

Excursiones de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con vildagliptina más metformina Galvus Met®, versus glimepirida más metformina –GLOBE–: Ensayo clínico aleatorizado

Glucose excursions in patients with type 2 diabetes mellitus treated with vildagliptin plus metformin Galvus Met®, versus glimepiride plus metformin -GLOBE-: Randomized clinical trial.

Julián Coronel Arroyo¹

Resumen

Objetivos. La hemoglobina glicada podría sub-representar las fluctuaciones diarias de la glucemia. Se han propuesto múltiples técnicas para estudiar la variabilidad glucémica con el fin de conocer más claramente el control metabólico de la enfermedad. El objetivo de este estudio es comparar la variabilidad glucémica medida por MAGE y CONGA en el grupo de intervención y control; Además, comparar los resultados de variabilidad glucémica obtenidos antes y 12 semanas después del inicio del tratamiento en ambos grupos. **Métodos.** Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, fase IV. Cuarenta sujetos aleatorizados para recibir vildagliptina más metformina¹ o glimepirida más metformina por un periodo de 12 semanas. Se realizaron monitoreos continuos de glicemia antes y después del periodo de tratamiento utilizando dispositivos iPro2. Se compararon los resultados de variabilidad glucémica medida por MAGE, CONGA y DET. Se comparó el perfil de seguridad y tolerabilidad de las intervenciones. **Resultados.** El uso de GalvusMet® o glimepirida más metformina por 12 semanas en pacientes diabéticos con mal control glucémico se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la variabilidad glucémica (Valor p Wilcoxon <0,005) y de la HbA1c (Valor p Wilcoxon <0,005) en ambos grupos; sin embargo, no se encontró evidencia suficiente para determinar la superioridad

1. Director Centro Médico Julián Coronel. Director Unidad de Investigación del CMJC Carrera 59 No. 1E - 21. Cali - Colombia. Teléfono PBX: (57+2) 5529620 - Fax: (57+2) 5535369
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0805-4746>

Correo electrónico de correspondencia: jcoronel@juliancoronel.com

de ninguno de los tratamientos. No se detectaron diferencias en el perfil de seguridad ni tolerabilidad de los medicamentos. **Conclusiones.** Los resultados del estudio sugieren que los esquemas de tratamiento evaluados son equivalentes. Se requieren estudios adicionales para determinar la importancia clínica de los resultados.

Palabras claves: diabetes mellitus, hipoglucemia, vildagliptina, metformina.

Abstract

Objectives. Glycosylated hemoglobin could under-represent daily fluctuations in blood glucose. Multiple techniques have been proposed to study glycemic variability in order to better understand the metabolic control of the disease. The objective of this study is to compare the glycemic variability measured by MAGE and CONGA in the intervention and control group; In addition, compare the glycemic variability results obtained before and 12 weeks after the start of treatment in both groups. **Methods.** Phase IV, randomized, multi-center, open-label clinical trial. Forty subjects were randomized to receive vildagliptine plus metformin or glimepiride plus metformin for a period of 12 weeks. Continuous blood glucose monitoring was performed before and after the treatment period using iPro2 devices. The results of glycemic variability measured by MAGE, CONGA and DET were compared. The safety and tolerability profile of the interventions was compared. **Results.** The use of GalvusMet® or glimepiride plus metformin for 12 weeks in diabetic patients with poor glycemic control was associated with a statistically significant reduction in glycemic variability (Wilcoxon p-value <0.005) and HbA1c (Wilcoxon p-value <0.005) in both groups; however, insufficient evidence was found to determine the superiority of the treatments. No differences were detected in the safety or tolerability profile of the drugs. **Conclusions.** The results of the study suggest that the evaluated treatment regimens are equivalent. Additional studies are required to determine the clinical significance of the results.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemia, vildagliptin, metformin.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en una enfermedad endémica de alcance global, siendo actualmente un importante problema de salud pública. Se estima que la prevalencia de la enfermedad en Latinoamérica en la población adulta está entre 6 y 8% (1), mientras que a nivel mundial llegará a ser del 4.4% en el año 2030 (2). La DM es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica, ceguera adquirida en la edad adulta, amputaciones no traumáticas, infarto agudo de miocardio y accidente cerebro-vascular isquémico o hemorrágico (3).

