



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

TÍTULO DE LA TESIS

**PREVENCION DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**EN PACIENTES PREDIABETICOS**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE**

**METFORMINA VS ROSIGLITAZONA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN

**MEDICINA INTERNA**

NOMBRE DEL ALUMNO

**FRANCISCO JAVIER GARCÍA GUILLÉN**

NOMBRE DEL ASESOR

**DR CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

MEXICO, D. F.

JULIO DEL

2008





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria y Agradecimientos:**

El presente trabajo y esfuerzo es dedicado con mucho cariño a mi hijo Javier Eduardo García Martínez y a mi esposa Rosalba Martínez Valdovinos, quienes han sido un elemento vital para mi desarrollo como persona.

Se extiende un agradecimiento al Dr Cesar Alejandro Arce Salinas, Dra Adriana Hernández Alarcón , Dr Julio Martínez , Dr Salvador Mendoza, PEMEX servicios médicos, quienes hicieron posible la realización de este trabajo, que requirió de un esfuerzo conjunto para su elaboración, así como a los residentes de Medicina Interna y Médicos Adscritos de la Consulta Externa de Medicina Interna.

Agradezco a mis padres su apoyo incondicional a cada momento, que rindieron como fruto mi formación como médico y que retribuiré con satisfacciones y logros.

Agradezco al Dr Cesar Alejandro Salinas, Dra Adriana Hernández, Dr Daniel Muro, Dr Miguel Delgado y Dr Miguel A. Falcón el haber compartido sus conocimientos médicos, al igual que sus conocimientos sobre la vida .

Agradezco a mis compañeros de medicina interna, el apoyo brindado durante la residencia, así como de ser, mi fuente de superación personal como médico.

## INDICE

Dedicatoria y Agradecimientos .....	2
Definición de el Problema.....	4
Marco Teórico .....	4
Justificación .....	10
Hipótesis.....	11
Objetivo Primario.....	11
Objetivo Secundario .....	11
Material y Métodos .....	12
Diseño del Estudio.....	12
Criterios de Inclusión .....	12
Criterios de Exclusión.....	13
Variables Dependientes e Independientes .....	13
Muestreo.....	14
Análisis Estadístico.....	15
Recursos y Logística.....	15
Resultados .....	15
Discusión .....	21
Conclusión .....	24
Referencias Bibliográficas .....	25
Hoja de Consentimiento Informado .....	27
Hoja de captura de datos .....	29

## **Definición del Problema**

Se han descrito estados metabólicos con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre ellos encontramos a los pacientes que presentan intolerancia a la glucosa o determinaciones de glucosa alterada en ayuno. Se han desarrollado ensayos clínicos de diferentes medicamentos hipoglucemiantes comparados con placebo que muestran una disminución en la incidencia de diabetes mellitus en pacientes prediabéticos con o sin obesidad a dos o cuatro años. Dentro de estas intervenciones que se han llevado a cabo en estudios comparados con placebo, se ha sugerido la superioridad de la rosiglitazona sobre la metformina para prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, no se ha llevado a cabo un ensayo clínico aleatorio controlado que compare estos dos fármacos.

## Marco Teórico

Es sabido que la DM2 es uno de los principales problemas de salud pública en México. De acuerdo a información disponible, el país ocupaba el décimo lugar mundial en 1995, con 4 millones de enfermos, y se estima que para el 2025, ocupara el séptimo con 12 millones de pacientes. La tasa de mortalidad por 100 mil habitantes en 1981 fue de 21.4 y ascendió a 33.4 en 1993, pero llegó a 43.5 en 1998, año en el cual se reportaron 336 mil 967 muertes por esta causa. A partir de estos datos se ha estimado que cada hora se diagnostican 38 nuevos casos de diabetes. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas del año 1993, la distribución del padecimiento por grupos de edad, encontramos que la mayor prevalencia está en pacientes de 60 a 90 años. En los datos registrados de la Secretaría de Salud, en el año 2005 de los 397,387 nuevos casos (tasa de 373.3), se estima que existen alrededor de 6.5 a 10 millones de personas diabéticas en México, con una prevalencia del 10.7% en personas de 20 a 69 años. (1,2)

Ante el aumento de la prevalencia en todo el mundo, en el año 2006 se realizó una redefinición de los criterios diagnósticos para la DM2, que permitiera una detección más temprana de la enfermedad así como la definición de estados que se consideran prediabéticos. La modificación realizada en 1997 según la ADA estima como diabéticos a aquellos que presenten sintomatología asociada (poliuria, polidipsia y pérdida de peso), o cualquiera de los siguientes puntos:

(3)

- Glucosa plasmática casual mayor de 200mg/dl (11.1mmol/l)

- Glucosa en ayuno de 8hrs igual o mayor a 126mg/dl.
- Glucosa plasmática igual o mayor a 200mg después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75mg

En el año 2003 se identificaron como estados prediabéticos :

Glucosa alterada en ayuno= Glucosa en ayuno de 100 a 125mg/dl.

Intolerancia a la glucosa= Glucosa Plasmática a las 2 horas de realizada una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 140 a 199 mg/dl.

La progresión hacia la diabetes, de los estados conocidos ahora como prediabéticos, se han documentado en estudios de seguimiento , tales como el seguimiento realizado a 10 años a sujetos con intolerancia a la glucosa realizado en la década de los 60s, a un grupo de 578 pacientes el cual fue dividió en 5 grupos que incluían: gpo1 manejo dietético + tolbutamida+ prueba de tolerancia a la glucosa oral anual , gpo 2 manejo dietetico + placebo + prueba de tolerancia a la glucosa oral anual , gpo 3 manejo dietetico sin medicamento + prueba de tolerancia a la glucosa oral anual, gpo 4 sin manejo dietetico ni farmacológico con prueba de tolerancia a la glucosa oral anual, gpo 5 sin manejo medico ni farmacológico con seguimiento de prueba de tolerancia a la glucosa oral. Los resultados obtenidos al término del seguimiento mostraron que el 29% de aquellos en el grupo 5 desarrollaron diabetes, el 13% de aquellos en el grupo 2 y 3 desarrollaron diabetes y no hubo casos de diabetes en el grupo 1. (4)

