



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

**PROGRESIÓN DE PRE-DIABETES A DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON Y SIN  
EXPOSICIÓN A ESTATINAS. EVALUACIÓN A CINCO AÑOS EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR  
DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. DOLORES RAMOS BELLO**

**TUTOR Y ASESOR DE TESIS:**

**DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN**

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

**MÉXICO, D.F., JULIO 2015**



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. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ**  
DIRECTOR

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

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

ÍNDICE	.....	3
TÍTULO	.....	4
MARCO TEÓRICO	.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	.....	5
JUSTIFICACIÓN	.....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	.....	6
HIPÓTESIS	.....	6
OBJETIVO PRIMARIO	.....	6
OBJETIVO SECUNDARIO	.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS	.....	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	.....	7
UNIVERSO	.....	7
TAMAÑO DE LA MUESTRA	.....	7
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	.....	7
ESTRATEGIA DE MEDICIÓN	.....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	.....	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	.....	11
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	.....	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	.....	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS	.....	11
RESULTADOS	.....	12
DISCUSIÓN	.....	14
CONCLUSIONES	.....	18
BIBLIOGRAFÍA	.....	18
ANEXOS	.....	24

# PROGRESIÓN DE PRE-DIABETES A DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON Y SIN EXPOSICIÓN A ESTATINAS. EVALUACIÓN A CINCO AÑOS EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX.

## MARCO TEÓRICO

La prediabetes (PD), situación que antecede por períodos variables de tiempo a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) manifiesta, es una condición cuyo fenotipo clínico y fisiopatogénico es semejante a la misma; ello es, la PD es una enfermedad silenciosa que forma parte del continuo de la “diabesidad”<sup>1-3</sup> y la “globesidad”,<sup>4</sup> procesos que en conjunto se han convertido en las últimas tres décadas en uno de los retos más importantes de la salud pública mundial,<sup>5</sup> y constituyen a la vez la principal causa prevenible de morbi-mortalidad a nivel global.<sup>1,6</sup>

## PREDIABETES

Conceptualmente, la PD es un proceso asintomático en la cual los niveles plasmáticos de glucosa se encuentran elevados por arriba de lo considerado normal, pero son inferiores a los observados en los pacientes con DM2.<sup>8</sup> (Tabla 1) La PD es una situación que inequívocamente se incrementa con el paso de los años, es más frecuente en personas con sobrepeso (SP) u obesidad (OB) y predispone al desarrollo de DM2. Estimaciones bien fundamentadas indican que en el 2,030 existirán 470 millones de personas con PD a nivel mundial; adicionalmente, se conoce que un 5-10% de las personas con PD desarrollarán DM2 cada año.<sup>9</sup>

En nuestro país, un estudio poblacional transversal que incluyó adultos de 30-65 años de edad reveló glucosa de ayuno anormal en el 8.3%, cifras que fueron semejantes en varones (49.5%) y mujeres (50.5%).<sup>10</sup> Por su parte, en otro estudio de cohorte que incluyó 656 individuos seguidos durante 5 años, el riesgo relativo de los prediabéticos de desarrollar DM2 fue de 7.7% (IC95 % 2.1-27.9).<sup>11</sup>

Por tratarse de una patología muy frecuente y con el objetivo principal de identificar a los PD de manera oportuna, la *American Diabetes Association* (ADA) ha establecido un conjunto de criterios que se muestran en la Tabla 1, situación que dicho organismo recomienda investigar en personas obesas con IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> o que tienen uno o más factores de riesgo para el desarrollo de DM2.<sup>12, 13</sup>

**Tabla 1. Criterios de prediabetes de la American Diabetes Association.**

---

Glucosa plasmática de ayuno entre 100 mg/dL (5.6 mm/L) y 125 mg/dL (6.9 mm/L)

○

Glucosa plasmática a las 2 horas después de una carga oral de 75 gramos de glucosa entre 140 mg/dL (7.8 mm/L) y 199 mg/dL (11.0 mmol/L)

○

Niveles de hemoglobina glucosilada entre 5.7 y 6.4%

---

El provenir de una población latina, se consideran como un factor de riesgo étnico para el desarrollo de DM2. En el Hospital Central Sur de Pemex se ha informado que esta población tiene una incidencia de progresión de PD a DM2 de 6% anual, comparado con 0.72% de los sujetos sanos sin PD; en dicho trabajo se informó que los factores de progresión más importantes son mayores niveles de glucosa en ayuno y mayores índices de masa corporal.<sup>10</sup>

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, conocidos como estatinas, son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la hipercolesterolemia; también, estos mismos fármacos juegan un rol muy importante en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares (CV), incluidos los pacientes con DM2; sin embargo, durante la última década ha aumentado la preocupación sobre el impacto del uso de estatinas y el desarrollo de DM2 en sujetos que consumen dichos fármacos.

Recientemente se informó de la asociación entre el tratamiento con estatinas y presentación de DM2. Por citar un ejemplo representativo, el estudio JUPITER (*Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) reportó que el uso de rosuvastatina se asoció con incremento de 28% en el riesgo para el desarrollo de DM2 en pacientes con un factor de riesgo para la misma.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a las características de la población que se atiende en este Hospital es importante verificar en esta población, con características diferentes de otras poblaciones en las que se ha estudiado la asociación entre la exposición a estatinas y el desarrollo de DM2, si se pueden reproducir los hallazgos de otros estudios y cómo influyen los diferentes factores de riesgo en la progresión de PD a DM2.

