

**Afiliación Institucional:**

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. Órgano de Operación Administrativa Desconcentrado Regional Michoacán. Unidad de Medicina Familiar No. 80. Morelia, Michoacán, México. guillermoritat@hotmail.com  
● 0009-0008-3329-067X

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. Órgano de Operación Administrativa Desconcentrado Regional Michoacán. Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Morelia, Michoacán, México. gerardo.munoscor@imss.gob.mx  
● 0000-0001-8481-0243

<sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret". Centro Médico Nacional "La Raza" Ciudad de México, México dragabymedina@yahoo.com.mx  
● 0000-0002-5891-8653

<sup>4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. Órgano de Operación Administrativa Desconcentrado Regional Michoacán. Unidad de Medicina Familiar No. 80 Morelia, Michoacán, México libertad\_emx@yahoo.com.mx  
● 0000-0002-4956-1912

<sup>5</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. Órgano de Operación Administrativa Desconcentrado Regional Michoacán. Centro de Investigación Biomédica de Michoacán. División de Investigación Clínica. Morelia, Michoacán, México. anel.gomez@imss.gob.mx  
● 0000-0002-9158-1095

**Abreviaturas:**

DM2; diabetes *mellitus* tipo 2.  
DPP-4; dipeptidil-peptidasa-4.  
HbA1c; hemoglobina glucosilada.  
HDL; lipoproteínas de alta densidad.  
IMC; índice de masa corporal.  
LDL; lipoproteínas de baja densidad.  
TAS; tensión arterial sistólica  
TAD; tensión arterial diastólica.  
TFG; tasa de Filtrado Glomerular.  
UMF; Unidad de Medicina Familiar.  
VLDL; lipoproteínas de muy baja densidad.

**Fuentes de apoyo:** este proyecto no fue financiado por alguna organización. Los recursos fueron otorgados de la UMF N° 80

**Conflicto de intereses:** los autores no tenemos relación financiera o personal con personas u organizaciones ajenas al IMSS que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con este artículo

**Agradecimientos y colaboradores:** A los pacientes incluidos en el estudio por su colaboración durante el seguimiento del estudio. A la Unidad de Medicina Familiar No. 80 por las facilidades prestadas durante el desarrollo del proyecto.

**Financiamiento:** Este proyecto no fue financiado por alguna organización.

✉ anel.gomez.garcia@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

**Original**

# Metformina/sitagliptina y el efecto sobre la función renal en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

## (Metformin/sitagliptin and effect on renal function in patients with type 2 diabetes *mellitus*)

Guillermo Muñoz-Altamirano<sup>1</sup>, Gerardo Muñoz-Cortes<sup>2</sup>, Gabriela Medina-García<sup>3</sup>, Libertad Escudero-Hernández<sup>4</sup>, Anel Gómez-García<sup>5</sup>

### Resumen

**Objetivo:** determinar el efecto de metformina-sitagliptina en el control glucémico y la preservación de la función renal en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

**Métodos:** este estudio cuasiexperimental que se realizó de septiembre del 2021 a julio del 2022, en pacientes con DM2, que tuvieran HbA1c  $\geq 7\%$ , tratamiento solo con metformina (1700 mg/24 h) y función renal normal. En la consulta 2, se inició la combinación metformina-sitagliptina 850mg/50mg vía oral, dos veces al día. Se realizó la medición de Índice de masa corporal, tensión arterial sistólica y diastólica, HbA1c y concentración sérica de glucosa, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y de alta densidad, y tasa de filtrado glomerular; al inicio y 6 meses postratamiento.

**Resultados:** se reclutaron 139 pacientes (50 hombres, 89 mujeres), la mediana de edad en hombres fue de 58 (26-77) años; en mujeres fue de 55 (30-79) años. La mediana de %HbA1c inicial: 8.1 (7.47-9.38); mediana tasa de filtrado glomerular inicial: 100 (85.5-110) mL/min/m<sup>2</sup>. Después de 6 meses post-tratamiento con metformina-sitagliptina disminuyó la glucosa en hombres ( $\Delta$ -26.23%;  $p < 0.0001$ ) y en mujeres ( $\Delta$ -19.49%;  $p < 0.0001$ ), 28.6% de hombres y 42.9% de mujeres tuvieron la HbA1c  $< 7\%$ . La función renal post-tratamiento fue preservada ( $\Delta$ +3%).

**Conclusión:** el uso de metformina-sitagliptina por 6 meses mejoró los valores de HbA1c y la concentración sérica de colesterol total y triglicéridos preservando la función renal en los pacientes con DM2. Estos resultados sugieren que la combinación de sitagliptina con metformina podría ser una estrategia útil para el manejo de pacientes con DM2. Se conoce que los nuevos estudios y guías de atención en el manejo del paciente con DM2 recomiendan el uso de sitagliptina, se requieren de estudios para evaluar su impacto a largo plazo en el manejo de la hiperglucemia en DM2 y en la función renal.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, control glucémico, pruebas de función renal, metformina, sitagliptina.

