambios significativos en la dosis diaria de insulina en la comparación entre grupos⁶⁴.



Tabla 3 - Resumen de características de los antidiabéticos³⁴

Fármaco	Hipoglucemia	Efecto Cardiovascular		Efectos Renales		Ruta Administración	Cambios en el peso corporal	Consideraciones Clínicas
		MACE	IC	Progresión a ERC	Consideraciones			
Metformina	No	Beneficio potencial	Neutral	Neutral	*Contraindicado si TFG <30 ml/min/1.73 m ²	Oral	Neutral	*Descontinuar ante la presencia de CAD. *Para mitigar los efectos adversos gastrointestinales considere titular la dosis y administrar medicamento con la comida. *Puede generar deficiencia de vitamina B12.
ISGLT2i	No	Beneficio con canagliflozina y empagliflozina	Beneficio con canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina	Beneficio con canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	*Los efectos hipoglucémicos antes son menores a medida que disminuye la TFG	Oral	Pérdida intermedia	*Para mitigar el riesgo de CAD, descontinúe 3-4 días antes de cirugía programada, descontinúe durante enfermedad grave o durante periodos de ayuno prolongados. *Aumenta el riesgo de infecciones genitales de origen micótico.
GLP-1 RAs	No	Beneficio con dulaglutida, liraglutida y semaglutida (sc)	Neutral	Beneficio en albuminuria con dulaglutida, liraglutida, semaglutida (sc)	*No requiere ajuste en la dosis de dulaglutida, liraglutida o semaglutida. *Monitorizar la función renal al	Sc; oral (semaglutida)	Pérdida de intermedia a muy alta	*Sin relevancia humana ante el riesgo de tumor tiroideo por células C. *Educar al paciente acerca de



					iniciar o escalar dosis en pacientes con lesión renal y efectos adversos gastrointestinales			sus efectos gastrointestinales transitorios (modificaciones en la dieta y las porciones de las comidas). *Descontinuar ante la sospecha de pancreatitis
DPP-4i	No	Neutral	Neutral	Neutral	*Linagliptina no requiere ajuste de dosis. *Ajustar dosis de sitagliptina, saxagliptina y alogliptina.	Oral	Neutral	*Descontinuar ante la sospecha de pancreatitis. *Puede generar dolor articular. *Descontinuar ante la sospecha de pánfigo bulloso.
Tiazolidinedionas	No	Beneficio potencial con pioglitazona	Neutral	Neutral	*No requiere ajuste de dosis. *Por lo general no se recomienda en ERC por aumento de retención hídrica.	Oral	Ganancia	*Riesgo de falla cardíaca congestiva y edema. *Beneficio en NASH. *Riesgo de fracturas.
Sulfolinureas (2° Generación)	Si	Neutral	Neutral	Neutral	*Gliburide no recomendada en ERC. *Glipizida y glimepirida ajuste de dosis para evitar hipoglucemia.	Oral	Ganancia	*Utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia. *Glimepirida sin riesgo cardiovascular.
Insulina	Si	Neutral	Neutral	Neutral	*El requerimiento de insulina disminuye conforme disminuye la TFG.	Sc	Ganancia	*Mayor riesgo de hipoglucemia con NPH o insulina premezclada vs análogos.
<p>MACE = Efectos adversos cardiovasculares mayores; IC = Insuficiencia cardíaca; ERC = Enfermedad renal crónica; TFG = Tasa de filtrado glomerular; SC = Subcutánea; ISGLT2i = Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2; GLP-1RAS = Análogos del péptido similar al glucagon1; DPP-4i = Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; CAD = Cetoacidosis diabética; NASH = Esteatohepatitis no alcohólica.</p>								



Las tiazolidinedionas, como pioglitazona, aumentan la sensibilidad de la insulina por parte del tejido adiposo y tejido muscular, al unirse a los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR- γ). En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el uso de rosiglitazona se ha asociado una mayor frecuencia de hospitalización por falla cardíaca (HR 1.11 (95% CI, 0.93 to 1.32)⁶⁵. En el estudio PROactive07, pioglitazona demostró una disminución del riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular: infarto al miocardio (HR = 0.77, 95% CI [0.60,1.00]; $p = 0.046$); muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal o evento cerebrovascular no fatal (HR 0.82, 95% CI [0.70, 0.97]; $p = 0.02$)⁶⁶. En relación a diabetes mellitus tipo 1, un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo-control, encontró que el añadir 30 mg de pioglitazona al día a la terapia con insulina se asoció a una reducción de la glucosa post prandial (-13 mg/dl desde el inicio hasta el final del estudio $p = 0.002$; -11 mg/dl al final del estudio entre grupos vs placebo), así como una reducción en la HB1Ac 0.22% desde el inicio hasta el final del estudio $p = 0.001$; 0.38% en la comparación entre grupos), sin cambios en el peso corporal o dosis diaria de insulina⁶⁷.



Tabla 4 - Resumen de la evidencia disponible acerca del uso de antidiabéticos orales en pacientes con DM1⁴³

Fármaco	# ECAs	# total de participantes	Número de participantes recibiendo tratamiento	Número de participantes recibiendo placebo	Años de publicación
Glibenclamida	5	119	65	73	1984 (x3); 1992; 1995
Metformina	8	719	378	356	2002; 2006; 2008; 2009; 2013 (x2); 2017; 2018
Rosiglitazona	2	111	55	56	2005; 2015
Pioglitazona	3	130	66	64	2006; 2007; 2013
Vildagliptina	1	28	28	28	2012
Sitalglipitina	3	153	85	84	2013 (x2); 2015
Saxagliptina	1	14	14	14	2016
Exenatide	4	156	83	83	2013; 2018; 2019; 2020
Liraglutide	12	2824	2015	869	2015 (x2); 2016 (x3); 2018 (x2); 2019 (x2); 2020; 2021 (x2)
Albiglutide	1	67	50	17	2020
Canagliflozina	1	351	234	117	2015
Empagliflozina	6	1861	1328	533	2015; 2018 (x4); 2022
Dapagliflozina	2	1336	798	538	2017; 2018
Ipragliflozina	1	174	115	59	2019
Sotagliflozina	6	3236	1912	1324	2015; 2017; 2018 (x2); 2019; 2021

Nota: Adaptado de Aberer et al.⁴³
DM1 = Diabetes mellitus tipo 1; ECAs = Ensayos clínicos aleatorizados

JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó anteriormente, en México, el gran porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pertenecen al grupo de edad de entre 20 y 59 años, derivado al aumento en la esperanza de vida tras el descubrimiento de la insulina, así como de las recomendaciones actuales para tratar la enfermedad. Estudios han demostrado que las personas que viven con diabetes mellitus tipo 1 pueden presentar un estado llamado como “doble diabetes”. Los individuos que viven con doble



diabetes tienen mayor riesgo de padecer complicaciones micro y macrovasculares que aquellos con diagnóstico exclusivo de diabetes mellitus tipo 2. Así mismo, el riesgo de muerte cardiovascular en estos pacientes es mayor. Por lo anterior, llevar un control estricto de la hemoglobina glucosilada es mandatorio para evitar las complicaciones. Para lograrlo, estos pacientes suelen requerir altas dosis de insulina y mayor número de medición de glucosa capilar a lo largo del día comprometiendo la calidad de vida y el apego al tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado a la limitada información encontrada acerca del uso de antidiabéticos orales en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 en México, aún no está definido en las guías de práctica clínica mexicanas su uso por lo que el propósito de este estudio es comparar las características clínicas y bioquímicas, así como la prevalencia de complicaciones vasculares de los pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1, derechohabientes del Hospital General Regional 01, que acudieron a consulta médica en el periodo comprendido del 2020 al 2023, y que recibieron terapia exclusiva con insulina, en comparación a aquellos a los que recibieron terapia con antidiabéticos orales e insulina.

¿Cuál es la efectividad en los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que reciben terapia con antidiabéticos orales e insulina vs terapia insulínica exclusiva, pertenecientes a la consulta de endocrinología del hospital general regional 01, en el periodo 2020 – 2023?

OBJETIVO

Comparar los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que reciben terapia con antidiabéticos orales e insulina vs terapia insulínica exclusiva, pertenecientes a la consulta de endocrinología del hospital general regional 01, en el periodo 2020 – 2023.



Objetivos secundarios:

1. Contrastar el requerimiento de insulina basal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se encuentran en tratamiento exclusivo con insulina vs los pacientes con antidiabéticos orales como adyuvante a la terapia insulínica.
2. Identificar la diferencia en el peso corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se encuentran en tratamiento exclusivo con insulina vs los pacientes con antidiabéticos orales como adyuvante a la terapia insulínica.
3. Identificar la presencia de complicaciones vasculares asociados a la diabetes mellitus, manifestadas mediante la presencia o no de retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética o eventos adversos cardiovasculares mayores.
- 4.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

El tratamiento dual con insulina y antidiabéticos orales mejoran el control de la diabetes tipo 1, a través de un mejor control de cifras de hemoglobina glicosilada, en comparación con la terapia insulínica exclusiva.