Existen cinco ensayos clínicos controlados en torno a la prevención o la intención de retardar el inicio de la DM2, que a continuación se reseñan:

1.- Estudio FINNISH, compara sujetos obesos con intolerancia a la glucosa de manera aleatoria a recibir una breve consulta sobre dieta y ejercicio grupo control, o bien, una instrucción individualizada intensiva sobre alimentación, actividad física y pérdida de peso, grupo problema. Después de un seguimiento aproximado de 3.2 años, hubo una reducción relativa del 58% en la incidencia de DM2 en el grupo de intervención, comparado con el grupo control. (5)

2.- En el estudio Da Qing Study, hombre y mujeres chinos se les realizaron pruebas de escrutinio con prueba de tolerancia a la glucosa oral. Aquellos encontrados con intolerancia a la glucosa, fueron aleatorizados en cuatro grupos; grupo control, grupo de dieta, grupo de ejercicio y grupo de dieta con ejercicio. Se realizó un seguimiento de 4 años encontrándose con una reducción del riesgo del 31% grupo dieta, 46% grupo ejercicio y 42% grupo dieta y ejercicio. (6)

3.- En el programa de Prevención a la Diabetes (DPP) con un seguimiento a 2.8 años, fueron incluidos al estudio sujetos  $\geq 25$  años (promedio 51 años) con  $IMC \geq 24$  (promedio 34) con presencia de intolerancia a la glucosa. Se asignaron en forma aleatoria 3234 pacientes con glucosa alterada en ayuno o intolerancia a la glucosa a uno de los tres grupos de intervención que incluyeron: Grupo I: Tratado con ejercicio y con apoyo nutricional intensivo (Estilo de Vida) (n=1082); Grupo II: Tratamiento con metformina 850mg dos veces al

día (n=1073) y Grupo III: Placebo dos veces al día (n=1079). Después de un seguimiento promedio de 2.8 años, se encontró una incidencia de Diabetes Mellitus de 11%, 7.8% y 4.8% al año (acumulada 28.9%, 21.7 y 14.4%) para el grupo de placebo, metformina y grupo de intervención con cambio de estilo de vida. Encontrándose una reducción en la incidencia de DM2 del 58% en el grupo de cambio de estilo de vida, 31% en el grupo de metformina a comparación del grupo control con un NNT de 6.9 para el grupo de cambio en el estilo de vida y un NNT de 13.9 para Metformina. Se considero que la metformina y los cambios en el estilo de vida son igualmente efectivos en restaurar la normoglicemia en ayuno, sin embargo se considero a los cambios en el estilo de vida son mas efectivos en restaurar la normoglicemia en una prueba con carga de glucosa. (7)

En el brazo de troglitazona (n=585) del estudio anterior, este fármaco demostró una disminución de 4 veces la ocurrencia de DM2 en relación al placebo antes de ser discontinuado a los 9 meses por su toxicidad (8)

4.- En el estudio TRIPOD, mujeres hispánicas con diabetes gestacional previa, fueron asignada en forma aleatoria a recibir troglitazona o placebo. Después de un seguimiento promedio de 30 meses, el tratamiento con troglitazona fue asociado con una reducción relativa del 56% en la progresión hacia DM2 (9)

5.- En el ensayo STOP-IDDM, pacientes con intolerancia a la glucosa, fueron asignados para recibir el inhibidor acarbossa o placebo. Después de un

seguimiento de 3.3 años, se observó una reducción relativa del 25%, en la progresión hacia la diabetes. (10)

6.- En el estudio XENDOS, se analizó el efecto de Orlistat en un grupo de pacientes con IMC mayor o igual a  $30\text{kg/m}^2$  con o sin intolerancia a la glucosa. Después de un seguimiento a 4 años, se observó una reducción del 45% del riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con intolerancia a la glucosa, sin observarse efecto alguno en el grupo sin intolerancia a la glucosa. (11)

7.- En el estudio DREAM, 5269 adultos  $\geq 30$  años (promedio 54 años) con un IMC promedio de 31 y glucosa alterada en ayuno o intolerancia a la glucosa con asignación a doble ciego a recibir rosiglitazona 8 mg ( $n=2365$ ) o placebo ( $n=2634$ ) por un tiempo promedio de 3 años. La incidencia de diabetes fue 280 (10.6%) en pacientes con rosiglitazona y 658 (25%) de los pacientes con placebo. Encontrándose una reducción del 60% en la incidencia de diabetes en el grupo de rosiglitazona. El desenlace secundario fue la normoglicemia la cual se alcanzó en 1330 (50.5%) cuando se consideró menor de 110mg/dl y de 1016 (38.6%) cuando se consideró menor de 100 mg/dl en el grupo de rosiglitazona así como de 798 (30.3%) y 540 (20.5) respectivamente en el grupo placebo. El NNT considerado con esta intervención para Rosiglitazona fue de 7 (12).

Enfatizamos el valor que tiene la regresión de los estados prediabéticos hacia la normoglicemia, si bien es cierto que la Diabetes Mellitus es la principal causa de trastorno microvasculares tales como la Nefropatía diabética, retinopatía

diabética y neuropatía diabética , los edos prediabeticos son considerados factores de riesgo para trastornos macrovasculares tales como la enfermedad coronaria. Tal situación se ha mostrado el estudio Whitehall, donde se evaluó la mortalidad secundaria a enfermedad coronaria en relación a los niveles de glucemia obtenidos después de una prueba de glucosa oral de 2hrs en 18,403 pacientes con edades entre 40 y 64 años con un seguimiento a siete y medio años. La mortalidad fue aproximadamente doblada en sujetos con intolerancia a la glucosa encontrándose como factores predictores de enfermedad coronaria la edad, presión sistólica y anormalidades electrocardiográficas. (13)

