



114
61227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

EFFECTOS DE LA ROSIGLITAZONA EN PACIENTES NO
DIABETICOS CON SINDROME METABOLICO

TESIS PROFESIONAL

No. 2002-690-0133

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA: MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. OVIDIO ARNOLDO DE LA ROSA ROMERO

ASESOR: DR. JOSE CARLOS RANGEL PORTILLA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EFFECTOS DE LA ROSIGLITAZONA EN PACIENTES NO DIABETICOS CON SÍNDROME
METABÓLICO**

PRESENTA:

**DR. OVIDIO ARNOLDO DE LA ROSA ROMERO
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA HECMR**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de E.
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi artículo académico.

NOMBRE: Dr. Ovidio de la Rosa
Romero

FECHA: 29 septiembre 2003

FIRMA: [Firma]

**ASESOR:
DR JOSÉ CARLOS RANGEL PORTILLA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA HECMR**

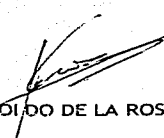
**LUGAR DE REALIZACIÓN:
DEPARTAMENTO CLINICO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA". INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL.
MÉXICO D.F.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**


DR JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICAS.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA IMSS


DR C. RAUL ARIZA ANDRACA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR OVIDIO ARMIÑO DE LA ROSA ROMERO

TESISTA
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA





DR JOSE CARLOS RANGEL PORTILLA

ASESOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS.

**A DIOS
POR FACILITARME Y GUIARME EN EL CAMINO.**

**A MIS PADRES
POR ESTAR A MI LADO DESDE LA INFANCIA Y GUIARME POR ESTE CAMINO**

**A MIS HERMANOS
POR ESTAR CONMIGO EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS**

**A NENA
POR DARMER LA LUZ Y ENERGIA**

A JOSE LUIS, CARLOS Y ROGELIO MIS GRANDES AMIGOS

A TODAS LAS PERSONAS QUE SE ATRAVESARON EN MI CAMINO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONTENIDO

1.- RESUMEN.....	1
2.- ABSTRACT.....	2
3.- INTRODUCCIÓN.....	3
4.- SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.....	13
5.- RESULTADOS.....	15
6.- DISCUSIÓN.....	17
7.- REFERENCIAS.....	19
8.- ANEXOS.....	22
9.- CUADROS.....	28

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

Introducción: El síndrome metabólico es un problema de salud para los países de occidente debido a que produce una alta morbi-mortalidad a causa de sus complicaciones. Aproximadamente el 7% de los pacientes con intolerancia a la glucosa desarrollaran diabetes mellitus cada año. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la rosiglitazona en sujetos con síndrome metabólico no diabéticos.

Sujetos, mediciones e intervenciones: Se incluyeron hombres y mujeres con edad de entre 18 a 65 años, diagnóstico de intolerancia a la glucosa, factores de riesgo, marcadores tempranos y/o características clínicas de síndrome metabólico excepto diabetes mellitus tipo 2. Se midió en forma inicial y a los tres meses el peso corporal, IMC, glucosa sérica en ayuno, CT, TG, c-LDL, c-HDL y ácido úrico así como la presencia de reacciones adversas. Para el análisis del estudio se empleó estadística descriptiva y *p* pareada para comparar el resultado final.

Resultados: 10 pacientes, 7 hombres y 3 mujeres con una edad promedio de 54 ± 13.94 años. IMC promedio de $34 \text{ Kg/m}^2\text{SC}$. Se obtuvo una disminución media de glucosa sérica en ayuno de 3.1 mg/dl ($p = 0.470$), aumento de triglicéridos con media de 15 mg/dl ($p = 0.564$), aumento de colesterol con media de 5 mg/dl ($p = 0.115$), aumento de c-LDL con media de 2.7 mg/dl ($p = 0.855$), disminución del c-HDL con media de 1.5 mg/dl ($p = 0.444$). Así también hubo disminución de el IMC al inicio y a los 3 meses del estudio (34.05 vs $32.3 \text{ Kg/m}^2\text{SC}$). No se registraron eventos adversos.

Conclusión: Existe una mejoría con respecto al IMC y glucosa sérica en ayuno. Debido a que el estudio aún no ha concluido no podemos aun emitir una conclusión con respecto al efecto de la rosiglitazona en pacientes con síndrome metabólico, por lo cual continuaremos con su evaluación hasta que finalice el periodo ya establecido del estudio.

Palabras clave: síndrome metabólico, rosiglitazona, glucosa sérica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

Background: The metabolic syndrome is a problem for healthy in the occident countries because it produces a high morbi-mortality due its complications. Approximately 7% of people with glucose intolerance develop diabetes mellitus every year. The objective of this study is to evaluate the effect of rosiglitazone in patients with metabolic syndrome without diabetes mellitus.