Hipótesis nula

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 con insulina y terapia adyuvante con antidiabéticos orales no logran un mejor control de la hemoglobina glucosilada, en comparación con la terapia estándar.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, de cohorte, retrospectivo.

Universo del estudio: Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, y tratados en la consulta de endocrinología del Hospital General Regional #01, del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Chihuahua

Lugar del estudio: Hospital General Regional No. 01, Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Chihuahua.

Periodo del estudio: Enero del 2020 a diciembre del 2023

Tamaño de muestra y muestreo: De acuerdo con datos del Atlas del International Diabetes Federation, para el 2022, en México existen 89,834 personas que viven con diabetes tipo 1; sin embargo, la información acerca de la prevalencia es muy limitada³. Para el cálculo de la muestra se realizó un muestreo piloto en donde se encontró un total de 160 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 atendidos durante un año en el Hospital General Regional 01, delegación Chihuahua. Por lo anterior, se utilizó la siguiente fórmula para estimar proporciones, en un tamaño de población de 160 pacientes, tomando en cuenta un nivel de confianza del 95%, una puntuación Z de 1.96 y un margen de error del 5%.

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p \times (1 - p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p \times (1 - p)}{e^2 N}\right)}$$

Donde: **N** = tamaño de la población; **e** = margen de error (porcentaje expresado con decimales); **z** = puntuación z. Se determinó un tamaño de muestra de 114 pacientes, los cuales serán separados entre grupo expuesto y grupo no expuesto con relación 1:1, dando un total de 57 pacientes en el grupo de expuestos y 57 pacientes en el de no expuestos.



Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados mediante médico tratante o que requirieron de insulina desde el diagnóstico de diabetes o que debutaron con cetoacidosis diabética al momento de realizar su diagnóstico.
- Pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que son tratados en la consulta externa de Endocrinología del Hospital General Regional #01, del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Chihuahua.
- Pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y que cuenten con registro de tratamiento y expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y no cuentan con expediente clínico completo o registro de tratamiento.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y que se encuentren en estado de cetoacidosis diabética o estado hiperglucémico hiperosmolar al momento de la recolección de datos.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes que iniciaron tratamiento con antidiabéticos orales desde el momento de su diagnóstico

Variables

Variable Dependiente: Hemoglobina glucosilada

Variable Independiente: Diabetes mellitus tipo 1.

Variables intervinientes:

- Edad.
- Sexo.



- Peso corporal
- Talla.
- Insulina
- Neuropatía diabética
- Albuminuria
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)
- Biguanida
- Inhibidor de iSGLT2
- Inhibidor de DPP4
- Análogo de GLP1
- Tiazolidinediona

Definición de las variables

Hemoglobina Glucosilada (Hb1Ac): Examen sanguíneo que mide el nivel promedio de glucosa plasmática, de un individuo, en los últimos tres meses a través de la medición de la fracción de hemoglobina que tiene unión irreversible con glúcidos.

Insulina: Hormona polipeptídica producida por las células beta de los islotes de Langerhans, en el páncreas, a partir de la pre-prohormona Proinsulina, mediante el gen INS, localizado en el cromosoma 11.. Tiene un peso molecular de 5,700 daltons y su cadena alfa está conformada por 21 aminoácidos, mientras que su cadena beta cuenta con 30 aminoácidos. Su principal función es la introducción de la glucosa circulante en plasma al interior de las células, principalmente miocitos, hepatocitos y adipocitos. Entre otras funciones, la insulina promueve la glucólisis, inhibe la gluconeogénesis y glucogenólisis, favorece la síntesis de triacilglicérols y aumenta la retención de sodio en el túbulo renal distal. Valores de insulina en sangre mayor a 30 U/ml sugieren resistencia a la insulina.

Neuropatía diabética: Grupo heterogéneo de desórdenes clínicos y que a su vez se clasifica en neuropatía periférica y neuropatía autonómica. En la neuropatía periférica las fibras sensitivas pequeñas son las primeras en dañarse, lo que ocasiona síntomas como dolor y disestesias (sensación de hormigueo o quemazón) en extremidades periféricas; mientras que la alteración de las fibras sensitivas grandes ocasiona



entumecimiento y pérdida de la sensibilidad. Por otro lado, en la neuropatía autonómica, los pacientes con diabetes suelen presentar taquicardia al reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, constipación, diarrea, disfunción eréctil, vejiga neurogénica y alteración en la sudoración.

Albuminuria: Excreción urinaria de albúmina, la cual puede clasificarse de acuerdo a su severidad en: normal o excreción levemente incrementada (A1; <30 mg/g), excreción moderadamente incrementada (A2; 30-299 mg/g), excreción severamente incrementada (A3; >300 mg/g).

Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE): Combinación de desenlaces cardiovasculares adversos, los cuales pueden incluir cualquiera de los siguientes: infarto al miocardio no mortal, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y/o muerte cardiovascular.

Diabetes mellitus tipo 1: Enfermedad crónica degenerativa de origen autoinmune, caracterizada por la presencia de al menos un autoanticuerpo contra células beta pancreáticas sumado a los criterios definición operacional para diabetes mellitus (glucosa plasmática en ayuno de 8 horas >125 mg/dl, o glucosa plasmática >199 mg/dl 2 horas posteriores a una curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos de glucosa disuelta en agua, o hemoglobina glucosilada >6.4%, o una glucosa plasmática aleatoria >199 mg/dl acompañado de síntomas de hiperglucemia).

Edad: Concepto lineal que corresponde al tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento.

Sexo: Condición biológica y fisiológica que clasifica a un individuo de acuerdo a sus órganos sexuales.

Peso corporal: Masa correspondiente a un individuo y medido en kilogramos (Kg).

Biguanidas: Grupo de antidiabéticos orales (metformina, fenformina, buformina), cuyo mecanismo de acción más aceptado mundialmente consiste en su efecto inhibitorio de complejo I de la cadena transportadora de electrones en la respiración



celular, dando como consecuencia una disminución del consumo de oxígeno, incremento del AMP/ATP, y activación del AMP quinasa. El efecto subsecuente es la disminución de producción hepática de glucosa y de la absorción gastrointestinal de glucosa, así como aumento de la sensibilidad a la insulina. Actualmente la metformina es la biguanida mayor utilizada para diabetes mellitus, mientras que la fenformina y la buformina se retiraron del mercado por el riesgo de acidosis láctica y cardiopatía. Sin embargo, la fenformina continúa en estudio por sus efectos anti tumorales.

Inhibidores de SGLT2: Grupo de antidiabéticos orales (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina) cuyo mecanismo de acción consiste principalmente en la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en las células del tubulo contorneado proximal, a nivel renal, ocasionando una disminución reversible de la reabsorción renal de glucosa y promoviendo su excreción en orina. Los inhibidores de SGLT2 además tienen efectos metabólicos, cardiacos, renales y vasculares que disminuyen estado inflamatorio y promueven la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

Inhibidores de DPP-4: Grupo de antidiabéticos orales (sitagliptina, alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina), cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir a la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), provocando un aumento en la actividad de las hormonas incretinas: péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), ocasionando a su vez, un aumento en la síntesis de insulina y reducción de en la secreción de glucagón. Los inhibidores de DPP-4 además tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios a nivel vascular.

Análogos de GLP-1: Grupo de antidiabéticos orales (tirzepatida, exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida, albiglutida, y semaglutida), los cuales actúan como receptores agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, promoviendo la síntesis y secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón. Además, retrasan el vaciamiento gástrico provocando una disminución en los niveles de glucemia post prandial.