Finalmente se ha concluido que el beneficio de la prevención con fármacos debe ser evaluado en relación a los efectos adversos de éstos y el costo de la intervención. Actualmente el manejo de estos estados debe ser a base de cambios en el estilo de vida y un agente farmacológico. La mejor elección del agente farmacológico aun no es clara, por lo que se ha considerado la necesidad de la realización de nuevos estudios (head to head) que muestren nueva evidencia clara al respecto. (14)

## Justificación

- Existe evidencia que muestra disminución en la incidencia de DM2, en pacientes prediabéticos con intervenciones farmacológicas.
- Esta intervención es un beneficio que se le puede otorgar a pacientes derecho habientes de PEMEX con los factores de riesgo como obesidad, hipertrigliceridemia y prediabetes, ya que en nuestra población excede la prevalencia nacional de estas tres enfermedades.
- Los estudios de esta naturaleza requieren un seguimiento medio de 2 a 4 años aproximadamente, sin embargo se han encontrado diferencias entre los grupos de comparación hasta en 9 meses de intervención como es el caso de estudio DPP, que en 9 meses encontraron diferencias con el uso de troglitazona.
- En la literatura no encontramos ensayos clínicos que comparen metformina vs rosiglitazona (head vs head) con respecto a la progresión hacia diabetes ni regresión hacia la normoglicemia en pacientes prediabéticos con glucosa alterada de ayuno, por lo que solo contamos con los resultados de los estudios DPP y DREAM sugiriendo este último una superioridad de rosiglitazona sobre metformina con respecto a la regresión a normoglicemia cuando se consideran valores  $< 100\text{mg/dl}$  así como una mayor reducción en la incidencia de diabetes mellitus con el uso de rosiglitazona con respecto a metformina (60% vs 31%).
- Ante tal contexto se realizó un ensayo clínico donde se aleatorizaron pacientes prediabéticos con glucosa alterada de ayuno, para recibir

manejo a base de rosiglitazona 4mg y metformina 850mg cada 24hrs, y fueron sometidos a evaluaciones a los 2, 4, 6, 12, 24 y 36 meses de seguimiento con medición de los niveles de glucemia, perfil de lípidos, índice cintura cadera, peso e índice de masa corporal. Ambos grupos recibieron las mismas indicaciones para el control de peso, dieta y activación física.

## **Hipótesis**

La metformina tiene la misma eficacia que la rosiglitazona para prevenir la incidencia de DM2, promover la regresión hacia la normoglicemia y mejorar el perfil de lípidos al igual que la pérdida de peso en pacientes prediabéticos con glucosa alterada de ayuno.

## **Objetivos**

### **Objetivo Primario**

Demostrar que no existe diferencia entre el uso de metformina y rosiglitazona para la prevención de DM2 y regresión hacia la normoglicemia en pacientes prediabeticos con glucosa alterada de ayuno.

### **Objetivos Secundarios**

Evaluar el control de peso y perfil de lípidos en pacientes con prediabetes.

Evaluar el índice de masa corporal (IMC) así como el índice cintura cadera (ICC) en pacientes prediabeticos

Evaluar la tolerancia de los dos medicamentos.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un ensayo clínico aleatorio en dos grupos de pacientes prediabéticos con glucosas alteradas de ayuno, con IMC mayor de  $25\text{kg/m}^2$  y/o triglicéridos por arriba de  $150\text{ mg/dL}$ , para recibir rosiglitazona  $4\text{mg}$  o metformina de  $850\text{ mg}$ , por un periodo de 36 meses. En la primera cita fueron incluidos al estudio, se firmo el consentimiento firmado y fueron asignados mediante un sistema aleatorio simple a uno de los dos tratamientos. Se registro peso, talla, perfil de lípidos y glucemias; se indico una dieta a  $25\text{ kcal}$  por  $\text{kg}$  de peso con  $30\text{ g}$  de fibra alimentaría, y un programa de activación física de acuerdo a las características clínicas del paciente. Se establecieron visitas subsecuentes en las que se determinaron nuevamente glucosa, perfil de lipidos, peso, talla, apego al manejo dietético y al programa de activación física; así como a los efectos adversos que el paciente atribuya al medicamento recibido a los 2, 4, 6, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32 y 36 meses. En el momento en que se detecto una glucemia por arriba de  $126\text{ mg/dL}$ , se confirmo el diagnostico de DM2.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes entre 20 y 65 años con glucemia de ayuno anormal o una curva de tolerancia a la glucosa anormal por lo menos en una ocasión,
- además de: un IMC igual o mayor a  $25\text{kg/m}^2$
- y / o una determinación de más de  $150\text{ mg/dL}$  de triglicéridos.

### **Criterios de Exclusión:**

Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Pacientes con Insuficiencia Renal

Pacientes con Insuficiencia Hepática, o bien,  
cualquier otra falla orgánica.

### **Variable dependiente**

Ocurrencia de DM2 : de acuerdo a los criterios de la ADA.

Peso: Kg con una cifra decimal

Niveles de Glucosa central: mg/dl

Niveles de Colesterol y Triglicéridos: mg/dL

### **Variables independientes**

Talla: m. con dos cifras decimales

Sedentarismo: < 25 min al día de actividad física en Mujeres y <30 min. en  
hombres (15) . ( Positivo o Negativo)

Horas de actividad física

Días de apego dietético

Valores de TA sistólica y diastólica: mmHg

Los pacientes serán reclutados a partir de la consulta externa en Medicina  
Preventiva, Medicina General o de Medicina Interna.

## Muestreo

Se calcula una muestra de por lo menos 30 pacientes por cada grupo en base

a:

$$n = \frac{NZ^2 PQ}{d^2 (N-1) + Z^2 PQ}$$

$$N = 4080 \quad Z = 1.96 \quad P = 3.97 \quad Q = 96.03 \quad d = 5$$

$$n = \frac{(4080) (1.96)^2 (3.97) (96.03)}{5^2 (4080-1) + (1.96)^2 (3.97)(96.03)}$$

$$= \frac{(15667.2) (381.23)}{101975 + 3.84 (381.23)}$$

$$= \frac{5972949.22}{101975 + 1463.95}$$

$$= \frac{5972949.22}{103438.95}$$

$$= 57.74$$

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables nominales y categoricas se analizaron mediante prueba de chi cuadrada y las variables numericas se analizaron mediante prueba t.

