

11213



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

EFFECTO DE LA DIETA HIPOCALORICA BAJA EN CARBOHIDRATOS
SOBRE LOS NIVELES DE CORTISOL EN PACIENTES
CON SINDROME METABOLICO.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
Y N U T R I C I O N
P R E S E N T A :
DRA. MIRIAM ZICRI } CERVANTES RODRIGUEZ

ASESOR:

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA





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.


Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. "LA RAZA"
IMSS
D.V. EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS


Dr. David González Bárcena
Profesor titular del curso de Endocrinología
Asesor de tesis
Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza

Miriam Cervantes
Dra. Miriam Zicri Cervantes Rodríguez
Residente de 4° año de Endocrinología
Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza

Número Definitivo de Protocolo: 2004 - 3501 - 047


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**EFECTO DE LA DIETA HIPOCALÓRICA
BAJA EN CARBOHIDRATOS
SOBRE LOS NIVELES DE CORTISOL EN PACIENTES
CON SÍNDROME METABÓLICO**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

**PRESENTA:
DRA. MIRIAM ZICRI CERVANTES RODRIGUEZ**

ASESOR:

**DR. DAVID GONZALEZ BARCENA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**DR. ANDRÉS MUÑOZ SOLIS
MÉDICO ADSCRITO
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**DR. ALEJANDRO CORREA FLORES
MÉDICO ADSCRITO
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

Efecto de la dieta hipocalórica baja en carbohidratos sobre los niveles de cortisol en pacientes con síndrome metabólico.

OBJETIVO:

Determinar los niveles séricos de cortisol en pacientes obesos con síndrome metabólico durante el ritmo circadiano y prueba de inhibición de cortisol con dexametasona, así como los componentes clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio clínico, prospectivo, transversal, abierto. Pacientes captados en la consulta de primera vez del servicio de Endocrinología, previo consentimiento informado. Medimos ritmo circadiano de cortisol matutino y nocturno durante 2 días, curva de tolerancia bucal a la glucosa y prueba de inhibición con dexametasona, además de cuantificación de componentes bioquímicos del síndrome metabólico.

RESULTADOS:

22 pacientes entre 16 y 57 años, 6 hombres (27.3%) y 16 mujeres (72.7%). El 100% con criterios de la OMS para síndrome metabólico. Niveles séricos de cortisol más altos en pacientes con resistencia a la insulina comparados con los que no tenían criterios bioquímicos de resistencia a la insulina. Posterior a la dieta hipocalórica baja en carbohidratos, disminuyó el cortisol nocturno ($p=0.008$ y $p=0.001$), se normalizó el ciclo circadiano de éste, disminuyó peso, IMC, triglicéridos y mejoró la glucosa de ayuno y postprandial, así como la resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES:

La dieta hipocalórica baja en carbohidratos disminuyó los niveles séricos de cortisol y normalizó el ritmo circadiano de éste. Además, disminución de peso, índice de masa corporal, triglicéridos, resistencia a la insulina y mejoró glucosa de ayuno y postprandial.

Palabras clave: Síndrome metabólico, cortisol, dieta hipocalórica baja en carbohidratos, resistencia a la insulina.

Effect of the low calories diet low in carbohydrates on cortisol levels in síndrome metabolic patients.

AIM:

Asses cortisol level in obese patients with metabolic syndrome for cortisol circadian rhythm and inhibition test with dexamethasone as well the clinics and biochemical components of metabolic syndrome.

MATERIAL AND METHODS:

Prospective, transversal, open trial. Twenty two patients recruited in the department of endocrinology, informed consent was given by each subject. Were assessed respect to cortisol circadian rhythm by two days and inhibition test with dexamethasone as well as glucose response to a standard 75g oral glucose tolerance test (OGTT) and the clinics and biochemical components of metabolic syndrome.

RESULTS:

Twenty two patients between 16 and 57 years, 6 men (27.3%) and 16 women (72.7%). 100% with syndrome metabolic by the WHO's criteria. Cortisol levels were higher in insulin resistance patients than the patients who were not insulin resistance. After low calories diet low in carbohydrates the cortisol fell ($p=0.008$ y $p=0.001$), the circadian rhythm became normal and the weight, body mass index, triglycerides fell and fast and postprandial glucose as well as insulin resistance.

CONCLUSIONS:

Low calories diet low in carbohydrates fell the cortisol levels and made normal the circadian rhythm. Also, lose weight, decrease the body mass index, triglycerides, insulin resistance and improve fast and postprandial glucose.

Key words: Metabolic syndrome, cortisol, low calories diet low in carbohydrates, insulin resistance.

DEDICATORIA

A Dios, por su infinito amor por mí.

A mis padres, Luis Cervantes Arenales y Flor Rodríguez Romero por su amor, apoyo incondicional y confianza que siempre me han demostrado. Por sus enseñanzas y valores inculcados en mí.

A mis hermanos, Nancy, Luis y Cindy por su amor.

A mis abuelitas Pomposa y María Félix, a mis tíos, tías y primos por su cariño y apoyo, porque siempre han confiado en mí.