Tiazolidinedionas: Grupo de antidiabéticos orales (rosiglitazona, pioglitazona), cuyo mecanismo de acción consiste en unirse y activar los receptores activados por proliferadores preoxisomales tipo gamma (PPAR γ), ocasionando disminución en la



actividad de la interleucina 6, aumentando la actividad de adiponectina, disminuyendo la gluconeogénesis hepática y aumentando la sensibilidad a la insulina. Además, inhiben la angiogénesis

Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento.	Tiempo de vida en años.	Cuantitativa, discreta	Años
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo.	Volumen de una persona expresado en kilogramos.	Cuantitativa, continua	Kilogramos
Talla	Longitud desde la planta de los pies a la parte superior de un cráneo expresado en centímetros.	Estatura de una persona en centímetros.	Cuantitativa, continua	centímetros
Sexo	Características anatómicas, fisiológicas y biológicas que definen a hombres y mujeres.	Sexo de una persona asignado desde su nacimiento, sea femenino o masculino.	Cualitativa, nominal	Femenino o Masculino
Hemoglobina Glucosilada	Heteroproteína que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas de carbono.	Examen sanguíneo que mide el nivel promedio de glucosa plasmática, de un individuo, en los últimos tres meses.	Cuantitativa, continua	Porcentaje
Insulina	Hormona polipeptídica, producida y secretada por	Dosis de insulina semisintética que requiere el	Cuantitativa, continua	Unidades por kilogramo de peso (U/Kg)



	células beta de los islotes pancreáticos, y que se encarga de introducir la glucosa sanguínea al interior de la célula.	paciente, en 24 horas, para lograr un control glucémico sérico.		
Neuropatía Diabética	Grupo heterogéneo de desórdenes clínicos en el que se ve involucrado una afección en las fibras sensitivas (grandes y/o pequeñas) o en el sistema nervioso autónomo.	Presencia dolor, disestesia o hipoestesia en extremidades periféricas; y/o presencia de entumecimiento o pérdida de la sensibilidad de las mismas; y/o presencia de cualquiera de las siguientes: taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, disfunción eréctil, vejiga neurogénica.	Cualitativa, nominal	Si o No
Albuminuria	Excreción urinaria de albúmina, la cual puede clasificarse de acuerdo a su severidad en: normal o excreción levemente incrementada (A1; <30 mg/g), excreción moderadamente incrementada (A2; 30-299 mg/g), excreción	Excreción de albúmina en orina de 24 horas.	Cualitativa, ordinal	A1- Normal A2 – Moderada A3 - Severa



	severamente incrementada (A3; >300 mg/g).			
Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)	Combinación de desenlaces cardiovasculares adversos, los cuales pueden incluir cualquiera de los siguientes: infarto al miocardio no mortal, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, hospitalización por falla cardíaca y/o muerte cardiovascular.	Antecedente de haber presentado, antes o durante el estudio, cualquiera de los siguientes: infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, hospitalización por falla cardíaca, muerte cardiovascular.	Cualitativa, nominal	Infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, hospitalización por falla cardíaca, muerte cardiovascular.
Biguanida	Grupo de antidiabéticos orales, cuyo mecanismo de acción disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta su absorción gastrointestinal, y aumento de la sensibilidad a la insulina.	Consumo de biguanidas antes o durante el estudio.	Cualitativa, nominal	Si o No
Inhibidor de iSGLT2	Grupo de antidiabéticos orales cuyo mecanismo de acción inhibe al cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en las células del	Consumo de Inhibidor de iSGLT2 antes o durante el estudio.	Cualitativa, nominal	Si o No



	túbulo contorneado proximal, ocasionando una disminución reversible de la reabsorción renal de glucosa y promoviendo su excreción en orina.			
Inhibidor de DPP4	Grupo de antidiabéticos orales cuyo mecanismo de acción inhibe a la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), provocando un aumento en la actividad de las hormonas incretinas y un aumento en la síntesis de insulina y reducción de en la secreción de glucagón.	Consumo de iDPP4 antes o durante el estudio.	Cualitativa, nominal	Si o No
Análogo de GLP1	Grupo de antidiabéticos orales los cuales actúan como receptores agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, promoviendo la síntesis y secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón.	Consumo de análogos de GLP1 antes o durante el estudio.	Cualitativa, nominal	Si o No
Tiazolidinediona	Grupo de antidiabéticos orales cuyo mecanismo de	Consumo de tiazolidinediona	Cualitativa, nominal	Si o No



	acción activa los receptores activados por proliferadores preoxisomales tipo gamma (PPAR γ), ocasionando aumento en la actividad de adiponectina, disminución de la gluconeogénesis hepática y aumento la sensibilidad a la insulina.	antes o durante el estudio.		
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	--	--



DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Posterior a la aprobación de la investigación por parte del Comité de Ética en Investigación en Salud y el Comité Local de Investigación en Salud, el médico residente de cuarto año, Dr. Alan Fernando Larsen Ramírez acudió al departamento de archivo clínico para recolectar información de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, mediante revisión del expediente clínico y respetando el derecho de confidencialidad de datos personales. Posteriormente se llenó el instrumento de recolección de datos (Anexo 2) con la información sociodemográfica, antropomórfica y clínica de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 atendidos en la consulta externa de Endocrinología del Hospital General Regional No. 01, entre enero del 2020 y diciembre del 2023. El grupo de no exposición, se definió como aquellos pacientes que recibieron terapia únicamente con insulina, mientras que al grupo de exposición fueron aquellos pacientes que recibieron terapia adyuvante con antidiabéticos orales. Se llenó una base de datos en el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 29.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se consideró como significancia estadística una $P < 0.05$. Las variables dicotómicas se analizaron en frecuencia y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se reflejaron en medianas y rangos. Para la comparación de variables en el grupo de muestras relacionadas se utilizó la prueba T de Wilcoxon. Por otro lado, en la comparación entre muestras independientes se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrada para las variables categóricas, y U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. Para el análisis de las variables categóricas medidas en diferentes periodos de tiempo se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis para muestras independientes. En cuanto al análisis correlacional entre variables cualitativas se utilizó el riesgo relativo con un intervalo de confianza del 95%, mientras que para medir el grado de relación entre las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.



ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación queda sujeta a la normativa de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, publicada en el diario oficial de la federación DOF 02-04-2014. Dicha norma establece los lineamientos generales que deben seguirse para someter una investigación científica destinada a la salud, con el fin de proteger, promover, y restaurar la salud de la población, sin dejar a un lado los aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de cada individuo sometido a la investigación.

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud, esta investigación se considera una **investigación sin riesgo**, ya que no se realiza ninguna intervención en los participantes del estudio, y su metodología es meramente descriptiva. Por lo anterior, y al tratarse de un estudio retrospectivo, esta investigación no requiere de un consentimiento informado por parte de los sujetos estudiados puesto que no existe una modificación en la integridad o pronóstico del paciente.

Además, esta investigación se apega a lo estipulado en la Declaración de Helsinki de 1975, con su actualización en 2013, y garantiza la confidencialidad de la información recolectada por medio de números que no tengan relación con la identificación real de los sujetos estudiados o con su número de afiliación de seguridad social.



RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

a) Humanos:

- i) Médico residente de Medicina Interna rotante del servicio de Endocrinología del Hospital General Regional 01.
- ii) Médicos adscritos al servicio de Endocrinología del Hospital General Regional 01.

b) Materiales:

- i) Computadora HP con procesador intel CORE I5
- ii) Software Microsoft Office
- iii) Software estadístico SPSS versión 17
- iv) Impresora
- v) Hojas blancas
- vi) Bolígrafos

c) Económicos:

- i) Ninguno

RESULTADOS

En el presente trabajo se estudiaron 114 pacientes que fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 y que además cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales, el 61% fueron mujeres. Así mismo, la mediana de edad fue de 30 años, la mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad fue a los 15 años y el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 15.5 años.

En cuanto al diagnóstico de diabetes, el 100% de los pacientes fueron diagnosticados por el médico tratante, de los cuales, el 51% debutaron con cetoacidosis diabética y el 11% contaron con registro del resultado de anticuerpos. En relación a las características antropométricas registradas en la valoración inicial



del estudio, la mediana del peso fue de 68 kg, así como una talla de 1.62 m y un índice de masa corporal de 25.40 kg/m².

La complicación vascular asociada a diabetes con mayor frecuencia reportada fue la presencia de albuminuria, (hasta en un 27% de los pacientes). Hasta 92 pacientes presentaron cualquier grado de hipoglucemia; mientras que el 33% requirió de hospitalización por cetoacidosis diabética. El desenlace cardiovascular adverso mayor que se presentó con más frecuencia fue el evento cerebrovascular (3% de los pacientes). Las enfermedades adyacentes que más se observaron fueron la enfermedad renal crónica (15% de los pacientes) y el hipotiroidismo primario (13% de los pacientes). No se detectaron decesos durante el estudio. El resto de las características antropométricas y clínicas de los sujetos estudiado se ilustran con mayor detalle en la Tabla 5.

Tabla 5. Características antropométricas y clínicas de los sujetos a lo largo del estudio.

