



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 34
GUADALAJARA, JALISCO**

**CAMBIOS EN LA GLUCEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL AL
SUSPENDER LA GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO COMBINADO
CON METFORMINA EN PACIENTES DIABETICOS OBESOS**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

DRA. ANGELICA ARMAS MENDEZ

Guadalajara, Jalisco.
(2009)



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

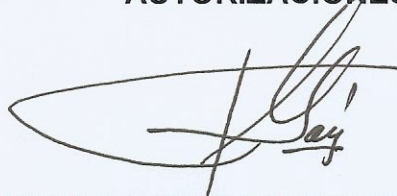
**CAMBIOS EN LA GLUCEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL AL
SUSPENDER LA GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO
COMBINADO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABETICOS
OBESOS.**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

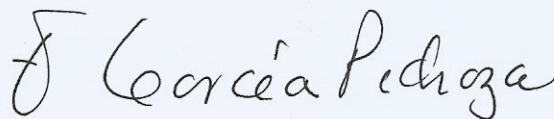
PRESENTA

DRA. ANGELICA ARMAS MENDEZ

AUTORIZACIONES



DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GOMEZ CLAVELINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



DR. FELIPE DE JESUS GARCÍA PEDRÓZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.

"CAMBIOS EN LA GLUCEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL AL SUSPENDER LA GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO COMBINADO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABETICOS OBESOS"

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. ANGELICA ARMAS MENDEZ

Médico del Curso de Especialización en Medicina Familiar para Médicos Generales en el IMSS

AUTORIZACIONES:


DR. ALBERTO CUEVAS MENDOZA.

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar Para Médicos Generales en el IMSS, UMF 34

DR. JOSE MOISES HERNANDEZ ANAYA

ASESOR DEL TEMA DE TESIS

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud de la UMF 93 IMSS


DRA. PRISCILA MIREYA JIMENEZ ARIAS

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud de la UMF 78 IMSS


DR. LUIS ALEJANDRO SANTANA CHAVEZ

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud de la UMF 34 IMSS



EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
U.M.F. No. 34

Guadalajara, Jalisco.
2009

Datos de Identificación

Investigador´

Dra. Angélica Armas Méndez

Médico Cirujano y Partero

Médico Residente del Curso de Especialización en Medicina Familiar para Médicos
Generales

Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 78

Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal Jalisco.

Angélica.armas2001@hotmail.com

Tel. 36067828 Cel. 3310431785

AGRADECIMIENTOS

Con profundo cariño
A mi familia, mi principal
Razón y apoyo para continuar
Adelante en mi superación.

A mis asesores (Dra. Priscila, Dr. Moisés) al Dr. Alberto Gtz. Por sus
valiosas modificaciones.

A todos mis maestros y compañeros
Con los que compartí esta importante etapa de mi vida
Y...

Dedicado para todas
aquellas personas que han influido en
mi vida por que forman
parte de mi historia, siendo un
fragmento de mi
peregrinar hacia Dios.

Compartir tu conocimiento, es una manera de conseguir inmortalidad.

Solón

INDICE

I.	Datos de Identificación.....	pag.5
II.	Agradecimiento.....	pag.6
III.	Resumen.....	pag.8
IV.	Marco Teórico.....	pag.11
V.	Planteamiento del Problema.....	pag.14
VI.	Justificación.....	pag.15
VII.	Objetivos.....	pag.16
VIII.	Hipótesis.....	pag.18
IX.	Material y Métodos.....	pag.18
	• Clasificación del estudio.....	pag.18
	• Grupo de estudio.....	pag.18
	• Calculo del tamaño de la muestra.....	pag.18
	• Variables.....	pag.19
	• Criterios de Inclusión, No inclusión, Exclusión.....	pag.20
	• Lugar donde se Realizó el proyecto.....	pag.20
X.	Aspectos Éticos.....	pag.21
XI.	Resultados.....	pag.22
XII.	Tablas.....	pag.22
XIII.	Discusión y Análisis.....	pag.29
XIV.	Conclusiones.....	pag.30
XV.	Anexos.....	pag.31
	• Anexo 1 Formato de Recolección de Datos.....	pag.31
	• Anexo 2 Hoja de Consentimiento.....	pag.32
	• Anexo 3 Cronograma.....	pag.33
	• Anexo 4 Abreviaturas.....	pag.34
XVI.	Otros.....	pag.35
	• Carta aceptación SIRELSIS.....	pag.35
XVII.	Bibliografía.....	pag.36

RESUMEN

TITULO DEL PROYECTO: “CAMBIOS EN LA GLUCEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL AL SUSPENDER LA GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO COMBINADO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABETICOS OBESOS”

MARCO TEORICO: En nuestro país en el año 2000, la diabetes mellitus ocupó el primer lugar como causa de muerte con 49,885 defunciones y una tasa de 433.09 por 100,000 habitantes. Jalisco aportó 3368 defunciones el 6.75% del total, predominando en mujeres.

A nivel nacional, la diabetes mellitus ocupó el 10 ° lugar y en estado de Jalisco el 13°. En el Instituto Mexicano del Seguro Social para el 2003 la diabetes mellitus se ubicó en el tercer lugar como demanda de consulta de medicina familiar. En la consulta de especialidad ocupó el primer lugar.

Entre las diferentes alternativas disponibles para el control glucémico de la Diabetes mellitus 2, la metformina es el único fármaco que ha mostrado reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad total. En el momento actual no hay evidencia que relacione el tratamiento con metformina con el aumento de riesgo de acidosis láctica o con aumento en los valores sanguíneos de lactato, cuando se compara con otros tratamientos antidiabéticos, en pacientes con Diabetes mellitus 2 , incluso en presencia de enfermedad renal o edad avanzada.