## **Recursos y Logística**

Población identificada con glucosa alterada en ayuno

Registros de Laboratorio

Base de datos y programa SPSS.

## RESULTADOS

La presente descripción, es sobre la evaluación llevada a cabo de manera preliminar a 2 y 4 meses de seguimiento en la población en estudio. Al momento se han aleatorizado 52 pacientes de 60 pacientes, 26 asignados al grupo de metformina y 26 asignados al grupo de rosiglitazona. Las características basales de ambos grupos se describen en la tabla 1 y tabla 2

Tabla 1

CARACTERISTICAS		GENERALES		
	Rosiglitazona n=26	Metformina n=26		P
Edad	56	58		0.41
Hombres	10	8		0.16
Mujeres	16	18		0.15
Cintura	96.1	91.9		0.25
Cadera	108.0	103.2		0.12
ICC	0.89	0.88		0.39
Peso	74.9	73.3		0.78
IMC	29.7	29.3		0.85
Sistólica	120.7	121.7		0.74
Diastólica	78.8	78		0.75

Tabla 2

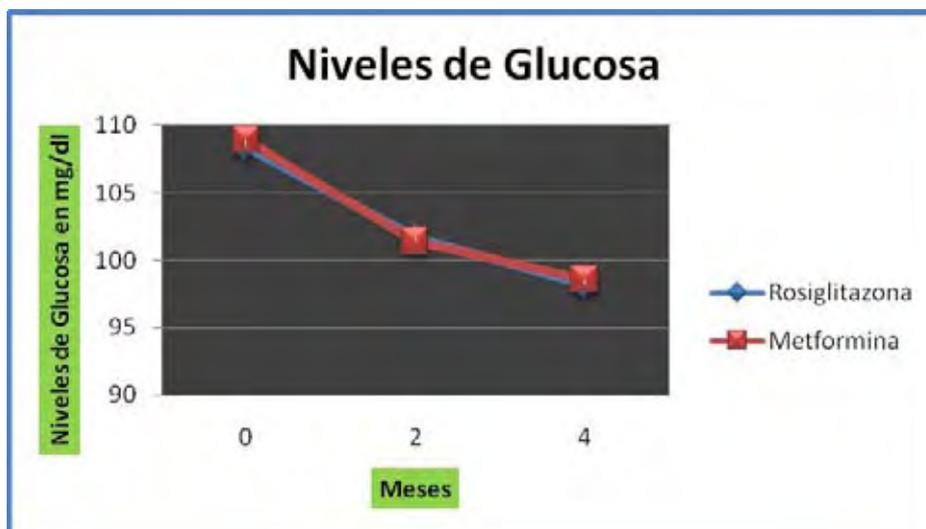
CARACTERISTICAS		METABOLICAS		
	Rosiglitazona n=26	Metformina n=26		P
Glucosa	108.4	108.9		0.79
Triglicéridos	191.1	226.4		0.29
Colesterol	202.1	190.7		0.28
HDL	48.0	40.5		0.01
LDL	104.4	115.5		0.27
VLDL	38.9	45.9		0.27

En la primera evaluación llevada a cabo a 2 meses se encontró una regresión a la normo glucemia en 8 de 26 casos (30.7%) en el grupo de Rosiglitazona y en 11 de 26 casos (42%) en el grupo de Metformina. El promedio de Glucemia a 2 meses fue de 101.7 mg/dl en el grupo de Rosiglitazona y de 101.4 mg/dl en el grupo de Metformina sin encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos ( $p= 0.92$ ) Tabla 3 Grafica 1 y 2

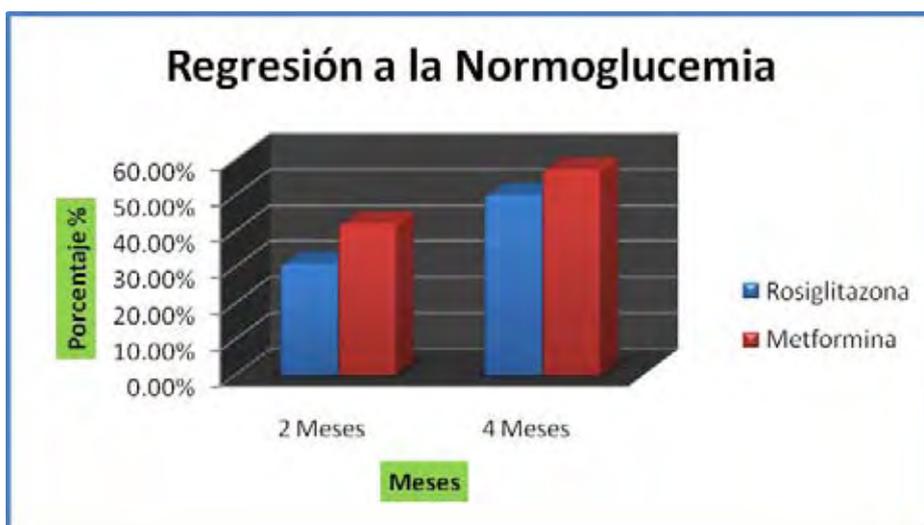
Tabla 3

REGRESION A NORMO GLUCEMIA Y NIVELES DE GLUCOSA			
	Rosiglitazona	Metformina	P
<b>2 meses</b>			
Normogluceemia	30.7%	42.0%	NS
Niveles de Glucosa	101.7 mg/dl	101.4 mg/dl	0.92
<b>4 meses</b>			
Normogluceemia	50.0%	57.0%	NS
Niveles de Glucosa	98.2	98.6	0.89

Grafica 1



Grafica 2



A 4 meses se encontró una regresión a la normo glucemia en 13 de 26 casos (50%) en el grupo de Rosiglitazona y en 15 de 26 casos (57%) en el grupo de Metformina. El promedio de Glucemia a 4 meses fue de 98.2 mg/dl, en el grupo de Rosiglitazona y de 98.6 mg/dl en el grupo de Metformina sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos ( $p= 0.89$ ) (Tabla 3) (Grafica 1 y 2)