## **JUSTIFICACIÓN**

La población atendida en el Sistema Médico de Petróleos Mexicanos, tiene índices de SP y OB mayores que la media nacional, una mayor tasa de síndrome metabólico y también una prevalencia mayor de DM2, además, se conoce que la prevalencia de hipercolesterolemia es alta, por lo que un gran número de sujetos con PD están expuestos al consumo de estatinas. A la fecha, no se ha evaluado el riesgo del desarrollo de DM2 en poblaciones con una mayor prevalencia tanto de PD como de DM2 y con más factores de riesgo como la que aquí se presenta; ni tampoco se han identificado factores de riesgo relacionados con tal progresión.

La terapia con estatinas, se prescribe principalmente como prevención secundaria en eventos cardiovasculares y recientemente se ha propuesto su uso en prevención primaria.<sup>14</sup>

Por otra parte, en el Sistema de Servicios Médicos de PEMEX existen registros confiables a través del expediente electrónico, instrumento en el cual es posible encontrar registros de la evolución de los pacientes PD desde el año 2002, así como registros de los exámenes de laboratorio y medicamentos administrados tanto en hospitalización como en la consulta externa. Los resultados del estudio podrían ayudar a la prescripción razonada de estatinas en la población con PD .

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La exposición a las estatinas en pacientes con PD está asociada con mayor riesgo para la progresión a DM2, comparado con los pacientes con PD que no están expuestos a dichos fármacos?

## **HIPÓTESIS**

H0: El riesgo relativo de progresión a DM2 en pacientes con PD que usan estatinas será igual a la de pacientes con PD que no usan estatinas.

H1: El riesgo relativo de progresión a DM2 en pacientes pre diabéticos que usan estatinas será 20% mayor que el grupo de pacientes con PD que no usan estatinas.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Estimar el porcentaje de incremento de la incidencia de pacientes con PD que desarrollan DM2 luego de su exposición a estatinas, comparado con los que no reciben estos fármacos en un seguimiento a 5 años.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

Determinar la relación de las variables que pudieran influir en la progresión a DM2 en la población prediabética del HCSAE, expuesta y no expuesta a estatinas durante 5 años.

- Dosis
- Tipo de estatina
- Duración de tratamiento
- IMC al inicio del seguimiento
- Edad al inicio del seguimiento
- Glucosa en ayuno al inicio del seguimiento
- Niveles de colesterol total al inicio del seguimiento
- Niveles de colesterol HDL al inicio del seguimiento
- Niveles de colesterol LDL al inicio del seguimiento

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se hizo una revisión completa del expediente electrónico de todos los pacientes con diagnóstico de PD según los criterios de la ADA (*American Diabetes Association*) que fueron vistos en la consulta externa del Hospital durante 2008, de ellos se obtuvieron los datos que se enumeran en el apartado de variables.

Mediante dichos registros se identificaron a los pacientes que en el seguimiento de 2008 a 2013 hubieran recibido al menos 6 meses estatinas y se incluyeron al grupo con estatinas, mientras que los paciente que no recibieron este grupo de fármacos se integró al grupo control.

En un primer análisis se evaluó el porcentaje de sujetos con PD del grupo de estatinas que desarrolló DM2 comparado con los que no estuvieron expuestos a estos medicamentos, para ello se calcularon los riesgos relativos. Posteriormente, al final del seguimiento de 5 años de todo el grupo se identificaron los pacientes con DM2 y se compararon los que no desarrollaron la enfermedad y entre estos nuevos grupos conformados se compararon las variables de interés.

## **DISEÑO**

Estudio de cohorte retrolectiva, observacional longitudinal y comparativa.

## **UNIVERSO**

Todos los pacientes con diagnóstico de PD según los criterios de la ADA vistos durante 2008 en la consulta externa del Hospital, basados en lo siguiente, que haya sido documentado en el expediente electrónico mediante el SIAH. Se emplearon los siguientes criterios:

- Glucemia en ayuno > 100 y < 126 mg/dl
- Hemoglobina glucosilada > 5.7 y < 6.5 %
- Que estos datos se hayan encontrado al menos 15 días previos a la fecha en que se le indica al paciente cualquier dosis de estatinas, independientemente de la indicación.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se calculó una muestra de 718 pacientes en cada grupo tomando en consideración que la tasa de progresión anual en nuestra población es de 6%, la proporción esperada para el grupo de estatinas sería del 8% con un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%.

## **VARIABLES**

### **VARIABLES dependientes**

PROGRESIÓN A DM2: Variable nominal dicotómica:



Definición Real: Conversión del estado de Prediabético a Diabético según los criterios de la ADA 2011.

Definición Operacional: Conversión de aquellos casos o controles a un diagnóstico de DM2 mediante:

Documentación en el Expediente electrónico a través de los registros de laboratorio de glucosa en ayunas > 126 en por lo menos 2 ocasiones durante el período correspondiente a 5 años posterior al registro de Glucosa en ayunas. Se excluye de esta definición a los pacientes que hubieran recibido cualquier derivado de glucocorticoides por vía oral o parenteral, independientemente si reciben tratamiento o no para prediabetes.