Subjects, measurements and interventions: We included women and men with a mean ages of 18 to 65 years old, with diagnosis of glucose intolerance according to the criterion of ADA, risk factors, early markers and clinics manifestations of metabolic syndrome, except type 2 diabetes mellitus. We measured at the beginning and 3 months later, weight, body mass index, serum levels of fasting glucose, cholesterol, triglycerides, c-HDL, c-LDL and uric acid, as well as adverse effects of rosiglitazone. We used descriptive statistics and paired sample T test for comparing our results.

Results: 7 men and 3 women with an average age of 54 ± 13.94 years old. A body mass index of $34 \text{ Kg/m}^2\text{SC}$. During our study we noticed a decrease in the level of fasting glucose with a mean of 3.1 mg/dl ($p= 0.470$), an increase in tryglicerides with a mean of 15 mg/dl ($p= 0.564$), an increase in cholesterol with a mean of 5 mg/dl ($p= 0.115$), increase in c-LDL with a mean of 2.7 mg/dl ($p= 0.855$), decrease in c- HDL with a mean of 1.5 mg/dl ($p= 0.444$). We found a decrease with respect at the body mass index at the beginning and 3 months later (34.05 vs $32.3 \text{ Kg/m}^2\text{SC}$). We didn't find any adverse effects.

Conclusion: We found an improve at the level of fasting glucose and body mass index. Owing to our study hasn't finished yet , we cant get a conclusion about this. That's why we are going to continue with a evaluation about the patients who are using rosiglitazone because of the treatment of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, rosiglitazone, fasting glucose.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico y sus componentes son un problema de salud para los países de occidente debido a que sus componentes que producen una alta morbi-mortalidad y discapacidad a largo plazo debido a sus complicaciones, afectando de 70 a 80 millones de americanos y presentándose en el 25% de los pacientes no obesos con curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) normal. realizándose observaciones En Estados Unidos se calcula que 7% de los pacientes con ITG se volverán diabéticos cada año.

Desde principios del siglo XX se han realizado observaciones acerca del síndrome de resistencia a la insulina y sus componentes.

En 1923, Kylin describió la asociación entre la hipertensión arterial sistémica (HAS) e hiperglucemia y gota. En 1936, Himsworth propuso la existencia de dos tipos de diabetes, la sensible y la insensible a la insulina. En 1956, Vague detalló una forma de obesidad androide relacionada con la hiperuricemia y el riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos, como el realizado por Framingham, han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular se encuentran asociados en la mayor parte de las ocasiones. En 1988, Reaven definió la agrupación de la intolerancia a la glucosa, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la disminución del colesterol-lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) con el nombre de síndrome X y su concomitancia con la morbilidad y mortalidad cardiovascular; después se han agregado a ésta otras alteraciones como la microalbuminuria y las alteraciones

en la coagulación, como la fibrinólisis, entre otras¹. Reaven y Banting postularon que en esas condiciones la tolerancia a la glucosa decrece y se presenta una compensación anormal por parte del páncreas produciendo cantidades excesivas de insulina lo que se le llama hiperinsulinemia y cuando este proceso ya no puede ser tolerado entonces se produce una gran descompensación en el metabolismo de la glucosa. Esta relación entre las concentraciones de insulina, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa es mediada por un grado significativo de cambios en la concentración de ácidos grasos libres y así, si la hiperinsulinemia no puede ser mantenida la concentración de ácidos grasos libres no puede ser suprimida normalmente y este incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres producen liberación de glucosa en el tejido hepático².

A través los años de estudio el síndrome metabólico ha recibido varios nombres debido a su fisiopatología como lo son: síndrome de resistencia a la insulina, CHAOS (enfermedad arterial coronaria, HAS, inicio tardío de la diabetes mellitus, obesidad y EVC), "el cuarteto de la muerte" (por obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e HAS) o el síndrome GHO (por intolerancia a la glucosa, HAS y obesidad.)².

Actualmente el síndrome metabólico se define como la afección que se caracteriza por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente por medio de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, obesidad, dislipidemia e hipertensión cuya expresión clínica

puede cambiar con el tiempo y según la magnitud (si existe) de la resistencia a la insulina.