Se ha observado una relación inversamente proporcional entre el grado de control metabólico de la enfermedad y el riesgo de complicaciones micro-vasculares en pacientes con DM e incluso niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) menores a 7.0% han demostrado retardar la ocurrencia de complicaciones (4-7). Adicionalmente, a pesar de la evidencia que soporta el uso de la HbA1c para evaluar control de la DM, algunos estudios sugieren que los niveles y fluctuaciones de esta, pueden tener un papel importante en el desarrollo de complicaciones y en la morbilidad asociada a la DM, conocido como variabilidad glucémica (8-10). El mecanismo por el cual la variabilidad glucémica puede inducir la aparición de complicaciones no es bien conocido, puede estar relacionado con una mayor producción de especies reactivas de

oxígeno, estrés oxidativo e inflamación, lo cual produce disfunción endotelial, adicionalmente estrés oxidativo aún más que la hiperglucemia crónica sostenida (11-15).

Si bien aún no hay un estándar definido para evaluar la variabilidad glucémica, se cuenta con indicadores que buscan medir la variabilidad en un día determinado y/o proporcionar información de varios días (16). Entre los métodos más utilizados figuran: la Desviación Estándar (DE), permite evaluar la variabilidad glucémica de un mismo día integrando las fluctuaciones menores y mayores a partir del valor medio de glucosa; la amplitud media de las excursiones glucémicas o MAGE (por su nombre en inglés, *Mean Amplitude of Glycemic Excursions*) (17), busca evaluar los cambios significativos en la glucemia, considerando para ello solo las variaciones verdaderamente extremas de la glucemia (mayores a una desviación estándar) a fin de descartar el efecto de los cambios menores clínicamente no significativos (18-20).

Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen el efecto de las sulfonilúreas (SU) sobre la variabilidad glucémica, aunque sí se cuenta con estudios realizados con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) donde se compara el efecto de vildagliptina y sitagliptina sobre las excursiones glucémicas, concluyendo que MAGE fue significativamente inferior en los pacientes que tomaron vildagliptina (17,18). Teniendo

en cuenta la escasa evidencia disponible, se decidió llevar a cabo este ensayo clínico que busca comparar la variabilidad glucémica de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada tratados con terapia combinada de vildagliptina más metformina versus aquellos tratados con glimepirida y metformina de liberación estándar.

Metodología

Diseño del estudio

Ensayo clínico de asignación aleatoria, multicéntrico, de etiqueta abierta, fase IV. Los centros participantes en el estudio se distribuyeron en las regiones Pacífica, Caribe y Andina de Colombia. Los centros con mayor número de sujetos aleatorizados fueron los ubicados en la ciudad de Cali con 28 (70%) pacientes aleatorizados. Este estudio clínico se registró en el sitio web www.clinicaltrials.gov con el número de identificación: NCT02007278

Participantes

Se estudiaron pacientes con DM tipo 2 que hubiesen recibido tratamiento con dosis estables de metformina (≥ 1.500 mg al día) por al menos 4 semanas, quienes, a pesar de esa terapia, tuviesen valores de HbA1c entre 7.5 y 10.5%, y que requirieran iniciar el uso de vildagliptina o glimepirida en adición a la metformina, según el criterio del investigador.

Se excluyeron pacientes con historia de cetoacidosis diabética, uso de cualquier medicamento antidiabético diferente a metformina durante los 3 meses previos al estudio, mujeres en embarazo o lactancia, pacientes que en los laboratorios de la visita 1 hubiesen tenido tasas de depuración de creatinina inferiores a 50 ml/min (estimada por la fórmula de CKD-EPI), o elevación de aminotransferasas (ALT o AST) 2.5 veces o más por encima del límite superior normal; pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades psiquiátricas que amenazaran la adherencia al tratamiento, cirugía mayor (que hubiese requerido anestesia general o regional) en el último mes, cirugía bariátrica o condiciones médicas asociadas con malabsorción, uso de esteroides orales o de depósito (más de 10 mg al día de prednisona o prednisona orales o su equivalente parenteral en el último mes); infección aguda concurrente; sujetos que estuvieran participando en otros estudios clínicos o que no hubieran completado al menos 30 días desde la finalización del estudio anterior y aquellos con cualquier condición médica que amenazara su supervivencia en los siguientes 12 meses o comprometiera la comprensión para cumplir con los procedimientos del estudio.

Este estudio clínico fue diseñado para implementarse y reportarse de acuerdo con la Guía de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización, (ICH), con los principios de la Declaración

de Helsinki y con las regulaciones locales colombianas contenidas en la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud.

Objetivos

Como objetivo primario, se comparó la variabilidad glucémica medida por MAGE en los dos grupos; secundariamente se midió la variabilidad glucémica a través del CONGA (ie. *Continuous Overall Net Glycemic Action*) y de la desviación estándar total (DET). Además, se compararon los resultados de variabilidad glucémica obtenidos antes y 12 semanas después del inicio del tratamiento en ambos grupos. También se comparó el porcentaje de pacientes de cada brazo del estudio que logró un descenso igual o mayor a 0.3% en su valor de HbA1c en la semana 12 de tratamiento, así como la mediana de reducción de la HbA1c en cada grupo. Finalmente, se describió la co-

rrelación entre el valor del MAGE y la incidencia de casos de hipoglucemia, así como el perfil de seguridad y tolerabilidad de los esquemas de tratamiento en estudio.