A mis compañeros y amigos: María Elena Quintero y Carlos Mario Jiménez por su amistad y apoyo cuando lo necesité. Por inspirarme a querer ser mejor siempre.

A Adela Gómez, mi mejor amiga. Por tu amistad y apoyo de siempre.

A mis amigos por su amor, paciencia y apoyo, por compartir momentos difíciles y también de felicidad durante todo éste tiempo en la residencia.

INDICE

HOJA DE FIRMAS	1
RESUMEN EN ESPAÑOL	3
RESUMEN EN INGLES	4
DEDICATORIA	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS	22
ANEXOS	23
AGRADECIMIENTOS	28

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La coexistencia de alteración en el metabolismo de carbohidratos, dislipidemia, obesidad, hiperuricemia y otras alteraciones como microalbuminuria e hiperfibrinogemia definen al síndrome metabólico ó síndrome de resistencia a la insulina.¹

El Síndrome Metabólico se ha relacionado con el desarrollo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y periférica; diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, esteatohepatitis no alcohólica y neoplasias asociadas con obesidad, patologías que representan un incremento en la morbilidad, mortalidad e incapacidad.²

El riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad vascular cerebral se incrementa en los pacientes con síndrome metabólico sobre todo en aquellos con cualquier alteración en el metabolismo de los carbohidratos.³

Éste síndrome de resistencia a la insulina se caracteriza por una disminución en la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina, llevando a un incremento compensatorio de la secreción de insulina.²

La obesidad visceral ha sido asociada con múltiples alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis sugiriendo una disfunción neuroendocrina entre las que se incluyen aumento en los niveles de cortisol sérico y disminución de hormonas gonadotróficas y del crecimiento.^{4,5,6}

Existen similitudes muy evidentes entre el síndrome de Cushing y el síndrome metabólico, como el hipercortisolismo, el cual se relaciona con obesidad visceral y resistencia a la insulina.⁷ El aumento en la secreción de cortisol estimula la lipólisis en los adipositos liberando ácidos grasos libres que junto con el cortisol

inducen resistencia a la insulina, principalmente en músculo e hígado, además de incrementar la gluconeogénesis hepática.^{8,9}

Recientemente, se ha resaltado la importancia de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11- β HSD 1), una enzima que en el adiposito genera cortisol a partir de cortisona. Cuando hay una sobreexpresión, se produce obesidad central y resistencia a la insulina, mientras que una disminución hepática de 11- β -HSD 1 protege al hígado de un exceso de glucocorticoides. Por lo que, a mayor índice de masa corporal, los niveles de cortisol se encuentran incrementados.^{10,11}

Hay estudios que sugieren que el control de la retroalimentación negativa de cortisol por los receptores centrales de glucocorticoides está bloqueada, y que la función de los receptores de glucocorticoides es anormal en pacientes con síndrome metabólico,¹² produciendo un discreto y persistente aumento en la secreción de cortisol, por lo que se propone que las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal juegan un papel importante en el síndrome metabólico, debido a que ésta cascada de alteraciones neuroendocrinas está asociada a la resistencia a la insulina así como a obesidad visceral.^{7,8}

Sin embargo, algunos estudios han reportado niveles de cortisol plasmático normales e incluso bajos en los pacientes con síndrome metabólico, pero con un incremento en la depuración renal de cortisol libre ó sus metabolitos,^{13,14} cortisol 5- β y 5- α reductasa, los cuales están relacionados con resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia sobre todo en pacientes con diabetes mellitus.^{11,15}

Las dietas hipocalóricas en pacientes con síndrome metabólico causan disminución de peso y de la grasa abdominal, además de reducción en las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, en

los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol total, disminuyendo por lo tanto la morbimortalidad relacionada con el síndrome metabólico y mejorando la calidad de vida de los pacientes.^{16,17} La dieta hipocalórica baja en carbohidratos es preferida a la dieta baja en grasas, ya que la pérdida de peso y saciedad es mayor en los pacientes sometidos a éste régimen alimenticio, además de observarse mejor control en niveles de triglicéridos, sensibilidad a insulina y control glucémico.¹⁸

MATERIAL Y METODOS

Diseño:

Cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo, de cohortes, abierto.

Grupos de estudio:

Hombres y mujeres con obesidad y síndrome metabólico.

Criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes masculinos y femeninos entre 16 – 60 años de edad.
- b) Índice de masa corporal $\geq 30\text{Kg/m}^2$
- c) Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de síndrome metabólico.
- d) Pacientes que hallan firmado la carta de aceptación para realizar el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- A. Pacientes que no firmen carta de consentimiento informado.
- B. Pacientes que no aceptan dieta hipocalórica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes con enfermedad grave concomitante no candidatos a indicación de dieta hipocalórica baja en carbohidratos.
- b) Pacientes con pérdida de vigencia.
- c) Pacientes que no cumplan con la dieta hipocalórica baja en carbohidratos.
- d) Pacientes con litiasis renal.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES:

A. Dieta hipocalórica baja en carbohidratos

Definición conceptual:

Dieta de 800 Kcal/día, con restricción de carbohidratos.