### Abstract

**Aim:** To determine the effect of metformin-sitagliptin on glycemic control and the preservation of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** This quasi-experimental study was conducted from September 2021 to July 2022, involving patients with type 2 diabetes who had HbA1c levels  $\geq 7\%$  and were treated solely with metformin (1700 mg/24 h). In the second consultation, a combination of

metformin-sitagliptin 850mg/50mg was initiated orally, twice a day. Measurements were taken for Body Mass Index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glycosylated hemoglobin, and serum concentrations of glucose, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and Glomerular Filtration Rate at baseline and 6 months post-treatment.

**Results:** 139 patients were recruited (50 males, 89 females), the median age in males was 58 (26-77) years; in females were 55 (30-79) years. Initial median %HbA1c: 8.1 (7.47-9.38); Initial median Glomerular Filtration Rate: 100 (85-110) mL/min/m<sup>2</sup>. After 6 months of metformin-sitagliptin treatment, glucose decreased in males ( $\Delta$ -26.23%;  $p= 0.0001$ ) and in females ( $\Delta$ -19.49%;  $p= 0.0001$ ). 28.6% of males and 42.9% of females achieved HbA1c <7%. Renal function was preserved post-treatment ( $\Delta$ +3%).

**Conclusion:** The use of metformin-sitagliptin for 6 months improved HbA1c levels, total cholesterol, and triglycerides while preserving renal function in patients with DM2. These results suggest that the combination of sitagliptin with metformin could be a useful strategy for managing patients with DM2. New studies and clinical guidelines for managing patients with type 2 diabetes (DM2) recommend the use of sitagliptin; therefore, further research is needed to evaluate its long-term impact on hyperglycemia management in DM2 and on renal function.

**Keywords:** Diabetes mellitus Type 2; Glycemic control, Kidney Function Tests, Metformin, Sitagliptin.

**Fecha de recibido:** 15, febrero, 2024

**Fecha de aceptado:** 16, enero, 2024

La diabetes *mellitus* es una enfermedad metabólica crónica no transmisible que ocupa los primeros lugares como causa de muerte general y representa una gran carga para el sistema de salud en el mundo; no obstante, cuenta con áreas de oportunidad en la calidad de atención del paciente que la padece<sup>1,2</sup>. En México, se ha reportado un aumento en los diagnósticos de la diabetes a edades menores<sup>3</sup>. Diversos factores, como el sobrepeso u obesidad, edad, antecedentes familiares, raza, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, baja actividad física y cardiopatías, influyen en el desarrollo y/o descontrol de esta patología<sup>4</sup>. En el descontrol de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), no solo se ve afectada la concentración de glucosa, sino también otros metabolitos, como los ácidos grasos libres, que afectan la función de las células  $\beta$ <sup>5</sup>. El estado de hiperglucemia crónica en la DM2 está asociado con mayor riesgo de daño microvascular, lo que puede ocasionar complicaciones severas como nefropatía, retinopatía o neuropatía<sup>6</sup>. Una vez diagnosticado el daño a órgano blanco, el pronóstico es desfavorable y la esperanza y la calidad de vida del paciente disminuyen drásticamente<sup>7</sup>. Es importante aplicar estrategias dirigidas a corregir los factores de riesgo modificables y un tratamiento farmacológico adecuado sin efectos secundarios importantes, con el objetivo de retardar la progresión de las complicaciones de la DM2<sup>8,9</sup>.

La metformina es el hipoglucemiante oral de primera línea en el primer nivel de atención<sup>10-12</sup> con efectos pleiotrópicos en lípidos y marcadores inflamatorios<sup>13,14</sup>. Además, parece tener un efecto protector en la preservación de los podocitos, la protección contra la senescencia de células tubulares y la apoptosis de las células mesangiales a través de las vías de señalización de proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK)<sup>15</sup>.

Si el objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c) no se alcanza después de aproximadamente 3 meses, se debe considerar una combinación de metformina con otro antidiabético oral basado en las características del paciente, la naturaleza de la enfermedad y las propiedades del fármaco en cuestión<sup>4</sup>.

Varios estudios han evaluado la eficacia y seguridad de los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), como la sitagliptina, con efectos sobre peso corporal, HbA1c, perfil de lípidos, disminución de lipogénesis intrahepática mejorando la disfunción de las células  $\beta$  y los niveles incretina en pacientes con DM2<sup>16-18</sup>. Estudios previos demuestran que la sitagliptina tiene efecto en la prevención de las complicaciones renales relacionadas con la DM2<sup>19,20</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la combinación de metformina-sitagliptina en el control glucémico y la preservación de la función renal en pacientes con DM2 en una Unidad de Medicina Familiar (UMF) del Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS).

