

Efectividad de tres esquemas de tratamiento en el control de pacientes prediabéticos: ensayo clínico controlado y aleatorizado

ITZEL NALLELI JALPA PEREA¹, ÓSCAR ACEVEDO GILES² Y ALBERTO GONZÁLEZ-PEDRAZA AVILÉS^{3*}

¹Servicio de Medicina Familiar; ²Clínica Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez. ISSSTE. Facultad de Medicina;

³Servicio de Medicina Familiar, División Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Mexico

RESUMEN

El objetivo del estudio fue comparar la efectividad de tres tratamientos en el control glucémico de los pacientes con diagnóstico de prediabetes: grupo 1, pioglitazona 15 mg/día vía oral y cambio en el estilo de vida (CEV); grupo 2, metformina 850 mg/día vía oral y CEV, y grupo 3, CEV. Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado en pacientes adscritos a la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado (ISSSTE) en Coyoacán, Ciudad de México. Se utilizaron las pruebas estadísticas: t de Student de muestras relacionadas, Wilcoxon, Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney, todas con nivel de significancia de 0.05. Programa estadístico SPSS versión 22. Se incluyeron en el estudio 114 pacientes. Para hemoglobina glucosilada (HbA1c), en la reducción promedio de los tres grupos se obtuvieron diferencias con significancia estadística entre la primera y segunda medición ($p < 0.001$ para los tres grupos). Lo mismo para glucosa

ABSTRACT

The objective of the study was to compare the effectiveness of three different treatments in glycemic control on patients with prediabetic diagnose: (group 1: 15 mg of oral pioglitazone every day, and a change in the lifestyle, group 2: 850 mg of metformin every day and a change in the patient's lifestyle, group 3: change in the patient's lifestyle). A randomized controlled clinical trial was conducted with patients adscribed to ISSSTE's Family Medicine Clinic "Dr. Ignacio Chavez" in Mexico City. The following statistical tests were used: student t test of related samples, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney. All of them with a significance level of 0.05. Statistical Program SPSS V 22. One hundred and fourteen patients were included. Regarding glycated hemoglobin (HbA1c), significant statistical differences were found between first and second measurements. ($p < 0.001$ for all groups). Same for serum glucose ($p < 0.001$ for the three groups). This is the first study for Mexican

Dirección para correspondencia:

*Alberto González-Pedraza Avilés

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Unidad de Posgrado

Ciudad Universitaria

Ciudad de México, México

E-mail: albemari@unam.mx

Fecha de recepción: 21-09-2016

Fecha de aceptación: 25-05-2017

sérica ($p < 0.001$ para los tres grupos). Éste es el primer estudio en población mexicana con resultados a favor de tres opciones terapéuticas para el control de la prediabetes.

Palabras clave: Prediabetes. Tratamientos. Glucemia alterada en ayuno. Intolerancia a la glucosa. Hemoglobina glucosilada. Metformina. Pioglitazona.

population with positive results of three therapeutic options for the prediabetic control (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:113-20)

Corresponding author: Alberto González-Pedraza Avilés, albemari@unam.mx

Key words: Prediabetes. Treatments. Fasting altered blood glucose. Glucose intolerant. Glycated hemoglobin. Metformin. Pioglitazone.

INTRODUCCIÓN

Entre 1997 y 2003, el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus identificó a un grupo de individuos cuyos niveles de glucosa no cumplían con los criterios de diabetes, pero que eran demasiado altos como para considerarse normales. Este grupo se definió como personas con glucemia alterada en ayuno (GAA); con valores de 110-125 mg/dl, o como intolerancia a la glucosa, tolerancia a la glucosa alterada (TGA) con valores de glucemia sérica entre 140 y 199 mg/dl a las 2 h de la prueba de tolerancia oral^{1,2}. Más recientemente, la Asociación de Diabetes Americana (ADA) incluyó otro parámetro, la HbA1c, considerando un valor entre 5.7 y 6.4%^{3,4}. Es así que surge el concepto de *prediabetes*.