Definición operacional:

Se indicó a los pacientes un régimen alimenticio de alimentos permitidos y prohibidos con lo que se logrará un contenido dietético de 800 calorías con menos de 100 gramos de carbohidratos al día.

DEPENDIENTES

I. Síndrome metabólico:

a. Alteración en el metabolismo de carbohidratos:

Definición conceptual: Cualquier alteración en los niveles de glucemia de ayuno ó postprandiales.

Definición operacional: De acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (ADA) del 2004.¹⁹

b. Dislipidemia:

Definición conceptual: Alteración en las determinaciones de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja y alta densidad relacionadas con mayor riesgo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

Definición operacional: De acuerdo a criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).²⁰

c. Resistencia a la insulina:

Definición conceptual: Condición caracterizada por disminución en la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina.

Definición operacional: Índice triglicéridos/HDL. Menor de 3.5 es normal. Resistencia a la insulina con índice ≥ 3.5 .

Definición conceptual: Elevación de la tensión arterial.

Definición operacional: De acuerdo a los criterios del VII reporte del comité Nacional conjunto sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de hipertensión.

2. Obesidad: De acuerdo a la OMS.

Definición conceptual: Enfermedad crónica caracterizada por incremento de la grasa corporal.

Definición operacional:

Índice de masa corporal $\geq 30 \text{Kg/m}^2$

Definición conceptual: Relación del peso en relación con la estatura del individuo, caracterizando de esta forma las dimensiones corporales de cada sujeto.

Definición operacional: Peso en kilogramos entre talla al cuadrado.

3. Ciclo circadiano de cortisol

Definición conceptual: Medición de cortisol sérico matutino y nocturno para evaluar ritmo circadiano donde los niveles de cortisol son más altos al levantarse y el nadir se encuentra por la noche.

Definición operacional: Se toman muestras de cortisol sérico a las 8:00 y 23:00hrs durante dos días.

4. Prueba de inhibición con dexametasona

Definición conceptual: Administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides para producir supresión en los niveles de ACTH y cortisol (en individuos sanos).

Definición operacional: Administración de 8 mg de dexametasona en infusión continua (1mg/hora), con toma de muestras séricas para cortisol basal, 2, 4, 6 y 7 hrs.

ANÀLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó con el programa estadístico SPSS 11.0. Los resultados se reportaron en promedios y desviación estándar. La comparación estadística de los resultados se realizó utilizando la prueba de t simple para muestras pareadas, con un valor de $p < .05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 22 pacientes del Hospital de Especialidades del CMN La Raza captados en la consulta de Endocrinología de primera vez, que cumplieron con los criterios de inclusión. Seis hombres y 16 mujeres entre 16 y 57 años de edad, la edad media fué de 27.6 ± 9.1 años para los hombres y 28.1 ± 11.8 años para las mujeres. Las características basales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

		Total	
		N	Porcentaje (%)
Género	Masculino	6	27.3
	Femenino	16	72.7
Estado nutricional de acuerdo a IMC	Normal	0	0
	Sobrepeso	1	4.5
	Obesidad G-I	9	40.9
	Obesidad G-II	6	27.2
	Obesidad mórbida	6	27.2
Alteración en el metabolismo de los carbohidratos	Glucemia de ayuno normal	11	50
	GAA	11	50
	Intolerancia a carbohidratos	16	72.7
	DM2	3	13.6
Hipertensión arterial		1	4.5
Dislipidemia		16	72.7
Resistencia a la insulina		16	72.7
Alteración en la homeostasis de la glucosa		20	90.9
Síndrome metabólico		22	100

IMC: Índice de masa corporal; GAA: Glucosa de ayuno alterada; DM2: Diabetes mellitus tipo 2

SÍNDROME METABÓLICO

Los 22 pacientes incluidos en el estudio cumplieron criterios de la OMS para síndrome metabólico. Hubo predominio del sexo femenino (72.7%), de las cuales 15 mujeres (68.1%) eran menores de 42 años de edad.

Obesidad

El 95.5% de los pacientes tuvieron un peso inicial de 96.8 Kg en promedio con un índice de masa corporal de 37.4 Kg/m²sc. El estado nutricional de los pacientes de acuerdo al índice de masa corporal se muestra en la tabla 2.

Se observó disminución en el peso corporal y por lo tanto en el índice de masa corporal a 84.5Kg y 32.6 Kg/m²sc respectivamente. La disminución de peso fue estadísticamente significativa con una p = .000 para ambas variables.

Tabla 2. Estado nutricional de acuerdo a IMC 3 meses

IMC	BASAL		3 MESES	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Normal	0	0	2	9.1
Sobrepeso	1	4.5	8	36.4
Obesidad grado I	9	40.9	6	27.3
Obesidad grado II	6	27.3	2	9.1
Obesidad mórbida	6	27.3	4	18.2
Total	22	100.0	22	100.0

Alteración en la homeostasis de la glucosa

De los 22 pacientes, 11 (50%) tuvo glucosa de ayuno normal y 11(50%) glucosa alterada en ayuno. A todos los pacientes se les realizó curva de tolerancia bucal a la glucosa (CTOG) con 75g, se diagnosticó intolerancia a carbohidratos a 16 pacientes (72.7%), diabetes mellitus tipo 2 a 3 pacientes (13.6%) y 3 pacientes (13.6%) con pérdida de la primera fase de secreción de insulina, con glucosa normal a las 2 horas.