## Métodos

Se realizó un estudio cuasiexperimental<sup>21</sup> de septiembre de 2021 a julio de 2022, en la UMF No. 80 del IMSS en Morelia, Michoacán. Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de diferencia de proporciones con un nivel de confianza del 95% la cual arrojó un número de 130 pacientes.

Los procedimientos en los sujetos de estudio se ajustaron a las normas éticas de la Declaración de Helsinki. Este proyecto se autorizó por parte del Comité de Ética en Investigación 16028 del y del Comité Local de Investigación en Salud 1602 Hospital General Regional N°1 del IMSS con número R-2021-1602-019.

En relación con la confidencialidad de los datos, el anonimato de los pacientes se protegió con la asignación de un número consecutivo en su expediente y en la base de datos se omitió el nombre del paciente y el número de seguridad social, así como cualquier dato que resultara susceptible de identificarlo. Los investigadores mantuvieron la privacidad de la información. Todos los participantes tuvieron conocimiento del objetivo de la investigación, se les reiteró verbalmente y en el consentimiento informado acerca de la confidencialidad de los datos y de su colaboración en el estudio con la entera libertad de salir del estudio sin ninguna repercusión en su atención médica.

Se incluyeron a derechohabientes adscritos a la UMF 80-IMSS,  $\geq 20$  años, ambos sexos, con diagnóstico de DM2 según criterios de la Asociación Americana de Diabetes, en monoterapia con metformina, que en el último mes tuvieran HbA1c  $> 7\%$ , que aceptaran participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado. No se incluyeron pacientes con DM2 previamente tratados con metformina y algún otro hipoglucemiante oral o insulina, que tuvieran una tasa de filtrado glomerular (TFG)  $< 30$  mL/min/m<sup>2</sup>, o pacientes con otra patología que influyera en su función renal (hipoplasia renal, nefropatía lúpica), con comorbilidades que influyeran en su control glucémico como problemas psiquiátricos, demencia senil, o patologías que ameritaran tratamiento farmacológico con esteroides, pacientes embarazadas o en los primeros 6 meses de lactancia. Se eliminaron de la selección aquellos pacientes que no desearan seguir participando en el estudio o que no tuvieran apego al tratamiento farmacológico prescrito.

Aquellos pacientes que aceptaron participar, en la consulta inicial se les explicó detalladamente en qué consistía su intervención en el estudio, de ahí que firmaran el consentimiento informado y se les otorgara

la solicitud para los estudios de laboratorio, los cuales se llevaron a cabo en el laboratorio de análisis clínico de la UMF 80, estos incluían: concentración sérica de glucosa, colesterol, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL, LDL), triglicéridos, creatinina y HbA1c al inicio del tratamiento de metformina-sitagliptina y a los 6 meses posteriores del inicio del tratamiento, en el caso de la HbA1c si se contaba con un resultado de laboratorio de esta, no mayor a 1 mes, se usaría para ingresarlo como valor inicial. Los estudios se registraron en el expediente electrónico y en una hoja de recolección de datos.

En la segunda consulta se les realizaron en el consultorio de medicina familiar las mediciones de peso corporal (Kg) y talla (m), además se calculó el índice de masa corporal (IMC) por la ecuación de Quetelet [peso/talla<sup>2</sup>]. Posteriormente, se categorizó de acuerdo con la clasificación de índice de masa corporal, según la Organización Mundial de la Salud, en por debajo del peso normal: IMC  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup>; peso normal: IMC  $\geq 18.5$  y  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso: IMC  $> 25$  y  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado I: IMC  $> 30$  y  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado II: IMC  $> 35$  y  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado III: IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>.

La presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se registró utilizando un esfigmomanómetro (Welch Allyn® Mod WA7670-10) después de 20 minutos de descanso, con el participante en posición supina. Se colocó un manguito adecuado en el brazo dominante siguiendo los criterios internacionales del Joint National Committee (JNC) VIII. Se recabaron y revisaron los resultados de laboratorio, se calculó la tasa de filtrado glomerular empleando la fórmula de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) por calculadora de la página <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg> (consultada el 06 de septiembre del 2021) y los pacientes con base en su TFG (mL/min/m<sup>2</sup>) se clasificaron en Estadio 1(E1): TFG normal o alta ( $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) con evidencia de daño renal. Estadio 2(E2): TFG ligeramente reducida (60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) con daño renal. Estadio 3(E3): TFG moderadamente reducida (30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Estadio 4(E4): TFG severamente reducida (15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Estadio 5(E5): Insuficiencia renal crónica (TFG  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o diálisis.

Una vez establecida la condición inicial se le realizó un esquema terapéutico basado en la combinación de metformina-sitagliptina 850mg/50mg dos veces al día, vía oral, durante un periodo de 6 meses. Cada mes el paciente acudió a su cita para otorgarle el medicamento (visita 3, 4, 5, 6), además, se le solicitó al paciente que acudiera con la caja del medicamento otorgado vacía, como una forma de promover mayor conciencia del tratamiento a seguir.