Variable	<i>n</i> = 114 (%)
<u>Sexo:</u>	
Masculino	44 (39%)
Femenino	70 (61%)
Edad del paciente (años) *	30 (8 - 67)
Edad al diagnóstico de la enfermedad (años) *	15 (1 - 43)
Tiempo evolución con la enfermedad (años) *	15.5 (1 - 45)
<u>Diagnóstico de la enfermedad:</u>	
Determinado por médico tratante	114 (100%)
Debut con cetoacidosis	58 (51%)
Diagnóstico mediante anticuerpos	12 (11%)
<u>Características antropométricas:</u>	
Peso en primera valoración (kg) *	68 (25 - 103)
Talla (m) *	1.62 (1.32 – 1.85)
Índice de masa corporal (kg/m ²) *	25.40 (14.35 – 39.65)
<u>Complicaciones vasculares:</u>	
Neuropatía diabética	22 (19%)



Albuminuria	31 (27%)
Retinopatía diabética	24 (21%)
<u>Desenlaces cardiovasculares adversos mayores (MACE):</u>	
Infarto al miocardio no fatal	1 (1%)
Evento cerebrovascular	3 (3%)
Trombosis periférica	2 (2%)
Cateterismo cardiaco	1 (1%)
<u>Hipoglucemia:</u>	
Hipoglucemia grado I ^a	81 (71%)
Hipoglucemia grado II ^b	11 (10%)
Hospitalización por cetoacidosis	37 (33%)
Dosis de insulina basal en la primera valoración endocrinológica (UI/kg) *	0.53 (0.8 – 1.97)
<u>Otras comorbilidades:</u>	
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	5 (4%)
Enfermedad renal crónica	17 (15%)
Antecedente de trasplante renal	4 (4%)
Hipertensión arterial sistémica	6 (5%)
Hipotiroidismo primario	15 (13%)
*Expresado en medianas y rangos. ^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.	

En la comparación entre el grupo no expuesto (los pacientes que recibieron terapia sólo con insulina), y el expuesto (terapia combinada con insulina y antidiabéticos orales), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de albuminuria (10 vs 21 respectivamente; $p < 0.05$). Otras comparaciones de importancia clínica observadas fueron: el peso a los 6 meses posteriores de la valoración inicial (68 kg vs 66.7 kg; $p = 0.51$), el peso a los 12 meses posteriores de la valoración inicial (69.5 kg vs 67 kg; $p = 0.57$); la hemoglobina glucosilada a los 6 meses posteriores de la valoración inicial (9.41% vs 8.6%; $p = 0.28$); la hemoglobina glucosilada a los 12 meses posteriores de la valoración inicial (9.6% vs 8.35%; $p < 0.05$); la dosis de insulina basal a los 6 meses posteriores de la valoración inicial (0.58 UI/kg vs 0.51 UI/kg; $p = 0.90$); y la dosis de insulina basal a los 12 meses posteriores de la valoración inicial (0.53 UI/kg vs 0.43 UI/kg; $p = 0.23$). No hubo



diferencias en el índice de masa corporal en los sujetos estudiados de ambos grupos, así como tampoco en la creatinina sérica. Hubo más desenlaces cardiovasculares adversos mayores en el grupo expuesto que en el no expuesto ($p = 0.223$). EL número de eventos de hipoglucemia en ambos grupos fue de 46. Por otro lado, hubo más hospitalizaciones por cetoacidosis en el grupo no expuesto (20 vs 17; $p = 0.54$). La Tabla 6 desglosa con mayor detalle la comparación entre grupos de las características antropométricas y clínicas.

Tabla 6. Comparación entre grupos de las características antropométricas y clínicas de los sujetos estudiados.

Variable	Grupo de pacientes con terapia insulínica exclusiva (n = 57)	Grupo de pacientes con antidiabéticos orales y terapia insulínica (n = 57)	Valor p
Sexo:			
Masculino	21 (37%)	23 (40%)	0.70
Femenino	36 (63%)	34 (60%)	
Edad del paciente (años) *	28 (14 - 56)	33 (8 - 67)	0.30
Edad al diagnóstico (años) *	16 (2 - 43)	15 (1 - 36)	0.87
Tiempo de evolución con DM1 (años) *	13 (1 - 44)	19 (1 - 45)	0.13
Características antropométricas:			
Peso en la valoración 1 (kg) *	68 (47 - 94)	67 (25 - 103)	0.91
Peso en la valoración 2 (kg) *	68 (49 - 88)	66.7 (29.6 - 101)	0.51
Peso en la valoración 3 (kg) *	69.5 (52 - 92)	67 (49 - 99)	0.57
Talla (m) *	1.62 (1.49 - 1.82)	1.62 (1.32 - 1.85)	0.89
Índice de masa corporal (kg/m ²) *	25.46 (18.31 - 34.95)	25.0 (14.35 - 39.65)	0.86
Hb1Ac %:			
En la valoración 1*	10.2 (5.9 - 16.1)	9.5 (5.8 - 19.7)	0.95
En la valoración 2*	9.41 (5.3 - 13.5)	8.6 (5.3 - 18)	0.28
En la valoración 3*	9.6 (5.6 - 15.4)	8.35 (5.8 - 12.3)	< 0.05
Creatinina sérica (mg/dl):			
En la valoración 1*	0.7 (0.4 - 9.24)	0.7 (0.2 - 12.7)	0.98
En la valoración 2*	0.71 (0.12 - 10)	0.7 (0.25 - 10.9)	0.71
En la valoración 3*	0.7 (0.4 - 5.8)	0.83 (0.36 - 10.4)	0.11



<u>Complicaciones vasculares:</u>			
Neuropatía diabética	12 (21%)	10 (18%)	0.63
Albuminuria	10 (18%)	21 (37%)	< 0.05
Retinopatía diabética	10 (18%)	14 (25%)	0.35
<u>Desenlaces cardiovasculares</u>			
<u>adversos mayores (MACE):</u>			
Infarto al miocardio no fatal	1 (1%)	-	0.223
Evento cerebrovascular	1 (2%)	2 (4%)	
Trombosis periférica	-	2 (4%)	
Cateterismo cardiaco	-	1 (2%)	
<u>Hipoglucemia:</u>			
Hipoglucemia grado I ^a	42 (74%)	39 (68%)	0.53
Hipoglucemia grado II ^b	4 (7%)	7 (12%)	0.34
Hospitalización por cetoacidosis	20 (35%)	17 (30%)	0.54
<u>Dosis de insulina basal (UI/kg):</u>			
En la valoración 1*	0.55 (0.18 – 1.16)	0.52 (0.8 – 1.97)	0.75
En la valoración 2*	0.58 (0.14 – 1.02)	0.51 (0.03 – 1.12)	0.90
En la valoración 3*	0.53 (0.17 – 1.04)	0.43 (0 – 1.14)	0.23
<u>Otras comorbilidades:</u>			
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	3 (5%)	2 (4%)	-
Enfermedad renal crónica	6 (11%)	11 (19%)	
Antecedente de trasplante renal	1 (2%)	3 (5%)	
Hipertensión arterial sistémica	2 (4%)	4 (7%)	
Hipotiroidismo primario	9 (16%)	6 (11%)	

*Expresado en medianas y rangos. ^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl. DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

HB1AC = Hemoglobina glucosilada. Valoración 1 = Valoración inicial. Valoración 2 = Valoración a los seis meses después de la valoración endocrinológica. Valoración 3 = Valoración a los doce meses después de la valoración endocrinológica.

El grupo de pacientes que recibieron terapia combinada con insulina y uno o más antidiabéticos orales se asoció con 2.1 veces de presentar albuminuria ($p < 0.05$; IC 95% 1.088 – 4.05). La Tabla 7 engloba la correlación y el riesgo relativo entre el



uso de ≥ 1 antidiabéticos orales con terapia insulínica vs sólo insulina y el resto de las variables de interés.

Tabla 7. Correlación entre el uso de ≥ 1 antidiabéticos orales con terapia insulínica vs sólo insulina y las variables de interés.

Variable	≥ 1 antidiabético oral/insulina (n = 57)	Terapia exclusiva con insulina (n = 57)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor <i>p</i>
<u>Complicaciones vasculares:</u>				
Neuropatía diabética	10	12	0.83 (0.39 – 1.77)	0.813
Albuminuria	21	10	2.1 (1.088 – 4.05)	< 0.05
Retinopatía diabética	14	10	1.4 (0.68 – 2.89)	0.493
<u>Hipoglucemia:</u>				
Hipoglucemia grado I ^a	39	42	0.93 (0.73 – 1.17)	0.681
Hipoglucemia grado II ^b	7	4	1.75 (0.54 – 5.65)	0.528
Hospitalización por cetoacidosis	17	20	0.85 (0.499 – 1.45)	0.690

^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.

A continuación, se describe la correlación y riesgo relativo entre el uso combinado de insulina con los diferentes antidiabéticos orales. La Tabla 8 revela que los pacientes que recibieron metformina combinado con insulina se asociaron a menos casos de neuropatía diabética, menos hipoglucemia grado I y menos hospitalizaciones por cetoacidosis que el grupo que recibió únicamente insulina; sin embargo, el grupo expuesto se asoció a más pacientes con albuminuria, retinopatía diabética e hipoglucemia grado 2. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.



Tabla 8. Correlación entre el uso de metformina con terapia insulínica vs sólo insulina y las variables de interés.