Intervenciones

Los sujetos fueron aleatorizados para recibir vildagliptina más metformina1 o glimepirida más metformina por un periodo de 12 semanas. Se administró solamente metformina de liberación estándar. Los tratamientos fueron de etiqueta abierta. Una vez aleatorizado el sujeto, el investigador verificó la dosis de metformina que este recibía en el momento de la inclusión y de acuerdo con la Tabla 1 definió la dosis de Galvus Met® o de glimepirida más metformina que debía recibir. En las visitas de seguimiento, el investigador podía incrementar la dosis de los medicamentos un nivel hacia arriba (tabla 1).

Tabla 1. Dosis de medicamento de estudio durante el protocolo según dosis basal de metformina y según esquema de tratamiento.

Dosis diaria de metformina en la visita 1	Dosis de ajuste de Terapia A (Galvus Met®)		Dosis de Ajuste de Terapia B (glimepirida + metformina de acción estándar)		
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
1.500 mg	50/850 bid	50/1.000 bid	2 mg qd + 850 mg bid	4 mg qd + 850 mg bid	6 mg qd + 850 mg bid
1.700 mg	50/850 bid	50/1.000 bid	2 mg qd + 850 mg bid	4 mg qd + 850 mg bid	6 mg qd + 850 mg bid
2.000 mg	50/1.000 bid	NA	2 mg qd + 1.000 mg bid	4 mg qd + 1.000 mg bid	6 mg qd + 1.000 mg bid
2.550 mg	50/1.000 bid	NA	2 mg qd + 1.000 mg bid	4 mg qd + 1.000 mg bid	6 mg + 1.000 mg bid

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto al seguimiento, se realizaron en total 8 visitas, 7 presenciales y 1 telefónica. Los monitoreos continuos de glucosa iniciaron en las visitas 2 y 6, y terminaron 72 a 96 horas después, en las visitas 3 y 7, respectivamente.

Si en la visita de seguimiento el participante había presentado hipoglucemia sintomática o asintomática (glucometrías < 70 mg/dl) en 3 mediciones en ayunas o postprandiales durante ese mes, era retirado del estudio. Sin embargo, no se retiraron del estudio aquellos pacientes que, recibiendo el tratamiento a la dosis más baja, hubiesen presentado hipoglicemia por causas ajenas al medicamento según el criterio del investigador.

En ningún caso el paciente debía recibir otros medicamentos antidiabéticos o recibir una dosis del medicamento de estudio inferior a la dosis más baja (tabla 1). Si esto se consideraba necesario, el paciente debía ser retirado del estudio. Se realizaron monitoreos continuos de glucosa utilizando dispositivos iPro2 (Medtronic, Northridge, CA) en dos momentos: antes del inicio del tratamiento y 12 semanas después de iniciado el mismo. Los dispositivos fueron colocados siguiendo el manual del equipo. El monitoreo se efectuó durante 72 horas en cada momento. Los datos obtenidos en los monitoreos continuos de glucosa fueron utilizados para calcular la variabilidad glucémica por MAGE, CONGA y DET. Los cálculos

fueron realizados por el Dr. Nathan Hill del Departamento de Ciencias de la Salud en Cuidado Primario en la Universidad de Oxford, Reino Unido; usando la versión 9.0 del software EasyGV (21).

El tamaño de muestra esperado era de 50 sujetos, sin embargo, sólo 40 pacientes ingresaron al estudio en el periodo de reclutamiento. Para el análisis de los objetivos relacionados con medidas de variabilidad glucémica, se tuvieron en cuenta sólo 32 de los 40 pacientes aleatorizados. Para estos 32 participantes se realizó una descripción de sus características basales y laboratorios, evidenciándose mínima variación con respecto al grupo inicialmente aleatorizado. Teniendo en cuenta el tamaño de muestra, todas las comparaciones se realizaron mediante análisis no paramétricos.

Para la asignación del tratamiento, el sitio de investigación recibió 5 sobres cerrados, cada uno con una tarjeta marcada con uno de los dos posibles tratamientos a asignar: terapia A (Galvus Met[®]) o terapia B (glimpirida más metformina). La asignación del sobre de tratamiento a cada participante se hizo en estricto orden de inclusión en el estudio con base en una numeración que fue entregada al centro y que obedeció a un procedimiento de aleatorización centralizado. Una vez seleccionado el sobre, y abierto por el investigador en presencia del participante, la tarjeta en su interior fue marcada con la fecha y con las iniciales del sujeto de

investigación, así como con su número dentro del protocolo.