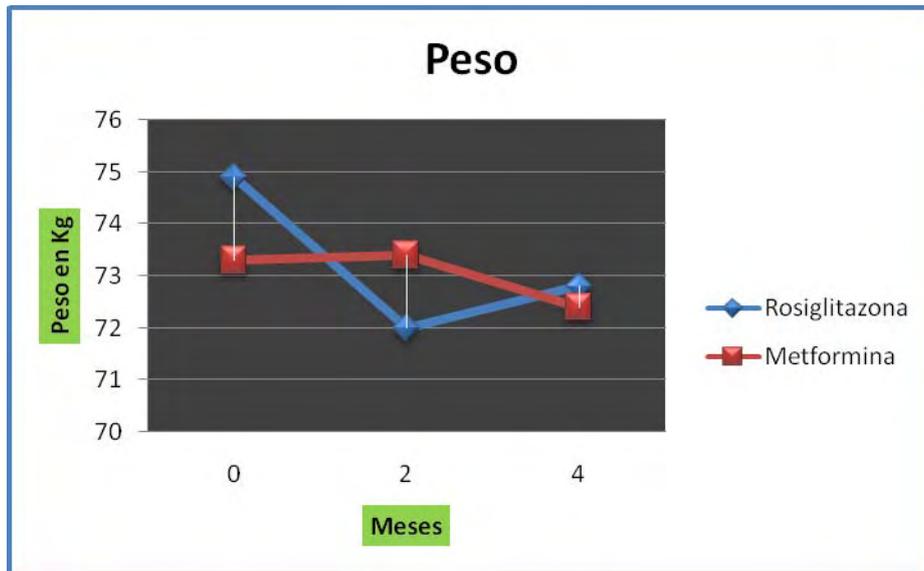
En la evaluación llevada acabo a 2 y 4 meses de los desenlaces secundarios (Tabla 4) se encontraron los siguientes resultados: Peso promedio (Grafica 3) de 72 kg en el grupo de rosiglitazona vs 73.4 kg en el grupo de metformina ( $p= 0.79$ ) a 2 meses y 72.8 kg en el grupo de rosiglitazona y 72.4 kg en el grupo de metformina ( $p= 0.94$ ) a 4 meses. Índice de Masa Corporal (Grafica 4) promedio de 28.6 en el grupo de Rosiglitazona vs 29.6 en el grupo de metformina ( $p= 0.57$ ) a 2 meses y 28.8 en el grupo de rosiglitazona vs 29.2 en el grupo de metformina ( $p= 0.84$ ) a 4 meses. Índice Cintura Cadera (Grafica 5) promedio

de 0.880 para el grupo de Rosiglitazona vs 0.886 para el grupo Metformina ( $p=0.8$ ) a 2 meses y de 0.90 en el grupo de rosiglitazona vs 0.87 en el grupo de Metformina ( $p=0.21$ ) a 4 meses. Triglicéridos (Grafica 6) promedio de 187 en el grupo de rosiglitazona vs 192 en el grupo de metformina ( $p=0.85$ ) a 2 meses y de 195 para rosiglitazona vs 197 para metformina ( $p=0.96$ ) a 4 meses. Colesterol (Grafica 7) de 206 en rosiglitazona vs 185 en metformina ( $p=0.03$ ) y 205 en rosiglitazona vs 184 en metformina ( $p=0.05$ ) a 4 meses.

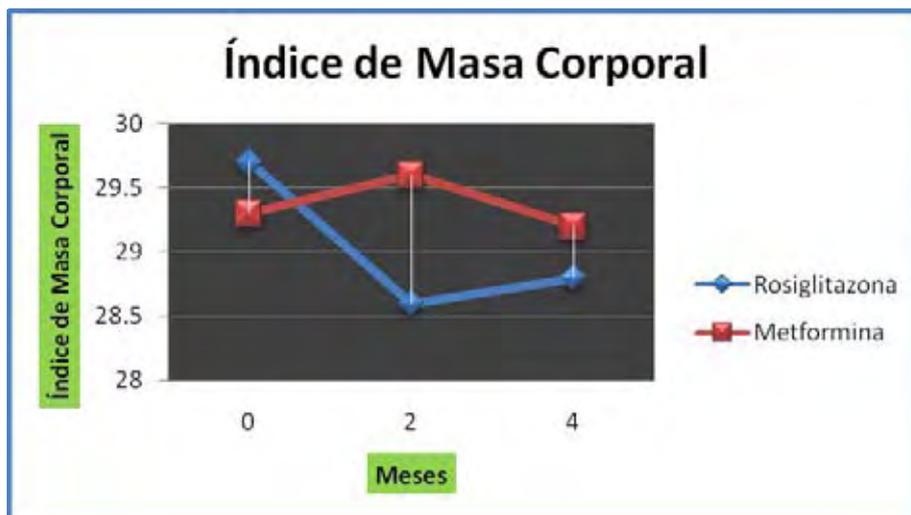
Tabla 4

	Desenlaces		Secundarios	
	Rosiglitazona	Metformina	P	
<b>2 meses</b>				
ICC	0.880	0.886	0.8	
Peso	72	73.4	0.79	
IMC	28.6	29.6	0.57	
Triglicéridos	187	192	0.85	
Colesterol	206	185	0.03	
HDL	45.2	41.1	0.17	
LDL	119.9	106.6	0.09	
VLDL	41	38.2	0.62	
<b>4 meses</b>				
ICC	0.9	0.87	0.21	
Peso	72.8	72.4	0.94	
IMC	28.8	29.2	0.84	
Triglicéridos	195	197	0.96	
Colesterol	205	184	0.05	
HDL	41.6	40.7	0.73	
LDL	121.6	104.6	0.06	
VLDL	41.9	39.4	0.66	