Variable	Metformina /insulina (n = 42)	Terapia exclusiva con insulina (n = 57)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor <i>p</i>
<u>Complicaciones vasculares:</u>				
Neuropatía diabética	6	12	0.64 (0.27 – 1.52)	0.432
Albuminuria	12	10	1.08 (0.59 – 2.0)	0.973
Retinopatía diabética	10	10	1.22 (0.598 – 2.51)	0.755
<u>Hipoglucemia:</u>				
Hipoglucemia grado I ^a	30	42	1.008 (0.792 – 1.28)	0.884
Hipoglucemia grado II ^b	6	4	2.06 (0.67 – 6.33)	0.343
Hospitalización por cetoacidosis	10	20	0.64 (0.34 – 1.18)	0.196

^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.

El grupo de pacientes que recibió insulina con inhibidor de DPP4 se asoció con menos complicaciones vasculares, así como menos episodios de hipoglucemia de cualquier grado y menos eventos de hospitalización por cetoacidosis diabética, aunque sin significancia estadística. En la Tabla 9 se expresa de forma más detallada la correlación y riesgo relativo entre el uso de inhibidor de DPP4 con terapia insulínica vs sólo insulina y las variables de interés.



Tabla 9. Correlación entre el uso de inhibidor de DPP4 con terapia insulínica vs sólo insulina y las variables de interés.

Variable	Inhibidor de DPP4/Insulina (n = 18)	Terapia exclusiva con insulina (n = 57)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor <i>p</i>
<u>Complicaciones vasculares:</u>				
Neuropatía diabética	3	12	0.84 (0.28 – 2.55)	0.986
Albuminuria	7	10	1.56 (0.792 – 3.06)	0.356
Retinopatía diabética	4	10	1.067 (0.41 – 2.75)	0.856
<u>Hipoglucemia:</u>				
Hipoglucemia grado I ^a	13	42	1.02 (0.75 – 1.396)	0.87
Hipoglucemia grado II ^b	2	4	1.19 (0.28 – 5.04)	0.837
Hospitalización por cetoacidosis	7	20	1.24 (0.65 – 2.39)	0.719

^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.

En cuanto a la correlación entre el uso de pioglitazona con terapia insulínica vs solo insulina y las variables de interés, el grupo de exposición se asoció significativamente a menos albuminuria 2.33 veces menos presencia de albuminuria ($p < 0.05$; IC 95% 1.31 – 4.12). Así mismo, se observó menos complicaciones vasculares, hipoglucemia de cualquier grado y menos episodios de hospitalización por cetoacidosis diabética en el grupo con terapia combinada con inhibidor de DPP4 e insulina. En la Tabla 10 se expresa con mayor detalle la correlación entre ambos grupos.



Tabla 10. Correlación entre el uso de pioglitazona con terapia insulínica vs solo insulina y las variables de interés.

Variable	Pioglitazona /Insulina (n = 17)	Terapia exclusiva con insulina (n = 57)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor <i>p</i>
<u>Complicaciones vasculares:</u>				
Neuropatía diabética	3	12	0.90 (0.299 – 2.71)	0.884
Albuminuria	9	10	2.33 (1.31 – 4.12)	< 0.05
Retinopatía diabética	5	10	1.5 (0.65 – 3.48)	0.554
<u>Hipoglucemia:</u>				
Hipoglucemia grado I ^a	10	42	0.8 (0.53 – 1.22)	0.362
Hipoglucemia grado II ^b	1	4	0.57 (0.78 – 4.17)	0.901
Hospitalización por cetoacidosis	7	20	1.33 (0.7 – 2.53)	0.583

^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.

La Tabla 11 muestra la correlación entre el uso de dapagliflozina con terapia insulínica vs solo insulina y las variables de interés, y se encontró que en el grupo expuesto hubo un riesgo relativo de 2.08 veces más presencia de albuminuria ($p < 0.05$; IC 95% 1.15 – 3.78), así como 2.4 veces más retinopatía diabética ($p < 0.05$; IC 95% 1.17 – 4.92) comparado con el grupo que sólo recibió terapia con insulina.



Tabla 11. Correlación entre el uso de dapagliflozina con terapia insulínica vs solo insulina y las variables de interés.

Variable	Dapagliflozina/ Insulina (n = 42)	Terapia exclusiva con insulina (n = 57)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor <i>p</i>
<u>Complicaciones vasculares:</u>				
Neuropatía diabética	7	12	0.8 (0.35 – 1.80)	0.767
Albuminuria	17	10	2.08 (1.15 – 3.78)	< 0.05
Retinopatía diabética	14	10	2.4 (1.17 – 4.92)	< 0.05
<u>Hipoglucemia:</u>				
Hipoglucemia grado I ^a	28	42	0.91 (0.7 – 1.17)	0.567
Hipoglucemia grado II ^b	5	4	1.43 (0.46 – 4.397)	0.77
Hospitalización por cetoacidosis	11	20	0.73 (0.4 – 1.31)	0.379

^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.

En el grupo de pacientes que recibió liraglutide con insulina se asoció menos riesgo de hipoglucemia grado I ($p < 0.05$; IC 95% 0.47 – 1.58). La Tabla 12 muestra con detalle la correlación entre el uso de liraglutide con terapia insulínica vs sólo insulina y las variables de interés.



Tabla 12. Correlación entre el uso de liraglutide con terapia insulínica vs sólo insulina y las variables de interés.

Variable	Liraglutide/Insulina (n = 5)	Terapia exclusiva con insulina (n = 57)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor p
<u>Complicaciones vasculares:</u>				
Neuropatía diabética	2	12	2.18 (0.69 – 6.84)	0.537
Albuminuria	3	10	2.34 (1.07 – 5.11)	0.118
Retinopatía diabética	3	10	3.11 (1.38 – 7.01)	0.052
<u>Hipoglucemia:</u>				
Hipoglucemia grado I ^a	1	42	0.27 (0.47 – 1.58)	< 0.05
Hipoglucemia grado II ^b	0	4	-	-
Hospitalización por cetoacidosis	1	20	0.61 (0.1 – 3.57)	0.905
^a Glucosa capilar en ayuno < 70 mg/dl y > 53 mg/dl. ^b Glucosa capilar en ayuno < 54 mg/dl.				

A continuación, se detalla el grado de correlación entre la insulina basal, el peso corporal, la hemoglobina glucosilada y la creatinina sérica de los pacientes tanto del grupo expuesto como no expuesto, de acuerdo a los datos recabados en la valoración endocrinológica inicial (valoración 1), a los 6 meses después de la valoración inicial (valoración 2), y a los 12 meses después de la valoración inicial (valoración 3). En esta tabla se pudo observar una relación estadísticamente significativa entre la insulina basal y la hemoglobina glucosilada en la valoración 2 ($p < 0.01$), y en la valoración 3 ($p < 0.01$), con una correlación positiva de magnitud débil ($\rho = 0.438$) y ($\rho = 0.397$), respectivamente, a decir de Hernández-Sampieri y Mendoza⁶⁸. Lo anterior puede hacer inferencia de que existe evidencia de que, al aumentar la hemoglobina glucosilada, aumentará la dosis de insulina basal. Además, se observó también una relación estadísticamente significativa entre la insulina basal y la creatinina sérica en la valoración 1 ($p < 0.01$), valoración 2 ($p < 0.01$), y valoración 3 ($p < 0.05$), con una correlación negativa de magnitud débil ($\rho = -0.392$), ($\rho = -0.32$), y ($\rho = -0.333$), respectivamente. En la Tabla 13 se expresa de forma más detallada el grado de correlación entre las variables cuantitativas de ambos grupos de estudio.



Tabla 13. Grado de correlación entre las variables cuantitativas de ambos grupos de estudio*

Variable	Insulina basal valoración 1	Valor <i>p</i>	Insulina basal valoración 2	Valor <i>p</i>	Insulina basal valoración 3	Valor <i>p</i>
<u>Peso (kg):</u>						
Valoración 1	-0.208	< 0.05	-	-	-	-
Valoración 2	-	-	-0.10	0.92	-	-
Valoración 3	-	-	-	-	0.125	0.268
<u>Hb1Ac (%):</u>						
Valoración 1	0.146	0.133	-	-	-	-
Valoración 2	-	-	0.438	< 0.01	-	-
Valoración 3	-	-	-	-	0.397	< 0.01
<u>Cr (mg/dl)</u>						
Valoración 1	-0.392	< 0.01	-	-	-	-
Valoración 2	-	-	-0.320	< 0.01	-	-
Valoración 3	-	-	-	-	-0.333	< 0.05
	Hb1Ac valoración 1	Valor <i>p</i>	Hb1Ac valoración 2	Valor <i>p</i>	Hb1Ac valoración 3	Valor <i>p</i>
<u>Peso (kg):</u>						
Valoración 1	-0.165	0.089	-	-	-	-
Valoración 2	-	-	-0.125	0.239	-	-
Valoración 3	-	-	-	-	-0.021	0.864
<u>Cr (mg/dl):</u>						
Valoración 1	-0.138	0.160	-	-	-	-
Valoración 2	-	-	-0.27	0.797	-	-
Valoración 3	-	-	-	-	-0.147	0.228
	Peso valoración 1	Valor <i>p</i>	Peso valoración 2	Valor <i>p</i>	Peso valoración 3	Valor <i>p</i>
<u>Cr (mg/dl):</u>						
Valoración 1	0.259	< 0.01	-	-	-	-
Valoración 2	-	-	0.043	0.677	-	-
Valoración 3	-	-	-	-	0.042	0.719

*Mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

HB1AC = Hemoglobina glucosilada. Cr = Creatinina sérica. Valoración 1 = Valoración inicial. Valoración 2 = Valoración a los seis meses después de la valoración endocrinológica. Valoración 3 = Valoración a los doce meses después de la valoración endocrinológica.