La Federación Internacional de Diabetes calculó una prevalencia global mundial de TGA del 6.4% en 2011 y prevé que para el año 2030 será del 7.1%⁵. En EE.UU., el estudio NANHES III reportó que el 22.6% de adultos de 45 a 74 años con sobrepeso tienen prediabetes. De ellos, el 51.2% tenían sólo TGA, el 23.5% GAA y el 25.2% GAA y TGA combinada⁶. En México los datos de la ENSANUT 2006 muestran una prevalencia de diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) en adultos mayores de 20 años de edad del 10.7%, de los cuales la GAA estuvo presente en el 12.7% de los casos⁷.

Recientes estudios epidemiológicos revelan que este grupo de pacientes tiene un alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares y neuropatía, especialmente los que presentan intolerancia a la glucosa, puesto que muchos de ellos presentan obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia y valores bajos de colesterol HDL⁸.

La importancia del reconocimiento de la prediabetes como entidad ha enfocado a los investigadores en múltiples estudios a evidenciar que es posible retrasar y evitar la progresión a la diabetes hasta en un 58% de los casos⁹.

Recientemente se han publicado varios estudios clínicos con relación a la efectividad de los diferentes tratamientos para retardar o revocar la progresión de la prediabetes a diabetes manifiesta^{10,11}. En general, estos estudios presentan resultados favorables que permiten establecer que los cambios en el estilo de vida (CEV) son altamente efectivos, y que los agentes farmacológicos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como la metformina y las glitazonas, también confieren un efecto de retardo en la progresión de prediabetes a diabetes¹².

Diversos estudios revisados analizan la efectividad de los CEV comparados contra seguimientos tradicionales de los pacientes, o bien contra placebo o contra diversos fármacos¹³. Una de las principales problemáticas a la que los autores hacen referencia es la dificultad de establecer medidas no farmacológicas que involucren buen apego por tiempos prolongados, de ahí la importancia de los tratamientos con fármacos; sin embargo, a excepción de los trabajos de Ramachandran, et al.¹⁴, quienes combinaron metformina con CEV en uno de sus grupos de trabajo, y de Zinman, et al.¹⁵, que utilizaron una combinación de metformina con rosiglitazona más CEV, no se encontró en la literatura estudios que compararan la efectividad de las dos acciones pero de manera conjunta, lo que dio origen a este trabajo, cuyo objetivo fue comparar la efectividad de tres esquemas de tratamiento en el control glucémico de los pacientes con diagnóstico de prediabetes: a) pioglitazona y CEV, b) metformina y CEV y c) sólo CEV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado en pacientes adscritos a la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez Del ISSSTE en Coyoacán, Ciudad de México, entre los meses de mayo y diciembre de 2015. El cálculo del tamaño de la muestra fue con base en la fórmula para estudios comparativos¹⁶, con $Z \alpha$ de 0.05, $Z \beta$ de 0.30 y una diferencia a detectar de 0.30.

$$n = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta\sigma)}{\varepsilon} \right]^2$$

Se incluyeron pacientes de ambos sexos de entre 25 y 70 años con diagnóstico de prediabetes, realizado previamente por el mismo equipo de trabajo, en derechohabientes que acudieron a consulta por diversas causas y que aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento informado. Se excluyeron a los pacientes que se encontraban ingiriendo medicamentos que pudiesen incrementar los niveles de glucosa, que presentaran efectos secundarios o alergias a alguno de los medicamentos, los del grupo de la pioglitazona, que tuvieran evidencia clínica de cardiopatía o arritmia cardíaca por evaluación electrocardiográfica. También se excluyeron a los pacientes que no demostraron apego al tratamiento.

El diagnóstico de prediabetes se realizó con base en dos de los tres criterios diagnósticos establecidos a nivel nacional e internacional: GAA y HbA1c¹⁻³. No se incluyó la TGA por su dificultad de realización en el primer nivel de atención médica.

Para la distribución de los pacientes se realizó aleatorización por sorteo simple, asignándolos a tres grupos: grupo 1, pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV; grupo 2, metformina 850 mg/día vía oral y CEV, y grupo 3, CEV.

A todos los pacientes se les dio capacitación en CEV, que incluyó conteo de carbohidratos con base al sistema mexicano de equivalencias, con cinco comidas al día, e importancia de actividad física, con recomendación de caminata continua 30 min cinco veces a la semana. Al finalizar la instrucción se entregó un cuaderno de bitácora para el control del apego al tratamiento para que registraran en qué momento no realizaban su actividad física, olvidaban tomar el medicamento o

comían más porciones de carbohidratos. La entrega del cuaderno de bitácoras por el paciente se realizó de forma mensual. El apego se clasificó como bueno, regular y malo con base a puntuaciones y percentiles.

Al término de los procedimientos (seis meses), se realizó una segunda determinación de HbA1c y de glucosa sérica en ayuno, además de medición de peso y circunferencia abdominal.

Para verificar si se presentaron diferencias estadísticas significativas en los valores iniciales de las diferentes variables entre los grupos de estudio, se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y análisis de varianza de un factor. Para comparar la efectividad de cada uno de los tratamientos se realizó la prueba de t de Student de muestras relacionadas. En caso de que alguna variable no presentara normalidad medida a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lillieford ($n > 30$), se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para analizar los cambios en la interpretación diagnóstica con base en los valores de glucosa y de HbA1c entre los grupos de estudio se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para el análisis comparativo entre pares de grupos de tratamiento para los valores finales de HbA1c y de glucosa sérica se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, debido a que no se presentó normalidad en las distribuciones. Para analizar el comportamiento de los valores iniciales y finales del peso y la circunferencia abdominal se utilizó la prueba de t de Student de muestras pareadas o relacionadas. Todas las pruebas con nivel de significancia de 0.05. Programa estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 130 pacientes con prediabetes que se distribuyeron en tres grupos: grupo 1, 40 pacientes; grupo 2, 36 pacientes, y grupo 3, 38 pacientes. El número final de análisis al aplicar los criterios de eliminación fue de 114. El promedio de edad del total de la población fue de 50.32 ± 11.9 , de los cuales el 59.6% (68 pacientes) eran mujeres (Fig. 1). Las características basales de la población por grupo se presentan en la tabla 1. Sólo el peso en el sexo femenino presentó diferencias estadísticas significativas por grupo de estudio.

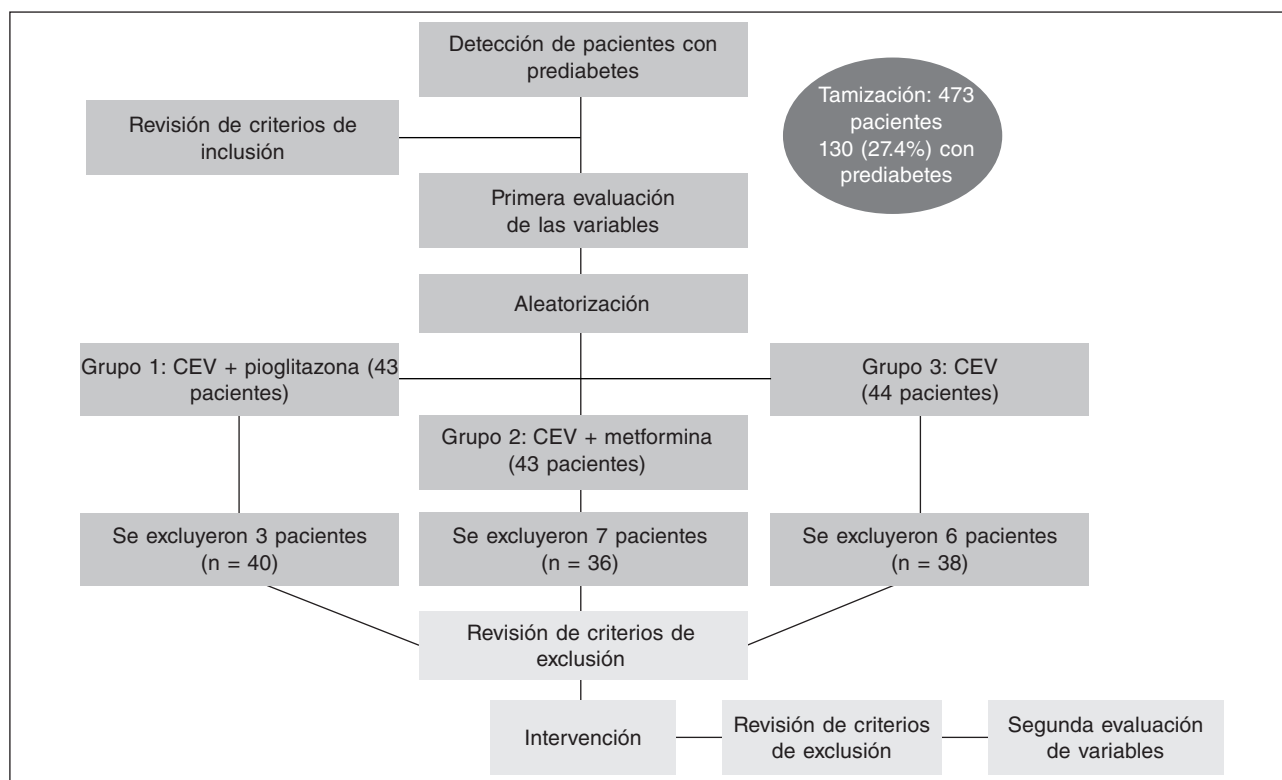


Figura 1. Diseño del estudio.

En la tabla 2 se presentan los resultados de la HbA1c y de glucosa sérica antes y después de la intervención; para la HbA1c, la reducción promedio por grupo fue de 0.58% para el primero, 0.39% para el segundo y 0.31% para el tercero; en los tres grupos se obtuvieron diferencias con significancia estadística entre la primera y segunda medición ($p < 0.001$ para los tres grupos). La disminución promedio de glucosa sérica en mg/dl para el grupo 1 fue de 21.9; en el grupo 2, de 18.8 y en el grupo 3, de 15.1; al igual que para la HbA1c, en los tres grupos se obtuvieron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$ para los tres grupos).

El análisis comparativo entre pares de grupos de tratamiento, tanto para glucosa como para HbA1c finales, se presentan en la tabla 3. Se presentaron diferencias con significancia estadística entre los grupos 1 y 2 y entre los grupos 1 y 3 para ambas variables ($p < 0.001$), no así entre los grupos 2 y 3.

En la interpretación a través de la HbA1c del comportamiento del estado metabólico de los pacientes por grupo de tratamiento, o cambio en el diagnóstico, se

obtuvo que para el grupo de la pioglitazona más CEV se logró un cambio al estado normal en 37 (92.5%) de los pacientes, contra sólo 15 (41.7%) para metformina y CEV, y 14 (36.8%) para CEV, presentando diferencias con significancia estadística ($p < 0.001$). En la misma interpretación, pero para glucosa sérica, los resultados son similares a los anteriores, pues sólo se presentó una menor disminución a valores normales en el grupo 3, también con diferencias estadísticas significativas entre los grupos ($p < 0.001$). Sólo un paciente del grupo 3 convirtió su condición a diabético. Estos resultados se presentan en la tabla 4.

En la tabla 5 se muestra el comportamiento de la reducción de peso promedio por grupos de tratamiento y por sexo, entre las mediciones iniciales y finales, observando una reducción en todas las intervenciones, con diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$ para todas).

Los resultados de la reducción de la circunferencia abdominal promedio entre las mediciones inicial y final en los diferentes grupos y por sexo se presentan en la tabla 6. Al igual que el anterior, se presentaron

Tabla 1. Características iniciales de la población por grupo de estudio

Características basales de los pacientes				
Característica	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Probabilidad
Sexo	M: 13 (32.5%) F: 27 (67.5%)	M: 19 (52.8%) F: 17 (47.2%)	M: 14 (36.8%) F: 23 (60.5%)	0.166*
Edad	M: 49.69 F: 49.41	M: 57.84 F: 49.65	M: 49.64 F: 46.63	0.118* 0.507*
Peso	M: 89.1 ± 11.1 F: 68.8 ± 8.5	M: 86.0 ± 9.6 F: 75.6 ± 11.7	M: 84.4 ± 9.2 F: 68.7 ± 7.8	0.488† 0.035†
Circunferencia abdominal	M: 100.1 ± 7.9 F: 81.8 ± 6.3	M: 95.8 ± 7.8 F: 85.0 ± 11.1	M: 94.3 ± 11.2 F: 79.3 ± 7.8	0.270† 0.106†
Glucosa sérica en ayuno	M: 118.1 ± 6.3 F: 115.6 ± 5.8	M: 116.5 ± 6.2 F: 119.5 ± 3.2	M: 118.5 ± 3.6 F: 118.4 ± 4.7	0.615* 0.054*
HbA1c	M: 6.07 ± 0.17 F: 6.01 ± 0.17	M: 6.04 ± 0.18 F: 6.01 ± 0.17	M: 5.99 ± 0.18 F: 5.98*7_0.17	0.207 0.797†

*Prueba de kruskall-wallis.

†Prueba anova de un factor.

Grupo 1: pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV. Grupo 2: metformina 850 mg/día vía oral y CEV. Grupo 3: CEV.

Tabla 2. Resultados de glucosa sérica y HbA1c iniciales y finales por grupo de tratamiento

	HbA1c inicial (%)	HbA1c final (%)	Reducción promedio (%)	Probabilidad
Grupo 1	6.03	5.45	(0.58)	0.000*
Grupo 2	6.03	5.64	(0.39)	0.000*
Grupo 3	5.98	5.67	(0.31)	0.000*
	Glucosa sérica inicial (mg/dl)	Glucosa sérica final (mg/dl)	Reducción promedio (%)	Probabilidad
Grupo 1	116.48	94.50	(21.98)	0.000*
Grupo 2	117.94	98.75	(18.89)	0.000*
Grupo 3	118.45	103.26	(15.19)	0.000*

*Se utilizó Wilcoxon al no presentarse normalidad en las distribuciones.

Grupo 1: pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV. Grupo 2: metformina 850 mg/día vía oral y CEV. Grupo 3: CEV.

Tabla 3. Análisis comparativo entre pares de grupos de tratamiento, para glucosa y HbA1c finales

Promedio final	Grupo 1 vs. grupo 2		Probabilidad
Glucosa (mg/dl)	94.5	98.75	0.000*
HbA1c (%)	5.45	5.64	0.000*
Promedio final	Grupo 1 vs. grupo 2		Probabilidad
Glucosa (mg/dl)	94.5	103.26	0.000*
HbA1c (%)	5.45	5.67	0.000*
Promedio final	Grupo 2 vs. grupo 3		Probabilidad
Glucosa (mg/dl)	98.75	103.26	0.208*
HbA1c (%)	5.64	5.67	0.582*

*Se utilizó U de Mann-Whitney por no presentarse normalidad en las distribuciones.

Grupo 1: pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV. Grupo 2: metformina 850 mg/día vía oral y CEV. Grupo 3: CEV.

Tabla 4. Cambios en el diagnóstico de los pacientes por grupo de tratamiento

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Probabilidad
HbA1c				
Normal	37 (92.5%)	15 (41.7%)	14 (36.8%)	0.000*
Prediabetes	3 (7.5%)	21 (58.3%)	23 (60.5%)	
Diabetes	0	0	1 (2.6%)	
Total	40	36	38	
Glucosa sérica en ayuno				
Normal	37 (92.5%)	15 (41.7%)	11 (28.9%)	0.000*
Prediabetes	3 (7.5%)	21 (58.3%)	26 (68.4%)	
Diabetes	0	0	1 (2.6%)	
Total	40	36	38	

*Prueba de Kruskal Wallis.

Grupo 1: pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV. Grupo 2: metformina 850 mg/día vía oral y CEV. Grupo 3: CEV.

Tabla 5. Resultados de peso inicial y final por grupo de tratamiento y sexo

	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	Probabilidad
Hombres			
Grupo 1	89.07	85.0	0.000*
Grupo 2	86.03	84.31	0.000
Grupo 3	84.31	82.80	0.000
Mujeres			
Grupo 1	68.85	63.07	0.000
Grupo 2	75.58	73.88	0.000
Grupo 3	68.65	66.62	0.000

*T de Student de muestras relacionadas.

Grupo 1: pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV. Grupo 2: metformina 850 mg/día vía oral y CEV. Grupo 3: CEV.

Tabla 6. Circunferencia abdominal por grupo de tratamiento y sexo

	Media inicial	Media final	Probabilidad
Hombres			
Grupo 1	100.08 ± 7.9	95.85 ± 7.8	0.000*
Grupo 2	95.63 ± 8.8	93.72 ± 8.4	0.000 *
Grupo 3	94.29 ± 11.2	92.79 ± 12.1	0.000*
Mujeres			
Grupo 1	81.8 ± 6.3	78.0 ± 6.5	0.000*
Grupo 2	85.0 ± 11.1	83.3 ± 10.8	0.000*
Grupo 3	79.3 ± 7.8	77.3 ± 8.2	0.000*

*T de Student muestras relacionadas.

Grupo 1: pioglitazona 15 mg/día vía oral y CEV. Grupo 2: metformina 850 mg/día vía oral y CEV. Grupo 3: CEV.

diferencias con significancia para ambos sexos y para todos los grupos ($p < 0.001$ para todas).

Sólo en dos pacientes se reportaron efectos secundarios: con metformina, un paciente con diarrea, y con pioglitazona, un paciente con mareo; ambos no suspendieron el tratamiento farmacológico.

DISCUSIÓN

Como es conocido, la dieta, la actividad física y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en pacientes con prediabetes.

Son varios los estudios prospectivos importantes y las revisiones sistemáticas realizadas en este sentido. El estudio DPP⁹ (*Diabetes Prevention Program*) determinó que una dieta intensa y ejercicio reducía la incidencia de DM2 en el 58% en 1,079 pacientes con prediabetes, en un seguimiento a 2.8 años, comparados con el grupo de control de 1,082 pacientes. En el estudio IDPP¹⁴ (*Indian Diabetes Prevention Program*) los autores reportan un 28% de reducción de incidencia de DM2 después de 30 meses en 133 pacientes con prediabetes que recibieron educación para CEV, comparados con el grupo de control. Un estudio en Japón con 356 pacientes con prediabetes¹⁷ reporta un 67.4% en la reducción del riesgo de diabetes. En nuestro estudio, en los tres tratamientos probados se incluyó CEV con resultados favorables. Aunque el grupo con sólo CEV presentó la menor efectividad.

En referencia a los tratamientos farmacológicos, en varias regiones del mundo, incluida Europa, ningún fármaco incluye en su ficha técnica la indicación de prevención de diabetes, a pesar de las recomendaciones de la ADA, que justifica el uso de la metformina en pacientes con prediabetes de riesgo muy elevado. Alibasic, et al.¹⁸ trabajaron con tres grupos de 20 pacientes con prediabetes cada uno: el grupo 1 con CEV, el grupo 2 con metformina 500 mg 2/día y el grupo 3 con dieta y ejercicio como grupo de control. Los autores concluyen que los dos primeros grupos reducen el peso inicial, el índice de masa corporal y la HbA1c de manera significativa, comparados con el grupo de control. El estudio DPP ya referido⁹, que incluyó el uso de metformina 850 mg 2/día, tuvo un riesgo relativo del 31% en relación al grupo de control, que incluyó placebo. En nuestro estudio también se obtuvieron buenos resultados en el grupo de tratamiento que incluía la metformina, logrando una conversión del 41.7% de los pacientes a condición normal, tanto por HbA1c como por glucosa sérica, además de que en ningún caso hubo conversión a diabetes.

El estudio DREAM¹⁹ (*Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*), que incluyó el tratamiento con rosiglitazona 8 mg/día en 2,365 pacientes con prediabetes, demostró una reducción sustancial de la DM2 y de regresión a normoglicemia en el 50.5% de los pacientes. El estudio ACT-NOW¹² (*Actos Now for prevention of diabetes*), con pioglitazona 15-45 mg/día, reporta que la

reducción del riesgo de progresión a DM2 fue del 72%; además, se produjo una mejoría en el metabolismo de los hidratos de carbono y en otros factores de riesgo cardiovascular. Esta reducción es el efecto más poderoso publicado hasta hoy de cualquier tipo de intervención para retardar la progresión de prediabetes a diabetes. En nuestro estudio, los mejores resultados se presentaron en el grupo de tratamiento que incluía la pioglitazona, logrando una conversión de 92% a condición normal.

Los estudios ya mencionados de Ramachandran, et al. y de Zinman, et al.^{14,15}, que hacen referencia a la terapia combinada, obtuvieron porcentajes del 28 y 62% de reducción del riesgo relativo, respectivamente, al compararlos con grupos de control. En estos estudios, en ambos esquemas combinados se obtuvieron mejores resultados que al utilizar sólo CEV.

La mayoría de los trabajos analizados consideran el riesgo relativo como el parámetro a analizar para determinar la efectividad de las intervenciones y la conversión al estado diabético como desenlace final; también consideran al menos nueve meses de seguimiento y hasta varios años. En este estudio el seguimiento sólo se realizó por seis meses, debido a la dificultad de mantener a los pacientes en los diferentes tratamientos, logrando el mejor apego posible. Por lo anterior, sólo un paciente del grupo de CEV convirtió su condición a diabético, lo que imposibilita el cálculo del riesgo relativo. No obstante, es importante considerar que los tres tratamientos resultaron igualmente efectivos en la disminución de valores tanto de glucosa sérica como de HbA1c.

Un metaanálisis publicado recientemente²⁰ incluyó 22 estudios con desenlaces evaluados al menos tras un año de una intervención identificada como prevención primaria no farmacológica, y dio como resultado una pérdida de 2.71 kg de peso en el grupo de intervención respecto al control. Traducido en términos de prevención, según el estudio DPP⁹ cada kilogramo de peso perdido representa una reducción del 16% en la incidencia de diabetes. En todos los grupos de nuestro estudio, hubo disminución de peso, incluso separando por sexo a los pacientes; sin embargo, sólo el grupo con pioglitazona alcanzó una disminución del 4.5% para hombres y del 8.4% para mujeres. Como ya se mencionó, la pérdida de peso es uno de los parámetros a seguir en este tipo de intervenciones, e incluso

diversos autores^{18,21} refieren que una pérdida del 5 al 10% después de seis meses retarda o previene el desarrollo de DM2 en individuos con prediabetes.

Éste es el primer estudio en población mexicana con resultados a favor de tres opciones terapéuticas, en donde en un par de ellas se involucran dos tipos de intervenciones: una no farmacológica y otra farmacológica –pioglitazona 15 mg/día más CEV, metformina 850 mg/día más CEV y sólo CEV.

Finalmente, es de suma importancia considerar el ser precavidos al comparar o extrapolar los resultados de este trabajo con otros ensayos clínicos, ya que se deben considerar algunas limitaciones, como lo es el hecho de que varias de las intervenciones que se reportan en la literatura se realizaron en pacientes con intolerancia a la glucosa, por lo que no se pueden aplicar estrictamente a otros pacientes diagnosticados por glucosa sérica en ayunas o por HbA1c, como lo fue en nuestro estudio. Otra limitante al comparar los diferentes estudios con el aquí presentado es el tamaño de la muestra, menor en este trabajo.

También debemos considerar que estamos tratando una condición asintomática con fármacos que pueden producir efectos adversos graves como las glitazonas o molestos como la metformina.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores certifican que no existe conflicto de intereses entre autores ni instituciones participantes en el escrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
- Rathmann W, Giani G, Mielck A. Cardiovascular risk factors in newly diagnosed abnormal glucose tolerance: comparison of 1997 ADA and 1985 WHO criteria (Letter). *Diabetologia*. 1999;42(10):1268-9.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
- Nathan DM, Davidson M, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-9.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*, 5.ª ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2011. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/regionaloverviews>
- Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Narayan KM. Estimated number of adults with prediabetes in the US in 2000: opportunities for prevention. *Diabetes Care*. 2003;26(3):645-9.
- Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2006. *Salud Publica Mex*. 2007;49 suppl 3:S331-7.
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- Dawes D, Ashe M, Campbell K, et al. Preventing diabetes in primary care: a feasibility cluster randomized trial. *Can J Diabetes*. 2015;39(2):111-6.
- Smith-Marsh D. Pharmacological strategies for preventing type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance. *Drugs Today (Barc)*. 2013;49(8):499-507.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. ACT NOW Study. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabetes*. 2013;62(11):3920-6.
- Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):469-76.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP): the Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289-97.
- Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet*. 2010;376(9735):103-11.
- Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco*. 2005;11:333-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206>
- Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(2):152-62.
- Alibasic E, Ramic E, Alic A. Prevention of diabetes in family medicine. *Mater Sociomed*. 2013;25(2):80-2.
- Punthakee Z, Almérás N, Després JP, et al. Impact of rosiglitazone on body composition, hepatic fat, fatty acids, adipokines and glucose in persons with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: a sub-study of the DREAM trial. *Diabet Med*. 2014;31(9):1086-92.
- Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37(4):922-33.
- Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, et al, en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Aten Primaria*. 2015;47(7):456-68.