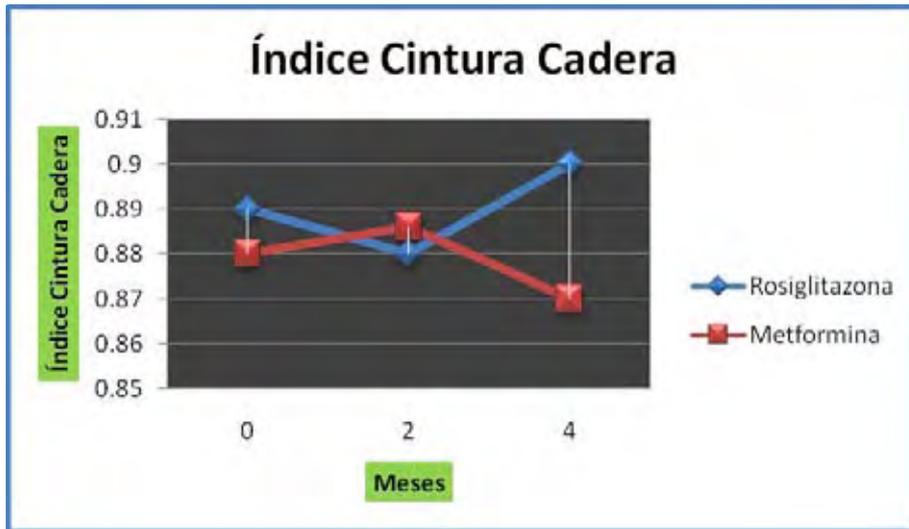
Grafica 3



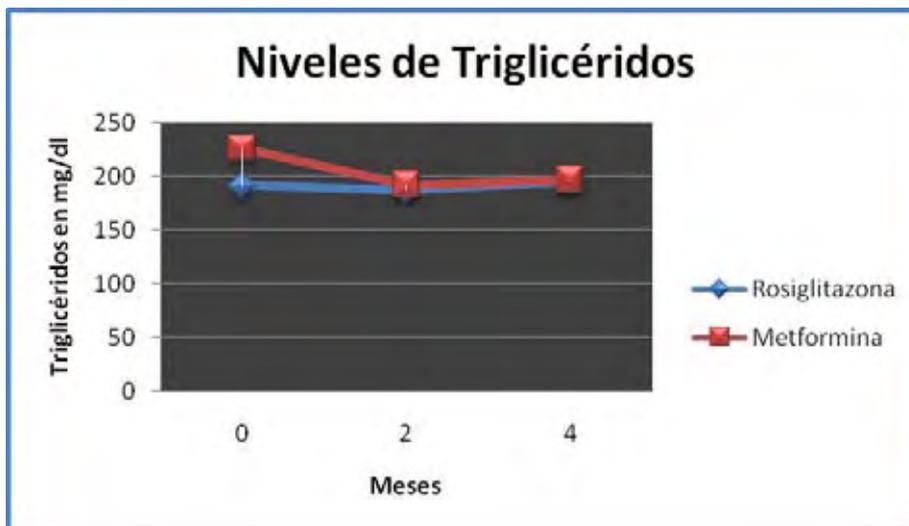
Grafica 4



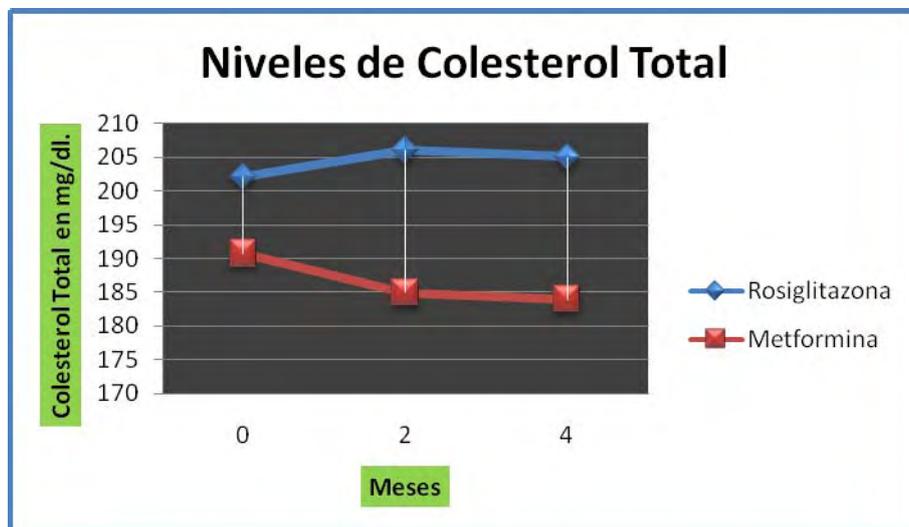
Grafica 5



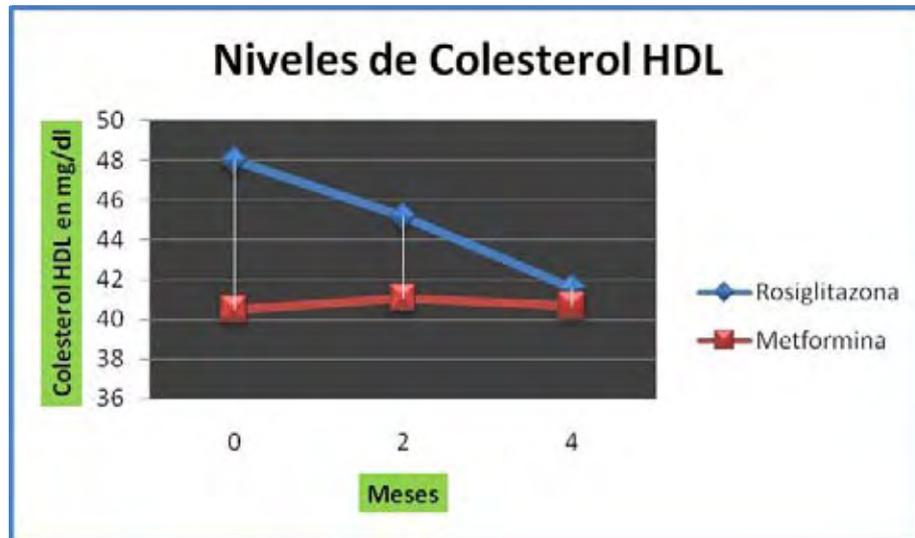
Grafica 6



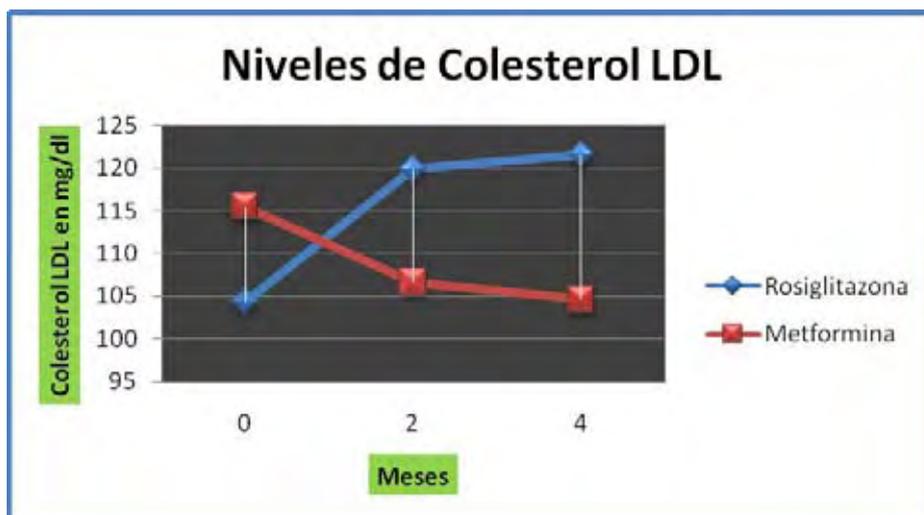
Grafica 7



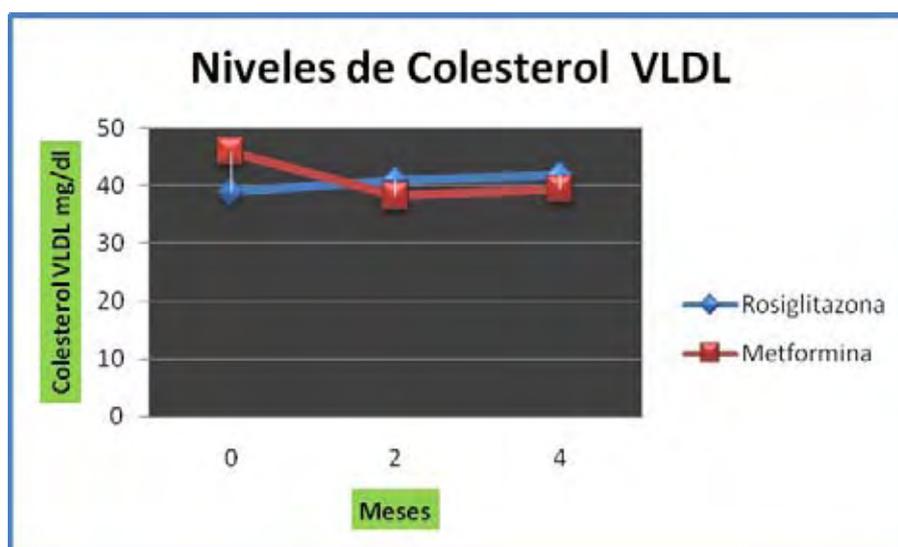
Grafica 8



Grafica 9



Grafica 10



La evaluación realizada de en cada grupo de tratamiento con respecto a los valores basales mostro (Tabla 5): Una reducción del 7% a 2 meses en las Glucemias ( $p < 0.0001$ ), una reducción del 10% a 4 meses ( $p < 0.0001$ ) en el grupo de la rosiglitazona. Una reducción del 7% a 2 meses ( $p < 0.0001$ ) y del 9% a 4 meses, en el grupo de metformina. No se encontraron diferencias a 2 y 4 meses con respecto a Índice Cintura Cadera, Peso, Índice de Masa Corporal, Triglicéridos y Colesterol en el Grupo de Rosiglitazona ni Metformina.

Tabla 5

CAMBIOS EN	LA GLUCEMIA	CON RESPECTO	AL BASAL
Seguimiento	Rosiglitazona	<i>P</i>	Metformina <i>P</i>
A 2 meses	101.7	< 0.0001	101.4 < 0.0001
A 4 meses	98.2	< 0.0001	98.6 < 0.0001

Dentro de los eventos adversos reportados, se encontraron 4 en cada uno de los grupos de asignación .En el grupo de rosiglitazona se reportaron los siguientes: 2 eventos relacionados a hipoglucemia, 1 caso de eritema y prurito cutáneo así como 1 caso de alteración en las pruebas de función hepática en relación al uso concomitante de estatinas. En el grupo