DISCUSIÓN

En esta presente investigación, cuyo objetivo principal fue comparar los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 que recibieron terapia con antidiabéticos orales e insulina vs aquellos que solo recibieron terapia insulínica exclusiva, se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa en la hemoglobina glucosilada medida a los 12 meses posteriores a la valoración endocrinológica inicial en el grupo de pacientes que recibió terapia combinada en comparación al grupo que sólo recibió insulina (8.35% vs 9.6%; $p < 0.05$). Dicha diferencia no se observó a la valoración inicial (9.5% vs 10.2%; $p = 0.95$), ni a los 6 meses después (8.6% vs 9.41%; $p = 0.28$). Esto quiere decir que el uso de antidiabéticos orales combinado con insulina en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 se relaciona con una disminución significativa en la hemoglobina glucosilada 12 meses posteriores a su inicio. Frente a lo mencionado, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación, donde refiere que existe una diferencia significativa en la hemoglobina glucosilada en los pacientes que reciben tratamiento dual con insulina y antidiabéticos orales, en comparación a aquellos que reciben terapia insulínica exclusiva. Estos resultados son consistentes con los presentados en la investigación de Libman IM et al (2015), quien en un estudio con 140 pacientes con diabetes tipo 1, comparó a dos grupos, uno con metformina e insulina y otro placebo, encontrando una disminución modesta en la hemoglobina glucosilada a las 13 semanas comparado con el grupo placebo, aunque dicha disminución no fue sostenida a las 26 semanas del estudio.⁶⁹ Así también, en el estudio DEPICT – 1 de Dandona P et al (2018), se encontró que el uso de dapagliflozina a 5 o 10 mg combinado con insulina produjo una disminución de la hemoglobina glucosilada comparada con placebo -0.33% (IC 95% -0.49% a -0.17%) y -0.36% (IC 95% -0.53% a -0.20%), respectivamente.⁴⁹ En los estudios ADJUNCT ONE, de Mathieu et al (2016), el uso de liraglutide combinado con insulina se asoció con una disminución en la hemoglobina glucosilada en un -0.20% (IC 95% -0.32% a -0.07%) con 1.8 mg de medicamento, y de -0.15% (IC 95% -0.27% a -0.03%) con 1.2 mg de medicamento; mientras que en el estudio ADJUNCT TWO, de Ahren B et al (2016), liraglutide a 1.8 mg se asoció con disminución de hemoglobina glucosilada de



-0.33%, liraglutide a 1.2 mg con -0.22%, y liraglutide a 0.6 mg con -0.26% comparado con placebo.⁵⁶⁻⁵⁷

En relación al objetivo secundario de este estudio, el cual buscaba contrastar el requerimiento de insulina basal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se encuentran en tratamiento exclusivo con insulina vs los pacientes con antidiabéticos orales como adyuvante a la terapia insulínica, no se observaron diferencias significativas en la dosis de insulina basal en ambos grupos en la valoración inicial (0.55 UI/kg vs 0.52 UI/kg; $p = 0.75$), a los 6 meses (0.58 UI/kg vs 0.51 UI/kg; $p = 0.90$), ni a los 12 meses posteriores (0.53 UI/kg vs 0.43 UI/kg; $p = 0.23$). Esto quiere decir que el uso de antidiabéticos orales aunado a la terapia con insulina no se relaciona con una diferencia significativa en el requerimiento de insulina basal del paciente que vive con diabetes mellitus tipo 1. Por consiguiente, se acepta la hipótesis nula donde refiere que no existe una diferencia significativa en el requerimiento de insulina basal en los pacientes que reciben tratamiento dual con insulina y antidiabéticos orales y aquellos que reciben terapia insulínica exclusiva. Sin embargo, en la investigación de Libman IM et al (2015), se demostró que el agregar metformina a la terapia con insulina a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, produjo una disminución de la dosis de insulina basal diaria de -0.1 UI/kg comparado con placebo ($p < 0.001$; IC 95% -0.2 a -0.0 UI/kg).⁶⁹ Así mismo, en el estudio ADJUNCT TWO, de Ahren B et al (2016), liraglutide 1.8 mg se asoció a una disminución promedio del 12% de insulina basal diaria.⁵⁷

Ahora bien, en cuanto al objetivo secundario de identificar la diferencia en el peso corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se encuentran en tratamiento exclusivo con insulina vs los pacientes con antidiabéticos orales como adyuvante a la terapia insulínica, no se encontraron diferencias significativas en el peso corporal de ambos grupos de pacientes en la valoración inicial (68kg vs 67kg; $p = 0.91$), a los 6 meses (68kg vs 66.7kg; $p = 0.51$), ni a los 12 meses posteriores (69.5kg vs 67kg; $p = 0.57$). Lo anterior hace referencia a que el uso de antidiabéticos orales aunado a la terapia con insulina no se relaciona con diferencias estadísticamente significativas en el peso corporal del paciente que vive con diabetes mellitus tipo 1. No obstante, en la investigación de Petrie JR et al (2017), se demostró que el uso de metformina en conjunto con insulina en pacientes que viven con



diabetes mellitus tipo 1, se asoció a una disminución del peso corporal hasta en -1.17 kg ($p < 0.001$; IC 95% -1.66 a -0.69).⁴¹ Así también, el estudio DEPICT – 1 de Dandona P et al (2018), demostró que el uso de dapagliflozina a 5 o 10 mg combinado con insulina produjo una disminución del peso corporal en 2.95% comparado con placebo (IC 95% -3.83% a -2.06%) y -4.54% (IC 95% -5.4% a -3.66%), respectivamente.⁴⁹ Los estudios ADJUNCT ONE, de Mathieu et al (2016), y ADJUNCT TWO, de Ahren B et al (2016), demostraron que el uso de liraglutide 1.8 mg combinado con insulina, y comparado con placebo, se asoció con una disminución en el peso corporal de -4.9 kg (IC 95% -5.7 a -4.2kg), y de -5.1 kg respectivamente.⁵⁶⁻⁵⁷

En cuanto al objetivo secundario de identificar la presencia de complicaciones vasculares asociados a la diabetes mellitus, en esta investigación se encontró que la complicación vascular con mayor frecuencia reportada fue la presencia de albuminuria, (27% de los pacientes); así mismo, el grupo de pacientes que recibieron terapia combinada con insulina y uno o más antidiabéticos orales se asoció con 2.1 veces de presentar albuminuria ($p < 0.05$; IC 95% 1.088 – 4.05). Específicamente, el grupo que recibió dapagliflozina e insulina, tuvo un riesgo relativo de 2.08 veces más presencia de albuminuria ($p < 0.05$; IC 95% 1.15 – 3.78) y 2.4 veces más retinopatía diabética ($p < 0.05$; IC 95% 1.17 – 4.92) comparado con el grupo que sólo recibió terapia con insulina. El resto de complicaciones vasculares no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Esto quiere decir que el uso de uno o más antidiabéticos orales, así como el uso de dapagliflozina combinado con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se relaciona con una diferencia significativa en el riesgo de presentar complicaciones vasculares (albuminuria y retinopatía). Por lo anterior, se rechaza la hipótesis nula donde refiere que no existe una diferencia significativa entre los pacientes que utilizaron dapagliflozina e insulina comparado con aquellos que sólo usaron insulina ante la presencia de albuminuria y retinopatía diabética. En la investigación de Fu-Shen et al (2023), se encontró que el agregar dapagliflozina al tratamiento antidiabético en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se tradujo en una disminución cercano al 10% de presentar retinopatía.⁷⁰ Además, en el estudio DECLARE-TIMI 58 de Mosenzon Ofri et al (2017), se demostró que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el agregar dapagliflozina al tratamiento se tradujo en una reducción de hasta el 24% en la presencia de albuminuria.⁷¹ En tal sentido y analizando los resultados mencionados anteriormente, podemos observar



que tanto en los estudios de Fu-Shen et al, y el estudio DECLARE-TIMI 58, los pacientes estudiados pertenecían al grupo de diabetes mellitus tipo 2 y no a tipo 1; lo anterior aunado a la escasez de literatura suficiente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sugiere que en esta investigación, aquellos pacientes con albuminuria se les ofreció la terapia combinada con antidiabéticos orales, en especial, con dapagliflozina con mayor frecuencia.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se logró demostrar que el uso de antidiabéticos orales combinado con insulina en pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 se relaciona con una disminución significativa en la hemoglobina glucosilada 12 meses posteriores a su inicio. Así mismo, no hubo una diferencia significativa en el requerimiento de insulina basal ni en el cambio de peso corporal en los pacientes que reciben tratamiento dual con insulina y antidiabéticos orales y aquellos que reciben terapia insulínica exclusiva. En cuanto a la presencia de complicaciones vasculares asociados a la diabetes mellitus, el uso de dapagliflozina combinado con insulina se asoció con la presencia de 2 veces más albuminuria y retinopatía diabética. El número de episodios de hipoglucemia fue menor en los pacientes con terapia combinada, así como el número de hospitalizaciones por cetoacidosis comparado con aquellos que sólo recibieron insulina.