La metformina es un hipoglucemiante, está indicado como tratamiento adjunto a la dieta para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no pueden controlarse satisfactoriamente con la dieta.

El empleo de metformina en combinación con una sulfonilurea (glibenclamida) en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 no compensada, es una alternativa de manejo, que también funciona para el paciente que presenta trastorno del metabolismo de los lípidos asociado con diabetes.

Glibenclamida. Hipoglucemiante oral para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, que no se controlan solo con dieta, recién diagnosticados y/o con fallas primarias o secundarias a otros hipoglucemiantes orales del tipo sulfonilureas.

¿Cual será el efecto en la glucemia en ayuno y en el índice de masa corporal. en pacientes obesos con glucosas en ayuno superiores a 140 mg/dl en aquellos pacientes que están siendo manejados con glibenclamida más metformina en los cuales se indica la suspensión de glibenclamida del esquema de manejo en una muestra de nuestra población?.

OBJETIVO GENERAL: Detectar cambios en la glucemia e índice de masa corporal al suspender la glibenclamida del esquema de manejo combinado con metformina en pacientes diabéticos obesos.

MATERIAL Y METODOS

Estudio Prospectivo, lineal, cuasiexperimental, en donde el mismo grupo antes y después de la intervención actuaron como grupo de control. En 51 pacientes de la UMF 93 captados entre los meses de marzo a agosto del 2008. En quienes se evaluó Glucemia en ayuno. IMC Suspensión del uso de glibenclamida.

RESULTADOS Se obtuvo una muestra de 51 pacientes con DM2 con IMC mayor de 25 y con glucosa mayor de 140 mgrs/dl. Se tomo como referencia la glucosa basal en la primera cita, y dos controles: una al mes y a los dos meses en cada paciente estudiado, de estos; 30 pacientes, fueron del sexo masculino y 21 del sexo femenino. 42 pacientes presentan edades de 30 a 59 años y 42 pacientes (82 %) tenían menos de 5 años de evolución como diabéticos..

El IMC basal: en 23.5% presentaron sobre peso, 35.3 % obesidad leve, 23.5% obesidad media y 17.7% con obesidad mórbida.

En la 1^a. medición el IMC fue de: 23.5% presentaron sobrepeso, 41.2% presentaron obesidad leve, 23.5% obesidad media y 11.8% obesidad mórbida.

En la 2^{da}. medición el IMC se encontró: 29.4% presentan sobre peso, 41.1% obesidad leve, 17.7% obesidad media y 11.8 % con obesidad mórbida.

Resultados en la glucosa: En la 1ra muestra: 5.9% con glucosa de 80 a 100 mg/dl, 29.4% con glucosa de 101 a 140, 41.2 % con glucosa de 141 a 180, 17.6 % con glucosa de 181 a 199 y 5.9% cifras mayores de 200 mgrs./dl.

En la 2da muestra; 47% con glucosa de 80 a 100 mg/dl, 29.4% con glucosa de 101 a 140, 11.8% con glucosa de 141 a 180, 7.8% con glucosa de 181 a 199 y 3.9% cifras mayores de 200 mgrs./dl.

Después de la intervención: 47% con glucosa de 80 a 100 mg/dl, 29.4% con glucosa de 101 a 140, 11.8 con glucosa de 141 a 180 mg/dl 7.6% glucosa de 181 a 199 y 3.9% continuaron con más de 200 mgrs/dl

CONCLUSIONES: Fue notorio que en la primera medición los cambios no fueron tan significativos como en la segunda principalmente en el IMC.

En las diferencias de promedios de glucemia entre la medición inicial y el control fue muy significativa.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una enfermedad cuya frecuencia se ha venido incrementado últimamente, a nivel mundial, nacional y local, a tal grado que la Organización Mundial de la Salud, considera que para el año 2030 se duplicará la cifra de pacientes diabéticos en el mundo de 171 a 366 millones, siendo México, uno de los países más afectados. (Wid S 2004).¹

En nuestro país en el año 2000, la diabetes mellitus ocupó el primer lugar como causa de muerte con 49,885 defunciones y una tasa de 433.09 por 100,000 habitantes. Jalisco aportó 3368 defunciones el 6.75% del total, predominando en mujeres. (SSA. SEED 2004).^{1,2}

A nivel nacional, la diabetes mellitus ocupó el 10 ° lugar y en estado de Jalisco, el 13°. (SSA. SEED 2004). En el Instituto Mexicano del Seguro Social para el 2003 la diabetes mellitus se ubicó en el tercer lugar como demanda de consulta de medicina familiar. En la consulta de especialidad ocupó el primer lugar (IMSS. CODEL IM 2004).³

MARCO TEORICO

Entre las diferentes alternativas disponibles para el control glucémico de la DM2, la metformina es el único fármaco que ha mostrado reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad total. En el momento actual no hay evidencia que relacione el tratamiento con metformina con el aumento de riesgo de acidosis láctica o con aumento en los valores sanguíneos de lactato, cuando se compara con otros tratamientos antidiabéticos, en pacientes con DM2, incluso en presencia de enfermedad renal o edad avanzada.⁴

Las sulfonilureas (glibenclamida) derivan del ácido sulfónico, se vienen utilizando en el manejo de la DM2 desde los años 50, la eficacia como secretagogos que son, las SU depende del grado de reserva pancreática, la cual puede ser medida mediante la prueba del glucagón o, más groseramente, a través de la glucemia basal, exhibiendo su mayor eficacia si ésta no supera los 200 mg/dl. El descenso promedio de la Hb Alc es de 1.5 – 2%.⁵