de Metformina se reportaron los siguientes: 1 evento relacionado a hipoglucemia , 2 eventos gastrointestinales caracterizados por la presencia de dolor abdominal intermitente así como un caso de cefalea. (Tabla 6)

Tabla 6

EVENTOS	ADVERSOS	
	Rosiglitazona	Metformina
TOTAL	4	4
Hipoglucemias	2	1
Efectos Gastrointestinales	0	2
Alteración en las Pruebas de función Hepática	1	0
Efectos Dermatológicos	1	0
Cefalea	0	1

## DISCUSION

Se han empleados diferentes métodos para evitar la progresión hacia la diabetes mellitus en la población en riesgo, ahora conocidos como prediabeticos.

Dentro de las intervenciones farmacológicas encontramos las realizadas con metformina en el estudio DPP y las realizadas con rosiglitazona en el estudio DREAM, las cuales fueron comparadas contra placebo de manera individual.

La regresión a la normoglicemia cuando se considero  $< 110$  mg/dl se alcanzo en el 40-45% de los casos en el grupo metformina en el estudio DPP ( $p=<0.001$ ) y en el 50% de los casos en el grupo de rosiglitazona ( $P= < 0.0001$ ) en el estudio DREAM mostrando ambas intervenciones diferencias significativas con respecto a placebo . La regresión a la normoglicemia cuando se considero  $< 100$ mg/dl no mostro diferencias significativas entre metformina comparada contra placebo en el estudio DPP y fue de 38% de los casos para rosiglitazona ( $p= < 0.0001$ ) en el estudio DREAM cuando se comparo contra placebo.