La glucosa de ayuno inicial fue de 98.7mg/dl en promedio y a los 3 meses de 89.4 mg/dl (p = .000) y los niveles de glucosa a las 2 hrs pos-carga bucal de 75g de glucosa fue de 162mg/dl inicial y a los 3 meses de 143.7mg/dl (p = .009).

El índice de triglicéridos/HDL se realizó para medir resistencia a la insulina considerando a ésta como un índice ≥ 3.5 mg. el 72.5% de los pacientes cumplió criterios de resistencia a la insulina. Después de 3 meses de dieta hipocalórica baja en carbohidratos la resistencia a la insulina disminuyó a 13.5% de los pacientes ($p = 0.060$).Figura 1.

Dislipidemia

La dislipidemia e hiperlipidemia fue encontrada en 16 (72.7%)de los pacientes. El nivel inicial de colesterol total fue de 141 a 239mg/dl con una media de 189.3mg/dl, triglicéridos de 82 hasta 1145mg/dl, con una media de 238mg/dl, HDL de 39.7 y LDL de 112.8mg/dl.

Fue evidente la disminución en los niveles de triglicéridos 3 meses después de la dieta hipocalórica baja en carbohidratos, con un promedio de 113.5mg/dl (65 a 212 mg/dl).

[$p = .000$]

Hipertensión arterial sistémica

Sólo una paciente se conocía con hipertensión arterial sistémica. Se modificó la dosis de antihipertensivo por hipotensión después de 1 mes del inicio de la dieta hipocalórica.

NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL

En la figura 2 observamos el promedio de los niveles séricos de cortisol inicial y a los 3 meses de la dieta hipocalórica baja en carbohidratos. El cortisol nocturno inicial se encontró elevado durante el ritmo circadiano con un rango de 1.3 hasta 21.2ng, con un promedio de 7.0 y 8.6ng durante los 2 días del ritmo circadiano, sin embargo durante la prueba de inhibición con 8mg de dexametasona el cortisol suprime adecuadamente durante las primeras horas de la aplicación del glucocorticoide.

Después de 3 meses de dieta hipocalórica baja en carbohidratos, el ritmo circadiano de cortisol se normaliza, con niveles nocturnos entre 2.9 y 6.3ng ($p = 0.008$ y $p = 0.001$, respectivamente), con un promedio de 4.5ng. La prueba de inhibición con dexametasona a los 3 meses sin cambios significativos, con adecuada supresión en los niveles de cortisol en las primeras 2 hrs de aplicado el fármaco. Tabla 3 y figura 2.

CORTISOL	23 HRS	08 HRS	23 HRS	08 HRS	2 HRS	4 HRS	6 HRS	7 HRS
BASAL								
Media	7.0045	20.8682	8.6318	24.5182	7.5273	3.3045	1.8864	1.1955
Mínimo	2.20	9.00	1.30	15.40	2.10	.70	.40	.30
Máximo	17.50	28.00	21.20	29.60	13.40	9.20	5.40	2.30
3 MESES								
Media	4.6091	20.5182	4.5227	22.2409	7.3818	2.9227	1.7045	.8136
Mínimo	2.90	16.00	3.10	18.00	1.60	.70	.40	.30
Máximo	6.10	24.90	6.30	25.00	11.10	4.30	3.10	1.30

Tabla 3. Niveles séricos de cortisol, basal y a los 3 meses

Al relacionar niveles de cortisol con índice de masa corporal, se encontró mayor alteración en el ritmo circadiano en los pacientes con sobrepeso, con incremento en los niveles nocturnos y discreta disminución por la mañana. Figura 3. En el seguimiento de éstos pacientes a los 3 meses, el ritmo circadiano se normaliza y no hay diferencia en los niveles de cortisol con los diferentes estados nutricionales de acuerdo al IMC. Figura 4.

En los pacientes con resistencia a la insulina (índice Tg/HDL ≥ 3.5), el cortisol sérico se encuentra elevado durante el ritmo circadiano basal. Posterior al manejo con alimentación, no hay diferencia en los niveles de cortisol durante el ritmo circadiano. Tabla 4. Figura 5.