Cada paciente llevó un seguimiento mensual, donde se registraron los eventos adversos no serios (diarrea, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, sabor metálico o pérdida de peso). En caso de presentar un evento adverso grave como: angioedema, pancreatitis, pénfigo bulloso o acidosis metabólica, el paciente contaba con los teléfonos de los investigadores para notificarlo y, además, podía acudir al Hospital General Regional No. 1-IMSS, en Charo Michoacán, donde sería atendido en el servicio de Urgencias.

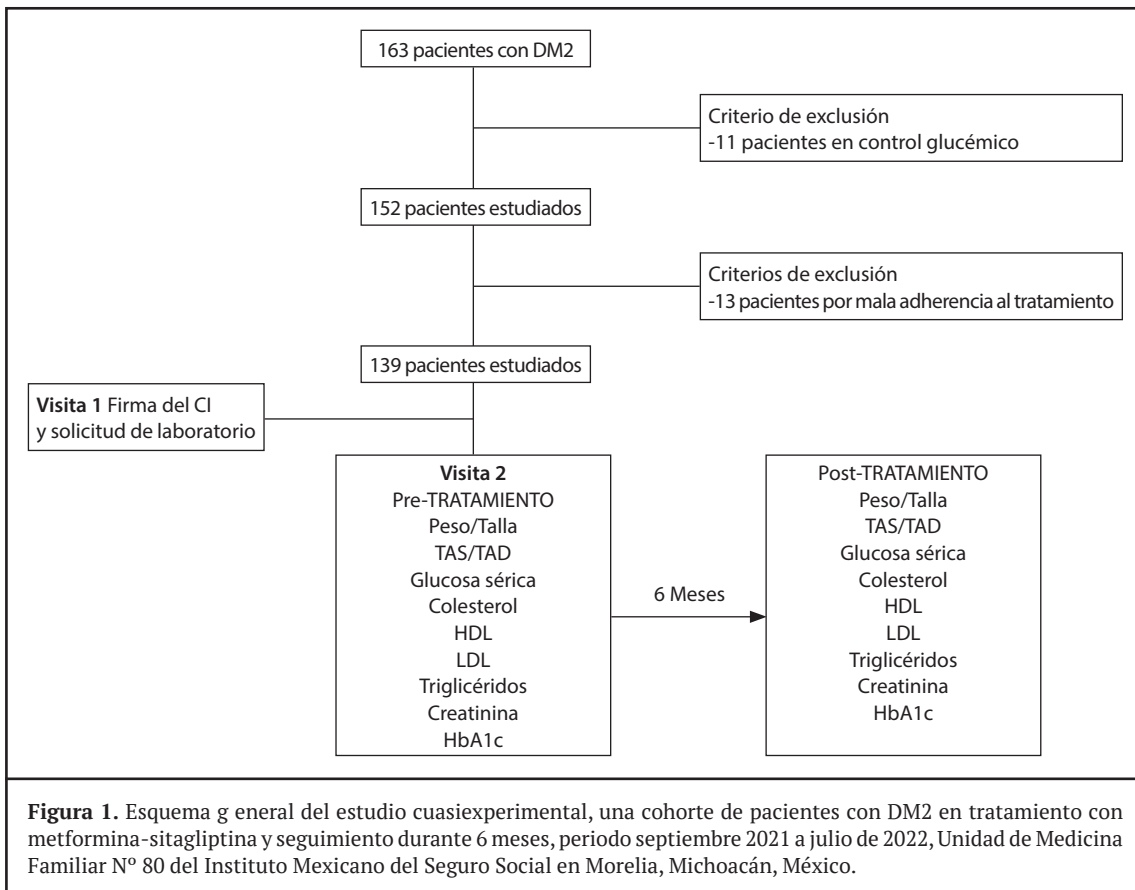
Tras 6 meses de iniciado el tratamiento se le realizaron las mismas mediciones antropométricas y pruebas bioquímicas al paciente, con la finalidad de realizar la comparativa entre los parámetros iniciales y finales, así como la interpretación sobre el aumento, mantenimiento o reducción de los parámetros de la TFG.

Para el análisis de los datos se usó estadística descriptiva e inferencial. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias con sus respectivos porcentajes, para variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la normalidad de los datos, cuyo resultado fue una distribución libre, motivo

por el que se usó la mediana (rango). Para la diferencia de medianas entre las variables cuantitativas entre hombres y mujeres se aplicó la U de Mann Whitney y para comparar el pre y el post tratamiento la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se consideró como significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 23.0 para Windows, IBM Corporation, Armonk, NY.

## Resultados

Se estudiaron a 163 pacientes con DM2, de los cuales 24 fueron excluidos (11 por estar dentro de las metas de control glucémico, y 13 por mala adherencia al tratamiento), por lo tanto, el número final de pacientes incluidos en el protocolo fue de 139 (Figura 1). Los parámetros clínicos y bioquímicos por sexo al inicio del tratamiento se muestran en el cuadro 1. La mediana de años de evolución de DM2 fue de 7.0 años (rango: 1-31), 45.32% de los pacientes cursaba con hipertensión arterial (mediana: 6 años; rango: 1-22).