Metformina durante mucho tiempo ha estado proscrita en ancianos. Sin embargo, bien indicada, es decir en ausencia de insuficiencia hepática y/o renal que faciliten la acidosis metabólica, no es más iatrogénica que en jóvenes, se puede emplear entre 1 y 3 comprimidos (850-2 550 mg) diarios, siendo los principales efectos secundarios los derivados de las manifestaciones gastrointestinales y excepcionalmente discrasias sanguíneas.⁶

La metformina se recomienda como medicamento de primera línea en los diabéticos tipo 2, de reciente diagnóstico, con sobre peso/obesidad. La metformina en la práctica clínica, debido a la baja incidencia de acidosis láctica, en ausencia de factores de riesgo condicionantes (insuficiencia renal, hepática, o situaciones de mal oxigenación: insuficiencia respiratoria y cardiaca). y los excelentes resultados obtenidos en él, el primer United Kingdom Prospective Diabetes Study han supuesto que su empleo en monoterapia ocupe lugar en Estados Unidos., el segundo en la Unión Europea, y en España este en ascenso.⁷

El tratamiento de la diabetes está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones agudas y crónicas. . La terapéutica comienza con un programa individualizado de dieta y ejercicio. Sin embargo si a pesar de ello no se logra un control adecuado de la glucemia es necesario echar mano de la farmacología. El medicamento de primera elección para el manejo de la DM2 no compensada es la metformina.⁸

La metformina es una biguanida que se elimina únicamente por vía renal, es decir se excreta, el 90 de la dosis oral a las 12 horas, se puede emplear solo, con insulina o sulfonilureas. Diversos estudios han reportado que reduce el nivel sérico de

colesterol, LDL y triglicéridos, así mismo han encontrado un aumento de 10% de las HDL.⁹

El empleo de metformina en combinación con una SU (glibenclamida) en el tratamiento de la DM2 no compensada, es una alternativa de manejo, que también funciona para el paciente que presenta trastorno del metabolismo de los lípidos asociado con diabetes.¹⁰

Se inicia el manejo del paciente diabético tipo 2 no compensado con un fármaco oral, ajustando progresivamente la dosis, hasta conseguir los niveles de glucemia deseados. Puede comenzarse con sulfonilureas o metformina siendo este último el fármaco de elección en caso de sobrepeso. Cuando no se consigue un control adecuado se puede agregar un segundo fármaco de diferente mecanismo de acción.¹¹

Las sulfonilureas se han recomendado desde la década de 1950 para el tratamiento de la DM2 no compensada, sin embargo solo son eficaces en el 70-75 % de los casos. La Glibenclamida tiene una vida media de 3.3 horas, con un tiempo de eliminación de 10 horas, su metabolismo es hepático, la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.¹²

La glibenclamida es muy potente y, por ende, tiene mayor potencial iatrógeno. El fracaso secundario, es decir el fin de la eficacia de las SU, es de un 5%.¹³

El tratamiento de la DM2 no compensada con SU se relaciona con múltiples problemas que incluyen hipoglucemia, falla terapéutica y posibles efectos cardiovasculares.¹⁴

La terapia con metformina puede estar asociada con una elevación subclínica en la concentración de ácido láctico en pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de cualquier insuficiencia renal u otra contraindicación al uso de este agente. Evaluaciones periódicas de los paneles metabólicos básicos podrían prevenir esta contraindicación, potencialmente seria, de la terapia con metformina.¹⁵

El estudio de la UKPDS demostró que la DM2 es una enfermedad progresiva, de tal forma que más de la mitad de los pacientes a los tres años y el 85 % a los nueve años necesitaran un segundo fármaco para el control de la enfermedad.¹⁶

Cuando se inicia el tratamiento farmacológico en monoterapia, hasta un 30% de los pacientes responden de manera insuficiente. Este fenómeno conocido como fracaso primario y atribuido al principio únicamente a las SU, se ha descrito también con el resto de los fármacos orales y tiene relación con el grado de hiperglucemia.^{17,18}

La metformina es un normoglucemiante oral utilizado en el manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo, el riesgo de desarrollar acidosis láctica es la mayor preocupación asociada al uso de este medicamento. Sin embargo la incidencia de la

acidosis láctica no está clara. Generalmente, no se espera que ocurran episodios de hipoglucemia relacionados con el uso de metformina.^{19,20}

La diabetes mellitus 2 y los factores de riesgo asociados están mal controlados en nuestro país. Se utiliza poco la combinación de fármacos y la insulina.^{21,22}

La metformina incrementa la sensibilidad periférica tisular a la insulina y mejora las alteraciones metabólicas del diabético obeso.²³

El niño obeso que tenga ya intolerancia en la glucosa o diabetes se puede empezar con metformina o SU. El manejo de este tipo de pacientes constituye todo un desafío en la medicina de este nuevo siglo. Incluye ejercicios, cambios en el estilo de vida, educación nutricional y la utilización de fármacos.²⁴⁻²⁵

La falla secundaria observada en el grupo específico de la SU (glibenclamida) se calcula que varía de 5-10% por año de uso, independientemente de la adherencia a tratamiento, la ganancia de peso y las enfermedades intercurrentes de los pacientes.²⁶

Las Sulfonilureas reducen la glucemia por aumento de la secreción de insulina, el descenso medio de la glucemia en ayunas es de alrededor de 60 mg/dl. Este medicamento se debe tomar de 30-60 minutos antes de las comidas y nunca se debe aplicar a personas que estén cumpliendo un ayuno voluntario, se debe iniciar con dosis mínima y aumentar en días o semanas a dosis óptima, su principal efecto adverso son la hipoglucemia y aumento de peso.²⁷

La metformina continua siendo la primera opción terapéutica en la DM-2 con sobrepeso u obesidad y puede prevenir complicaciones vasculares.²⁸

La metformina produce cambios beneficios significativos en la glucemia y moderada en los lípidos, el peso, insulina y presión arterial diastólica²⁸.