La presente evaluación, fue llevada acabo en pacientes prediabeticos con glucosas alteradas de ayuno, a diferencia de las encontradas en la literatura, llevadas acabo en pacientes prediabeticos con intolerancia a la glucosa, asi como con un esquema que confronta 2 regimenes farmacológicas en una

población con características similares. En el reporte preliminar realizado a 2 y 4 meses, aun no se han reportado casos de DM2 en ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes que retornaron a la normoglicemia así como no hubo diferencias en cuanto a los niveles de glucemia entre ambos grupos. Se deberá continuar con la evaluación de los niveles de glucemia, para determinar si en el tiempo se encuentra una diferencia favorable para cualquiera de los dos regímenes farmacológicos , ya que como se menciona no se ha caracterizado el comportamiento de los niveles de glucemia en pacientes prediabeticos con glucosas alteradas en ayuno.

La evaluación de los objetivos secundarios (ICC, Peso, IMC, Triglicéridos y Colesterol) a 2 y 4 meses tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

En la literatura, se ha documentado en pacientes bajo tratamiento con metformina una disminución de los niveles de triglicéridos la cual se ha atribuido a la supresión de la oxidación de los ácidos grasos , otros hallazgos suelen ser disminución de los niveles de colesterol LDL y aumento del colesterol HDL . Con respecto a pacientes manejados bajo tratamiento con rosiglitazona se considera que su efecto antihiperглиcémico es pleno después de 2 a 3 meses de uso, así como también se ha encontrado un incremento en los niveles de colesterol total dentro de los 3 primeros meses a expensas de colesterol LDL y colesterol HDL, sin embargo posteriormente suele presentar una estabilización e incluso disminución de las cifras de LDL. (16,17).

En el presente estudio , la evaluación llevada a cabo del perfil de lípidos con respecto a los triglicéridos no mostro diferencias a 2 y 4 meses, sin embargo ante los efectos que ha mostrado el uso de metformina, se espera que en el seguimiento del estudio, haya una tendencia hacia la mejoría en los niveles de triglicéridos en este grupo; con respecto al colesterol, las tendencias mostradas son similares a las descritas en la literatura, mostro una tendencia favorable en el grupo de metformina con respecto a los niveles de colesterol LDL y colesterol VLDL ,así como hubo un aumento discreto en la cifras de colesterol total a expensas de colesterol LDL, en los pacientes asignados al grupo de rosigitazona, efecto que como se ha mencionado suele presentarse dentro de los tres primeros meses de tratamiento. Se deberá continuar la evaluación en el tiempo con respecto al perfil de lípidos para determinar un efecto beneficio con el uso de estos medicamentos en pacientes prediabeticos con glucosas alteradas en ayuno, ya que los efectos descritos en el perfil de lípidos se han obtenido de pacientes que son considerados diabéticos de larga evolución.

Finalmente destacamos que en ambos grupos de tratamiento se mostro una mejoría significativa en los niveles de glucemia con respecto a los valores basales a 2 y 4 meses, sin diferencias en los desenlaces secundarios a 2 y 4 meses, por lo que consideramos se ha ofrecido a la población una medida de prevención primaria, con respecto al desarrollo de diabetes mellitus y al desarrollo de eventos cardiovasculares.

El presente ensayo muestra que no existen diferencias a 2 y 4 meses entre el uso de Rosiglitazona y Metformina, en pacientes prediabéticos con glucosas alteradas de ayuno, sin embargo se deberá continuar el seguimiento de los pacientes en el tiempo para determinar si existe una tendencia que pueda ser significativa a favor de cualquiera de las intervenciones farmacológicas así como valorar su efecto en la prevención de la diabetes mellitus.

## CONCLUSIÓN

A 2 Y 4 meses no existe diferencia en la regresión a normoglucemia, en pacientes prediabéticos con glucosa alterada en ayuno, así como no existe diferencia en cuanto ICC, Peso, IMC, Triglicéridos y Colesterol entre Rosiglitazona y Metformina.

## **Bibliografía.**

1. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/infoepi/index.htm>
2. <http://www.fmdiabetes.com/v2/paginas/index.php>
3. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2006. Diabetes Care 2006;29:S4-S42
4. Sartor G; Schersten B; Carlstrom S; Melander A; Norden A; Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. Diabetes 1980 Jan;29(1):41-9
5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Eng J Med. 344;1343-1350,2001.
6. Pan XR, Li GW, Hu YH, Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 20;537-544.1997
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Reduction in the Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med. 346. 393-403,2002.
8. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL. DPP. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. Diabetes 54;1150-1156,2005.
9. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK. Preservation of pancreatic b cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of

- insulin resistance in High Risk Hispanic Women. *Diabetes* 51;2796-2803,2002.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomised Trial. *Lancet* 359;2072-2077,2002.
  11. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN. XENICAL in the prevention of diabetes of Obese Subjects (XENDOS). *Diabetes Care* 27;155-161,2004.
  12. H C Gerstein, S Yusuf, R R Holman, et al Effect of Rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: Randomised controlled trial. (DREAM). *Lancet* 368;1096-1105,2006.
  13. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980 Jun 28;1(8183):1373-6.
  14. Pignone Michael, MD MPH, Rosiglitazone Reduce the Incidence of Diabetes in patients with Impaired Glucose Tolerance. *Clinical Diabetes* 25;1;23-24, 2007.
  15. Cabrera de Leon Antonio, Rodriguez Perez Ma, et al. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. *Rev Esp Cardiol.* 60(3):244-50. 2007
  16. Andrew J Krentz, Clifford J Bailey. Oral Antidiabetic Agents. Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2005; 65 (3): 385 – 411.
  17. Bailey CJ, Day C. Antidiabetic drugs. *Br J Cardiol* 2003; 10:128-36.