ÍNDICE T6/DHL	< 3.5	≥3.5 - 5.0	≥3.5 - 5.0
CORTISOL INICIAL			
23 HRS	5.1	8.34	11.6
8 HRS	18.5	24.8	20.3
23HRS	7.7	10.66	8.2
8 HRS	23.1	24.6	25.1
CORTISOL 3 MESES			
23 HRS	4.5	4.45	5.3
8 HRS	20.8	19.5	16.2
23 HRS	4.6	4.45	3.2
8 HRS	22.3	23	18

Tabla 4. Ritmo circadiano de cortisol y resistencia a la insulina

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

De las 16 mujeres participantes en éste estudio, 15 (93.7%) pacientes cumplieron criterios clínicos y bioquímicos de síndrome de ovarios poliquísticos: Alteraciones menstruales, resistencia a la insulina y datos clínicos de hiperandrogenismo. La edad de éstas mujeres fue de 16 a 42 años y todas tuvieron IMC mayor de 30Kg/m²sc. Todas las pacientes tenían alteraciones menstruales que se muestran en la figura 6. Dos (13.4%) de éstas mujeres fueron enviadas a Endocrinología por obesidad y esterilidad primaria. Sólo una paciente tuvo insulina sérica basal normal (7.1 U), el resto tuvo insulinas de ayuno altas, desde 19.4 hasta 152.3 U. Figura 7.

Catorce (93.3%) de las pacientes tuvieron ciclos menstruales espontáneos después de por lo menos 8 semanas del inicio de la dieta hipocalórica baja en carbohidratos. Sólo una de las pacientes persistió con oligo-opsomenorrea. La disminución del peso corporal total fue desde 10.3 hasta 22%. Figura 8.

Una de las 2 pacientes con esterilidad primaria presentó embarazo después de 3 meses con la dieta hipocalórica baja en carbohidratos y disminución del 22% del peso corporal total. Figura 9.

DISCUSIÓN

Debido a las características clínicas y bioquímicas que comparten el síndrome de Cushing y el síndrome metabólico, éste estudio fue realizado con el objetivo de conocer los niveles séricos de cortisol en pacientes obesos con síndrome metabólico durante el ritmo circadiano y con la prueba de inhibición de cortisol con dexametasona., así como los cambios en éstos niveles después de 3 meses de llevar una dieta hipocalórica baja en carbohidratos.

Sólo una paciente tuvo sobrepeso por IMC de 28.4 Kg/m^2 , el resto de los pacientes tenía un IMC mayor de 30 Kg/m^2 , cumpliendo además con obesidad abdominal corroborado por perímetro de cintura mayor de 88 cm en mujeres y de 102 cm en hombres.

Encontramos que el ritmo circadiano de cortisol está alterado en los pacientes con síndrome metabólico, presentando cortisol nocturno elevado hasta 21.2 ng y discreto aumento en el cortisol matutino durante el ciclo circadiano. Figura 3. Ésta alteración en el ritmo circadiano de cortisol estuvo presente en la paciente con sobrepeso, y contrario a lo que esperabamos, los pacientes con obesidad mórbida tuvieron niveles séricos de cortisol más bajos que los pacientes con obesidad grado I y II. En éstos pacientes, la medición de la excreción urinaria de cortisol ó sus metabolitos (cortisol $5-\beta$ y $5-\alpha$ reductasa) hubiera sido lo ideal, ya que algunos pacientes pueden tener aumentada la depuración renal de cortisol, con niveles séricos normales ó bajos. El ritmo circadiano de cortisol se normalizó en todos los pacientes después de 3 meses con dieta hipocalórica baja en carbohidratos. Figura 4.

Existe una fuerte relación entre la resistencia a la insulina y los niveles séricos de cortisol en los pacientes con síndrome metabólico, encontramos que los pacientes con índice $\text{Tg/HDL} \geq 3.5$ tienen niveles de cortisol más elevados que los pacientes sin resistencia a la insulina por éste método.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

La disminución de la resistencia a la insulina debido a los cambios en la alimentación en éstos pacientes, mostró una normalización en los niveles de cortisol, independientemente del IMC.

Datos mostrados en la tabla 4.

El hallazgo de síndrome de ovario poliquístico en éste pequeño grupo de pacientes, sobrepasa la incidencia reportada en la literatura mundial de 5 a 10%. La mayoría de mujeres, 12 (80%), son menores de 35 años, buscando aún la fertilidad. El que una de las 2 mujeres enviadas por esterilidad primaria haya conseguido el embarazo sin medicación, corrobora que la disminución de peso por si sola puede inducir ovulación espontánea en las pacientes con poliquistosis ovárica.

CONCLUSIONES

La dieta hipocalórica baja en carbohidratos disminuyó los niveles séricos de cortisol y normalizó el ritmo circadiano de éste, y como se esperaba, condicionó disminución en el peso, índice de masa corporal, niveles de triglicéridos, en la resistencia a la insulina y mejoró los niveles séricos de glucosa de ayuno y postprandial.

En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, la disminución de la resistencia a la insulina dada por modificaciones en la alimentación, condiciona menstruaciones espontáneas y ciclos menstruales regulares.

REFERENCIAS

1. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Clinical Endocrinology & metabolism*. 1998;12:441-51
2. Einhorn Daniel. Insulin resistance syndrome task force. *Endocrine Practise* 2003;9:237-52
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001;24:683-90
4. Franco C, Bengtsson BA, Johannsson G. Visceral obesity and the role of the somatotrophic axis in the development of metabolic complications. *Growth Hormone & Igf research* 2001;11 Suppl A:S97-102
5. Golub MS. The adrenal and the metabolic syndrome. *Curr Hypertension reports* 2001;3:117-20
6. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological investigation* 1999;22:41-6
7. Bjorntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Annals of the New York Academy of sciences* 1999;892:297-307
8. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43
9. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clinical science* 2001;101:739-47
10. Rask E, Walker BR, Soderberg S, et al. Tissue-Specific Changes in Peripheral Cortisol Metabolism in Obese Women: Increased Adipose 11[beta]-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:3330-36.
11. Westerbacka J, Yki-Jarvinen H, Vehkavaara S, et al. Body Fat Distribution and Cortisol Metabolism in Healthy Men: Enhanced 5[beta]-Reductase and Lower Cortisol/Cortisone Metabolite Ratios in Men with Fatty Liver. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:4924-31.
12. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Journal of the international association for the study of obesity* 2000;24 suppl 2:S80-5
13. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone and cortisol secretion. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2002;31:173-89.
14. Bahr V, Pfeiffer AF, Diederich S. The metabolic syndrome X and peripheral cortisol synthesis. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2002;110:313-8.
15. Andrews R, Herlihy O, Livingstone DE., et al. Abnormal **Cortisol** Metabolism and Tissue Sensitivity to **Cortisol** in Patients with Glucose Intolerance. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:5587-93.
16. Case CC, Jones PH, Nelson K, et al. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes, obesity & metabolism* 2002;4:407-14
17. Roitberg GE, Budko EA, Dorosh Zh, et al. Effect of different diets on quality of life in patients with metabolic syndrome. 2003;72:18-21
18. Frederick F, Samaha , Nayyar labal, et al. A low carbohydrates as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-81.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 suppl 1:S5-S10.
20. Resumen definitivo del tercer informe del National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).

ANEXOS

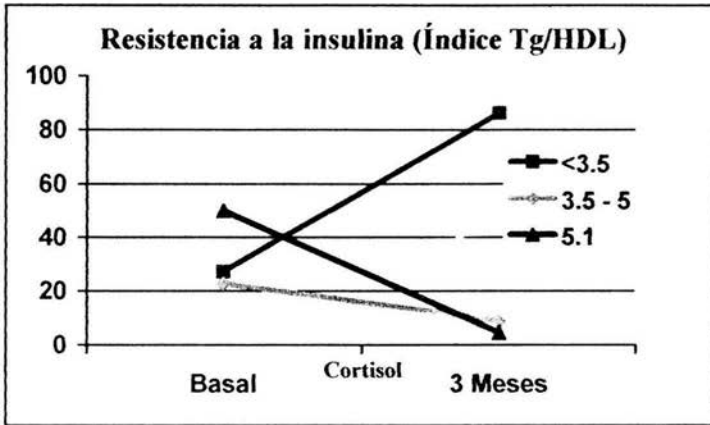


Figura 1. Índice Triglicéridos/HDL (Resistencia a la insulina)

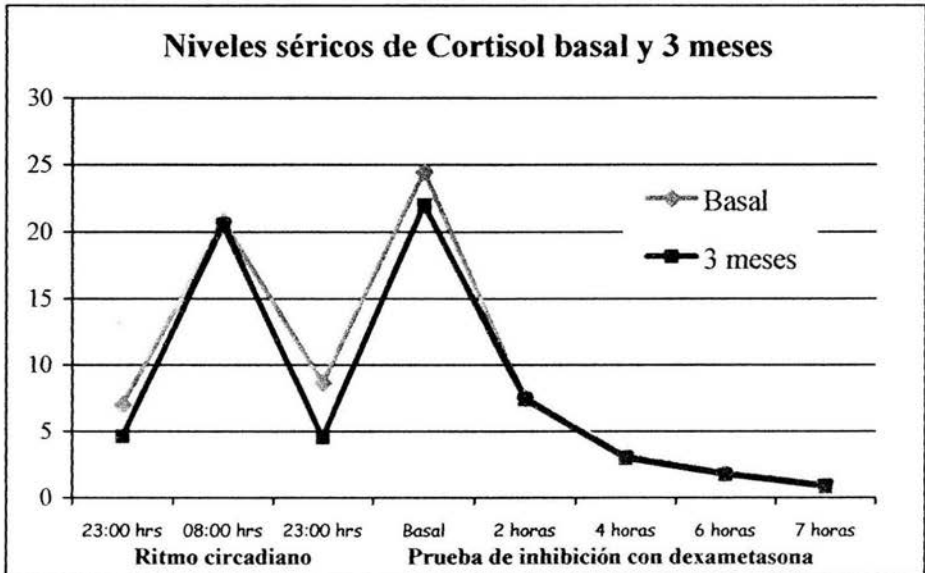


Figura 2. Niveles séricos de cortisol durante el ritmo circadiano y prueba de inhibición con dexametasona inicial y a los 3 meses.

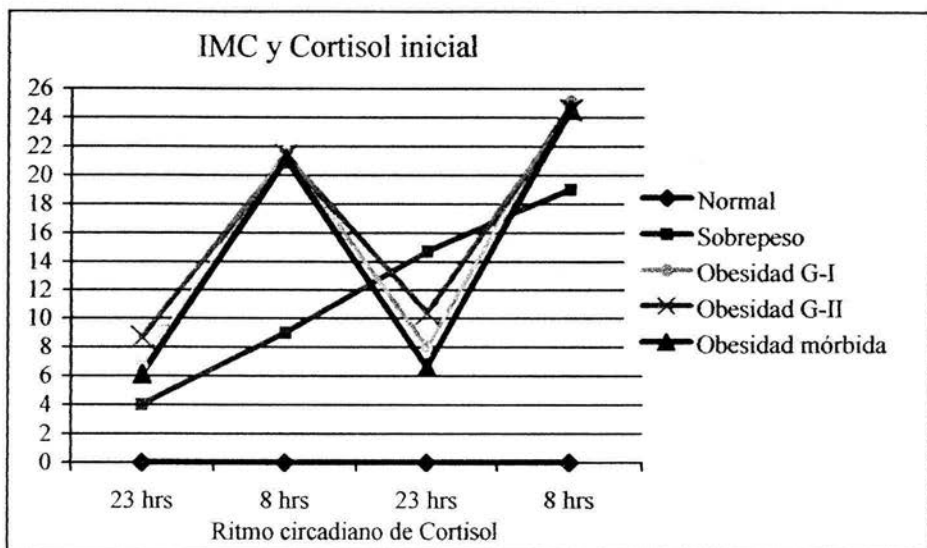


Figura 3. IMC y ritmo circadiano de cortisol inicial.

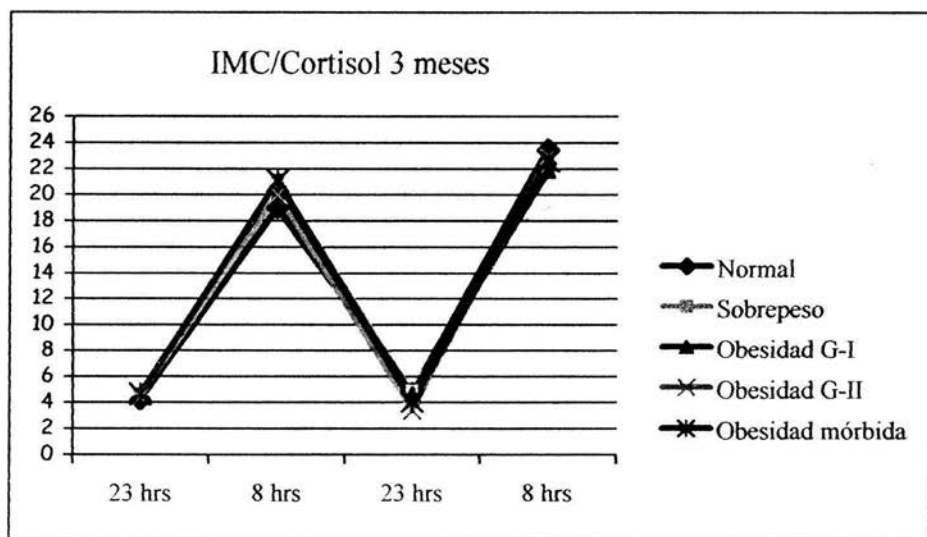


Figura 4. IMC y ritmo circadiano de cortisol a los 3 meses

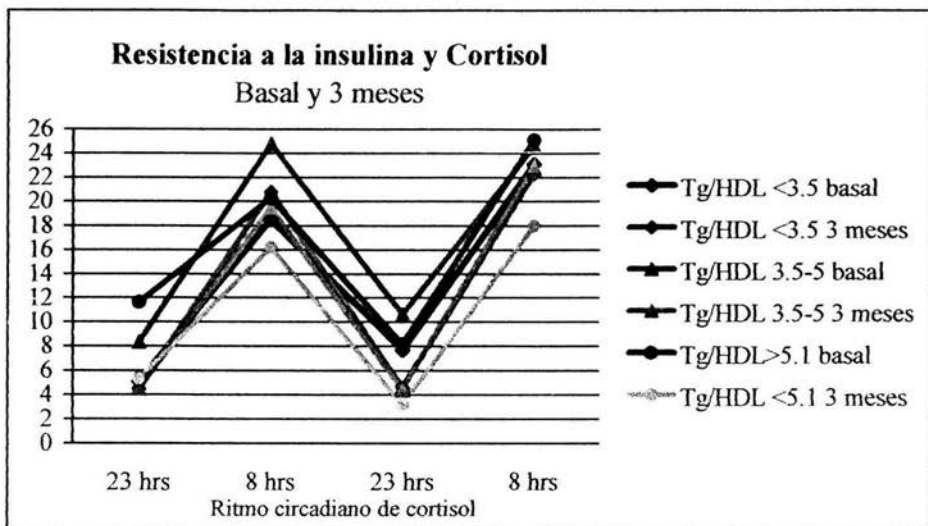
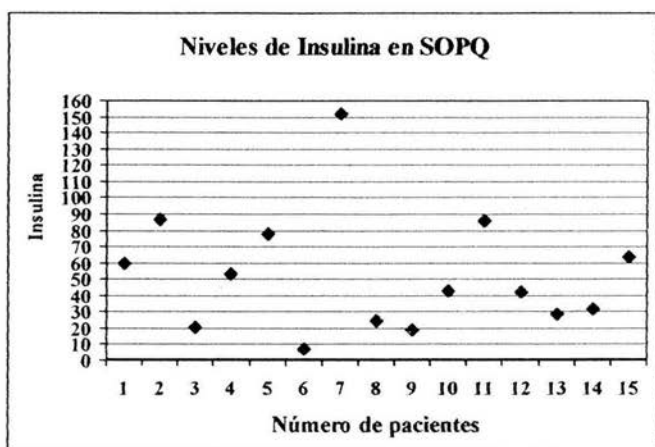


Figura 5. Ritmo circadiano de cortisol y resistencia a la insulina.



Figura 6. Alteraciones menstruales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.



SOPQ: Síndrome de ovario poliquístico

Figura 7. Niveles de insulina sérica.

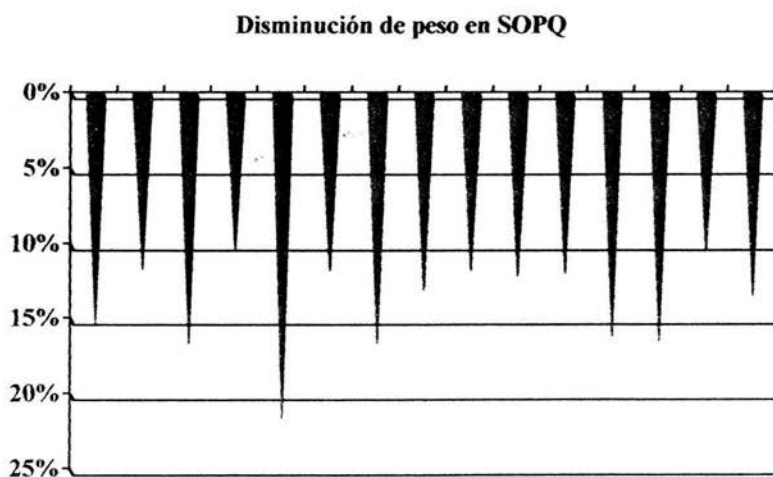


Figura 8. Disminución de peso después de 3 meses de dieta hipocalórica (Porcentaje del peso corporal total)

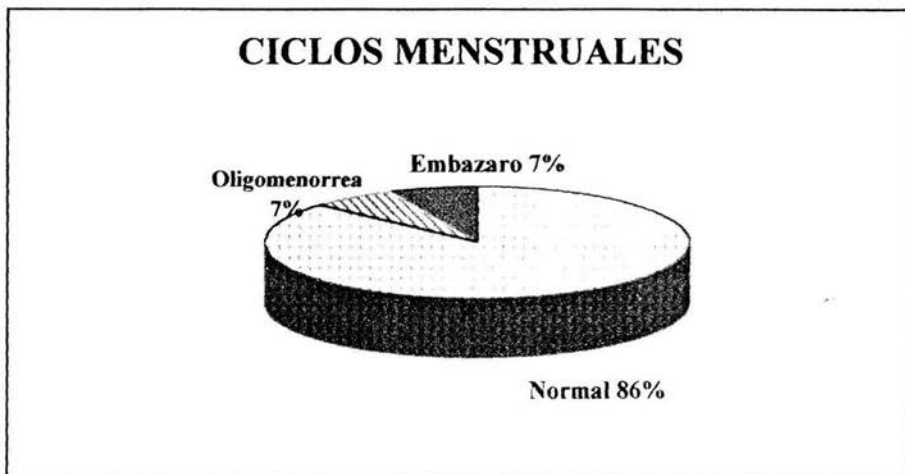


Figura 9. Ciclos menstruales en las pacientes con SOPQ 3 meses después de la dieta hipocalórica.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a mis padres Luis y Flor por impulsarme siempre a lograr mis metas. Por su fe hacia mi.

Por dejarme hacer siempre lo que he querido.

A Carlos Mario y María Elena, porque sin su amistad y apoyo hubiera sido muy difícil llegar al final. Gracias por su confianza y ayuda de siempre. Por el gran equipo que formamos.

Gracias por ser mi asesor de tesis Carlos Mario.

Gracias a mis médicos de base, a los doctores Andrés Muñoz, Alejandro Sosa, Alicia Ibarra, Marisela Jiménez, Alejandro Correa, Adolfo Cortéz, María de los Angeles Tapia, Francisco Velásquez, Reyna Mendoza y Guadalupe Luna, por sus conocimientos compartidos, apoyo y armonía que hacen grande al servicio.

Al Dr. David González Barcena por hacer del departamento de Endocrinología un servicio de excelencia del que pude ser parte.

A mis R3 Gabriela, Valentin y José Juan por su amistad y apoyo.

A mis amigos Efrén, Alfonso, Luis, Karina, Eric, Aline. Gracias!