Cabe resaltar que la presente investigación es meramente descriptiva por lo que no debe tomarse como inferencia causal, y además se contaron con las siguientes limitaciones como el tamaño de la muestra, la nula manipulación de las variables y la falta de identificación de las variables de confusión, lo cual puede mermar la dirección de la relación entre las variables. Si bien, hubo diferencias entre el grupo expuesto y no expuesto con escasez de significancia estadística, esto no descarta la presencia de significancia clínica.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. The Lancet [Internet]. 2014 Jan;383(9911):69–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380133/>
2. SEARCH Group. SEARCH for Diabetes in Youth: a Multicenter Study of the prevalence, Incidence and Classification of Diabetes Mellitus in Youth. Controlled Clinical Trials. 2004 Oct;25(5):458–71.
3. International Diabetes Federation. Type 1 Diabetes Estimates in Children and Adults [Internet]. IDF Diabetes Atlas. 2023. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/t1d-index-2022/?dlmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2022%2F12%2FIDF-T1D-Index-Report.pdf>
4. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, et al. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults and Children in Kronoberg, Sweden. Diabetes Research and Clinical Practice. 2008 Nov;82(2):247–55.
5. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. JAMA [Internet]. 2013 Jun 19;309(23):2473–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1697963>
6. Vehik K, Beam CA, Mahon JL, Schatz DA, Haller MJ, Sosenko JM, et al. Development of Autoantibodies in the TrialNet Natural History Study. Diabetes Care. 2011 Jul 12;34(9):1897–901.
7. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C, et al. The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and Initial Results. Pediatric Diabetes. 2009 Mar;10(2):97–104.
8. Verkauskiene R, Danyte E, Dobrovolskiene R, Stankute I, Simoniene D, Razanskaite-Virbickiene D, et al. The Course of Diabetes in children, Adolescents and Young adults: Does the Autoimmunity Status matter? BMC Endocrine Disorders. 2016 Nov 15;16(1).



9. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Krischer JP, Yu L, Mahon J, et al. The Prediction of Type 1 Diabetes by Multiple Autoantibody Levels and Their Incorporation into an Autoantibody Risk Score in Relatives of Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2020 Mar 18];36(9):2615–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337%2Fdc13-0425>
10. Ilonen J, Hammais A, Laine AP., Lempainen J, Vaarala O, Veijola R, et al. Patterns of-Cell Autoantibody Appearance and Genetic Associations during the First Years of Life. *Diabetes*. 2013 Jul 8;62(10):3636–40.
11. Robles DT, Eisenbarth GS. Type 1A Diabetes Induced by Infection and Immunization. *Journal of Autoimmunity*. 2001 May;16(3):355–62.
12. Gale E. A Missing Link in the Hygiene hypothesis? *Diabetologia*. 2002 Apr;45(4):588–94.
13. Bonifacio E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2019 Nov 26];38(6):989–96. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/38/6/989.full.pdf>
14. Krogvold L, Wiberg A, Edwin B, Buanes T, Jahnsen FL, Hanssen KF, et al. Insulinitis and Characterisation of Infiltrating T Cells in Surgical Pancreatic Tail Resections from Patients at Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetologia*. 2015 Nov 24;59(3):492–501.
15. Saydah SH, Imperatore G, Henkin L, D’Agostino R, Divers J, Mayer-Davis EJ, et al. Trends and Characteristics of Self-reported Case Presentation of Diabetes Diagnosis among Youth from 2002 to 2010: Findings from the SEARCH for Diabetes in Youth Study: Table 1. *Diabetes Care*. 2015 May 21;38(6):e84–5.
16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and Diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S19–40.
17. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2017 May 8;8(3):475–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446389/>
18. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al. C-peptide Determination in the Diagnosis of Type of Diabetes and Its management: a Clinical Perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022 Jun 8;
19. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of Type 1 and Type 2 Diabetes mellitus:



- “double” diabetes?. *Pediatric Diabetes*. 2003 Jun;4(2):110–3.
20. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010 Sep;39(3):625–40.
21. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK. The Risk of Cardiovascular Disease Mortality Associated with Microalbuminuria and Gross Proteinuria in Persons with Older-Onset Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2000 Apr 24;160(8):1093.
22. Jacobsen LM, Bocchino L, Evans-Molina C, DiMeglio L, Goland R, Wilson DM, et al. The Risk of Progression to Type 1 Diabetes Is Highly Variable in Individuals with Multiple Autoantibodies following Screening. *Diabetologia*. 2019 Nov 25;63(3):588–96.
23. Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, Ylescupidez A, Nadeau KJ, Hao W, et al. High Residual C-peptide Likely Contributes to Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Investigation [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 19];130(4):1850–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895699/>
24. Zenz S, Mader JK, Regittnig W, Brunner M, Korsatko S, Beate Boulgaropoulos, et al. Impact of C-Peptide Status on the Response of Glucagon and Endogenous Glucose Production to Induced Hypoglycemia in T1DM. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Feb 1;103(4):1408–17.
25. Gibb FW, McKnight JA, Clarke C, Strachan MWJ. Preserved C-peptide Secretion Is Associated with Fewer low-glucose Events and Lower Glucose Variability on Flash Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetologia*. 2020 Feb 7;63(5):906–14.
26. Marren SM, Hammersley S, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Hill A, et al. Persistent C-peptide Is Associated with Reduced Hypoglycaemia but Not HbA1c in Adults with Longstanding Type 1 diabetes: Evidence for Lack of Intensive Treatment in UK Clinical practice? *Diabetic Medicine*. 2019 Jun 27;36(9):1092–9.
27. Gubitosi-Klug R, Braffett BH, Hitt S, Arends VL, Uschner D, Jones KL, et al. Residual B Cell Function in long-term Type 1 Diabetes Associates with Reduced Incidence of Hypoglycemia. *Journal of Clinical Investigation*. 2021 Feb 1;131(3).



28. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, Blackbourn L, McDonald TJ, Palmer CNA, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Oct 27];44(2):390–8. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/44/2/390.long>
29. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset Autoimmune diabetes: Current Knowledge and Implications for Management. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2017 Nov 1;13(11):674–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885622/>
30. Lind M, Svensson A, Rosengren A. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 26;372(9):879–81.
31. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial--Revisited. *Diabetes*. 2008 Jan 25;57(4):995–1001.
32. Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of Type 1 Diabetes in Older Adults. *Diabetes Spectrum* [Internet]. 2014 Feb 1;27(1):9–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522896/>
33. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec 19;37(1):9–16. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/37/1/9>
34. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S140–57.
35. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should Metformin Remain the first-line Therapy for Treatment of Type 2 diabetes? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2021 Jan 13;12(12):204201882098022.
36. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of Metformin in Type II Diabetes. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1997 Dec;103(6):491–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934397002544>
37. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with non-insulin-



- dependent Diabetes mellitus. the Multicenter Metformin Study Group. The New England Journal of Medicine [Internet]. 1995;333(9):541–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7623902>
38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of Intensive blood-glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). The Lancet [Internet]. 1998 Sep;352(9131):854–65. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07037-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07037-8/fulltext)
39. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of Metformin versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. Diabetes Care [Internet]. 2012 Dec 10;36(5):1304–11. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/36/5/1304>
40. Beysel S, Unsal IO, Kizilgul M, Caliskan M, Ucan B, Cakal E. The Effects of Metformin in Type 1 Diabetes Mellitus. BMC Endocrine Disorders. 2018 Jan 16;18(1).
41. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of Metformin in Patients with Type 1 Diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled Trial. The lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. 2017;5(8):597–609. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28615149>
42. Antonio-Villa NE, García-Tuomola A, Almeda-Valdes P, Vidrio-Velázquez M, Islas-Ortega L, Madrigal-Sanromán JR, et al. Glycemic control, Treatment and Complications in Patients with Type 1 Diabetes Amongst Healthcare Settings in Mexico. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Apr 17];180. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00397-1/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00397-1/fulltext)
43. Aberer F, Pieber TR, Eckstein ML, Sourij H, Moser O. Glucose-Lowering Therapy beyond Insulin in Type 1 Diabetes: a Narrative Review on Existing Evidence from Randomized Controlled Trials and Clinical Perspective. Pharmaceutics. 2022 May 31;14(6):1180.
44. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016 Mar 17;374(11):1092–4.



45. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: the EASE Trials. *Diabetes Care*. 2018 Oct 4;41(12):2560–9.
46. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Fracture Risk in Individuals with Type 2 diabetes: Results from the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019 Aug 10;62(10):1854–67.
47. Li J, Arnott C, Heerspink HJL, MBIostat QL, Cannon CP, Wheeler DC, et al. Effect of Canagliflozin on Total Cardiovascular Burden in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2022 Aug 16;11(16).
48. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;380(4):347–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602/>
49. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: the DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018 Oct 23;41(12):2552–9.
50. Mathieu C, Rudofsky G, Phillip M, Araki E, Lind M, Arya N, et al. Long-term Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 study): 52-week Results from a Randomized Controlled Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 May 22;22(9):1516–26.
51. Sikirica M, Martin A, Wood R, Leith A, Piercy J, Higgins V. Reasons for Discontinuation of GLP1 Receptor agonists: Data from a real-world cross-sectional Survey of Physicians and Their Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017 Sep;Volume 10:403–12.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Jul 28;375(4):311–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1603827>
53. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.



- Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Nov 10;375(19):1834–44. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141>
54. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):841–51.
55. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): a double-blind, Randomised placebo-controlled Trial. *The Lancet*. 2019 Jul;394(10193):121–30.
56. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: the ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug 9;39(10):1702–10.
57. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects with Type 1 Diabetes: the ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug 4;39(10):1693–701.
58. Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016 Jun;50(8):656–65.
59. Johansen NJ, Dejgaard TF, Lund A, Schlüntz C, Frandsen CS, Forman JL, et al. Efficacy and Safety of meal-time Administration of short-acting Exenatide for Glycaemic Control in Type 1 Diabetes (MAG1C): a randomised, double-blind, placebo-controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020 Apr;8(4):313–24.
60. Gurgel Penaforte-Saboia J, Couri CEB, Vasconcelos Albuquerque N, Lauanna Lima Silva V, Bitar da Cunha Olegario N, Oliveira Fernandes V, et al. Emerging Roles of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Delaying the Progression of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021 Feb;Volume 14:565–73.
61. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 3;369(14):1317–26.



62. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 16;373(3):232–42.
63. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen O, Cooper M, Kahn S, Marx N, et al. Effect of Linagliptin Vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: the CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9;321:69–79.
64. Wang QX, Long M, Qu H, Shen R, Zhang R, Xu J, et al. DPP-4 Inhibitors as Treatments for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2018 Jan 1;2018:1–10.
65. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — an Interim Analysis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jul 5 [cited 2019 Dec 21];357(1):28–38.
66. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vascular Health and Risk Management* [Internet]. 2007 Aug 1;3(4):355–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291341/>
67. Bhat R, Bhansali A, Bhadada S, Sialy R. Effect of Pioglitazone Therapy in Lean type1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007 Dec;78(3):349–54.
68. Hernández-Sampieri R, Mendoza C. *Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta*. Vol. 714. México: Editorial Mc Graw Hill Education; 2018.
69. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, et al. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2015 [citado el 22 de febrero de 2024];314(21):2241. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2473492>.
70. Yen F-S, Wei JC-C, Yu T-S, Hung Y-T, Hsu C-C, Hwu C-M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinopathy in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 [citado el 22 de febrero de 2024];6(12):e2348431. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2813163>.



71. Mosenson O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 [citado el 22 de febrero de 2024];44(8):1805–15. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/8/1805/138832/The-Effect-of-Dapagliflozin-on-Albuminuria-in>



ANEXOS

Anexo 1. Carta de excepción de consentimiento informado.

 **GOBIERNO DE MÉXICO** |  **IMSS**

11 de julio de 2023, Chihuahua, Chih.

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, Solicito al Comité de Ética en Investigación que apruebe la excepción de la Carta de Consentimiento Informado debido a que el protocolo de investigación **ANTIABIÉTICOS ORALES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA INSULÍNICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**, es una propuesta de investigación Sin Riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Hemoglobina glucosilada
- Insulina
- Puntaje del Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para la Diabetes (DTSQ)
- Neuropatía diabética
- Microalbuminuria
- Macroalbuminuria
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Edad.
- Sexo.
- Peso corporal
- Biguanidas
- Inhibidores de iSGLT2
- Inhibidores de DPP4
- Análogos de GLP1
- Tiazolidinedionas
- Sulfonilureas

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **ANTIABIÉTICOS ORALES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE**





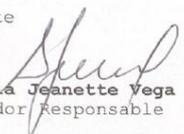
GOBIERNO DE
MÉXICO



A LA TERAPIA INSULÍNICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 en el Hospital General Regional No. 1, cuyo propósito es obtener la **tesis para titulación de especialidad médica**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente


Dra. **Sylvia Jeanette Vega González**
Investigador Responsable





Anexo 2. Instrumento de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN CHIHUAHUA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 01

Iniciales del paciente: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Peso inicial (kg) : _____ Peso actual (kg): _____ Altura (m): _____

Anticuerpos anti-GAD65 o anti IA-2 al diagnóstico: SI _____ NO _____

Debutó con cetoacidosis diabética: SI _____ NO _____

Edad del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1: _____

Laboratorios:

Hemoglobina glucosilada (Hb1Ac %): Inicial _____ 6 meses _____ 12 meses _____

Creatinina sérica (mg/dl): Inicial _____ 6 meses _____ 12 meses _____

Complicaciones:

Neuropatía diabética: SI _____ NO _____ Hipoglucemia (Añadir la cifra más baja): SI _____ NO _____

Albuminuria: SI _____ NO _____ Grado _____

Enfermedad Cardiovascular: SI _____ NO _____ ¿Cuál?: _____ Muerte Cardiovascular: SI _____ NO _____

Enfermedades concomitantes: _____

Tratamiento

Tratamiento previo a la valoración endocrinológica: _____

Tratamiento actual: _____

Terapia con Antidiabéticos Orales:

Metformina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Liraglutida () Dosis: FI: _____ FF: _____	Semaglutida () Dosis: FI: _____ FF: _____
Dapagliflozina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Canagliflozina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Empagliflozina () Dosis: FI: _____ FF: _____
Troglitazona () Dosis: FI: _____ FF: _____	Rosiglitazona () Dosis: FI: _____ FF: _____	Pioglitazona () Dosis: FI: _____ FF: _____
Sitagliptina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Linagliptina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Saxagliptina () Dosis: FI: _____ FF: _____
Alogliptina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Vildagliptina () Dosis: FI: _____ FF: _____	Glibenclamida () Dosis: FI: _____ FF: _____

Terapia con Insulina:

Fecha	Insulina	Dosis/Vía
1. DD/MM/AA _/ _/ _	_____	_____
2. DD/MM/AA _/ _/ _	_____	_____
3. DD/MM/AA _/ _/ _	_____	_____



Anexo 3. Carta de no inconveniencia del director.



GOBIERNO DE
MÉXICO



ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA ESTATAL CHIHUAHUA
Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas
Coordinación de Planeación y Enlace Institucional
Coordinación Clínica de Educación e Investigación
en Salud

Chihuahua, Chih., a 18 de septiembre de 2023

Comité Local de Investigación en Salud No. 801
Comité de Ética en Investigación No. 8018
Presente:

Asunto: Carta de No Inconveniencia

Por medio de la presente me permito informar en mi carácter de Director del Hospital General Regional No. 1 de Chihuahua, que en relación al proyecto de investigación con fines de tesis titulado: ANTIDIABÉTICOS ORALES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA INSULÍNICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I

A cargo de los investigadores:

Investigador Responsable: DR. Luis Enrique Vega Carrillo
Investigador Asociado: Dra. Sylvia Jeanette Vega Gonzalez
Alumna (Tesisista): Dr. Alan Fernando Larsen Ramirez

Por parte de esta Unidad "No existe inconveniente" para la realización de dicho proyecto de investigación en las instalaciones de esta Unidad por el grupo de investigadores, toda vez que dicho proyecto haya sido evaluado y aceptado por ambos Comités de Evaluación y emitan el Dictamen con número de Registro de Autorización correspondiente, para lo cual agradeceré se me notifique dicha resolución para otorgar las facilidades para el desarrollo de esta investigación.

Se expide la presente para los fines correspondientes.

ATENTAMENTE
"Seguridad y Solidaridad Social"



Dr. Víctor G. González G.
Dirección HGR1
Ced. Prof. 6601908
Mat. 11768836

Dr. Víctor Gadiel González García
Director Hospital General Regional No. 1 Chihuahua



2023
Francisco
VILLA