**Cuadro 1. Parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM2 distribuidos según el sexo al iniciar el tratamiento con metformina-sitagliptina (registro basal), septiembre 2021 a julio de 2022, Unidad de Medicina Familiar N° 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, Michoacán, México**

Variable	Hombres n= 50 Mediana (min-max)	Mujeres n= 89 Mediana (min-max)	p*
Edad (años)	58.50 (26-77)	55 (30-79)	0.123
Peso (kg)	78.70 (51-104)	69.70 (40.8-104)	<0.0001
Talla (metros)	1.66 (1.51-1.77)	1.53 (1.41-1.67)	<0.0001
IMC (kg/talla <sup>2</sup> )	28.47 (21.23-38.7)	28.90 (20.3-41.3)	0.308
TAS (mmHg)	120 (100-140)	120 (100-140)	0.709
TAD (mmHg)	70 (60-90)	70 (60-80)	0.656
Glucosa (mg/dL)	221 (163-291)	164 (139-213)	0.002
HbA1c (%)	8.33 (7.59-9.40)	7.8 (7.42-8.50)	0.342
Triglicéridos (mg/dL)	181 (163-882)	170 (60-497)	0.798
Colesterol total (mg/dL)	172 (108-277)	184.5 (139-359)	0.256
HDL (mg/dL)	37 (28-57)	44 (22-82)	0.132
LDL (mg/dL)	127 (55-201)	117 (65-203)	0.818
TFG (mL/min/m <sup>2</sup> )	97 (78.25-106.75)	100 (87.55-110)	0.107

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; TFG: Tasa de filtrado Glomerular.  
\*Prueba de U de Mann Whitney.

El 19.4% cursaba con normopeso, sobrepeso:41.7%, obesidad grado 1: 22.3%, obesidad grado 2: 15.8% y solo una persona tenía obesidad grado 3. Los pacientes refirieron no seguir un plan de alimentación recomendado por el departamento de nutrición ni un plan de actividad física.

Todos los pacientes incluidos inicialmente tenían como tratamiento antidiabético oral únicamente metformina a dosis de 1,700 mg por día. Se les inició el tra-

tamiento con la combinación metformina-sitagliptina 850mg/50mg dos veces al día, vía oral. Durante el periodo de tratamiento (6 meses) con el fármaco en estudio, los pacientes no reportaron algún efecto adverso.

El cuadro 2 muestra los parámetros bioquímicos con pre y post tratamiento de metformina-sitagliptina en pacientes con DM2. Hubo una disminución significativa en la concentración sérica de glucosa, HbA1c, triglicéridos y colesterol total.

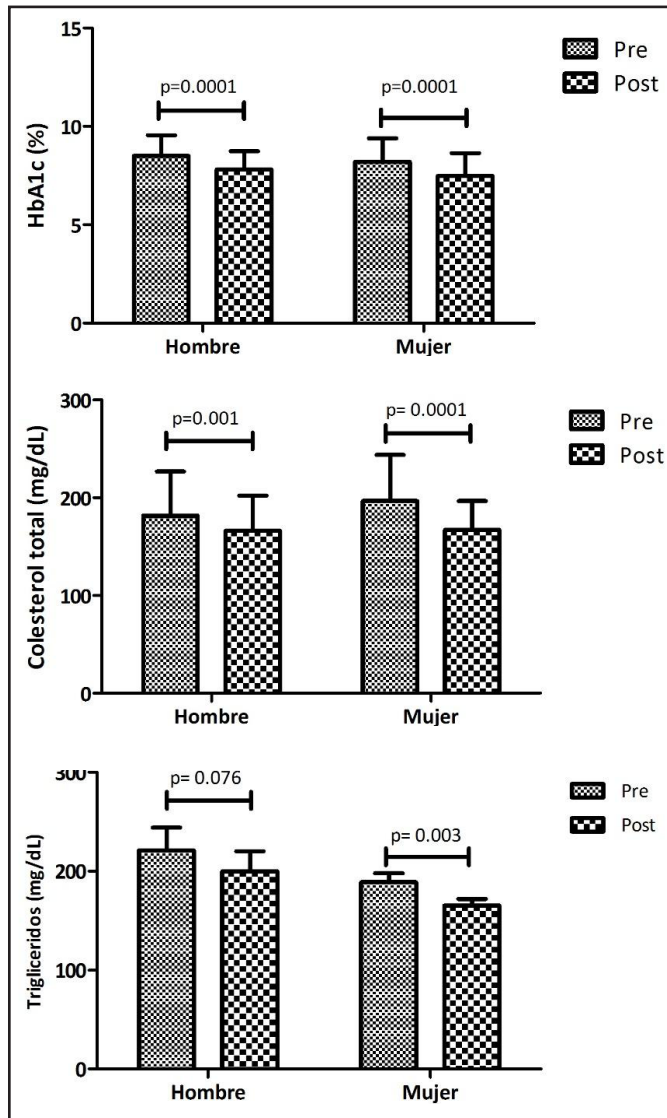
**Cuadro 2. Parámetros bioquímicos pre y post-tratamiento (6 meses) con metformina-sitagliptina en pacientes con DM2, septiembre 2021 a julio de 2022, Unidad de Medicina Familiar N° 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, Michoacán, México**

Variable	PreTratamiento Mediana (min-max)	PostTratamiento Mediana (min-max)	p*
Glucosa (mg/dL)	177 (145.75-240)	143 (123-175.50)	0.0001
HbA1c (%)	8.1 (7.47-9.38)	7.2 (6.80-7.77)	<0.0001
Triglicéridos (mg/dL)	171 (60-882)	166 (94-855)	<0.0001
Colesterol total (mg/dL)	182 (108-359)	163 (106-273)	<0.0001
HDL (mg/dL)	43 (22-82)	43 (17-61)	0.178
LDL (mg/dL)	118.5 (55.203)	118.5 (44-231)	0.388
TFG (mL/min/m <sup>2</sup> )	100 (85.50-110)	96 (81-106.50)	<0.0001

HbA1c: Hemoglobina glucosilada; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; TFG: Tasa de filtrado Glomerular.  
\*Prueba de signos de Wilcoxon.

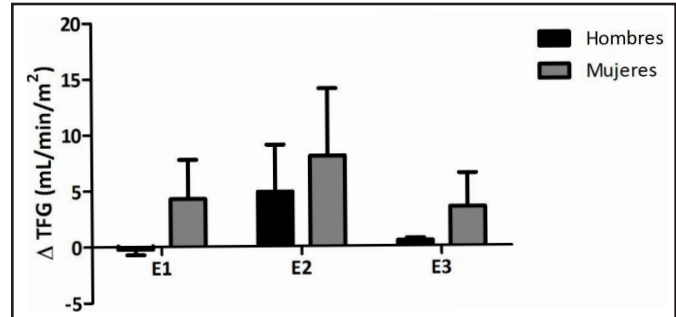
Al realizar el análisis por sexo, el pretratamiento versus el post tratamiento, la metformina-sitagliptina no tuvo efecto en peso, IMC, tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), lipoproteínas de alta densidad (HDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL) en hombres y mujeres ( $p > 0.05$ ).

La concentración de glucosa después del tratamiento con la combinación sitagliptina-metformina disminuyó significativamente tanto en hombres ( $\Delta -26.23\%$ ;  $p < 0.0001$ ) como en mujeres ( $\Delta -19.49\%$ ;  $p < 0.0001$ ). Con respecto a la HbA1c, relacionada al post tratamiento, el 28.6% de hombres y el 42.9% de mujeres tuvieron cifras de HbA1c  $< 7\%$ . Se encontraron diferencias estadísticamente significativas post tratamiento en las concentraciones séricas de HbA1c, colesterol y triglicéridos en hombres y mujeres (Figura 2).



**Figura 2.** Comparación por sexo de los parámetros bioquímicos pre y post-tratamiento con metformina-sitagliptina en los pacientes con DM2, periodo septiembre 2021 a julio de 2022, Unidad de Medicina Familiar N° 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, Michoacán, México.

En la Figura 3 se muestra la diferencia de cambio en TFG después del tratamiento por sexo con DM2 de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre hombres y mujeres con los estadios de la enfermedad renal.



**Figura 3.** Diferencia de cambio en la tasa de filtración glomerular (TFG) después del tratamiento en hombres y mujeres con DM2 de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal, periodo septiembre 2021 a julio de 2022, Unidad de Medicina Familiar N° 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, Michoacán, México. Estadio 1 (E1): TFG normal o alta ( $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) con evidencia de daño renal. Estadio 2 (E2): TFG ligeramente reducida (60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) con daño renal. Estadio 3 (E3): TFG moderadamente reducida (30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

## Discusión

En este estudio, se encontró que el tratamiento con la combinación de metformina-sitagliptina mostró una disminución significativa en las concentraciones séricas de glucosa, HbA1c, colesterol total, triglicéridos después de 6 meses de tratamiento. Además, con la combinación de metformina-sitagliptina, se mostró la preservación de la TFG durante el periodo de observación, junto con una buena tolerabilidad al tratamiento combinado por parte de los pacientes.

El apego al tratamiento médico establecido con antidiabéticos orales, como metformina-sitagliptina, puede mejorar el control metabólico y reducir los riesgos microvasculares asociados con DM2. Según la guía de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención del 2018, así como las directrices de la ADA<sup>1</sup>, los inhibidores de DPP-4, como sitagliptina, se consideran tratamientos que pueden incluirse para minimizar la progresión a la enfermedad renal<sup>22</sup>.

En este estudio, se observó una disminución de la glicemia y el % de HbA1c, especialmente en hombres en comparación con mujeres, lo cual concuerda con otros estudios realizados en diferentes poblaciones<sup>23,24</sup>. En cuanto a los efectos sobre el perfil bioquímico, se ha demostrado que una disminución de la concentración sérica de HbA1c de 0.9% reduce los episodios cardiovascu-

lares en aproximadamente un 10-15%, y que mantener cifras cercanas al 7% puede reducir las complicaciones microangiopáticas, incluyendo las relacionadas a enfermedades renales<sup>25</sup>. En este estudio, los efectos mencionados se lograron durante el protocolo de tratamiento.

Cuando se compararon los perfiles lipídicos antes y después del tratamiento, se observó una mejora en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos, más no en las de LDL y VLDL por lo que los pacientes no se encontraban dentro de la meta de control lipídico deseable y esto les incrementaba el riesgo cardiovascular. Estos resultados son acordes con Hematyar y cols<sup>26</sup>, en pacientes con DM2 y HbA1c entre 7.5 y 9%, que recibieron metformina-sitagliptina, de ahí se observó una disminución leve en las concentraciones séricas de colesterol y TG, así como una mejora en la de HbA1c, lo que tuvo un efecto sobre la microvasculatura. Por lo tanto, esta combinación de tratamiento podría reducir el riesgo del desarrollo de enfermedad renal y cardiovascular<sup>27</sup>.

Después de 6 meses de la combinación de metformina-sitagliptina, se observó un efecto de preservación de la función renal estimada por la TFG. Este efecto podría deberse a la disminución de los niveles de glucosa y, por consiguiente, a un efecto en la diuresis osmótica. El riñón posee receptores para el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y expresa la enzima DPP-4, por lo que es esperable su efecto como protector renal<sup>28</sup>. Estos hallazgos sugieren que sitagliptina, al actuar sobre el sistema GLP-1 y DPP-4, podría tener un papel beneficioso en la función renal. Además, existen otros agentes como los Inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) que la ADA recomienda para ser utilizados para minimizar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), reducir los eventos cardiovasculares y disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) son conocidos por su capacidad para reducir la hiperglucemia, similar a otros agentes como los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) sin embargo, a pesar de su efecto antihiperglucemiante, presentan limitaciones significativas. En primer lugar, aunque los iDPP-4 pueden contribuir a la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), no logran ofrecer los beneficios cardiovasculares y renales que caracterizan a los iSGLT-2, los cuales han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2<sup>29</sup>. Además, los iDPP-4 están asociados con efectos secundarios como pancreatitis y dolor articular, lo que limita su uso en ciertos pacientes.

Este estudio tiene como fortaleza que una gran mayoría de los pacientes demostraron una buena adherencia terapéutica sin reportar efectos secundarios

significativos. La alta tasa de cumplimiento con el tratamiento es un indicador positivo de la aceptación y tolerancia de la intervención farmacológica. Los resultados obtenidos respaldan la seguridad y la aceptabilidad de la terapia con metformina-sitagliptina en pacientes con DM2, lo que fortalece la viabilidad de su implementación en la práctica clínica y resalta su potencial beneficio en el manejo integral de la DM2.

Durante la realización del protocolo se encontraron ciertas limitaciones. La mayor limitación consiste en que no hubo grupo control para la comparación del tratamiento dado que los pacientes fungieron como su propio control. Otra limitante fue el tamaño de muestra y el tiempo de administración del medicamento, algunos meses después el fármaco dejó de estar en existencia en la UMF. Otra limitante importante fue la ausencia de determinaciones de excreción urinaria de albúmina dado que no es un estudio de rutina que se realice en la Unidad.

Finalmente, en este estudio el uso combinado de metformina-sitagliptina durante 6 meses de tratamiento mostró una mejoría significativa en la concentración sanguínea de glucosa, HbA1c, colesterol y triglicéridos, con preservación de la función renal. Estos resultados sugieren que la combinación de la sitagliptina con metformina podría ser una estrategia efectiva para el manejo de pacientes con DM2.

## Referencias

1. Muñoz HA, Lúquez AJ, Gómez AJ. Fisiopatología de la hepatitis C y diabetes mellitus. Hacia la cura de dos epidemias en el siglo XXI. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34:277-87. [doi.org/10.22516/25007440](https://doi.org/10.22516/25007440)
2. Flores-Hernández S, Acosta-Ruiz O, Hernández-Serrato MI, Delgado-Rodríguez S, Reyes-Morales H. Calidad de la atención en diabetes tipo 2, avances y retos de 2012 a 2018-19 para el sistema de salud de México. *Salud Publica Mex.* 2020;62:618-626. [doi.org/10.21149/11876](https://doi.org/10.21149/11876)
3. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65: S163-S168. [doi.org/10.21149/14832](https://doi.org/10.21149/14832)
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44:S15-S73. [doi.org/10.2337/dc21-S002](https://doi.org/10.2337/dc21-S002)
5. Costa Gil JE, Spinedi E. La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2: actualizado. Parte 1. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54:109-123. [doi.org/10.1016/j.raem.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.raem.2017.06.001)
6. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:101. [doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4)

7. Jing X, Chen J, Dong Y, Han D, Zhao H, Wang X, et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:189. [doi.org/10.1186/s12955-018-1021-9](https://doi.org/10.1186/s12955-018-1021-9)
8. Raveendran AV, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological treatment options in the management of diabetes mellitus. *Eur Endocrinol*. 2018;14:31–9. [doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.31](https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.31)
9. Xu X, Bi Y. New way, new recommendation: Individualized treatment of novel antidiabetic drugs for people living with type 2 diabetes based on the cardiorenal risks. *J Evid Based Med*. 2021;14:262–264. [doi.org/10.1111/jebm.12452](https://doi.org/10.1111/jebm.12452)
10. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42:77–96. [doi.org/10.1210/edrv/bnaa023](https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa023)
11. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:569–589. [doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2)
12. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019;321:1926–1927. [doi.org/10.1001/jama.2019.3805](https://doi.org/10.1001/jama.2019.3805)
13. Mbara KC, Mofu Mato PE, Driver C, Nzuza S, Mkhombo NT, Gwensa SK, et al. Metformin turns 62 in pharmacotherapy: Emergence of non-glycaemic effects and potential novel therapeutic applications. *Eur J Pharmacol*. 2021;898:173934. [doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173934](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173934)
14. Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320:C875–C879. [doi.org/10.1152/ajpcell.00604.2020](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00604.2020)
15. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4239. [doi.org/10.3390/ijms21124239](https://doi.org/10.3390/ijms21124239)
16. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, PIONEER 3 Investigators, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1466–1480. [doi.org/10.1001/jama.2019.2942](https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942)
17. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, Burch HB, Buse JB, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2018;387:1075–1088. [doi.org/10.1056/NEJMoa2200436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200436)
18. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetología* 2017; 60(9): 1566–1576. [doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z)
19. Rodríguez N, Cuautle P, Molina J. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Rev Hosp Jua Mex*. 2017; 84: 203–211.
20. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Ortiz A, Navarro-González JF. Guía ERBP sobre la diabetes en la enfermedad renal crónica estadio 3B o mayor: ¿metformina para todos? *Nefrología*. 2017; 37:567–571. [doi.org/10.1016/j.nefro.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.06.001)
21. Manterola C, Otzen T. Estudios Experimentales 2ª Parte. Estudios Cuasiexperimentales. *Int. J. Morphol*. 2015;33:382–387. [doi.org/10.4067/S0717-95022015000100060](https://doi.org/10.4067/S0717-95022015000100060)
22. Xu B, Shen T, Chen L, Xia J, Zhang C, Wang H, et al. The effect of sitagliptin on lipid metabolism of fatty liver mice and related mechanisms. *Med Sci Monit* 2017; 23: 1363–1370. [doi.org/10.12659/msm.900033](https://doi.org/10.12659/msm.900033)
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement 1): S158–S178. [doi.org/10.2337/dc24-S009](https://doi.org/10.2337/dc24-S009)
24. Oujo B, Muñoz-Félix JM, Arévalo M, Núñez-Gómez E, Pérez-Roque L, Pericacho M, et al: L-Endoglin overexpression increases renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *PLoS One*. 2014; 9: e110365. [doi.org/10.1371/journal.pone.0110365](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110365)
25. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323–334. [doi.org/10.1056/NEJMoa1515920](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920)
26. Hematyar J, Rashidi H, Zakerkish M, Payami SP, Ghaderian SB. Effect of Sitagliptin Versus Glibenclamide on Glycemic Markers, Lipid Profile Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Type 2 Diabetes Patients: a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Maedica (Bucur)*. 2022;17:762–770. [doi.org/10.26574/maedica.2022.17.4.762](https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.4.762)
27. Tanimura-Inagaki K, Nagao M, Harada T, Sugihara H, Moritani S, Sasaki J. Sitagliptin improves plasma apolipoprotein profile in type 2 diabetes: A randomized clinical trial of sitagliptin effect on lipid and glucose metabolism (SLIM) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108119. [doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108119](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108119)
28. Tomonaga O, Sakura H, Hashimoto N, Sasamoto K, Ohashi H, Hasumi S, et al. Renal Function During an Open-Label Prospective Observational Trial of Sitagliptin in Patients With Diabetes: A Sub-Analysis of the JAMP Study. *J Clin Med Res*. 2018;10:32–40. [doi.org/10.14740/jocmr3225w](https://doi.org/10.14740/jocmr3225w)
29. Calderón Montero A. Evidencias de los iSGLT2 en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Medicina de Familia (Semergen)*. 2023;49(S1):102019. [doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102019](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102019)