En el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina puede ser un denominador común, pero no es la causa de todos los componentes. En la resistencia a la insulina se tiene una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona

El síndrome metabólico se ha confirmado en diferentes grupos étnicos que incluyen a la población latinoamericana. La prevalencia del síndrome metabólico varía según la definición que se tenga de los diferentes componentes que lo integran. De acuerdo con la definición de la OMS se presenta en 15% de los hombres y en 10% de las mujeres que tienen un metabolismo de la glucosa normal y en 64 y 42%, respectivamente, de los que tienen alteración en la glucosa de ayuno o intolerancia a ésta. Incluso 90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene síndrome metabólico. En algunas revisiones se responsabiliza a la resistencia a la insulina del 6% de los casos de enfermedad arterial coronaria no asociada con diabetes y hasta del 45% de los de diabetes. Al momento del diagnóstico de DM2 ya existen anomalías vasculares en 50% de los pacientes^{3,4}

La forma de presentación clínica del síndrome metabólico tiene una variación fenotípica; por ejemplo, puede manifestarse en algunos casos con HAS u obesidad y, en otros, como alteración de la regulación de la glucosa o de los lípidos u otros trastornos^{5,6}

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

El riesgo cardiovascular esta asociado con una obesidad androide o central teniendo como guía clínica para valorarla la medición de índice cintura-cadera con valores mayores de 0.85 para mujeres y mas de 0.95 para hombres.

La característica de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en los pacientes con síndrome metabólico se deben a elevación de los niveles de triglicéridos (TG) y disminución de las cifras de c-HDL , incremento de las colesterol-lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es menos común. Existen otras dos alteraciones en este tipo de pacientes y se caracterizan por la existencia de pequeñas partículas de c-LDL principalmente postprandial y partículas de lipoproteinas ricas en TG incrementado estas dos ultimas el riesgo de enfermedad coronaria. De esta forma la alteración característica del síndrome metabólico es de elevación de la cifras de TG tanto en ayuno como postprandial, pequeñas y densas partículas de c-LDL y concentraciones bajas de HDL colesterol.

Con respecto a los hipertensos se ha observado que presentan hasta en un 50% intolerancia a la glucosa y altos niveles de insulina. Así también se ha observado que la resistencia a la insulina es independiente de la administración de cualquier antihipertensivo

Existen otros cuatro factores de riesgo para el síndrome de resistencia a la insulina y estos incluyen: hiperuricemia, niveles elevados de activador de plasminógeno tisular (tPA), inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) ,disminución de actividad de tPA y angina microvascular. La angina microvascular que se caracteriza por angina, cambios electrocardiográficos y arterias coronarias normales por coronariografía. Estos pacientes presentan algunas veces intolerancia a la glucosa así como hiperinsulinemia, niveles de TG elevados en ayuno y disminución de c-HDL.

Existe también una relación estrecha entre los niveles de insulina estimulados por glucosa, grado de resistencia a la insulina y niveles séricos de ácido úrico. En pacientes asintomáticos con hiperuricemia tienen respuesta de insulina elevada inducida por glucosa, así como de los niveles de TG en ayuno, concentraciones bajas de c-HDL y niveles elevados de cifras tensionales.

La diabetes mellitus tipo 2, uno de los componentes del síndrome metabólico se encuentra asociada con anomalías fisiopatológicas básicas las cuales son:: alteración en la secreción de la insulina, producción hepática de glucosa excesiva y resistencia a la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo.

Las primeras medidas que se aceptan como útiles para el tratamiento del síndrome metabólico son las que modifican los factores genéticos que lo originan; pero, dado el desconocimiento de este desequilibrio la prevención se

orienta hacia los participantes ambientales, que son los factores responsables del síndrome en 60 al 90%.

Las tiazolidenidonas (TZD), las cuales fueron sintetizadas por primera vez en 1982 son derivadas de la ciglitazona a las cuales se les observó que podían reducir la resistencia a la insulina en animales obesos y diabéticos⁷. A partir de entonces se han desarrollado múltiples fármacos derivados de la ciglitazona como lo son la pioglitazona, englitazona, troglitazona y rosiglitazona, teniendo todos estos en común la estructura tiazolidina 2-4-diona, pero con modificaciones en su cadena las cuales le confieren diferente actividad, así como efectos adversos.

Las TZD han demostrado tener múltiples efectos para el tratamiento de la resistencia a la insulina dentro de los que se incluyen acción en el metabolismo de la glucosa hepática y de la insulina periférica, reducción de los niveles de lípidos, peroxidación lipídica y presión sanguínea así como restaurando la respuesta pancreática a estímulos externos^{8,9}.

Las TZD presentan una alta afinidad a los ligandos de los receptores receptor proliferador de los peroxisomas activados gamma (PPAR-gamma) por lo que los receptores de los PPAR- α y sus ligandos endógenos juegan un papel fundamental en la sensibilidad a la insulina.