Documentación en el Expediente electrónico a través de los registros de laboratorio de Hemoglobina glucosilada > 6.5 % durante el periodo correspondiente a 5 años posterior al registro de glucosa en ayunas.

Cualquier registro de glucosa > 200 con presencia de síntomas característicos de DM2 (poliuria, polifagia, polidipsia).

Valores posibles: SI (1), NO (2)

### **Variables independientes**

ESTATINA:

Variable nominal dicotómica

Definición Real: Es la administración de estatina al paciente durante su seguimiento

Definición Operacional: Es la administración de cualquier estatina documentado en el expediente electrónico mediante nota correspondiente en los casos.

Valores posibles: SI (1), NO (2)

GLUCOSA EN AYUNO:

Variable cuantitativa continua.

Definición Real: Nivel de Glucemia expresado en mg/dL tomado después de al menos 8 horas de no ingerir alimento.

Definición Operativa: Nivel de Glucemia expresado en mg/dL documentado en el expediente electrónico en los registros de laboratorio con horario marcado durante la mañana (6: 10 hrs)

Valores posibles: <126 mg/dL

IMC:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Índice de Masa Corporal, relación entre el peso expresado en kg sobre el cuadrado de la talla expresada en metros.

Definición Operacional: Relación entre la variable teso entre el cuadrado de la variable talla.

Valores: Expresados en kg/talla<sup>2</sup>

PESO:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de la masa corporal del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en kg

TALLA:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Estatura del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuos expresados en metros

COLESTEROL TOTAL:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de los niveles de colesterol total en sangre del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en mg/dL

COLESTEROL-HDL:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de los niveles de lipoproteínas de alta densidad del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en mg/dL

COLESTEROL LDL:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de los niveles de lipoproteínas de baja densidad del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en mg/dL

#### GÉNERO:

Variable nominal dicotómica

Definición real: Sexo del paciente

Definición Operacional: Sexo del paciente documentado en el expediente electrónico.

Valores: Masculino (1), Femenino (2)

#### DOSIS DE ESTATINA:

Variable cuantitativa continua

Definición real: Es la cantidad de estatina que el paciente recibió durante el periodo de seguimiento expresada en mg

Definición Operacional: Cantidad documentada en expediente clínico y registro de farmacia de estatina prescrita.

Valores: Continuos expresados en mg

#### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Variable cuantitativa continua

Definición real: Es la cantidad de días acumulados que recibió la estatina el paciente

Definición Operacional: Es la cantidad de días acumulados expresados en el expediente electrónico en notas o registro de medicamentos en la cual el paciente recibió la dosis de estatina.

Valores: Continuos expresados en años

#### **ESTRATEGIA DE MEDICIÓN**

Sistema SIAH del expediente electrónico del HCSAE Pemex, se realizara el vaciamiento de la información en una base de datos de los pacientes prediabéticos expuestos y no expuestos al tratamiento con estatinas.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Una vez identificados a los pacientes con PD, se seleccionarán a aquellos que hubieran estado expuestos a estatinas al menos 15 días después de haber documentado el diagnóstico de prediabetes, a esos se les integrará al grupo de “expuestos” y deberán cumplir con las siguientes características:

- Haber recibido algún tipo de estatina documentado en el expediente electrónico

- $\geq 18$  años al momento de recibir el tratamiento.
- Contar con determinaciones de glucosa o hemoglobina glucosilada, por lo menos una vez en el primero y al menos una vez durante los años de seguimiento luego de la administración de estatinas por primera vez.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

No podrán ser incluidos pacientes que contaran con cualquiera de los criterios siguientes:

- Que en alguna ocasión previa, independientemente del tiempo, o en otras Unidades del Sistema médico se hubiera encontrado una cifra de glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl o de hemoglobina glucosilada  $> 6.5\%$ , o se hubiera mencionado en cualquier registro de consulta el diagnóstico de DM2.
- Que se haya diagnosticado o este en estudio de cualquier otra forma de diabetes o enfermedad endocrina, principalmente síndrome de Cushing, hipertiroidismo, acromegalia, insulinoma o feocromocitoma. (Mediante nota correspondiente o por determinaciones de glucosa en ayuno y/o hemoglobina glucosilada).

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Se eliminarán a los pacientes con registros incompletos o en los que el seguimiento haya sido menor de un año.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el objetivo primario de este trabajo el desenlace es binario y la descripción de desenlaces se realizó mediante proporciones y riesgo relativo, corroborándose la significancia estadística mediante la chi cuadrada de Pearson cuando el valor de p fuera menor a 0.05.

Para las variables que pudieron influir en el resultado primario y determinar su relación se realizó inicialmente un análisis univariado de cada una de las variables de interés, comparándolas con chi cuadrada a las variables discretas y con t de Student para muestras independientes de diferente varianza, para las variables continuas. Posteriormente, las variables significativas en el modelo univariado y otras de relevancia se incluyeron en un análisis de regresión logística bivariada. El análisis se realizó mediante el programa de hoja de cálculo Excel 2010 con ayuda del paquete estadístico SPSS.

### **CONSIDERACIONES ETICAS**

Se realizó una revisión completa del expediente electrónico. El nombre de los participantes fue utilizado en ningún momento.

La confidencialidad fue protegida como lo marca la ley. Se mantuvo asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Los códigos que identifican a los pacientes estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar la identidad de los participantes. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Ninguna información sobre los participantes será compartida con otros.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del HCSAE.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. El nombre de los participantes y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

### **Cuidado y Protección de los Participantes en la Investigación**

El nombre de los participantes no será usado en ningún momento.

### **Proceso de Consentimiento Informado**

En el caso de este estudio que no se realizó ninguna intervención, no fue necesario obtener consentimiento informado, solo la revisión confidencial del expediente clínico electrónico. Se siguieron las pautas principales de exclusividad y respeto a la información del expediente electrónico, establecida en la NOM-004-SSA3-2012.

### **RESULTADOS**

Se obtuvieron un total de 1,436 pacientes los cuales fueron divididos de acuerdo a la exposición a estatinas en dos grupos, expuestos y no expuestos a estatinas de 718 cada uno.

Las características basales de toda la población mostró un promedio de edad de  $72.5 \pm 11.3$  años, sin diferencia entre los expuestos y no expuestos. El grupo completo mostró datos de sobrepeso de acuerdo con la medición del IMC, con una media de  $28.18 \pm 4.6$  Kg/m<sup>2</sup>, sin presentar diferencia entre los expuestos y no expuestos.

La media de glucosa en ayuno para todos los pacientes en el primer año de seguimiento fue de  $107.39 \pm 5.8$  mg/dl; las demás variables de interés para los grupos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características basales de la población

Variable	Total de Pacientes (n=1436)	Pacientes expuestos a estatinas (n=718)	Pacientes no expuestos a estatinas (n=718)	p
Edad (años) (x ± DE)	72.5 ± 11.3	75.1 ± 9.3	69.9 ± 12.4	NS
Peso (Kg) (x ± DE)	70.2 ± 12.9	68.0 ± 11.5	72.3 ± 13.7	NS
Talla (cm) (x + DE)	155.0 ± 19.1	156.0 ± 16.1	155.19 ± 23.9	NS
IMC (Kg/m2) (x + DE)	28.1 ± 4.6	27.4 ± 3.4	28.9 ± 5.4	NS
Glucosa (mg/dl) (x + DE)	107.3 ± 7.3	105.9 ± 6.7	108.8 ± 7.7	NS
Colesterol total (mg/dl) (x + DE)	217.2 ± 53.6	216.1 ± 44.3	192.6 ± 36.2	NS
Triglicéridos (mg/dl) (x + DE)	169.6 ± 87.2	183.3 ± 91.7	156.6 ± 71.7	NS
Género: Masculino / Femenino (n)	499/937	227/491	272/446	NS

En cuanto a los niveles de lípidos también hubo diferencia entre expuestos y no expuestos, con una media general de 217.23 ± 53.6 mg/dl; mientras el grupo de expuestos mostró un promedio mayor de 216.11 ± 44.37 mg/dl con relación a los no expuestos cuyo promedio fue de 192.63 ± 36.27 mg/dl.

Con referencia al tipo de estatina la que fue empleada con mayor frecuencia fue rosuvastatina (47.4%), seguida de simvastatina (33.7%) y atorvastatina con menor frecuencia (18.9%).

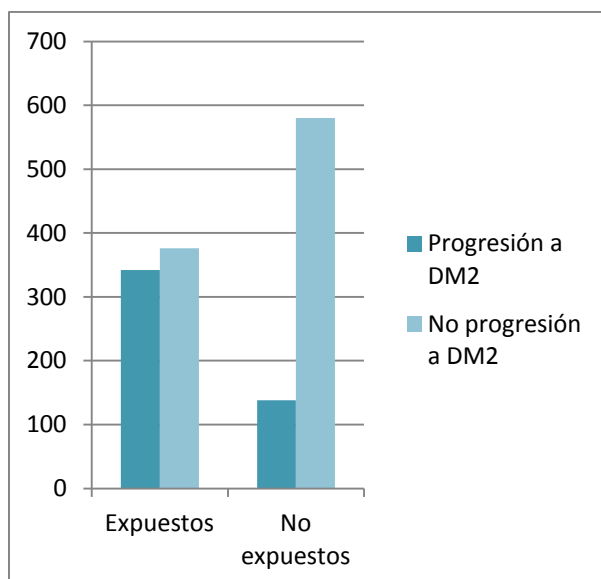
## ANALISIS DEL OBJETIVO PRIMARIO

El número total de pacientes que progresaron de prediabetes a DM2 en el periodo total de seguimiento (5 años) fue de 480 de 1436 pacientes (33.4%).

La progresión a DM2 durante el periodo de seguimiento se presentó en 342 de 718 pacientes del grupo expuesto a estatinas (47.63%) y en 138 de 718 pacientes del grupo no expuesto a estatinas (19.22%); lo que muestra un riesgo relativo de desarrollo de DM2 en poblaciones prediabéticas expuestas a estatinas de 3.8 (IC95% = 3.01 – 4.84, p= <0.001) (Tabla 3, Gráfica 1).

Tabla 3. Progresión a DM2 en pacientes expuestos y no expuestos a estatinas

	Progresión a DM2 (n)	No progresión a DM2 (n)
Expuestos	342	376
No expuestos	138	580



Gráfica 1. Relación de progresión a DM2 entre expuestos y no expuestos a estatinas

En cuanto al tiempo de exposición a estatinas, la progresión a DM2 se presentó en 272 de 504 pacientes que estuvieron expuestos a estatinas por más de cinco años y en 62 de 214 pacientes que estuvieron expuestos a estatinas por menos de cinco años; lo que muestra un riesgo relativo de 1.86 (IC95% = 1.48 – 2.33;  $p < 0.001$ ) para desarrollo de DM2 (Tabla 4).

Tabla 4. Progresión a DM2 en relación a tiempo de exposición a estatinas

Tiempo de exposición a estatinas	Progresión a DM2 (n)	No progresión a DM2 (n)
> 5 años	272	232
< 5 años	62	152

En relación al tipo de estatina, progresaron 142 de 242 pacientes en el grupo de simvastatina (58.67%), 110 de 340 pacientes en el grupo de rosuvastatina (32.35%) y 46 de 136 pacientes en el grupo de atorvastatina (33.82%).

Con relación a la progresión de DM2 por género, no hubo diferencia en la progresión entre hombres y mujeres.

## DISCUSIÓN

En el paso del tiempo se han identificado claramente diversos factores de riesgo para el desarrollo de DM2 entre ellos: antecedentes familiares, edad, síndrome metabólico y/o

sus componentes, PD, alcoholismo, enfermedades autoinmunes, consumo de fármacos y numerosos factores misceláneos (Tabla 5).<sup>7, 15-44</sup>

Tabla 5. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>7, 15-44</sup>

Antecedentes familiares
Antecedentes de diabetes gestacional
Edad
Resistencia a la insulina
Síndrome metabólico
Hipertrigliceridemia
Hipertensión arterial
Hígado graso (esteatohepatitis)
Alcoholismo intenso
Pre-diabetes
Sedentarismo
Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide
Empleo de fármacos: glucocorticoides, antidepresivos, diuréticos tiazídicos (ej. clortalidona), beta bloqueadores (ej. atenolol), estatinas (ej. atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.)
Factores misceláneos :exceso del como de calorías, falta de actividad física, trabajo por turnos (shift work) lugar de residencia, lactancia, tensión laboral, etc.

De todos ellos, en años recientes se ha enfatizado cada vez con mayor frecuencia en la literatura el papel diabotogénico de las estatinas, familia de fármacos con capacidad para inhibir competitivamente a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-Co-A (HMG-CoA) reductasa,<sup>45-52</sup> efecto que serológicamente que se refleja en la reducción significativa (20-55%) de los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL = *cholesterol low density lipoprotein*), y clínicamente se asocia a reducción muy importante, tanto del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, como infarto agudo al miocardio y accidentes cerebro-vasculares isquémicos, así como, a la mortalidad causada por dichos eventos agudos.<sup>57-63</sup> Por cierto, el efecto diabotogénico de las estatinas condujo a que la FDA el día 28 de febrero del 2012,<sup>64</sup> obligara a la industria farmacéutica que ha comercializado esta familia de fármacos que agreguen en su leyenda de prescripción la advertencia de ello, situación que cabe mencionar solo es considerada en algunas (ej. rosuvastatina) mas no en todas las estatinas incluidas en el PLM nacional y que están comercializadas en México.

Independientemente del riesgo de desarrollar DM2 en pacientes tratados crónicamente con estatinas, se enfatiza desde ahora que la mejor evidencia clínica indica de manera inequívoca que sus beneficios para la reducción del riesgo cardiovascular (CV) de los pacientes supera con creces el riesgo de desarrollarla, sobre todo en los individuos que tienen riesgo CV importante.<sup>57-63</sup> Ahora bien, pese a que la literatura acumulada a la fecha sobre el potencial diabotogénico de las estatinas es enorme y de hecho supera la cifra de 700 citas capturadas en la base de datos de PubMed el día 20 de mayo del 2015



utilizando como término de entrada “*statins induced diabetes*”, no se encontró – utilizando diversas estrategias de búsqueda – en la misma base de datos ningún estudio realizado en México que haya investigado esta situación, hecho que nos lleva a considerar que el presente es el primer estudio de este tipo en nuestro medio y a la vez segundo que analiza el impacto de la estatinas en el desarrollo de DM2 en un grupo de alto riesgo, ellos, en pacientes pre diabéticos, situación que hasta la fecha únicamente ha sido explorada en un estudio que se analiza posteriormente.

Con los resultados del presente trabajo se demuestra que los pacientes pre diabéticos expuestos a estatinas muestran mayor progresión a 5 años comparados con pacientes no expuestos a éstos medicamentos, lo cual es independiente de otros factores de riesgo.

La hipótesis de trabajo en la cual se esperaba encontrar un riesgo relativo por lo menos 1.8 con la exposición a estatinas fue corroborada e incluso superior y es estadísticamente significativa, rechazando así la hipótesis nula. El riesgo relativo para el desarrollo de DM2 en la población pre diabética expuesta a estatinas es de 3.8 (IC95% = 3.01 – 4.84), resultado que coincide con lo reportado en otro estudio en el cual se investigó el potencial diabetogénico de la atorvastatina y la simvastatina en pacientes PD.

En efecto, en el período en el cual se estaba realizando el presente trabajo Kohli y colaboradores del San Francisco General Hospital han publicado el primer trabajo en el cual se ha informado el riesgo de desarrollar DM2 de reciente inicio en pacientes con PD tratados con estatinas.<sup>65</sup> Brevemente, los autores analizaron de manera combinada todos los pacientes sin DM2 incluidos en los estudios TNT e IDEAL,<sup>66,67</sup> trabajo el primero que incluyó 10 001 pacientes con enfermedad coronaria documentada tratados con 10-80 mg/día de atorvastatina que fueron seguidos en promedio por 4.9 años, en tanto que en el segundo se incluyeron 8 888 pacientes con antecedentes de infarto del miocardio que de manera aleatoria recibieron 20-40 mg/día de atorvastatina u 80 mg/día de simvastatina y fueron seguidos en promedio por 4.8 años. De los 15 056 pacientes de ambos estudios sin DM2 al momento de su inclusión a los mismos, 5 924 cursaban con PD y 9 132 no. Durante el seguimiento el 14.2% (841 individuos) de los 5 924 pre-diabéticos tratados con estatinas, particularmente con dosis altas de las mismas, desarrollaron DM2, fenómeno que únicamente fue observado en 264 (2.9%) de los que no tenían PD. La principal conclusión de este trabajo fue que la PD es un factor predictor muy importante para el desarrollo de DM2, particularmente cuando la dosis utilizada de estatinas fue elevada.

Independientemente del riesgo implícito de incremento de DM2 con el empleo de estatinas en pacientes mexicanos con PD, un hecho notable de este trabajo es que un gran porcentaje de los individuos PD incluidos, específicamente el 33.4% de los individuos con PD desarrollaron DM2 en los primeros 5 años de seguimiento, situación que es semejante a la informada en otros trabajos,<sup>7</sup> y en algunos metaanálisis,<sup>68</sup> que han informado cifras anuales de progresión de los pacientes con PD a DM2 del orden de 5-10%. Este hecho debe conducir indiscutiblemente a plantear mejores estrategias para el control de los

pacientes PD de nuestra institución, tanto desde la perspectiva de farmacoterapia (ej. empleo de metformina, glitazonas, inhibidores de la alfa glucosidasa del tipo dela acarbosa, etc.), así como, modificación del estilo de vida (ej. reducción de peso corporal, incremento de ejercicio, consumo de grasas menor del 30% del total de calorías ingeridas, etc.),<sup>69,70</sup> estrategia esta última que cuando aplicada de manera intensiva se ha asociado a disminución de hasta 58% del riesgo de desarrollar DM2 en individuos PD atendidos en Norteamérica,<sup>71</sup> y Finlandia.<sup>72</sup>

Por otro lado, pese a que aún no ha sido investigado por ser de reciente introducción, una posible alternativa para el manejo de pacientes con PD es alto riesgo de desarrollar DM2 y que requieran de tratamiento para disminuir el riesgo CV secundario a la dislipidemia sería el empleo de secuestradores de ácidos biliares del tipo del clorhidrato de colesvelam, alternativa terapéutica que además de lograr reducciones significativas de los niveles séricos de colesterol a través de unirse firmemente a ácidos biliares en el intestino formando complejos que son eliminados por vía fecal, hecho que se refleja en la disminución significativa de los niveles de cLDL,<sup>73,74</sup> adicionalmente tiene un efecto favorable en la reducción de los niveles de HbA1c y muy pocas interacciones medicamentosas con otros fármacos frecuentemente utilizados en el manejo de otras patologías frecuentes en pre diabéticos.<sup>7</sup>

Ahora bien, aunque desde el punto de vista de su seguridad las estatinas representan un grupo de fármacos con efectos pleitrópicos que incluso pueden beneficiar otras dimensiones patológicas presentes en los pacientes,<sup>76-78</sup> las mismas no son inocuas y tienen de hecho algunos efectos adversos, de los cuales los dos más importantes y temidos en el momento actual son: primero, su miotoxicidad, proceso que puede ocasionar desde mialgias, elevación de CK y hasta rabdomiolisis severa, situación esta última que ocurre con frecuencia aproximada de 1 caso por 1,000 a 10,000 pacientes tratados con dosis estándar de las mismas.<sup>79-83</sup> Segundo, el desarrollo de DM2 antes referido, situación que como era de esperarse, su patogénesis está relacionada en gran parte con algunos de los mecanismos de acción moleculares de las estatinas que se resumen a continuación.<sup>77</sup>

Más allá de numerosos hallazgos informados en trabajos realizados en animales de experimentación y a los cuales con fines prácticos no nos referiremos, los principales mecanismos involucrados en el efecto diabetogénico de las estatinas en humanos giran en el desarrollo de resistencia a insulina, mismos que pueden resumirse de la siguiente manera. Primero, diversos estudios *in vivo* han demostrado que a además de la reducción de los niveles de cLDL, algunas,<sup>84-87</sup> pero no todas las estatinas,<sup>87</sup> aumentan significativamente los niveles de insulina en plasma en ayunas y ello puede disminuir significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes hipercolesterolémicos en una forma dependiente de la dosis. Segundo, las estatinas pueden aumentar significativamente los niveles de insulina en plasma en ayunas y los niveles de hemoglobina glucosilada en la ausencia de cambios significativos en la glucosa en ayuno.