El clorhidrato de metformina ha sido muy utilizado como hipoglucemiante efectivo y bien tolerado durante más de 40 años y es el medicamento de primera línea más prescrito para el tratamiento de los diabéticos tipo 2. Un estudio demostró que la metformina reduce aproximadamente el 25% la hiperglucemia basal y posprandial en más del 90% de los pacientes, ya sea sola o combinada²⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a lo descrito en la literatura deseamos saber cuál será el efecto en la glucemia en ayuno y en el IMC. en pacientes obesos o con sobre peso, con glucosas en ayuno superiores a 140 mg/dl en los pacientes que están siendo manejados con glibenclamida más metformina y se les indica la suspensión de glibenclamida del esquema de manejo en una muestra de nuestra población ?.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En la UMF N° 93 del IMSS en Tonalá , Jal.

¿CUAL SERA EL EFECTO EN LA GLUCEMIA EN AYUNO Y EN EL IMC. EN PACIENTES OBESOS O CON SOBRE PESO, CON GLUCOSAS EN AYUNO SUPERIORES A 140 MG/DL EN AQUELLOS PACIENTES QUE ESTAN SIENDO MANEJADOS CON GLIBENCLAMIDA MAS METFORMINA Y EN LOS CUALES SE INDICA LA SUSPENSIÓN DE GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO EN UNA MUESTRA DE NUESTRA POBLACION ?.

JUSTIFICACION

La UMF 93 presenta una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 4,978 y es una de las principales causas de atención en consulta externa así como de envíos a segundo nivel por presencia de complicaciones agudas y crónicas.

A pesar de existir evidencia en la literatura médica de que el mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus son personas obesas con hiperinsulinemia y además de contar con guías de manejo basadas en evidencias que indican: que el manejo farmacológico inicial cuando no se obtuvo resultados con el manejo no farmacológico estaría indicado con metformina y probablemente también tiazolidinedionas tendrían prioridad en pacientes con DM2 obesos. Encontramos que un gran porcentaje de estos pacientes están siendo manejados con un esquema de glibenclamida más metformina con resultados consistentes en este grupo con un mal control lo que condiciona un factor importante para el desarrollo de complicaciones a largo y mediano plazo.

La metformina se recomienda como medicamento de primera línea en los diabéticos tipo 2, de reciente diagnóstico, con sobre peso/obesidad.. Resultados obtenidos en el, United Kingdom Prospective Diabetes Study han supuesto que su empleo en monoterapia ocupe el primer lugar en Estados Unidos., el segundo en la Unión Europea, y en España este en ascenso. ⁷

Al revisar los consumos de medicamentos en la unidad encontramos que la relación de consumo de glibenclamida es prácticamente el doble de la de metformina, situación que va en contra de la evidencia de la literatura antes descrita.

En muestras tomadas para supervisión de resultados del paciente diabético por parte de las jefaturas de departamento clínico en los últimos 2 años (N 288) encontramos que menos del 30% de pacientes presentaron glucosas en ayuno < de 140 mg/dl. Lo que representa un pronóstico desfavorable en este grupo de pacientes.

Conociendo las acciones farmacológicas de la metformina en los pacientes diabéticos obesos, se realiza este estudio retirando la combinación con glibenclamida para valorar el efecto de su respuesta al tratamiento tanto en el control glucémico como en el IMC .lo que hará que los beneficios obtenidos, mejoren la calidad de vida de los pacientes, evitando complicaciones a corto plazo con mejores resultados de control por parte del médico tratante y evitando mayores costos a la institución.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Detectar que cambios se presentan en la glucemia y en el índice de masa corporal al suspender la glibenclamida del esquema de manejo combinado con metformina en pacientes diabéticos obesos 2 de la UMF N° 93 del IMSS en Tonalá , Jal.

OBJETIVO PARTICULAR

- Comprobar el efecto de la metformina en el control de peso del paciente diabético obeso.
- Comprobar el efecto de la metformina en el control de la glucemia del paciente diabético obeso. Con menos de 10 años de evolución.
- Demostrar en este grupo de pacientes que la indicación de glibenclamida combinada con metformina no contribuye al buen control de peso y a la normoglicemia.

HIPOTESIS

H_1 Al suspender la glibenclamida en el esquema de manejo combinado con metformina los valores de glucemia y el I.M.C. Se mejoraran en los pacientes diabéticos 2 obesos de la UMF N° 93 del IMSS en Tonalá, Jal.

H_0 La suspensión de glibenclamida en el esquema de tratamiento combinado con metformina no produce ningún efecto en el control de Glicemia y en el Índice de Masa Corporal de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal comparativo, cuasiexperimental, en donde se evaluó el mismo grupo antes y después de la intervención.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Universo de estudio: El tamaño de la muestra fue por conveniencia formado por un grupo de 55 pacientes. Y quedando y finalmente 51 pacientes ya que 2 no aceptaron formar parte del estudio, 1 no acudió a control y 1 más salió del estudio después de la toma de muestra inicial,

POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO:

Se aplicó, en pacientes de la UMF 93 del turno matutino de los consultorio 1 al 20, por conveniencia, captados entre los meses de marzo a agosto del 2008.

Pacientes diabéticos tipo 2 de menos de 10 años de evolución, adscritos a la UMF 93 del IMSS, con IMC > 25 y glucosa en ayuno de mayor de 140 mg/dl. , tratados con doble esquema a base de glibenclamida más metformina.

Se realizó seguimiento en este grupo de pacientes en tres momentos uno inicial y posteriormente uno al mes y a los 2 meses. Para valorar los cambios en las variables IMC y glucosa en ayuno.

Una vez recolectados los datos los resultados se analizaron por medio de medidas de tendencia central y las diferencias entre los resultados se analizaron con t de student.

ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Medidas de tendencia central y T de student

VARIABLES:

VARIABLE DEPENDIENTE: - GLUCEMIA EN AYUNO
- IMC

VARIABLE INDEPENDIENTE : - MONOTERAPIA CON METFORMINA

VARIABLE	NATURALEZA	DEFINICION OPERATIVA
EDAD	CUANTITATIVA	AÑOS DE VIDA ACTUALES
SEXO	CUALITATIVA	HOMBRE O MUJER
PESO	CUANTITATIVA	EN KILOGRAMOS
TALLA	CUANTITATIVA	MEDIDA EN CENTIMETROS DE LA CABEZA A PIES.
GLUCEMIA BASAL	CUANTITATIVA	Mg/ dl.
I.M.C.	CUANTITATIVA	Peso/ Talla ²

DEFINICION DE VARIABLES

La prueba de **glucosa de ayuno**. Se usa una muestra de sangre tomada cuando no ha comido o bebido nada (excepto el agua) durante por lo menos 8 horas. ...

El **índice de masa corporal** (IMC) es una medida de asociación entre el [peso](#) y la [talla](#) de un individuo., también se conoce como índice de Quetelet..

Se calcula según la expresión matemática:

$$IMC = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{talla}^2(m^2)}$$

SOBREPESO: Según la [Organización Mundial de la Salud](#) (OMS), el sobrepeso implica un [índice de masa corporal](#) (IMC) igual o superior a 25. Estos índices se dividen de la siguiente manera:

	IMC
Sobrepeso	25-29.9
Adiposidad nivel 1 (Obesidad leve)	30-34.9
Adiposidad nivel 2 (Obesidad media)	35-39.9
Adiposidad nivel 3 (Obesidad mórbida)	> 40

OBESIDAD: Es una enfermedad crónica originada por muchas causas y con numerosas complicaciones, la obesidad se caracteriza por el exceso de grasa en el organismo y se presenta cuando el [índice de masa corporal](#) en el adulto es mayor de 30 kg/m² según la OMS (Organización Mundial para la Salud)

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ser derechohabiente de la cl. 93 turno matutino del IMSS
- Pacientes portadores de dm2 de menos de 10 años de evolución
- Pacientes portadores de dm 2 con IMC mayor de 25
- Pacientes con dm2 sin complicaciones
- Pacientes con dm2 tratados con terapia combinada a base de glibenclamida y metformina con glucemias en ayuno mayor de 140 mg/dl.
- Pacientes diabéticos con obesidad manejados solo con glibenclamida y metformina

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes que no acepten cambios en su manejo

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no terminaron en estudio.
- Pacientes que no se le realizaron todos los estudios.

ASPECTOS ETICOS.

El proyecto se realizó siguiendo las normas éticas, el reglamento de la Ley General Salud en materia de investigación para la salud y la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Además se obtuvo una declaración escrita (consentimiento informado) de que se respetarán cabalmente los principios contenidos en el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el informe Belmont y de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud de nuestro país.

RESULTADOS

Se revisaron los resultados obtenidos durante el presente estudio, se tomo una muestra de 51 pacientes con DM 2 con índice de masa corporal mayor de 25 y con glucosa mayor de 140 mgrs/dl. Tomando como referencia la glucosa basal en la primera cita de este estudio y una al mes y a los dos meses en cada paciente estudiado, derechohabientes del de la U.M.F. No. 93 del IMSS.

De los 51 pacientes del estudio, se encontró:

- 30 pacientes, (58.9%) fueron del sexo masculino y 21, (41.1 %) del sexo femenino. **(ver tabla 1)**
- 42 pacientes (82%) presentan edades de 30 a 59 años.
- Rango de edad fue de 27 a 69 años con una media de 48.5 años. (Ver tabla 2)
- 42 pacientes (82 %) tenían menos de 5 años de evolución, (Ver tabla 3)
- El IMC inicial: en 12 pacientes (23.5%) presentan sobre peso, 18 pacientes (35.3 %) obesidad leve, 12 (23.5%) obesidad media y 9 (17.7%) con obesidad mórbida. (Ver tabla 4)

En la primera medición: 12 pacientes (23.5%) presentaron sobrepeso 21 pacientes (41.2%) presentaron obesidad leve,..12 pacientes (23.5%) obesidad media y 6 pacientes (11.8%) obesidad mórbida (Ver tabla 5)

- En la segunda medición de IMC se encontró: 15 pacientes, (29.4%) presentan sobre peso, 21 pacientes (41.1%) obesidad leve, 9 (17.7%) obesidad media y 6 pacientes (11.8 %) con obesidad mórbida. (Ver tablas 6 y 7)

Como se aprecia en la tabla 8 hay una tendencia a la baja del promedio del Índice de Masa Corporal desde la medición basal a la segunda medición.

Resultados en la glucosa

- En la 1ra muestra : 3 pacientes (5.9%) tuvieron glucosa de 80 a 100 mg/dl, 15 pacientes (29.4%) tuvieron resultados de glucosa de 101 a 140, 21 pacientes (41.2 %) obtuvieron resultados de glucosa de 141 a 180, 9 (17.6 %) presentaron glucosa de 181 a 199 y 3 pacientes (5.9%) presentaron cifras mayores de 200 mgrs.

- En la 2da muestra; 24 pacientes (47%) tuvieron glucosa de 80 a 100 mg/dl, 15 pacientes (29.4%) tuvieron resultados de glucosa de 101 a 140, 6 pacientes (11.8%) presentaron resultados de glucosa de 141 a 180, 4 pacientes (7.8%) 181 a 199 y 2 pacientes (3.9%) cifras mayores de 200 mgrs.

- **DIFERENCIAS DE GLUCOSA ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN EN LOS PACIENTES:**

Resultados antes de la intervención:

12 Pacientes (23.6%) tenían resultados de glucosa basal de 141 a 180, 30 pacientes (58.8%) glucosa basal de 181 a 199 y 9 pacientes (17.7%) cifras mayores de 200 .

Resultados después de la intervención:

24 pacientes (47%) tuvieron glucosa de 80 a 100 mg/dl, 15 pacientes (29.4%) presentaron resultados de glucosa de 101 a 140 6 (11.8%) pacientes de 141 a 180 mg/dl 4 (7.6%) pacientes de 181 a 199 y solo 2 (3.9%) pacientes continuaron con más de 200

Como se aprecia en la tabla 8 hay una tendencia a la baja del promedio de la glicemia desde la medición basal a la segunda medición.

En la tabla 9 se muestra la correlación significativa en la tendencia descendente en IMC y en la glicemia en las tres mediciones subsecuentes en los pacientes.

En la tabla N° 10 se aprecia la diferencia significativa ($P=0.000$) con prueba de T de student entre los valores de las medias basal con primera medición y de ésta con la segunda medición. Tanto en la glicemia como en el IMC.

Por éste motivo se acepta la hipótesis alternativa y se rechaza la nula.

-

TABLAS

TABLA No.1
SEXO

Se estudio una muestra de 51 pacientes de los cuales 30 , (58.9%) fueron del sexo masculino y 21 , (41.1 %) del sexo femenino.

SEXO	
MASC	FEM
30	21

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No.2

EDAD

EL 82% Es decir 42 pacientes presentan edades de 30 a 59 años
Rango de edad, media de edad
Con un rango de 30 a 69 años con una media de 49.5 años.

	MASC	FEM	TOTAL	%
30 – 39 a	12	3	15	29.4
40 – 49 a	6	6	12	23.5
50 – 59 a	9	6	15	29.5
60 y mas años	3	6	9	17.6

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No.3

AÑOS DE EVOLUCION

De igual forma 42 pacientes (82 %) tenían menos de 5 años de evolución

Años evolución	1	2	3	4	5	6	7	8
Número de pacientes	6	9	10	10	7	4	4	1

TABLA No.4

IMC BASAL

12 pacientes (23.5%) presentan sobre peso, 18 pacientes (35.3 %) obesidad leve, 12 (23.5%) obesidad media y 9 (17.7%) con obesidad mórbida

IMC	No.	%
25 A 29.9	12	23.5
30 A 34.9	18	35.3
35 A 39.9	12	23.5
40 Y MAS	9	17.7
TOTAL	51	100

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No.5

PRIMERA MEDICION IMC

En la primera medición de IMC se encontró que 12 pacientes (23.5%) presentan sobre peso, 21 pacientes (41.2%) obesidad leve, 12 ,pacientes (23.5%) obesidad media y 6 pacientes (11.8%) con obesidad mórbida

IMC	No.	%
25 A 29.9	12	23.5
30 A 34.9	21	41.2
35 A 39.9	12	23.5
40 Y MAS	6	11.8
TOTAL	51	100

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No.6

SEGUNDA MEDICION I.M.C.

En la segunda medición de IMC se encontró 15 pacientes (29.4%) presentan sobre peso, 21 pacientes (41.1%) obesidad leve, 9 (17.7%) obesidad media y 6 pacientes (11.8 %) con obesidad mórbida

IMC	No.	%
25 A 29.9	15	29.4
30 A 34.9	21	41.1
35 A 39.9	9	17.7
40 Y MAS	6	11.8
TOTAL	51	100

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No. 7

RESULTADOS COMPARATIVOS DEL I.M.C. BASAL Y DE CONTROL FINAL

IMC	BASAL	CONTROL
25 A 29.9	12	15
30 A 34.9	18	21
35 A 39.9	12	9
40 Y MAS	9	6
TOTAL	51	51

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No. 8

PROMEDIO DE GLICEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL EN LA MEDICIÓN BASAL Y LAS MEDICIONES DE CONTROL. EN 51 PACIENTES.

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Control_1Glucosa	142.7255	51	36.86574	5.16224
	Glucosa_Basal	191.3137	51	33.00151	4.62114
Pair 2	Control_1Glucosa	142.7255	51	36.86574	5.16224
	Control_2Glucosa	105.8235	51	22.31206	3.12431
Pair 3	IMC_1	33.3259	51	4.29800	.60184
	IMCbasal	34.2557	51	4.61247	.64588
Pair 4	IMC_1	33.3259	51	4.29800	.60184
	IMC_2	32.7288	51	4.22289	.59132

FUENTE: Expediente clínico

TABLA No. 9

CORRELACIÓN PAREADA SIMPLE DE VALORES DE LOS PACIENTES EN GLICEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL CONSIDERANDO LOS VALORES BASALES Y LOS CONTROLES.

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Control_1Glucosa & Glucosa_Basal	51	.417	.002
Pair 2 Control_1Glucosa & Control_2Glucosa	51	.493	.000
Pair 3 IMC_1 & IMCbasal	51	.993	.000
Pair 4 IMC_1 & IMC_2	51	.996	.000

TABLA No. 10

COMPARACIÓN CON PRUEBA DE T DE STUDENT CONSIDERANDO LOS VALORES PROMEDIO DE GLICEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL DE LOS PACIENTES EN LAS MEDICIONES BASALES Y DE CONTROL.