Los receptores de PPAR son miembros de una familia de receptores de hormonas de esteroides / tiroideas, los miembros de esta familia de factores de transcripción^{10,11} se encuentran codificados en tres tipos de genes entre los que se

incluyen: PPAR- α , PPAR- β (también conocido como NUCI) y PPAR- γ ^{12,13,14}. Existen dos isoformas del tipo PPAR-gamma 1 y 2 los cuales son derivados del mismo gen codificados por un diferente promotor por lo que el PPAR-gamma 2 tiene 30 aminoácidos mas en la porción aminoterminal en comparación con el PPAR-gamma 1^{15,16}. Los ligandos endógenos para el PPAR α incluyen ácidos grasos principalmente los poliinsaturados (linoleico, linolenico y ácido araquidónico) y los derivados de prostanoïdes como la prostaglandina J2^{17,18}.

El mecanismo potencial de la sensibilización de los ligandos PPAR α es a través de los ligandos localizados predominantemente en el tejido adiposo produciendo cambios en los genes de expresión, la expresión alterada de los genes de los adipocitos tales como el transportador 1 de los ácidos grasos contribuyen a reducir la producción de ácidos grasos libres los cuales en su oportunidad producen efectos de sensibilización a la insulina en el tejido muscular y hepático. Cambios en la expresión de otros genes tales como la proteína asociada al cbl (CAP), 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11[beta]HSD1) podrían contribuir a mejorar la acción local de la insulina en el tejido adiposo o reducir el tejido adiposo viscerales. La alteración de la expresión de factor de necrosis tisular tipo alfa (TNF alfa), resistina y Acrp30 esta también vinculado de manera indirecta a incrementar la acción de la insulina en el tejido hepático y muscular.

En el sistema cardiovascular se ha observado también disminución de la musculatura de los vasos sanguíneos e hiperplasia de la íntima, mejoría de la función miocárdica y como cardioprotector postisquemia.

Los efectos adversos que se pueden observar con el tratamiento con TZD son del tipo de disminución del hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb) y neutrófilos pero siempre permaneciendo dentro de los rangos normales, las cuales ocurren dentro de las primeras 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento y se estabilizan después de 2 años de tratamiento. La reducción de la Hb por debajo de los parámetros normales se ha observado en un 5% en estudio placebo controlado.

La reducción en los parámetros hematológicos pueden estar relacionados en parte debido al efecto de dilución por aumento del volumen plasmático de 6 a 8% con el tratamiento de las TZD.

Las alteraciones hepáticas incluyen elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), deshidrogenasa láctica (DHL) y alanina aminotransferasa (ALT). ocurriendo en el 2.2% la elevación de tres veces el límite normal alto. En paciente con disfunción hepática crónica se ha observado elevación de los metabolitos de las TZD hasta de 300 a 400% por lo cual se debe usar con cautela su uso en pacientes con disfunción hepática

Las TZD en tratamiento único no produce hipoglucemia pero si se combina con otros antidiabéticos o hipoglucemiantes si puede producir hipoglucemia con episodios de 1% en tratamiento combinado con insulina.

Debido a que el metabolismo de las TZD se origina a nivel hepático y su excreción se realiza en el conducto biliar no es necesario en ajuste de el fármaco en casos de insuficiencia renal crónica (IRC).

El músculo esquelético es el sitio con mayor de la disposición de glucosa estimulada por la insulina en los seres humanos con un 80% de la tasa de elevación de la disposición de glucosa bajo condiciones de hiperinsulinemia . El músculo esquelético es el sitio predominante de resistencia a la insulina en paciente diabéticos como no diabéticos obesos y la utilización de las glitazonas se ha observado mejora la utilización de glucosa a nivel periférico con mejoría de la resistencia a la insulina

Los cambios en la acción de la insulina en el tejido periférico ha sido evaluado en varias ocasiones en pacientes no diabéticos con resistencia a la insulina. Con disminución de los niveles de insulina en ayuno , así como de la tolerancia a la glucosa con el uso de la troglitazona con una disminución del 40% y 25% respectivamente. Estos estudios iniciales en pacientes que presentan síndrome de resistencia a la insulina en quienes se les administró un tratamiento con TZD (troglitazona) por un espacio de 3 meses en los cuales se observó normalización de la sensibilidad a la insulina, acompañado de una reducción del 41% en las cifras en ayuno y postprandiales de insulina, de los pacientes que cumplían criterios para ITG (intolerancia a la glucosa), 80% demostraron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tolerancia normal a la glucosa al final del tratamiento con reducción de la presión sistólica y diastólica^{19,20}

Existen estudios realizados con rosiglitazona en los cuales se midieron las concentraciones de ADMA (dimetilarginina asimétrica) la cual se encuentra asociada con disfunción endotelial e incremento del riesgo de muerte cardiovascular. Existen varios factores de riesgo cardiovasculares que se encuentran asociados con la resistencia a la insulina siendo el ADMA uno de los pocos estudiados ya que se refiere que los niveles altos de esta enzima se asocia con resistencia a la insulina y que el tratamiento con rosiglitazona puede disminuir los niveles de esta enzima y así mejorar la resistencia a la insulina en personas con este síndrome a dosis estándar de 4 mg diarios²¹

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la rosiglitazona en el tratamiento de el síndrome metabólico en pacientes no diabéticos.

SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES

Este es un reporte preliminar de un estudio de casos y controles no aleatorizado (antes-después) que se lleva a cabo en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Medico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social desde enero del año en curso. Se incluyeron hombres y mujeres con edad de entre 18 a 65 años, con diagnóstico de intolerancia a la glucosa según los criterios de la Academia Americana de Diabetes. (anexo 1), con factores de riesgo, marcadores tempranos y/o características clínicas de síndrome metabólico excepto diabetes mellitus tipo 2. (anexo 2, 3 y 4). No se incluyeron a aquellos con síndrome metabólico y diagnóstico de DM2, con evidencia clínica y bioquímica de insuficiencia hepática Child B y C (anexo 5), con concentraciones séricas de Hb menores de 11 g/dl, con insuficiencia cardíaca crónica de cualquier etiología clase funciones III y IV de la *New York Heart Association* (anexo 6) o aquellos con creatinina sérica > 1.5 mg/dl en hombres y > 1.4 en mujeres. Se excluyeron a aquellos que no cumplieran cuando menos con el 80% de las asistencias a consulta externa, que hubieran fallecido durante el periodo del estudio o aquellos que fueron hospitalizados por cualquier otra condición médica ajena a las manifestaciones del síndrome metabólico y por la que se justificará la suspensión del fármaco en estudio.

Se midió en forma inicial y a los tres meses el peso corporal, IMC, glucosa sérica en ayuno, CT, TG, c-LDL, c-HDL y ácido úrico así como la presencia de reacciones adversas.

La información se almacenó en una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 11.0. Se empleó estadística descriptiva y t pareada para comparar el resultado final.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

Este es un reporte preliminar en el cual se evalúan 10 pacientes (n=10) de una muestra original de 20 sujetos, de los cuales 7 pertenecen al sexo masculino y 3 al sexo femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años con un mínimo de 27 años y un máximo de edad de 71 años. Estatura promedio de 1.62 metros. Peso de 89.7 Kg.

De los 10 pacientes evaluados uno tenía tabaquismo positivo (10%), 7 fueron portadores de HAS (70%), 3 utilizaban hipolipemiantes (30%), 3 tratamiento antiplaquetario (30%), 2 enfermedades arteriales coronaria (20%), uno con enfermedad vascular cerebral (10%) y ninguno cursó con enfermedad arterial periférica.

Se obtuvo una media de disminución de glucosa sérica en ayuno de 3.1 mg/dl (IC 6.99 - 12.3; p= 0.470), aumento de triglicéridos con media de 15 mg/dl (IC 71.6 - 79.1; p= 0.564), aumento de colesterol con media de 5 mg/dl (IC 43 - 27; p= 0.115), aumento de c-LDL con media de 2.7 mg/dl (IC 35 - 29.6; p= 0.855), disminución del c-HDL con media de 1.5 mg/dl (IC 2.74 - 5.74; p= 0.444), disminución de la ALT con media de 1.8 mg/dl (IC 2.22 - 7.82; p= 0.239), AST sin cambios media de 0.6 mg/dl (IC 5.45 - 4.25; p= 0.786), urea sin cambios media 0.04 mg/dl (IC 7.19 - 7.27; p= 0.990), creatinina sin cambios media de 0.1 mg/dl (IC 0.02 - 0.22; p= 0.96), aumento de ácido úrico de 0.17 mg/dl (IC 0.73 - 0.39; p= 0.512), disminución de sodio media de 2.1 mEq/L (IC 1.2 - 5.4; p= 0.195), aumento de potasio con media de 0.22 mEq/L (IC 0.51 - 0.07; p= 0.129), disminución de los niveles de Hb con media de 0.7 g/dl (IC 1.23 - 1.5; p= 0.077),

disminución del Hto con una media de 2.6 (IC 0.19 - 5.11; $p= 0.065$). Así también hubo disminución de el IMC al inicio y a los 3 meses del estudio (34.05 vs 32.3 Kg/m²SC).

DISCUSIÓN.

Como se ha mencionado el síndrome metabólico es un conjunto de patologías que en sí aumentan la morbi-mortalidad de las personas que la padecen y por ende son un costo a largo plazo para las naciones que cuentan con alta incidencia de síndrome metabólico.

Estos resultados corresponden a un reporte preliminar ya que el estudio se encuentra programado para un periodo de 6 meses, sin embargo, los resultados obtenidos aun pueden ser modificados en cuanto el estudio avance.