<sup>84,87</sup> Tercero, algunas estatinas han demostrado tener capacidad para disminuir significativamente los niveles plasmáticos de adiponectina.<sup>85,87</sup>

Para finalizar es muy importante destacar que aun a pesar de que la mejor evidencia clínica de grandes estudios aleatorizados con estatinas (ej. TNT [atorvastatina],<sup>66</sup> IDEAL [simvastatina],<sup>67</sup> PROSPER [pravastatina],<sup>88</sup> CORONA [rosuvastatina],<sup>89</sup> JUPITER [rosuvastatina],<sup>90</sup>) y diversos metaanálisis de los mismos,<sup>82,83,91-93</sup> indican que el tratamiento a largo plazo con estatinas, particularmente cuando empleadas a dosis altas aumenta el riesgo de desarrollar DM2, este hecho debe impulsar el mejorar nuestras estrategias para su detección oportuna, especialmente en aquellos pacientes con regímenes intensivos de estatinas y con factores de riesgo adicionales, pero, en opinión de autores experimentados no debería afectar las normas actuales para el tratamiento y prevención de las personas con dislipidemia que están en alto riesgo de desarrollar enfermedad macrovascular.<sup>94,95</sup> Así, los pacientes con riesgo elevado de desarrollar DM2 deben ser vigilados estrechamente con determinaciones periódicas de glucosa y HbA1c y si el paciente la desarrolla el trastorno metabólico, la estatina debe continuarse y este último manejarse como proceda.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, este trabajo confirma el hecho de que las estatinas en dosis habituales son diabetogénicas en pacientes con PD, lo cual se demuestra con un riesgo relativo de desarrollo de DM2 en poblaciones pre diabéticas expuestas a estatinas de 3.8 (IC95% = 3.01 – 4.84), hecho que debe de ser tomado en cuenta cuando se prescribe un fármaco de esta familia a fin de vigilar de manera muy estrecha la aparición de DM2 *de novo*.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Haslam D. Obesity and diabetes: the links and common approaches. Prim Care Diabetes. 2010;4:105-12.
2. Stern JS. Ethan Allen Sims (1916-2010). Obesity. 2011;19:467.
3. Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:28-35.
4. Ginter E, Simko V. Brown fat tissue - a potential target to combat obesity. Bratisl Lek Listy. 2012;113:52-6.
5. United Nation Resolution 61/225. World Diabetes Day. Consultado el 5 de agosto del 2013 y disponible en: <http://www.idf.org/sites/default/files/UN%20Resolution%20on%20World%20Diabetes%20Day%20of%20Dec%202006.pdf>
6. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet. 2005;366:1197-209.

7. Rhee SY, Woo JT. The prediabetic period: review of clinical aspects. *Diabetes Metab J*. 2011;35:107-16.
8. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379:2279-90.
9. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Pérez-Fuentes R, et al. Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6:15-23.
10. Coronado-Malagón M, Gómez-Vargas JI, Espinoza-Peralta D, et al. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte. *Gac Med Mex*. 2009;145:269-72.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
12. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95:327-39.
13. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:635-43.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195e207.
15. Etukumana EA, Puepet FH, Obadofin MO. Risk factors for diabetes mellitus among rural adults in Nigeria. *Niger J Med*. 2014;23:213-9.
16. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:115-21.
17. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2014;31:292-301.
18. Hopmans TE, van Houten C, Kasius A, et al. Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetes mellitus: a systematic review *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015;159:A8043.
19. Zuo H, Shi Z, Hussain A. Prevalence, trends and risk factors for the diabetes epidemic in China: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:63-72.
20. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age?. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9072-89
21. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:96-102.
22. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment?. *Neth J Med*. 2014;72:62-72.
23. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care*. 2013;36:3337-45.
24. Dedoussis GV, Kaliora AC, Panagiotakos DB. Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review. *Rev Diabet Stud* 2007;4:13-24.
25. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95: 875-92.
26. Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1996; 47: 509-31.

27. Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA* 2008;299: 1185-7.
28. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43: 1066-84.
29. Pour OR, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a therapeutic target. *Clin Chem*. 2011;57:215-20.
30. Ding D, Chong S, Jalaludin B, et al. Risk factors of incident type 2-diabetes mellitus over a 3-year follow-up: Results from a large Australian sample. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108:306-15.
31. Huth C, Thorand B, Baumert J, et al. Job strain as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Psychosom Med*. 2014;76:562-8.
32. Hivert MF, Vassy JL, Meigs JB. Susceptibility to type 2 diabetes mellitus--from genes to prevention. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:198-205.
33. Peters AL. Patient and treatment perspectives: Revisiting the link between type 2 diabetes, weight gain, and cardiovascular risk. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 5:S20-7.
34. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4:101-8.
35. Ye Y, Zhong W, Lin X, et al. Association between sedentary life style and risks of metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2014;35:1235-40.
36. Hu FB, Li TY, Colditz GA, et al. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*. 2003;289:1785-91.
37. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, et al. High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey. *Diabetes Care*. 1999;22:1683-7.
38. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care*. 1999;22:1432-7.
39. Barzilay JI, Davis BR, Whelton PK. The glycemic effects of antihypertensive medications. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:410.
40. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100:1254-62.
41. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension*. 2008;52:1022-9.
42. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95:29-35.
43. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering

- Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2006;166: 2191–201.
44. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
  45. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*. 1998;141:203-7.
  46. Mascitelli L, Goldstein MR. Long-standing statin therapy and the risk of new-onset diabetes in the elderly: collateral damage caused by preventive medicine?. *Drugs Aging*. 2012;29:9-13.
  47. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*. 2013;29:1553-68.
  48. Park ZH, Juska A, Dyakov D, et al. Statin-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm*. 2014;29:317-34.
  49. Wilkinson MJ, Laffin LJ, Davidson MH. Overcoming toxicity and side-effects of lipid-lowering therapies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:439-52.
  50. Bell DS, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Is statin-induced diabetes clinically relevant? A comprehensive review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:689-94.
  51. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014;15:1-15.
  52. Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms?. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:228-35.
  53. Alcocer L. Statins for everybody? New evidence on the efficacy and safety of the inhibitors of HMG Co-A reductase. *Am J Ther*. 2003;10:423-8.
  54. Ginsberg HN. REVIEW: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:383-92.
  55. Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine--LDL--cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:41-9.
  56. Aronow WS. Management of hyperlipidemia with statins in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2006;:433-8.
  57. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159: 1793-802.
  58. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41: 567-77.
  59. Cheung BM, Laufer JJ, Lau CP, et al. Metaanalysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57: 640-51.
  60. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.

61. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
62. Seshasai SR, Ray KK. Intensive statin therapy in coronary artery disease: is lower cholesterol better and safe?. *Future Cardiol.* 2009;5:129-39.
63. Switzer JA, Hess DC. Statins in stroke: prevention, protection and recovery. *Expert Rev Neurother.* 2006;6:195-202.
64. US Food and Drug Administration. Statin drugs—drug safety communication: class labeling change. February 28, 2012. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/>
65. Kohli P, Waters DD, Nemr R, et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics: an analysis from TNT and IDEAL. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:402-4.
66. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
67. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437-45.
68. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78:305-12.
69. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl.* 2014;15:1-15.
70. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12 Suppl 1:S3.
71. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
72. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
73. Gavin JR 3rd, Jones MR, Ford DM, Truitt KE. Safety and efficacy of colesevelam HCl in the treatment of elderly patients. *Drugs Aging.* 2014;31:461-70.
74. Goldberg RB, Rosenson RS, Hernandez-Triana E, et al. Colesevelam improved lipoprotein particle subclasses in patients with prediabetes and primary hyperlipidaemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10:256-62.
75. He L, Wickremasingha P, Lee J, et al. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:401-9.
76. Zeichner S, Mihos CG, Santana O. The pleiotropic effects and therapeutic potential of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in malignancies: a comprehensive review. *J Cancer Res Ther.* 2012;8:176-83.
77. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects. *Clin Sci (Lond).* 2015;129:93-105.

78. Gomez SI, Mihos CG, Pineda AM, et al. The pleiotropic effects of the hydroxy-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors in renal disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:123-30.
79. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370:1781-90.
80. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, et al. Statins induced myopathies. *Pharmacol Rep.* 2011;63:859-66.
81. Hedenmalm K, Alvan G, Ohagen P, et al. Muscle toxicity with statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:223-31.
82. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther.* 2007;29:253-60.
83. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ.* 2008;178:576-84.
84. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care.* 2004;27:1047-53.
85. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1209-16.
86. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Simvastatin improves flow-mediated dilatation but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. *Diab Care* 2008; 31:776-82.
87. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009; 204:483-90.
88. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
89. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
90. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
91. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:1924-9.
92. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
93. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556-64.
94. Belalcazar LM, Raghavan VA, Ballantyne CM. Statin-induced diabetes: will it change clinical practice. *Diabetes Care.* 2009;32:1941-3.
95. Preis D. Statin therapy and new-onset diabetes: a cause for concern?. *Maturitas.* 2012;72:95-6.



**ANEXOS**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**PETROLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**PROGRESIÓN DE PRE-DIABETES A DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON Y SIN EXPOSICIÓN A ESTATINAS.  
EVALUACIÓN A CINCO AÑOS EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX.**

1. Ficha: \_\_\_\_\_ 2. Edad \_\_\_\_\_ años 3. Género \_\_\_\_\_ 4. Talla: \_\_\_\_\_ m 5. Peso \_\_\_\_\_ kg 6. IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

7. Año 1

Glucosa: \_\_\_\_\_ HbA1C: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ ProtUr: \_\_\_\_\_

8. Año 2

Glucosa: \_\_\_\_\_ HbA1C: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ ProtUr: \_\_\_\_\_

9. Año 3

Glucosa: \_\_\_\_\_ HbA1C: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ ProtUr: \_\_\_\_\_

10. Año 4

Glucosa: \_\_\_\_\_ HbA1C: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ ProtUr: \_\_\_\_\_

11. Año 5

Glucosa: \_\_\_\_\_ HbA1C: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ ProtUr: \_\_\_\_\_

12. Estatina

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

13. Tipo de Estatina: \_\_\_\_\_ 14. Dosis: \_\_\_\_\_ 15. Tiempo en años: \_\_\_\_\_ 16. Indicación: \_\_\_\_\_

17. Progresión a DM2: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_