



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**

**“COMPARACIÓN DE METFORMINA VS ROSIGLITAZONA PARA
LA PREVENCIÓN DE DIABETES TIPO 2 EN PACIENTES
PREDIABÉTICOS SEGUIMIENTO A UN AÑO”**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:**

DR. SALVADOR MENDOZA GARCÍA

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
TUTOR Y ASESOR DE TESIS**

MEXICO, D. F.

2011.



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.

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
ASESOR Y TUTOR DE LA TESIS**

AGRADECIMIENTOS.

GRACIAS A MI PADRES FRANCISCO Y FORTUNATA

POR SU CARIÑO, COMPRENSIÓN Y APOYO SIN CONDICIONES NI MEDIDA. GRACIAS POR GUIARME SOBRE EL CAMINO DE LA EDUCACIÓN. CREO AHORA ENTENDER PORQUE ME OBLIGABAN A MI MEDIA HORA DE MÁQUINA DE ESCRIBIR, A TERMINAR MI TAREA ANTES DE SALIR A JUGAR, Y MUCHAS COSAS MÁS QUE NO TERMINARÍA DE MENCIONAR.

GRACIAS A MI HERMANA BERTHA

POR TU APOYO EN TODO, TUS COMENTARIOS, SUGERENCIAS Y OPINIONES.

TABLA DE CONTENIDOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	13
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
ANÁLISIS.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

TÍTULO

“Prevención de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes Prediabéticos
Estudio de no inferioridad Metformina vs. Rosiglitazona”

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 realizado 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 sugiere la superioridad de la rosiglitazona sobre la metformina para prevenir la progresión a diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, no se ha llevado a cabo un ensayo clínico aleatorio controlado que compare estos dos fármacos.

Introducción

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 2010 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 2010 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
- Hemoglobina glucosilada \geq 6.5

En el año 2003, sin ser modificados en 2010, 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 dividido en 5 grupos que incluían: gpo1 manejo dietético + tolbutamida+ prueba de tolerancia a la glucosa oral anual, gpo 2 manejo dietético + placebo + prueba de tolerancia a la glucosa oral anual, gpo 3 manejo dietético sin medicamento + prueba de tolerancia a la glucosa oral anual, gpo 4 sin manejo dietético ni farmacológico con prueba de tolerancia a la glucosa oral anual, gpo 5 sin manejo médico 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)

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex, se llevó a cabo un estudio de cohorte donde se incluyeron 656 personas, con un seguimiento a un año, de los cuales 217 cumplieron criterios para prediabetes, observándose una tasa de progresión a diabetes de 4.5% (RR=7.7; IC 95% 2.1-27.9, en comparación con el grupo de sanos)(5)

Existen cinco ensayos clínicos controlados en torno a la prevención o la intención de retardar el inicio de la DM2, que ha 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 realizó 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 ≥ 25 años (promedio 51 años) con IMC ≥ 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 a 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 observo una reducción relativa del 25%, en la progresión hacia la diabetes. (10)

6.- En el estudio XENDOS, se analizo el efecto de Orlistat en un grupo de pacientes con IMC mayor o igual a 30kg/m^2 con o sin intolerancia a la glucosa. Después de un seguimiento a 4 años, se observo 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 ≥ 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 alcanzo en 1330 (50.5%) cuando se considero menor de 110mg/dl y de 1016 (38.6%) cuando se considero 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).

8.- En la tesis del Dr. Javier García Guillen se comparó mediante un ensayo clínico aleatorizado, la eficacia de Rosiglitazona y Metformina para la prevención de DM2 en pacientes prediabéticos, sin embargo el seguimiento solo se realizó durante 4 meses, donde se encontró una regresión a la norma 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 ($p= 0.89$), dejando entrever que no existen diferencias entre ambos medicamentos.

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 estados prediabéticos 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 que una 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 e hipertrigliceridemia y prediabetes, ya que en nuestra población excede la prevalencia nacional de estas tres enfermedades.

- Las 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.

- Por lo que nos proponemos realizar un ensayo clínico controlado que compare el uso de metformina 850 mg al día contra y rosiglitazona a 4 mg al día con una evaluación a los 12 y 24 meses de seguimiento que mida la prevención de DM2, el control de la glucemia, de los niveles séricos de triglicéridos y la disminución de peso. Ambos grupos recibirán las mismas indicaciones para el control de peso, dieta y activación física.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

La metformina es igualmente efectiva que la Rosiglitazona para la prevención de la incidencia de DM2.

HIPÓTESIS NULA

La Rosiglitazona es superior a la Metformina para prevenir la incidencia de DM2.

OBJETIVO

Demostrar que no existe diferencia entre el uso de metformina y rosiglitazona para la prevención de DM2, a un año de seguimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la tolerancia de los dos medicamentos.

Evaluar la incidencia de hipoglucemia con rosiglitazona y metformina

DISEÑO

Se realizara un ensayo clínico (estudio prospectivo, longitudinal, experimental con asignación al azar) de no inferioridad.

MÉTODOS.

Pacientes.

Se incluirán a pacientes prediabéticos (definidos como aquellos que tienen glucosa en ayuno entre 100 y 125 mg/dL)

Que tengan entre 20 y 60 años de edad

Que deseen participar y lo avalen mediante la firma de consentimiento informado.

Que sean derechohabientes del Servicio Médico y que se considere no perderán ese derecho en los siguientes 3 años.

Que no tengan historia de alergia o reacciones adversas a biguanidas o tiazolidinedionas.

Que consuman menos de 30 g de alcohol por mes

Que no utilicen esteroides sistémicos en cualquier dosis

Se excluirán a aquellos, que habiendo cumplido estos criterios presenten.

Enfermedades crónicas del hígado, riñón, páncreas, cardíacas, sistema nervioso central o alteraciones psiquiátricas.

Que no sepan leer o escribir o requieran ayuda de otra persona para ello.

Que padezcan cualquier tipo de cáncer, incluso de piel.

Aquellos sujetos que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, serán eliminados cuando.

Dejen de asistir a más del 20% de sus citas programadas o se considere que ha dejado de tomar más del 20% de los medicamentos que se encontraban contabilizados para ese tiempo.

Cuando requieran hospitalizarse por alguna enfermedad aguda que requiera la suspensión del tratamiento.

Se eliminarán a los pacientes que presenten intolerancia o toxicidad a cualquiera de los medicamentos de estudio, a los que deseen retirar el consentimiento, cuando por causas de hospitalización por alguna otra enfermedad tengan que suspender el tratamiento, o cuando dejen de asistir al 20% o más de las

citas programadas o suspendan el medicamento por 2 o más semanas seguidas o un tiempo total de 20% o mayor. También cuando haya alguna violación del protocolo.

Una vez seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos anteriormente, se llevará a cabo la visita basal (visita 0) en donde:

- Realizar EF completa y aplicación de cuestionario de datos generales.
- Solicitar la firma del consentimiento informado
- Se solicitarán exámenes de función hepática y microalbuminuria en orina de 24 h o muestra aislada
- Indicación de dieta de acuerdo con sus requerimientos calóricos de por IMC ideal, de 25 kcal por kg de peso con 30 g de fibra alimentaría, y un programa de activación física de acuerdo a las características clínicas del paciente.

Posteriormente se realizará una visita a la siguiente semana y de allí en adelante cada 2 meses (visitas 1, hasta visita 12), en cada una de ellas se realizará

- Somatometría completa
- Se revisan resultados previos
- Cuenta de pastillas y cajas y otorgamiento de recetas para los siguientes 2 meses
- Elaboración de solicitud de exámenes de glucosa cada 2 meses; colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y LDL cada 4 meses, pruebas de función hepática cada 4; y microalbuminuria y hemoglobina glucosilada cada 6 meses

- Cuestionario de efectos adversos y de adherencia terapéutica

Los pacientes serán asignados al azar, mediante una tabla de números aleatorios para recibir 4 mg de rosiglitazona antes del desayuno u 850 mg de metformina antes del desayuno.

En el momento que se detecte una glucemia de 126 mg/dL o mayor se determinará el cumplimiento del criterio de diagnóstico de DM2 y en ese momento se definirá un ajuste de tratamiento, aunque serán ya excluidos del seguimiento de este protocolo.

Tamaño de la muestra

Se incluirán 100 pacientes en el estudio, para ser divididos en dos grupos, considerando una pérdida de 10%, se considerará 45 pacientes por cada brazo del estudio.

Muestreo

Se calcula una muestra de por lo menos 35 pacientes por cada grupo en base

a:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_C(1-P_C) + P_t(1-P_t)} \right]^2}{(P_C - P_t - \delta)^2}$$

$$Z_{1-\alpha} = 1.65, P = 18, Z_{1-\beta} = 1.64, P_C = 11, P_t = 8, \delta = 7$$

$$= 34.3$$

Definición de variables

Dependiente:

Tasa de incidencia de DM2 de acuerdo a los criterios de la ADA. Variable categórica dicotómica

Otras variables de interés:

IMC con una cifra decimal. Kg/m². Variable continua numérica

Niveles de Glucosa central: mg/dl. Variable continua numérica

Niveles de Colesterol y Triglicéridos: mg/dL. Variable continua numérica

Variables independientes:

Peso: Kg con una cifra decimal. Variable continua numérica

Talla: m. con dos cifras decimales. Variable continua numérica

Valores de TA sistólica y diastólica: mmHg. Variable continua numérica

ANALISIS ESTADISTICO

Se agruparán los datos con estadística descriptiva empleando medidas de tendencia central y dispersión. La comparación al final de seguimiento entre ambos grupos se realizará con prueba X^2 para las proporciones y prueba t-Student para las variables continuas. Finalmente, se construirá una curva de sobrevivencia de Kaplan Meier para determinar el tiempo de ocurrencia de DM entre ambos grupos.

Recursos y Logística

Materiales: Para la realización de las revisiones clínicas no se requiere ningún aditamento adicional a lo que ya se cuenta en el Servicio. Los medicamentos se encuentran en Farmacia y normalmente se emplean en este grupo de pacientes, en

este protocolo se hará de forma ordenada y con la intención de verificar la pertinencia de este hecho. Los exámenes de laboratorio son los que usualmente se solicitan en este grupo de pacientes, tanto en las consultas de MI, Laboratorio de Salud y MG.

Económicos: Todo gasto adicional será financiado por los autores.

Humanos: Residente de 3º año (autor), otro Residente de 3º, un residente de 2º año, un residente de 1º año. Médico Adscrito, Jefe de Servicio.

RESULTADOS

La presente descripción, es sobre la evaluación llevada al año de seguimiento. Se aleatorizaron en total 81 pacientes, 41 asignados al grupo de metformina y 40 asignados al grupo de rosiglitazona. Las características basales de ambos grupos se describen en la tabla 1.

	CARACTERISTICAS		BASALES
	Rosiglitazona n=40	Metformina n=41	P
Glucosa	108.3	107.7	NS
HgGluc	5.9	5.9	NS
ICC	0.90	0.91	NS
IMC	28.1	29.5	NS
Triglicéridos	200.6	229.2	NS
Colesterol	195.2	199.0	NS
HDL	44.2	43.0	NS
LDL	113.0	110.5	NS
Sistólica	119.7	120.0	NS
Diastólica	77.4	78.5	NS

En la evaluación llevada a cabo a 12 meses, la progresión a DM2 tuvo una tasa de total de 5%, (5% en el grupo de Metformina Vs 8% en el grupo de Rosiglitazona, P=0.62). La regresión a la normo glucemia se observó en 14 de 40 casos (35%) en el grupo de Rosiglitazona y en 15 de 41 casos (36%) en el grupo de Metformina. El promedio de Glucemia al término del año fue de 103.8 mg/dl en el grupo de Rosiglitazona y de 102.4 mg/dl en el grupo de Metformina sin encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.10$) Tabla 2

Regresión Normoglucemia			
Y Niveles de Glucosa			
	Rosiglitazona	Metformina	P
12 meses			
Normoglucemia	35%	36%	NS
Niveles de Glucosa	103.8 mg/dl	102.4 mg/dl	NS

En la evaluación llevada a cabo a los 12 meses de los desenlaces secundarios (Tabla 3) se encontraron los siguientes resultados: Índice Cintura Cadera promedio de 0.91 para el grupo de Rosiglitazona vs 0.89 para el grupo Metformina ($p= 0.42$). Índice de Masa Corporal promedio de 28.9 en el grupo de Rosiglitazona vs 27.6 en el grupo de metformina ($p= 0.85$). Triglicéridos promedio de 215.5 en el grupo de rosiglitazona vs 205.6 en el grupo de metformina ($p= 0.34$). Colesterol de 215.5 en rosiglitazona vs 198.1 en metformina ($p= 0.29$).

	Desenlaces	Secundarios	
	Rosiglitazona	Metformina	P
12 meses			
ICC	0.90	0.88	NS
IMC	28.9	27.6	NS
Triglicéridos	215.6	205.7	NS
Colesterol total	215.5	198.1	NS
Colesterol HDL	46.6	43.6	NS
Colesterol LDL	127.7	113.7	NS

La evaluación realizada de en cada grupo de tratamiento con respecto a los valores basales mostro: Una reducción del 7% a 6 meses en las Glucemias ($p= 0.001$), una reducción del 4% a 12 meses ($p= 0.014$) en el grupo de la rosiglitazona. Una reducción del 5% a 6 meses ($p= 0.004$) y del 4% a 12 meses ($p= 0.014$), en el grupo de metformina. Mostrándonos que tanto la metformina como la rosiglitazona disminuyen la glucosa tanto a los 6 como a los 12 meses.

CAMBIO EN	LA GLUCEMIA	CON RESPECTO AL	BASAL	
Seguimiento	Rosiglitazona	<i>P</i>	Metformina	<i>P</i>
A 6 meses	100.0	0.001	102.4	0.004
A 12 meses	103.1	0.046	103.6	0.014

DISCUSION

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

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.

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, por lo que solo contamos con los resultados de los estudio DPP y DREAM sugiriendo este ultimo una superioridad de rosiglitazona sobre metformina con respecto a la regresión a normoglicemia cuando se consideran valores < 100 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, para recibir manejo a base de rosiglitazona y metformina, los cuales no presentaba diferencias con respecto a sus características basales.

A los 12 meses no hubo diferencias en cuanto a la proporción de pacientes que retornaron a la normoglicemia así también no hubo diferencias en cuanto a los niveles de glucemia entre ambos grupos.

La evaluación de los desenlaces secundarios (ICC, Peso, IMC, Triglicéridos y Colesterol) a los 12 meses tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Ambos grupos de tratamiento mostraron una mejoría significativa en sus niveles de glucemia con respecto a sus valores basales a los 12 meses sin diferencias en los desenlaces secundarios a 12 meses.

El presente ensayo muestra que no existen diferencias a los 12 meses entre el uso de Rosiglitazona y Metformina, en cuanto a mantener normoglicemia así como el desarrollo de diabetes mellitus a 1 año de seguimiento.

CONCLUSION

A 1 año de seguimiento no existe diferencia en la progresión a Diabetes Mellitus, así como en la regresión a la normoglicemia. Además no existe diferencia en cuanto ICC, IMC, Triglicéridos y Colesterol entre Rosiglitazona y Metformina. Incluso se observó una tasa de progresión a DM similar a la observada en los grupos donde no hay una intervención terapéutica (6%).

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 2010 Diabetes Care 2010;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. Martín Coronado-Malagón, J Iván Gómez-Vargas, Diego Espinoza-Peralta, Alejandro Arce-Salinas. Progression toward type-2 diabetes mellitus among Mexican pre-diabetics. Assessment of a cohort, Gac Med Mex. ;145 (4):269-72.
6. 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.
7. Pan XR, Li GW, Hu YH, Effects o diet and excercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 20;537-544.1997
8. Knowler WC, Barret-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.
9. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL. DPP. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. Diabetes 54;1150-1156,2005.

10. 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 Hig Risk Hispanic Women. *Diabetes* 51;2796-2803,2002.
11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomised Trial. *Lancet* 359;2072-2077,2002.
12. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN. XENICAL in the prevention of diabetes of Obese Subjects (XENDOS). *Diabetes Care* 27;155-161,2004.
13. 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.
14. 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.
15. Pignone Michael, MD MPH, Rosiglitazone Reduce the Incidence of Diabetes in patients with Imapaired Glucose Tolerance. *Clinical Diabetes* 25;1;23-24, 2007.
16. Cabrera de Leon Antonio, Rodriguez Perez Ma, et al. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energetico. *Rev Esp Cardiol.* 60(3):244-50. 2007.