Dentro de los resultados obtenidos en el estudio se evaluaron diez pacientes encontrándose en la mayoría de ellos la hipertensión arterial sistémica, así como el uso de hipolipemiantes, cabe mencionar que existió un número muy bajo de pacientes que utilizaron agentes antiplaquetarios, así como el tabaquismo no fue frecuente en este grupo de pacientes.

Con respecto a los exámenes de laboratorio realizados y su evaluación a lo largo del estudio se observó que existió disminución de los niveles de Hb y del hematocrito aunque no estadísticamente significativos, lo cual como se ha referido en estudios previos y acorde al fármaco esta sería una efecto colateral de la rosiglitazona. No se observaron alteraciones en la PFH evaluadas por medio de la ALT y AST, sin embargo, se observó disminución de los niveles de ALT que aunque no fue significativo, que pudiera explicarse por una probable relación de los pacientes con síndrome metabólico y enfermedad hepática grasa no alcohólica que con la administración de rosiglitazona disminuyó en forma parcial.

Así también hubo disminución de los niveles de glucosa que no fueron significativos que, sin embargo, al termino del estudio se espera que haya significancia estadística. Con respecto al perfil lipídico evaluado se observaron efectos adversos que pudieran afectar o condicionar mayor aterosclerosis en los pacientes como lo es el aumento de los niveles de c-LDL y disminución del c-HDL con alteración por consiguiente en los niveles de colesterol y triglicéridos totales que hasta este periodo del estudio han sido contrarios a lo reportado en la literatura; se espera que al final del estudio se mejore el perfil lipídico.

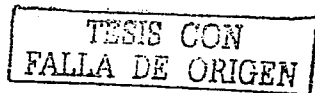
Es importante evaluar el efecto que puede tener la rosiglitazona en la insulinemia y resistencia a la insulina evaluado mediante el índice HOMA que esperamos tener al final del estudio de acuerdo a como se tenía proyectado, ya que, como es sabido la hiperinsulinemia es un factor importante para el desarrollo de aterosclerosis y daño vascular crónico.

Por el momento continuaremos con el seguimiento de los pacientes para evaluar el efecto de la rosiglitazona en síndrome metabólico.

TIENE CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1.- Albert K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
2. Albert K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
- 3.- Isomaa B, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:638-89.
- 4.- Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality. A population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):958-66.
- 5.- WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic Geneva: World Health Organization, 1997:1-276.
- 6.- Lean ME. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.
- 7.-. Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, *et al*: Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione(ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull* 30:3580-3585, 1982
- 8.- . Tominaga M, Igarashi M, Daimon M, *et al*: Thiazolidinediones (AD-4833 and CS-045) improve hepatic insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrine J* 40:343-349, 1993



- 9.- Valiquett TR, Balagtas CC, Whitcomb RW, et al: Troglitazone dose-response study in patients with noninsulin-dependent diabetes. [abstract]. Clin Res 42:400A, 1994
- 10.- Chawla, A, Schwarz, D, Dimaculangan A., Lazar A. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ : adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. Endocrinology 1994; 135:798-800.
- 11- Issemann, I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature.1999; 347:645-649.
- 12.- Tontonoz, P, Hu D, Graves A, Budauon B, Spiegelman M. mPPAR γ 2: tissue specific regulator of an adipocyte enhancer. Genes Dev. 1994. 8:1224-1234.
- 13.- Saltiel, A.R., and J.M. Olefsky. 1996. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and Type II diabetes. Diabetes. 45:1661-1669.
- 14 .- Zhu, Y, Alvares Q., Huang M.,Rao S, Reddy J. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. J. Biol. Chem.1994; 268:26817-26820.
- 15.- Zhu, Y., C. Qi, J.R. Korenberg, X.N. Chen, D. Noya, M.S. Rao, and J. Reddy. 1995. Structural organization of mouse peroxisome-proliferator activated receptor gamma (mPPAR γ) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR γ isoforms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92:7921-7925.
- 16.- Mukherjee, R., L. Jow, G.E. Croston, and J.R. Paterniti. 1997. Identification, characterization, and tissue distribution of human peroxisome proliferator-

activated receptor (PPAR) isoforms PPARgamma2 versus PPARgamma1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J. Biol. Chem.* 272:8071-8076.

17.- Kliewer, S.A., S.S. Sundseth, S.A. Jones, P.J. Brown, G.B. Wisely, C.S. Koble, P. Devchand, et al. 1997. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94:4318-4323.

18.- Kliewer, S.A., J.M. Lenhard, T.M. Willson, I. Patel, D.C. Morris, and J.M. Lehmann. 1995. A prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell.* 83:813-819.

19. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdson P, Joyce M, Olefsky JM: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994. 331:1188-1193.

20. Kreutter DK, Andrews KM, Gibbs EM, Hutson NJ, Stevenson RW: Insulin-like activity of new antidiabetic agent CP68722 in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 1990. 39:1414-1419.

21.- Sthülinger M, Abbasi F, Chu J, Lamendola C, McLaughlin C, et al. Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-1426.



ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS PARA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA SEGÚN LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA).

El comité de expertos de la ADA reconoce un grupo intermedio de sujetos en quienes la concentración de glucosa, aunque no cumple con criterios para diabetes mellitus son lo suficientemente altos como para considerarse normales entre los cuales incluyen:

- Glucosa sérica en ayuno < 110 mg/dl = glucosa normal en ayuno.
- Glucosa sérica en ayuno ≥ 110 mg/dl y < 126 mg/dl = Intolerancia a la glucosa.
- Glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl = diagnóstico provisional de diabetes mellitus.

Las categorías correspondientes cuando la curva de tolerancia a la glucosa es utilizada es como sigue:

- Glucosa 2 horas postprandial < 140 mg/dl = Tolerancia a la glucosa normal.
- Glucosa 2 horas postprandial ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl = Intolerancia a la glucosa

Glucosa 2 horas postprandial ≥ 200 mg/dl = diagnóstico provisional de diabetes mellitus.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2 FACTORES DE RIESGO, MARCADORES TEMPRANOS Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA SÍNDROME METABOLICO.

De acuerdo con la OMS (1988) el síndrome metabólico esta compuesto por la siguientes características clínicas.

Hipertensión arterial: Presión sistólica ≥ 140 mmHg

Presión diastólica ≥ 90 mmHg

o bien con tratamiento antihipertensivo

Dislipidemia: Triglicéridos ≥ 150 mg/dl

Colesterol HDL hombres < 35 mg/dl

Mujeres < 45 mg/dl

Obesidad: Índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m²

Relación cintura – cadera: Hombres ≥ 0.90

Mujeres ≥ 0.80

Microalbuminuria > 20 mcg/ min.

Trastornos en la hemostasia de la glucosa:

Glucosa en ayuno alterada (GAA): glucosa 111 mg/dl a 125 mg/dl

Diabetes mellitus (ADA): ≥ 126 mg/dl

En la curva de tolerancia a la glucosa:

Intolerancia a la glucosa (ITG): 140 a 199 mg/dl a las 2 hrs.

Diabetes mellitus (OMS) ≥ 200 mg/dl

Resistencia a la insulina definida por el modelo homeostático para valorar la resistencia a la insulina (HOMA) y se calcula con la formula siguiente:

HOMA IR = insulina en ayunas (IU/ml) x (glucemia en ayunas (en mg/dl)/18)/22.5.

Criterios diagnósticos: Se considera que una persona con glucemia en ayunas anormal, con intolerancia a la glucosa o con diabetes mellitus tipo 2 tiene síndrome metabólico si se establece la asociación con dos de los componentes anotados. Una persona con homeostasia normal a la glucosa (glucemia en ayuno de 70 a 110 mg7dl, glucemia postprandial < 140 mg/dl a las 2 hrs. en la curva de tolerancia oral a la glucosa) tendrá síndrome metabólico si se confirma el diagnostico de la resistencia a la insulina por el modelo homeostático para valorar la resistencia a la insulina (HOMA), además de dos de los componentes antes mencionados.

ANEXO 3. FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME METABOLICO.

La existencia de cualquiera de las siguientes características debe hacer sospechar en el síndrome metabólico y practicar estudios para confirmarlo.

Hipertensión arterial sistémica.

Obesidad, sobre todo distribución central.

Distlipidemia (hipertrigliceridemia o colesterol HDL bajo)

Acantosis nigricans

Intolerancia a la glucosa

Diabetes mellitus gestacional.

Productos macrosómicos

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Gota, hiperuricemia.

Hiperinsulinemia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 4. MARCADORES TEMPRANOS DEL SÍNDROME METABOLICO.

La presencia de las siguientes características justifica el escrutinio en la población para determinar si el individuo es portador del síndrome metabólico.

- Sedentarismo (menos de 30 minutos de actividad física, 5 días por semana)
- Tabaquismo
- Multiparidad y menopausia temprana
- Hiperinsulinemia
- Tensión arterial normal a alta 130-134/ 85-89 mmHg.
- Edad >45 o <45 años con otras características del síndrome.
- Sobrepeso IMC >25 Kg/m².
- Triglicéridos en ayunas >150 mg/dl
- Perímetro cintura en hombres \geq 102 cm, en mujeres \geq 88 cm
- Anaovulación crónica e hiperandrogenismo
- Antecedentes familiares de diabetes: padres o hermanos.
- Hiperglucemia postprandial aislada 140-199 mg/dl.