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Control_1Glucosa - Glucosa_Basal	-48.58824	37.86934	5.30277	-59.23916	-37.93731	-9.163	50	.000
Pair 2	Control_1Glucosa - Control_2Glucosa	36.90196	32.34888	4.52975	27.80369	46.00023	8.147	50	.000
Pair 3	IMC_1 - IMCbasal	-.92980	.60891	.08526	-1.10106	-.75855	-10.905	50	.000
Pair 4	IMC_1 - IMC_2	.59706	.37585	.05263	.49135	.70277	11.345	50	.000

t de Student valor de P= 0.000

DISCUSION

En las tablas 8 ,9 y 10 se aprecian los cambios obtenidos tanto en glucemia como en el índice de masa corporal, en los pacientes tratados con metformina, La metformina incrementa la sensibilidad periférica tisular a la insulina y mejora las alteraciones metabólicas del diabético obeso.²³

La correlación entre el IMC 1 y el IMC basal es significativa (.993) así con el IMC 2 (.996) por lo que se infiere que la metformina se recomienda como medicamento de primera línea en los diabéticos tipo 2, de reciente diagnostico, con sobre peso/obesidad..⁷

La metformina es un excelente medicamento de primera línea en los diabéticos tipo 2 de reciente diagnostico con sobrepeso/obesidad, tal como los resultados obtenidos en United Kingdon Prospective Diabetes Study donde se reporta que su empleo en monoterapia ocupe 1er lugar en Estados Unidos., el segundo en la Unión Europea, y en España este en ascenso.⁷

El tratamiento de la diabetes está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones agudas y crónicas. El manejo de primera elección para manejo de dm2 no compensada es la metformina⁸

CONCLUSIONES:

En los pacientes diabéticos tipo 2 con esquema de tratamiento combinado de glibenclamida con metformina al suspender la glibenclamida:

. Hay una tendencia a disminuir los valores en el tiempo según cada medición: tanto de glicemia como de índice de masa corporal

Hay un efecto positivo sobre los valores medios de glucosa e índice de masa corporal. Probándose la hipótesis alternativa.

RECOMENDACIONES:

El uso de investigaciones previas que evalúan las guías terapéuticas disponibles, en la literatura tienen aplicación práctica en la consulta de primer nivel de atención médica, es necesario un estudio a más largo plazo, para valorar estos impactos en muestras de población de mayor validez.

Hacer estudios semejantes con marcadores más precisos de control de la diabetes tipo 2 como la hemoglobina glucosilada.

Es necesario un estudio sobre los factores que actualmente influyen en el clínico, para la prescripción de hipoglucemiantes, así como el conocimiento e interpretación que el mismo tiene de las guías de manejo establecidas, que nos ayude a comprender los resultados que hoy en día tenemos en el Manejo de esta patología.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

N.C	FECHA	NOMBRE	NSS
CON S	SEXO	TIEMPO DE EVOLUCION EN AÑOS	TELEFONO

INICIAL

FECHA	PESO	TALLA	IMC	GLUCOSA

PRIMERA MEDICION

FECHA	PESO	TALLA	IMC	GLUCOSA

SEGUNDA MEDICION

FECHA	PESO	TALLA	IMC	GLUCOSA

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE INVESTIGACION SOBRE “CAMBIOS EN LA GLUCEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL AL SUSPENDER LA GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO COMBINADO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABETICOS OBESOS”

Constancia de recepción del formulario.

En el día de la fecha..... he recibido de la Dra. Angelica Armas Mendez,el presente formulario conteniendo información del estudio de investigación, en el que me ha propuesto participar como parte del mismo, dándome una amplia explicación de sus riesgos y beneficios esperados en el presente estudio, y aclarando que en el momento en que yo decida puedo abandonar dicho estudio si a mi me parece conveniente, sin que esto afecte la atención que recibo del instituto. Luego de leer en mi casa detenidamente con mis familiares esta información, he sido citado^(a) el día..... Para que me sean aclaradas todas mis dudas.

Lugar y fecha Titulo de la investigación..... Registrado ante el Comité Local de Investigación Médica con el número..... El objetivo de este estudio es..... Se me ha explicado que mi participación consistirá en..... Y por lo tanto, declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, siendo los que a continuación se mencionan.....El investigador principal me ha dado la certeza que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio, así como todo lo relacionado con la privacidad que mi persona merece serán manejados de manera confidencial. También existe el compromiso a mantenerme informado y actualizado con respecto a los avances o retrocesos que se generen en el estudio, aunque esto implique un cambio en la decisión de permanecer como participante del estudio.

Espacio para anotar dudas o preguntas

Autorización (consentimiento) Habiendo recibido este formulario con tiempo suficiente para su estudio y aclarado satisfactoriamente todas mis dudas, mi firma al pie certifica que doy voluntariamente mi autorización (consentimiento) para participar en el estudio de investigación..... llevada a cabo por el doctor..... Investigador principal del mismo.

_____	_____	Nombre y
firma del paciente	Nombre y firma del investigador	
_____	_____	Nombre y
firma testigo	Nombre y firma testigo	

Nombre y firma del familiar o apoderado en caso necesario:

ANEXO 3

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad									
	Marzo 2008-	Abril 2008	Mayo 2008	Junio 2008	Julio 2008	Agosto 2008	Sep. 2008	Oct 2008	Nov 2008
Elaboración de la encuesta a pacientes diabéticos	X	X	X	x	x	x	x		
Toma de glucosa en ayuno, y medición de IMC iniciales		X	X						
Toma de glucosa e IMC 1er toma				X	X				
Toma de muestra glucosa e IMC 2da toma						X	X		
Análisis de datos							X		
Redacción de informe							X Parcial	X Parcial	X final
Presentación de resultados en UMF 78							A partir de esta fecha		
Envío de Artículo a publicación									X

ANEXO 4

ABREVIATURAS UTILIZADAS

SU: SULFONILUREAS

HGO: HIPOGLUCEMIANTES ORALES

UKPDS

OTROS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 1309

FECHA 11/02/2009

Estimado Priscila Mireya Jiménez Arias**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

: "CAMBIOS EN LA GLUCEMIA E INDICE DE MASA CORPORAL AL SUSPENDER LA GLIBENCLAMIDA DEL ESQUEMA DE MANEJO COMBINADO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABETICOS OBESOS"

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro

R-2009-1309-7

Atentamente


Dr(a). José Luis Canales Muñoz

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 1309

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Dirección técnica de Información estadística en salud. L mortalidad en la población derechohabiente del IMSS, 2001.Rev MED IMSS 2003; 41(4): 345-354.
- 2.- Arredondo A, Zúñiga A Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: The Mexican case. Diabetes Care 2004; 27:104 – 109.
- 3.- Velásquez-Monroy O Rosas-Peralta M, Lara Esqueda A Pstelin Hernández G, Grupo ENSA 2000 Sánchez-Castillo. R. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no trasmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. arch. Car. Méx. 2003; 73(1): 62-77.
- 4.-Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. El tratamiento con metformina aumenta el riesgo de acidosis láctica en la DM2?Systematic Review and Meta-analysis. Arch Interna Medicina 2003; 163:2594-602.
- 5.- Evans JL.Rushacoff Rj.Oral pharmacological agents for type 2 diabetes; sulfonilureas, meglitinides, metformina, thiazolidinediones, a glucosidasas inhibidores. Endotext. Cam. 2003.
- 6.-J. Manzarbeitia Arambarri. F. Gullen Llera diabetes mellitus en el anciano servicio de geriatría. Hospital Universitario de Getafe Madrid medicine 2003, 81(109)5834-5840.
- 7.- Cabezas-Cerrato. JM. Cabezas agrícola tratamiento farmacologico de la diabetes tipo 2. Departamento Universitario de medicina de San Tiago de Compostela servicio de endocrinología y nutrición. Medicine 2003 (119) 6396-6404.
8. - Gerich JE, Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med 1989;321:1231-45.
- 9.- Defronzo R, Gutman MA, Effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus non-insulin dependent. Engl J Med 1995; 31:541-9
- 10.- Arreola H, Mateos N Hernández Oscar,Medicina Interna de México Mayo 1999, vol. 15, p96 base de datos Mediclatina. 4235922.
- 11.- Prado Ayala, Calvo C, Herrada ML Tratamiento farmacologico de la diabetes mellitus tipo 2. 2002(2):10

- 12.- Arreola E, Valderrama S Hernández O. Eficacia del tratamiento combinado de glibencamida-insulina NPH para el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus no insulina dependiente Medicina Interna de México 2001; 17, (1) .129-135
- 13.- J. Manzarbeitia Arambarri. F. Gullen Llera diabetes mellitus en el anciano servicio de geriatría. Hospital Universitario de Getafe Madrid medicine 2003, 81(109)5834-5840.
- 14.- Jhonson JI, Wolf SL, Kabadi UM eficacia de la combinación de insulina y SU en la terapia de diabetes tipo 2. Arch Intern Med 1996;156-64
- 15.- Abaira C, Henderson WG, Colwell JA response to intensive therapy stps an to glipizide dosce en combination with insulin in type 2 diabetes, diabetes Care 9998;21(4):574-8.
- 16.- J. Manzarbeitia Arambarri. F. Gullen Llera diabetes mellitus en el anciano servicio de geriatría. Hospital Universitario de Getafe Madrid medicine 2003, 81(109)5834-5840.
- 17.- Goday A, Franch J, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Medicina clínica (Barc) 2004; 123(5); 187-97.
- 18.- Bell D Triple oral therapy for type 2 diabetes Diab Res Clin Prac 2007; 78: 313-315
- 19.- Goday A, Franch J, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Medicina clínica (Barc) 2004; 123(5); 187-97.
- 20.- UKPDS 34: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352:854-65.
- 21.- López PB, García R, Puig M, Mesa J. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Atención Primaria Española. Rev. Clin Esp. 2004; 204(1)18-24.
22. -- Wulffelé MI, Kooy AD, Lehert PH et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2133-44
- 23.-The Annals of pharmacotherapy. 18 de march 2004 vol.38 No. 5 pp 776-780 2004.
- 24.- Violante RM Obesidad y diabetes en el niño. Una nueva epidemia revista de endocrinología y nutrición vol.9 No.2 Abril Junio 2001 pp 103106.

25.- Fanghánel SG, Sánchez-Reyes L, Trujillo C y Espinosa-Campos J Eficacia, seguridad y tolerancia de la metformina en pacientes diabéticos tipo 2 obesos Rev. Endocrinol Nutr 1996; 4(2):25-29.

26.- González M, Martínez E. Eficacia y seguridad de la terapia hipoglucemiante oral combinada de glimepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida. (20)

27.- Shubhada N, Robbyn A. El manual de Washington de terapéutica médica. 30va edición. 2001. pp455-472.

28.- D. Moher, A. Sáez Calvo, I. Fernández Esteban, Angel Mataix San Juan, Mónica Ausejo Segura, Mercè Roqué metformina para la diabetes mellitus tipo 2 revisión sistémica y metaanálisis, Atención primaria: Publicación oficial de la Sociedad Española de Familia y Comunitaria 2005; 36(4):183-191

29.- <http://care.diabetesjournals.org/cgr/reprint/29/4/759>