Cambios metodológicos a lo largo del estudio

Debido a que la fabricación del glucómetro entregado a los primeros pacientes aleatorizados fue discontinuada, los pacientes aleatorizados posteriormente utilizaron un glucómetro diferente. Dos años después de iniciado el reclutamiento, el patrocinador y los centros de investigación consideraron que no era posible alcanzar la meta de reclutamiento establecida y decidieron cerrar el estudio prematuramente el día 22 de febrero del 2016.

Para el análisis estadístico, se verificó la digitación del 100% de los datos del formato de reporte de caso (FRC) en el sistema de captura electrónica y toda la información introducida en la base de datos fue analizada para asegurar que estuviera completa y que fuera coherente. Los datos recolectados se resumieron para el análisis descriptivo por medio de tablas y gráficos, según correspondía. Se realizaron análisis bivariados basados en pruebas t, pruebas de Wilcoxon o Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de las variables subyacentes que fueron de tipo continuo. No hubo variables categóricas que requirieran un análisis bivariado (Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher). Teniendo en cuenta que el estudio fue cerrado anticipadamente, se efectuó un

análisis de las fallas de tamizaje con la descripción de las causas principales de falla.

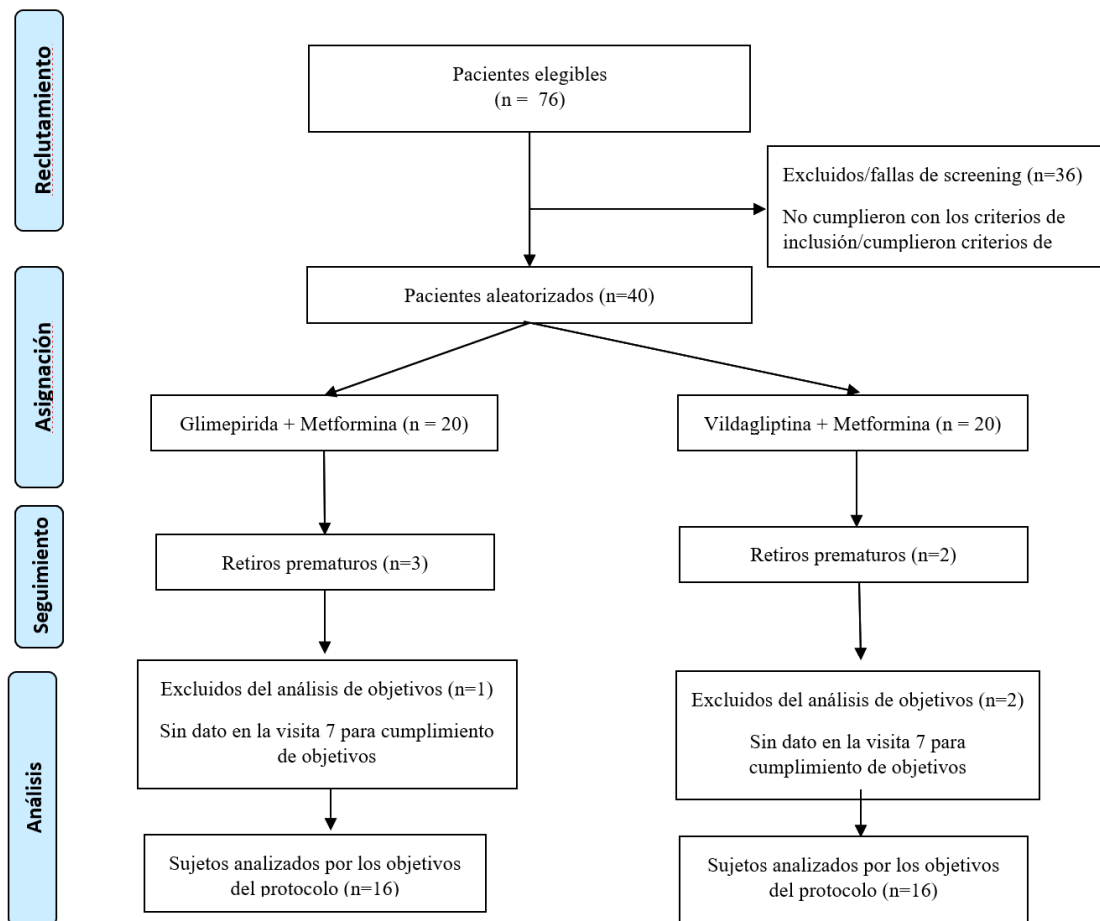
Resultados

Se tamizaron 76 pacientes en 7 centros de investigación en Colombia, obteniéndose 40 pacientes elegibles para aleatorización, 20 en cada grupo de tratamiento (Figura 1). Cinco sujetos se retiraron prematuramente (ver causas del retiro en la Tabla 2) y tres más no aportaron datos de seguimiento, por lo anterior, el análisis de los desenlaces del estudio se basó en un total de 32 pacientes. Un paciente que cumplía los criterios de inclusión y ninguno de exclusión no fue aleatorizado ya que antes de este procedimiento presentó pérdida de seguimiento, por lo anterior, se contabilizó dentro del grupo de los excluidos. La Tabla 3 resume las características demográficas de los sujetos incluidos en cada grupo.

Tabla 2. Causas del retiro prematuro de pacientes del estudio GLOBE.

	Galvus Met®	Glimepirida + Metformina	Total
	N=20	N=20	N=40
	n (%)	n (%)	n (%)
Completado	18 (90,0)	17 (85,0)	35 (87,5)
Descontinuación prematura del estudio	2 (10,0)	3 (15,0)	5 (12,5)
Causas de la descontinuación prematura	n=2	n=3	n=5
Enrolamiento incorrecto antes de aleatorización	1 (50,0)	1 (33,3)	2 (40,0)
Ingesta de medicamentos no permitidos en el estudio	0 (0,00)	1 (33,3)	1 (20,0)
Administración incorrecta del medicamento	1 (50,0)	0 (0,00)	1 (20,0)
Incumplimiento de un criterio de elegibilidad	0 (0,00)	1 (33,3)	1 (20,0)

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Flujo de disposición de los pacientes del Estudio GLOBE.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Características Basales de los pacientes alatorizados*

Características	Glimepirida + Metformina (n=20)	Galvusmet (n=20)
Edad		
Promedio (DE)	55.30 (11.41)	56.28 (10.49)
Mediana (Rangos)	56.19 (30.92 - 75.64)	55.29 (37.84 - 84.97)
Sexo		
Femenino	8 (40,0)	15 (75,0)
Masculino	12 (60,0)	5 (25,0)
Raza		
Blanco	7 (35,0)	5 (25,0)
Africano	2 (10,0)	3 (15,0)
Mestizo	9 (45,0)	10 (50,0)
Otro	2 (10,0)	2 (10,0)
Fumador		
Nunca	12 (60,0)	13 (65,0)
Exfumador	5 (25,0)	6 (30,0)
Fumador	3 (15,0)	1 (5)
Antecedentes patológicos		
Hipertensión Arterial	11 (55,0)	12 (60,0)
Enfermedad Coronaria	2 (10,0)	2 (10,0)
Retinopatía Diabética	1 (5,6)	1 (5,0)
Ulceras cutáneas	1 (5,3)	1 (5,0)
Enfermedad cerebrovascular	1 (5,3)	1 (5,0)
Hipotiroidismo	0 (0)	1 (5,3)
Neuropatía diabética	0 (0)	1 (5,0)

Características	Glimepirida + Metformina (n=20)	Galvusmet (n=20)
Ejercicio		
Si	9 (45)	10 (50,0)
No	11 (55)	10 (50,0)
Tensión Sistólica (mm/Hg)		
Promedio (DE)	132,7 (12,04)	130,20 (14,85)
Mediana (Rangos)	130 (115 - 160)	129 (106 - 160)
Tensión Diastólica (mm/Hg)		
Promedio (DE)	82,8 (7,91)	79,10 (5,91)
Mediana (Rangos)	80 (70 - 100)	80 (70 - 90)
Frecuencia cardíaca (lat/min)		
Promedio (DE)	78,55 (6,66)	75,10 (9,19)
Mediana (Rangos)	78 (60 - 90)	77 (50 - 95)
Peso (Kg)		
Promedio (DE)	82,6 (12,75)	74,25 (13,18)
Mediana (Rangos)	81,6 (61,4 - 115)	75,75 (47,4 - 95,8)
Talla (m)		
Promedio (DE)	1,65 (0,11)	1,60 (0,07)
Mediana (Rangos)	1,67 (1,4 - 1,82)	1,6 (1,48 - 1,76)
Índice de Masa Corporal (kg/m²)		
Promedio (DE)	30,31 (4,37)	28,78 (4,85)
Mediana (Rangos)	28,82 (24,45 - 38,77)	28,68 (21,10 - 39,87)
Glicemia Plasmática inicial (mg/dl)		
Promedio (DE)	168,75 (51,06)	175,85 (55,79)
Mediana (Rangos)	170,5 (98 - 272)	156,5 (99 - 306)

Características	Glimepirida + Metformina (n=20)	Galvusmet (n=20)
HbA1c inicial (%)		
Promedio (DE)	8,84 (0,86)	8,95 (0,93)
Mediana (Rangos)	8,5 (7,8 - 10,5)	8,85 (7,5 - 10,4)
AST (U/L)		
Promedio (DE)	22,58 (14,73)	24,35 (20,98)
Mediana (Rangos)	17 (12 - 76)	18 (12 - 101)
ALT (U/L)		
Promedio (DE)	29,7 (24,64)	23,95 (14,73)
Mediana (Rangos)	21,3 (12 - 96)	18,5 (5 - 58)
BUN (mg/dl)		
Promedio (DE)	13,42 (4,62)	14,27 (4,20)
Mediana (Rangos)	12,05 (7,6 - 21,5)	13,35 (8,9 - 28,3)
Depuración de creatinina (ml/min/1,73 m2)		
Promedio (DE)	99,49 (12,16)	98,62 (12,70)
Mediana (Rangos)	100,4 (82 - 132)	100,9 (80,6 - 127)
Eventos de hipoglucemia		
Sí	4 (20,0)	1 (5,0)
No	16 (80,0)	19 (95,0)
* Los datos se presentan como número(porcentaje) de pacientes a menos que se indique otra medida de tendencia y dispersión.		

Fuente: Elaboración propia.

El estudio inició el 3 de enero de 2014 y aunque en el protocolo inicial se estableció un periodo de reclutamiento de 17 semanas, éste se modificó a un periodo de reclutamiento abierto debido a la alta tasa de fallas de tamizaje.

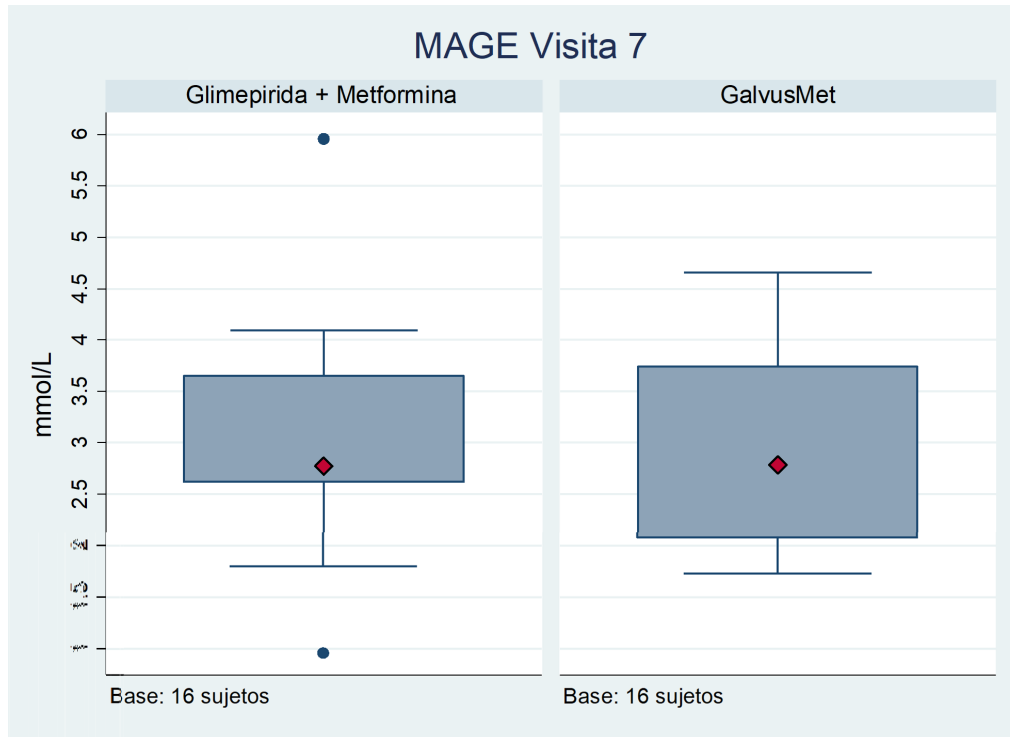
Desenlace primario: variabilidad glucémica medida a través del MAGE

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de variabilidad glicémica medida por MAGE

registrados en la visita 7 entre los pacientes tratados con Glimpirida + Metformina y los pacientes tratados con vildagliptina/me-

tformina (Valor p Mann Whitney=0,8211) (Figura 2).

Figura 2. Variabilidad glucémica medida por MAGE en la visita 7.



Fuente: Elaboración propia.

Desenlaces secundarios

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de variabilidad glicémica registrados en la visita 7 entre los pacientes tratados con Glimpirida + Metformina en y los pacientes tratados con vildagliptina/metformina medida por CONGA (Valor p Mann Whitney=0,4510) ni por DET (Valor p Mann Whitney=0,7063). En el grupo que recibió vildagliptina/metformina la variabilidad glucémica medida por MAGE, CONGA y

DET en la visita 7 fue significativamente menor a la observada en la visita 3 (Valor p Wilcoxon <0,05 para todas las variables a comparar). Adicionalmente, en el grupo tratado con Glimpirida + Metformina las mediciones de variabilidad glucémica obtenidas en la visita 7, también fueron significativamente menores a las obtenidas en la visita 3 (Valor p Wilcoxon <0,005 para todas las variables a comparar). En cuanto al descenso de HbA1c en la semana 12 de tratamiento, se obtuvieron datos completos de HbA1c de 35 de los 40 pacientes alea-

torizados, donde los 35 sujetos presentaron reducción de la HbA1c mayor a 0,3%. Además, la HbA1c en la semana 12 fue significativamente menor a la HbA1c inicial en ambos grupos de tratamiento (Valor p Wilcoxon <0,005). Sin embargo, tras comparar la mediana de reducción de la HbA1c en ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas entre los esquemas de tratamiento (Mediana de reducción de HbA1c: Glimepirida + Metformina= 2,2%; vildagliptina/metformina= 1,9%) (Valor p Mann Whitney=0,206)

Sobre la correlación entre el valor del MAGE y la incidencia de casos de hipoglucemia, 5 pacientes reportaron eventos de hipoglucemia (15,62%; Base: 32 sujetos). La mediana para los valores de glucometrías reportados en estos eventos fue de 66,75 mg/dl (min= 59 mg/dl; max=68 mg/dl). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin eventos de hipoglicemia en cuanto a los resultados de MAGE en la visita 7 (Valor p Mann-Whitney exacto=0.6780).

En cuanto al perfil de seguridad y tolerabilidad, se evaluaron los datos de 79 registros correspondientes a 89 eventos adversos en 22 pacientes. Estos eventos adversos se agruparon de acuerdo al MedDRA versión 19.0. Uno de los 89 eventos adversos reportados fue clasificado como evento adverso serio (EAS), que correspondió a un caso de erisipela, en un paciente asignado al grupo

de tratamiento con Glimepirida + Metformina; sin embargo, el evento fue categorizado como no relacionado con el medicamento. Por otra parte, 16 de los 89 eventos adversos reportados se consideraron relacionados con el tratamiento administrado. Un test de Mann Whitney reveló que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el número de eventos adversos que se presentaron en cada grupo (Valor p Mann-Whitney exacto=0,6058). No se registraron retiros por intolerancia en ninguno de los grupos de tratamiento.

Discusión y conclusiones

La variabilidad glucémica (medida por MAGE, CONGA y DET) fue significativamente menor 12 semanas después de iniciado el tratamiento que antes de su inicio en ambos grupos. Sin embargo, cuando se compararon las intervenciones entre sí, no se encontraron diferencias significativas en la variabilidad glucémica ni en la reducción de la HbA1c. Además, llama la atención que todos los pacientes en ambos grupos presentaron menores niveles de HbA1c al final del periodo de tratamiento.

Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de variabilidad glucémica de los pacientes que presentaron episodios de hipoglicemia en comparación con aquellos que no los presentaron. Este resultado podría deberse a que

el tamaño de muestra de este estudio no se diseñó para contrastar esta hipótesis y, por lo tanto, se requieren estudios con tamaños de muestra mayores para confirmar el hallazgo.

En conclusión, el uso de vildagliptina/metformina o glimepirida más metformina por 12 semanas en pacientes diabéticos con mal control glucémico se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la variabilidad glucémica y de la HbA1c, en ambos grupos; sin embargo, no se encontró evidencia suficiente para determinar la superioridad de ninguno de los tratamientos. Además, no se detectaron diferencias en el perfil de seguridad ni tolerabilidad de los medicamentos. Lo anterior sugiere que los tratamientos son equivalentes. Se requieren estudios adicionales para determinar la importancia clínica de estos hallazgos y su relevancia sobre la incidencia de complicaciones de la diabetes.

Se considera que algunas de las limitaciones de este estudio se deben al bajo tamaño de muestra, principalmente por la imposibilidad de los centros de investigación de alcanzar las metas de reclutamiento. Además, el tamaño de muestra disponible para el análisis de los desenlaces se redujo aún más luego de la aleatorización debido al retiro prematuro de 5 sujetos y la pérdida de seguimiento de 3 más. En el grupo asignado a vildagliptina/metformina como en el grupo asignado a glimepirida + metformina, los retiros prematuros se debieron a la in-

clusión incorrecta y a la administración de medicamentos no permitidos en el estudio.

Por otra parte, los glucómetros que iban a ser utilizados a lo largo del estudio (Bayer (CONTOUR TS)) fueron descontinuados por parte del fabricante sin poder identificar causas claras, ni reportes negativos o alertas publicadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) que pudieran explicar dicha decisión. Se realizó una revisión de los manuales operativos del glucómetro Bayer (CONTOUR TS) y del glucómetro Roche (accu-chek-active) en los que se encontró que el primero tiene una exactitud de 97.9%, y el segundo del 100% evaluados con NORMA ISO 15197. Dado que ambos glucómetros tenían rendimientos comparables, se decidió continuar el estudio usando utilizando glucómetros Roche, analizando los resultados de las glucometrías de todos los pacientes en forma agregada independientemente del glucómetro utilizado.

En cuanto al dispositivo utilizado para la monitorización continua de la glicemia (iPro2) cabe resaltar que el manual indica que el periodo de calentamiento o calibración es de una hora y no se deben tener en cuenta las mediciones registradas en este periodo. Sin embargo, durante el análisis de los datos obtenidos en el estudio se informó sobre un número importante de mediciones perdidas en la revisión de cada participante durante las 72 horas, y la presencia de pe-

riodos de calentamiento o calibración que superaban las 24 horas en varios sujetos. Por lo anterior, se decidió analizar todos los datos registrados por los iPro2 con los siguientes supuestos: que el iPro2 se calibro correctamente, que las mediciones son válidas con una calibración superior a la hora y que las mediciones perdidas de las 72 horas no afectan la variabilidad glucémica. Adicionalmente, la mayoría de los participantes aleatorizados tenían sobrepeso con una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 28,68 (Rango: 21,10-39,87) que pudo afectar la instalación del dispositivo iPro2 y por tanto los tiempos de calibración y recolección de los datos.

Finalmente, se debe mencionar que las técnicas disponibles actualmente para la medición de la variabilidad glucémica aún no están completamente estandarizadas y existen factores que pueden afectar sus resultados como en el cálculo del MAGE operador-dependiente y varía según las secciones para el cálculo (20). Estas limitaciones descritas, limita la generalización de los resultados obtenidos en el estudio.

Financiación

Este estudio fue patrocinado por Novartis. Novartis estuvo a cargo del financiamiento del estudio, el diseño del informe de consentimiento informado, el monitoreo, la aprobación de las enmiendas al protocolo y la aprobación de las publicaciones.

Conflictos de intereses

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Pública*. 2001;10(5):300–8. doi: 10.1590/s1020-49892001001100002.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047–53. doi:10.2337/diacare.27.5.1047
3. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546–551. doi:10.4103/2230-8210.183480
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)*. 1998 Sep;352(9131):837–53.
5. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1–19. doi:10.2337/diacare.10.1.1
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743
8. Huang IC, Wang PW, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, et al. The influence of self-monitoring blood glucose frequency on the oscillation of hemoglobin A1c and chronic complications. *Chang Gung Med J*. 2012;35(1):46–53. doi: 10.4103/2319-4170.106167.

9. Kilpatrick ES. Arguments for and against the Role of Glucose Variability in the Development of Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):649–55. doi: 10.1177/193229680900300405
10. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1094–100. doi: 10.1177/193229680800200618
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
12. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681–7. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.
13. Chase JG, Shaw G, Le Compte A, Lonergan T, Willacy M, Wong X-W, et al. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change. *Crit Care*. 2008;12(2):R49. doi:10.1186/cc6868
14. Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(1):183–90. doi: 10.1007/s00125-007-0842-6
15. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2006;29(2):352–5. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1594
16. Blaak EE, Antoine JM, Benton D, Björck I, Bozzetto L, Brouns F, et al. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes Rev*. 2012;13(10):923–84. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01011.x
17. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean Amplitude of Glycemic Excursions, a Measure of Diabetic Instability. *Diabetes*. 1970 Sep 1;19(9):644 LP-655. doi: 10.2337/diab.19.9.644
18. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921–8. doi: 10.1089/dia.2010.0247
19. Rodbard D. Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research--one viewpoint. *Diabetes technology & therapeutics*. United States. 2011;13:1077–80. doi:10.1089/dia.2011.0104
20. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability : How Do We Measure It and Why Is It Important ?. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(4): 273–282. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273
21. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921–8. doi: 10.1089/dia.2010.0247