ANEXO 5. CLASIFICACION DE CHILD-PUGH PARA INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA.

PARAMETRO	LIMITES	PUNTUACION
ENCEFALOPATIA	AUSENTE	1
	GRADO I Y II	2
	GRADO III Y IV	3
ASCITIS	AUSENTE	1
	LIGERA	2
	TENSA	3
BILIRRUBINA TOTAL	2mg/dl	1
	2-3 mg/dl	2
	>3mg/dl	3
ALBUMINA	>3.5g/dl	1
	2.8-3.5 mg/dl	2
	<2.8mg/dl	3
PROTROMBINA	>50%	1
	30-50%	2
	<30%	3

Grupo A: 5-6 puntos; grupo B: 7-9 puntos; grupo C: 10-15 puntos. En el caso de la cirrosis biliar primaria: bilirrubina total <4mg/dl, 1 punto; 4-10 mg/dl, 2 puntos;>10 mg/dl. 3 puntos.

ANEXO 6. CLASIFICACION FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASOCIATION PARA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

CLASE	CARACTERÍSTICAS.
I	Paciente con cardiopatía sin limitaciones en su actividad física.
II	Paciente con cardiopatía que causa ligera limitación en su actividad física, están cómodos en reposo, la actividad física menor a la habitual causa fatiga, palpitaciones disnea o dolor anginoso.
III	Paciente con cardiopatía que causa limitación importante en su actividad física, están cómodos en reposo, la actividad física menor a la habitual causa fatiga, palpitaciones disnea o dolor anginoso.
IV	Paciente con cardiopatía que les impide realizar cualquier actividad física sin molestias, pueden existir síntomas incluso en reposo. Si se realiza actividad física las molestias aumentan.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1. Características generales.

Características	Frecuencia N =	Porcentaje (%)
Sexo (M/F)	6/4	60/40
Tabaquismo	1	10
Hipertensión arterial sistémica	7	70
Enfermedad arterial coronaria	2	20
Enfermedad vascular cerebral	1	10
Enfermedad arterial periférica	0	0
Uso de antihipertensivos	7	70
Uso de hipolipemiantes	3	30
Uso de antiplaquetarios	2	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 2. Promedio y desviación estándar de cada una de las variables.

Parámetros	Promedio	Desviación estándar
Glucosa ayuno basal	96.9	10.6
Glucosa 3 meses	93.8	12.4
Colesterol total	197.4	43.1
Colesterol 3 meses	205.4	56.5
Triglicéridos totales	235.9	178.2
Triglicéridos 3 meses	250.9	165.6
c-LDL basal	120.3	31.22
c-LDL 3 meses	123	48.7
c-HDL basal	42.2	9.13
c-HDL 3 meses	40.7	10.55
ALT basal	22.3	6.97
ALT 3 meses	19.5	7.39
AST basal	20.6	5.21
AST 3 meses	21.2	7.64
Urea basal	42.4	16.07
Urea 3 meses	42.38	6.17
Creatinina basal	1.28	.16
Creatinina 3 meses	1.18	.17
Acido urico basal	6.39	1.64
Acido urico 3 meses	6.56	1.59
Sodio basal	142	3.33
Sodio 3 meses	139.9	3.92
Potasio basal	4.28	.35
Potasio 3 meses	4.5	.38
Hemoglobina basal	14.4	1.46
Hemoglobina 3 meses	13.7	1.23
Hematocrito basal	45.6	3.8
Hematocrito 3 meses	43.3	3.43
IMC basal	34.05	
IMC 3 meses	32.2	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS CON FALLA
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 3. Prueba de T pareada para cada uno de los parámetros analizados.

Parámetros	Media	Intervalo de confianza	P=
Glucosa	-3.1	6.99 - 12.3	.470
Colesterol total	8	43 - 27	.115
Triglicéridos basal	15	71.6 - 79.1	0.564
c-LDL	2.7	35 - 29.6	0.855
c-HDL	-1.5	2.74 - 5.74	0.444
ALT	-2.8	2.22 - 7.82	0.239
AST	0.6	5.45 - 4.25	0.786
Urea	0.04	7.19 - 7.27	.990
Creatinina	0.1	0.02 - 0.22	0.96
Acido úrico	0.17	0.73 - 0.39	0.512
Sodio	-2.1	1.2 - 5.4	0.195
Potasio	0.22	0.51 - - 0.07	0.129
Hemoglobina	-0.7	1.23 - 1.5	0.077
Hematocrito	-2.46	0.19 - 5.11	0.065

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN