



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SEGURIDAD SOCIAL DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

HOSPITAL REGIONAL METROPOLITANO "1º DE OCTUBRE"

DIRECCIÓN DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD

FOLIO DE INVESTIGACIÓN 057.2009

"CAMBIOS EN LA FUNCIÓN ARTERIAL Y GROSOR ÍNTIMA-MEDIA EN  
PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO TRATADOS CON METFORMINA".

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD  
EN CARDIOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS ZEMPOALTECA LÓPEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA.  
DRA. ALEJANDRA MEANEY MARTÍNEZ.

México, Distrito Federal. 2009.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

AUTORIZACIÓN:

---

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
COORDINADOR DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

---

DR RICARDO JUAREZ OCAÑA

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DELEGACIONAL.

---

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS.

JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

DR JUAN MIGUEL RIVERA CAPELLO  
PROFESOR ADJUNTO  
SERVICIO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

---

DR EDUARDO MEANEY MENDIOLEA  
ASESOR DE TESIS.  
SERVICIO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

---

DRA ALEJANDRA MEANEY MARTINEZ  
ASESOR DE TESIS  
SERVICIO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

El presente trabajo es realizado en las instalaciones del Hospital Regional Primero de Octubre del ISSSTE México DF departamento del servicio de Cardiología a cargo del Dr. Eduardo Meaney Mendiolea Coordinador del Servicio de cardiología ISSSTE. México DF.

## AGRADECIMIENTOS.

Deseo mostrar mi más sincero agradecimiento al Doctor Eduardo Meaney Mendiola, y a la Dra Alejandra Meaney Martínez por los años de enseñanza, al ayudarme a definir el enfoque de este proyecto.

Y agradezco a todos mis profesores en cardiología, que aportaron desinteresadamente sus conocimientos en mi formación académica, Dr. Juan Rivera Capello, Dr. Vidal González, Dr. Hugo Velázquez Moreno, Dr. Gustavo Solache Ortiz, Dr. Pérez, Dra. Delfina Luna, Dr. Alejandro Alcocer, Dr. Agustín Vela Huerta, Dr. Evodio Villegas.

## INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	05
INDICE.....	06
RESUMEN.....	07
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. JUSTIFICACIÓN.....	17
III. TIPO DE ESTUDIO.....	19
IV. OBJETIVO GENERAL.....	19
V. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	19
VI. MATERIAL Y METODOS.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	23
VII. RESULTADOS Y ANALISIS.....	24
VIII. DISCUSIÓN.....	35
IX. CONCLUSIONES.....	37
X. REFERENCIAS.....	38

## RESUMEN

El síndrome metabólico (SM), uno de los grandes problemas de salud pública de México, se asocia a una serie de comorbilidades que le confieren un elevado riesgo cardiometabólico. Los fenómenos vasopatógenicos observados en el SM dependen del estrés nitroxidante (ENO), a su vez secundario a la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, el hiperinsulinismo, la inflamación. La metformina (MT), ha sido utilizada en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pero su acción sobre el ENO, la rigidez vascular, la inflamación vascular (proteína C reactiva, PCR) y la reducción del grosor íntima-media carotídea (GIM), es aún objeto de debate. El propósito del presente estudio es investigar los efectos de dosis moderadas de metformina, en adultos con síndrome metabólico sobre diferentes variables antropométricas, clínicas, metabólicas, de la estructura y función de las arterias carótidas y sobre diversas variables del estrés nitroxidativo y la inflamación.

**Material y métodos.** Fueron incluidos 60 pacientes, de ambos géneros, que cumplieran con por lo menos 3 criterios de SM (de acuerdo a criterios del ATP III); se dividieron aleatoriamente en dos grupos que recibieron el mismo consejo dietario, un grupo recibió 850 mg diarios de MT. Las variables estudiadas en cada grupo fueron: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura, presión arterial sistólica y diastólica (PAS, PAD), colesterol total (CT), colesterol de las proteínas de alta densidad (C-HDL), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), triacilgliceroles (TG), glucemia en ayuno; metabolitos del ENO (carbonilos libres, malonaldehído (MDA), ditirosinas y productos avanzados de la oxidación de proteínas -POAP-), nitratos, rigidez vascular carotídea, grosor intima media carotídea por ecografía carotídea (GIM) y proteína C-reativa (PCR).

**Resultados.** Al cabo de un año de seguimiento, 39 pacientes terminaron el estudio; 22 pacientes en el grupo que recibió MT y 17 del grupo control, en ambos grupos se observó una pérdida ponderal menor a 3 kg, el IMC disminuyó 2% y entre 2 y 3 cm la cintura. Las cifras de PA disminuyeron significativamente en ambos grupos (excepto la PAD en el grupo MT), entre 6 y 7 mm Hg la PAS y entre 4 y 5.6 mm Hg la PAD. La glucemia no se modificó en ambos grupos. En el grupo MT el CT disminuyó, y en el grupo Control el C-HDL aumentó significativamente. En el resto de las variables no hubo cambios. El GIM se redujo en ambos grupos. La rigidez tendió a aumentar, no significativamente en el grupo MT. Por otro lado, las variables del ENO mostraron grandes modificaciones: los carbonilos disminuyeron



70% en el grupo MT vs. 3.67% en el grupo Control. Aunque el MDA aumentó en ambos grupos al año de seguimiento, esta elevación fue menos importante con la MT. La ditirosina se redujo en el grupo MT 34% vs. 14% en el grupo Control. Los POAP disminuyeron 49% en el grupo MT y sólo 11% en el grupo Control. Como expresión de una mejor función endotelial, los nitratos no se modificaron en el grupo Control y aumentaron 65% en el grupo MT. La PCR disminuyó en el grupo MT.

Conclusiones. La MT, además de su efecto benéfico sobre la progresión de la disglucemia, ejerce un efecto benéfico, sobre el ENO y el daño vascular observado en el SM.

## ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS), one of the greatest public health care problems in Mexico, is associated with a series of co-morbidities which set it up as one of the highest metabolic risks. The vasopathogenic phenomena observed in the MS depend on the nitro oxidative stress (NOS), secondary to the glucotoxicity, lipotoxicity, atherotogenic dyslipidemia, high blood pressure, hiperinsulinism, and swelling.. The metformin (MT), generally prevents diabetes type 2 mellitus (DM2), but its action over the (NOS), the vascular stiffness, the vascular swelling, (C reactive protein, CRP) and the carotid intima-media thickness reduction (CIMT), is still a matter of debate. The current study objective is to find out the effects of moderate doses of metformin, in adults undergoing metabolic syndrome over different NOS and swelling anthropometric variables.

**Materials and Methods:** 60 patients of both genders who fulfilled at least three MS criteria (according to ATP III criteria), were included. They were randomly divided into two groups that got the same dietary program, just a group was given 850 grams of MT daily. The measured variables in each group were: weight, size, body mass index (BMI), waist, systolic, and diastolic blood pressure (SBP, DBP), total cholesterol (TC), high density protein's cholesterol (HDL-C), low density lipoproteins' cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), fasting glucose; NOS metabolites (free carbonyls, malondialdehyd ( MDA), dityrosines and protein-oxidation advanced products-(POAP-), nitrates, carotid vascular stiffness, carotid intima-media thickness by carotid echography (GIM) and C reactive protein ( C-RP).

**RESULTS:** By the end of the first year of follow-up, 39 patients completed the study; 22 patients from the group who got (MT), and 17 from the control group, in both groups an under 3 kilograms loss was observed, the BMI decreased 2%, and between 2 and 3 centimeters, the waist circumference. The BP figures decreased significantly in both groups (except the DBP in the MT group), between 6 to 7 Hg mm for SBP and between 4 and 5.6 for DBP. The glucose was not modified in any group. In the MT group the HDL-C increased significantly. There were no changes for the rest of the variables. The IMG was reduced in both groups. The stiffness tended to increase, but no significantly in the MT group. On the other hand, the NOS variables showed great modifications: the carbonyls decreased 70% in the

MT group vs. 3.67% in the control group. Although the (MDA) increased in both groups by the end of the first year of follow-up, this increase was less prominent with the MT. The dityrosine was reduced in the MT group 34%, vs. 14% in the Control group. The (POAP) decreased 49% in the MT group and just 11% in the Control group. As an expression of a better endothelial function, the nitrates were not modified in the Control group and increased 65% in the MT group, the CRP decreased in the MT group.

Conclusions: The MT, as well as its effect of the disglucosis progress, it exerts a beneficial effect, over the NOS and the vascular damage in the MS.

## I. INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM), es un gran problema de salud pública de México, está asociado a una serie de comorbilidades que confieren un elevado riesgo cardiometabólico. Parte de los fenómenos vasopatogénicos del SM dependen del estrés nitroxidante (ENO), a su vez secundario a glucotoxicidad, lipotoxicidad, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, hiperinsulinismo e inflamación.[1,2,3,4] La mayoría de los individuos con SM tienen sobrepeso u obesidad; estudios clínicos han observado una alta correlación entre obesidad abdominal y los factores de riesgo característicos del SM.[4] En el SM, hay una estrecha relación de la obesidad abdominal con la elevación de triglicéridos sericos, que puede ser en límites superiores (150-199 mg / dL) o mayores ( $\geq 200$ mg / dL). Un nivel mayor de triglicéridos suele ser acompañado por disminución en la concentración de colesterol HDL. Los niveles de colesterol-HDL  $<40$  mg / dL se producen comúnmente en hombres con resistencia a la insulina. Además, una moderada reducción del nivel de colesterol-HDL es común en mujeres con SM, por consiguiente, en la mujer, colesterol HDL  $<50$  mg / dl se considera como un indicador en el diagnóstico del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina también se asocia con elevación de la presión arterial. La glucosa elevada en ayuno (110-125 mg / dL) por lo general es un indicador de la resistencia a la insulina y con frecuencia es acompañado de otros factores de riesgo metabólico; Una parte de personas con problemas de glucosa en ayuno desarrollan diabetes mellitus tipo 2, que incrementa el riesgo de cardiopatía coronaria. Otros componentes del SM (resistencia a la insulina, estados proinflamatorio y protrombotico) no pueden ser identificados por evaluación clínica de rutina. Sin embargo, en presencia de obesidad abdominal, a menudo están presentes. El síndrome metabólico se identifica por la presencia de tres o más de los componentes que figuran en el siguiente cuadro.[5]

Identificación clínica del síndrome Metabólico.

Factor de Riesgo	Definición.
Obesidad abdominal Hombre Mujeres	Perímetro abdominal. > 102cm > 88 cm.
Triglicéridos	$\geq 150$ mg/dl
Colesterol HDL Hombres Mujeres	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Presión Arterial	$\geq 130/85$ mmHg
Glucosa en ayuno	$\geq 110$ mg/dl

El SM tiene una relación exponencial entre los valores del índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad general, que aumenta a partir de un IMC  $\geq 25$ . [4] Una buena proporción de estas muertes es debida a entidades cardiometabólicas, como la DM2, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia aterogénica, la cardiopatía isquémica, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardiaca, la miocardiopatía del obeso (adipositas cordis), las arritmias ventriculares malignas, la muerte súbita, la hipertensión arterial pulmonar y el Cor pulmonale, [1] explicable por las numerosas alteraciones hemodinámicas, metabólicas, inflamatorias y procoagulantes provocadas por la obesidad abdominal. La mayor parte de esas alteraciones se asocian al desarrollo de lesiones arterioscleróticas. La aterosclerosis es una forma especial que afecta exclusivamente a las arterias grandes y medianas. En cambio, la arteriosclerosis hipertensiva se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los miocitos vasculares y la distrofia progresiva de fibras elásticas en la pared de todos los segmentos del árbol arterial, desde la aorta hasta las pequeñas arteriolas, [6,7] estas son responsables de la mayor parte de los síndromes coronarios y eventos vasculares cerebrales, entidades que según el Estudio de la Carga Global de las Enfermedades (Global Burden of Disease Study) son las dos causas más importantes de muerte en el mundo. [8]

El estudio Framingham [9], demostró que la obesidad es un predictor de enfermedad coronaria, sobre todo en mujeres, aunque la mayor parte del riesgo se consideró secundario a la HAS, el colesterol total (CT) elevado, la disminución del colesterol de alta densidad (C-HDL) y la diabetes mellitus (DM). Durante un tiempo se puso en duda si la obesidad abdominal era un factor de riesgo ateroesclerótico independiente o si su efecto ateroesclerótico era debido a la asociación de los antedichos factores de riesgo. [10,11] Estudios posteriores pusieron de manifiesto que la obesidad abdominal es un factor independiente de los factores de riesgo tradicionales, aunque no se descarta que parte del riesgo que conlleva sea atribuible a factores ateroescleróticos emergentes como el aumento de la concentración de triglicéridos (TG), la resistencia a la insulina y los estados proinflamatorio y protrombótico que son parte del SM. La obesidad está asociada estrechamente al desarrollo de DM2 y HAS, así como a la insuficiencia cardiaca, la tromboembolia venosa profunda y la embolia pulmonar, a los eventos vasculares cerebrales y sobre todo a la enfermedad coronaria. [13,14,15]

Los mecanismos de daño vascular y parenquimatoso de la obesidad son numerosos y complejos, los más importantes son Inflamación, lipotoxicidad, Hiperglucemia, Insulinotoxicidad, Activación protrombótica, Dislipidemia aterogénica, Hipertensión arterial sistémica, Activación del sistema noradrenérgico, Productos finales de glicación avanzada (AGEs), Activación del

eje renina-angiotensina-aldosterona, de los que depende el cuadro clínico y el pronóstico de los pacientes afectados.

En condiciones fisiológicas, se producen metabolitos intermedios del metabolismo del oxígeno, especies reactivas de oxígeno (ERO), que activan sistemas locales de defensa tisular. El principal ERO es el anión superóxido ( $O_2^-$ ) que se produce por la acción de la oxidasa del fosfato de dinucleótido reducida (NADHP). El estrés oxidativo sucede a consecuencia de la disfunción endotelial, la producción de anión superóxido excede a la del NO en células endoteliales, macrófagos, neutrófilos y neuronas, por encima de la capacidad antioxidante combinada de las enzimas antioxidantes de origen endotelial (dismutasa, catalasa, peroxidasa del glutatión, oxidasa de xantina, etc.), las del C-HDL (paraxonasa y acetilhidroxilasa del activador de las plaquetas, PON y PAH-AH) y la de los antioxidantes de la dieta (bioflavonoides, tocoferoles, etc.) El superóxido oxida al NO para formar peroxinitrito y se inicia la cascada de producción de especies reactivas, que oxidan diversas biomoléculas como los carbohidratos, los lípidos, las lipoproteínas y el DNA. El peroxinitrito oxida los radicales sulfhidrilos e inicia la lipoxidación de las membranas, y sus productos finales, el ácido peroxinitroso, radicales OH y dióxido de nitrógeno, profundamente histotóxicos y reactantes, inician la lipoxidación.[16,17,18,19,20]

La lipoxidación forma entre otros subproductos, el malonaldehído (MDA) que junto al 4-hidroxinonal (HNE) son productos de la oxigenación de los ácidos grasos polinsaturados de las LDL. La MDA, su subproducto lisina-MDA-lisina y el producto final de glicación avanzada, la carboximetil-lisina (CML) aumentan durante la oxidación de las LDL, lo que demuestra que el MDA y sus análogos son marcadores tanto de lipoxidación como de glicación.[21,22]

Parte del daño tisular que se observa en los estados disglucémicos está dado por la acumulación de especies reactivas carbonílicas (RCS), especialmente los compuestos  $\alpha$ -dicarbonilo, altamente oxidantes, que no pueden ser contrarrestados por los antioxidantes comunes, sino por el sistema enzimático de la glioxalasa. La oxidación de lípidos y la reducción de carbohidratos y aminoácidos, forma compuestos dicarbonilos, como el metilglioxal y el glioxal, que son agentes glicantes extremadamente reactivos involucrados en la formación de AGEs y por lo tanto involucrados en la oxidación de proteínas, el daño celular y la distrofia de la MEC. Los compuestos guanidinos, como la metformina, inhiben la formación de AGEs reaccionando con los grupos d-carbonilos. Los carbonilos expresan la autooxidación de carbohidratos y lípidos con la subsiguiente formación de productos avanzados de glicación y lipoxidación (AGEs/ALEs). [23,24]

Una de las consecuencias de la oxidación es la oxidación del aminoácido tirosina para formar nitrotirosina y ditirosina, que representa un estadio inicial de la oxidación y degradación proteica. Por su parte, las POAP son proteínas plasmáticas oxidadas, especialmente la albúmina, que no poseen actividad oxidante, pero que se consideran excelentes y económicos marcadores de daño oxidativo avanzado. La concentración de las POAP guarda correlación con la ditirosina y otros productos AGEs, pero no con los índices de lipoxidación. Cuando ello sucede, el endotelio produce una serie de moléculas perjudiciales como citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y atrayentes de monocitos, además de activar la producción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno. La disfunción endotelial propicia que el endotelio produzca péptidos vasoactivos como la angiotensina II (Ang II) y la endotelina-1, que aparte de promover la vasoconstricción, son a su vez proinflamatorios e inducen la proliferación de los miocitos cardiacos y vasculares y la distrofia de la matriz extracelular. Otros mecanismos celulares y bioquímicos involucrados son la acumulación de la dimetilarginina asimétrica (ADMA), uno de los análogos guanidínicos de la L-arginina, que actúa inhibiendo competitivamente a la eNOS. Los grupos metilo de la molécula de la dimetilarginina se derivan de la S-adenosilmetionina, producto del metabolismo intermedio de la vía homocisteína/metionina. El exceso de homocisteína es causa de disfunción endotelial mediante dos mecanismos. De un lado, puede generar uniones disulfuro y especies reactivas de  $O_2$ , pero también puede producir ADMA, que a su vez inhibe a la eNOS y la producción de NO. También interviene la enzima dimetilaminohidrolasa de la dimetilarginina (DDAH), que normalmente actúa como un regulador autocrino de la actividad de la eNOS. Esta enzima metaboliza a la ADMA y por lo tanto preserva la función endotelial. La actividad de la DDAH disminuye en diferentes estados cardiometabólicos asociados a la disfunción endotelial, debido a que la oxidación inhibe la acción de la enzima, mediante la modificación de la porción sulfhidrónica de su estructura. Por esa razón, en una variedad de alteraciones como la dislipidemia, la HAS, el hiperinsulinismo, la edad avanzada o la insuficiencia renal, entre otras, estados todos con estrés oxidativo, la actividad de la DDAH disminuye, la concentración de ADMA aumenta y correlativamente se incrementa la disfunción endotelial. En el SM y la DM2 hay un claro aumento de la nitroxidación y de la oxidación de lipoproteínas, asociados a disfunción endotelial. Se ha postulado que el tejido adiposo juega un papel preponderante, en la génesis de la resistencia a la insulina y en la inflamación asociada al SM y a la DM2. La desregulación en la producción de varias adipohormonas, como la leptina, la adiponectina, la resistina y las citocinas  $TNF\alpha$  e interleucinas, explica varias de las peculiaridades del SM, como la resistencia a la insulina, la hipertensión, la dislipidemia y la inflamación vascular y sistémica. A este respecto, se ha encontrado una relación inversa entre los

niveles de adiponectina y la concentración de PCR de alta sensibilidad. [25,26,27,28]

Las múltiples vías patológicas presentes en la obesidad abdominal, explican la morbilidad y mortalidad del proceso. La prevención de las complicaciones asociadas al SM consiste primariamente en disminuir el peso corporal, y tratar todas las comorbilidades. Una dieta baja en calorías y ejercicio frecuente son la piedra angular en el tratamiento y la prevención del SM, desafortunadamente, sólo algunos pacientes, estas intervenciones han probado ser benéficas.

Algunos agentes antihiper glucémicos, como tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) y biguanidas (metformina) han mostrado prevenir la DM2 y corregir algunos de las anomalías cardiometabólicas del SM. La metformina, ha demostrado ser útil en el tratamiento de muchos de los trastornos asociados a la obesidad y en la prevención del desarrollo de la DM2. Ha sido utilizado también en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pero su acción sobre el ENO, la rigidez vascular, la inflamación vascular (proteína C reactiva, PCR) y la reducción del grosor íntima-media carotídea (GIM), es todavía objeto de debate. El propósito de este trabajo es estudiar la acción de una dosis moderada de metformina en sujetos con obesidad abdominal y otros criterios de SM, pero sin diabetes mellitus clínica, sobre diferentes variables antropométricas, clínicas, metabólicas, de la estructura y función de las arterias carótidas y sobre diversas variables del estrés nitroxidativo y la inflamación. [29,30,31]

La metformina ejerce diversas acciones antioxidantes que se llevan a cabo mediante diversos mecanismos. Se ha demostrado que el fármaco desactiva la vía de la isoforma  $\beta 2$  de la proteincinasa C (PKC- $\beta$ -2), vía de señalización que juega un importante papel en la regulación del sistema de señales de traducción de la insulina en varios tejidos sensibles a esta hormona. El bloqueo de esta vía por la metformina se traduce en menor tasa de complicaciones cardiovasculares, al mismo nivel de glucemia alcanzado con fármacos hipoglucémiantes. La hiperglucemia causa translocación de la isoforma de la PKC- $\beta$ -2, en tanto la metformina inhibe este efecto mediante un efecto directo antioxidante inhibitorio de la oxidasa NADPH y otro estimulante de la catalasa, lo que disminuye la producción de ERO y contrarresta los ya formados. Parte de las acciones antioxidantes de la metformina reside en su capacidad de barrer (*"to scavenge"*) ciertos radicales oxidantes, aunque esta acción no es muy potente. La metformina no es oxidada por el superóxido, ni por el peróxido de hidrógeno, pero sí por los radicales OH. La metformina también actúa sobre la inflamación inhibiendo la respuesta inflamatoria y al NF $\kappa$ -B en las células vasculares, la metformina determina una disminución de los marcadores de inflamación, como las moléculas de adhesión de las células vasculares-1 (VCAM-1), el factor de inhibición de la



migración de macrófagos y la proteína C reactiva. La activación del NFκ-B hace que se expresen múltiples genes proinflamatorios que incluyen aquellos responsables de producir las citocinas inflamatorias IL-1 IL-6 e IL-8. La IL-6, estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva. La IL-8 aunque se le considera un inhibidor de la adhesión de leucocitos, se ha demostrado que también activa al NFκ-B y por lo tanto expande la cascada de la inflamación, promoviendo la adhesión de monocitos. La metformina inhibe la expresión del NFκ-B al bloquear la vía de la 3-cinasa del fosfatidilinositol-PI3K-Akt y con ello la producción de citocinas proinflamatorias.[32,33,34,35,36]

## II. JUSTIFICACIÓN

México ocupa uno de los primeros lugares en prevalencia de obesidad y sobrepeso. Es de gran importancia combatir la obesidad abdominal, a fin de abatir su elevada morbilidad y su contribución sobre la mortalidad cardiovascular. El tratamiento del SM se basa en el consejo dietario, el cual, ha mostrado resultados decepcionantes. El tratamiento de la obesidad ha puesto énfasis en los aspectos psicológico-conductuales, en lugar de centrarse en la razón biológica de la enfermedad, tal como, la falla bioquímica y molecular del control del apetito. El conocimiento cada vez más amplio y profundo de los determinantes del control del apetito, de la fisiología normal y patológica del adipocito, de las reacciones endocrinas y paracrinas secundarias a la obesidad, de los mecanismos moleculares que regulan la producción de adipohormonas y citocinas, de los procesos que conducen a la formación de especies reactivas de oxígeno, de la cascada de la inflamación y de las reacciones reparativas en los vasos arteriales, todo ello conduce a una comprensión menos “psicológica” de la obesidad, con un mayor énfasis en los fenómenos moleculares que explican la etiopatogenia de la enfermedad. La reducción de peso trae como consecuencia la reducción de las anormalidades metabólicas (lípidos, glucemia, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo), se corrigen o previenen alteraciones cardiovasculares, pulmonares y renales, y previene aparición de DM2. Aparte del fracaso de los consejos dietarios y sobre el estilo de vida, los fármacos con que se contaba eran también decepcionantes o peligrosos (amfetamínicos, fluoxetina, bupropión, fentermina, sibutramina, orlistat, topiramato, sertralina, zonisamida, etc.). Nuevos fármacos contra la obesidad han aparecido, como el rimonabant, bloqueador de los receptores canabinoides, cuya eficacia ha sido demostrada en varios estudios, con la desventaja, de su costo elevado.[37,38,39,40]

El uso de la metformina, ha sido utilizado en el manejo de la obesidad. Su efecto antidiabético debe a la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK) que actúa sobre múltiples substratos proteicos. La activación de este sistema reduce la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis) por interferencia de la oxidación mitocondrial. La supresión de la gluconeogénesis involucra varios substratos: lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos. La metformina eleva los niveles intramitocondriales de calcio, que modulan la respiración mitocondrial. En los tejidos sensibles a la insulina (hígado, músculo estriado y tejido graso) el fármaco eleva la actividad de la tirosincinasa en los receptores de insulina, lo que estimula al transportador de glucosa 4 (GLUT 4), aumentando el tráfico de glucosa transmembranal, los niveles de insulinemia y la glucemia en ayuno. Además, el fármaco tiene acciones pleiotrópicas sobre el peso corporal, el nivel de los lípidos sanguíneos, las cifras de presión arterial, la proclividad a la trombosis, la magnitud

del estrés oxidativo y nitrooxidativo, y la inflamación, la estructura arterial y la vasoprotección. Por otro lado, hay dudas acerca del papel del fármaco sobre la inflamación vascular, la reducción del grosor de la interfase íntima-media carotídea, la rigidez vascular y el estrés oxidativo. La impresión general indica que la metformina no sólo ejerce efectos antidiabéticos, sino que es un fármaco multifuncional cuyo papel en la normalización de diversas alteraciones propias del SM no ha sido esclarecido. En particular, el estrés oxidativo y el nitrooxidativo son importantes mecanismos que echan a andar la cascada de la inflamación, la disfunción endotelial y el daño vascular.[41,42,43,44,45]

### III. TIPO DE ESTUDIO.

Es un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo, abierto.

### IV. OBJETIVO GENERAL

Evidenciar el aumento del grosor intima-media, así como las anomalías de la función endotelial y la dinámica arterial, y las manifestaciones del estrés oxidativo y la reacción inflamatoria en pacientes con síndrome metabólico, en dos grupos de pacientes sometidos a consejo dietario con y sin tratamiento con metformina.

### V. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Observar el comportamiento de diversas variables metabólicas (glucosa, colesterol total, colesterol LDL, colesterol no-HDL, colesterol HDL, triglicéridos) en el grupo control y el grupo tratado metformina.

2. Evidenciar el comportamiento de elementos determinantes de estrés oxidativo, con medición sérica de carbonilos libres, malonaldehído, ditirosina, productos avanzados de la nitroxidación de proteínas (POAP), en el grupo control y el grupo tratado con metformina.

3. Determinar las modificaciones del marcador inespecífico de inflamación (PCR de alta sensibilidad).

4. Valorar la estructura y función de la carótida en ambos grupos con determinación de rigidez carotídea en mmHg/mm, y grosor intima media (GIM).

5. Se comparan datos antropométricos de ambos grupos (peso, Índice de masa corporal IMC), cintura en centímetros, así como valores de presión arterial en ambos grupos.

6. Observar las diferencias en diversos índices de corpulencia y adiposidad en los dos grupos antedichos.

## VI. MATERIAL Y METODOS.

Se seleccionaran sujetos, de los dos géneros, con edades entre 35 y 60 años de edad, pertenecientes al estudio Lindavista, Consulta Externa de cardiología del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, que tengan por lo menos 3 de los 5 factores que establecen en términos clínicos el diagnóstico de síndrome metabólico, de acuerdo a los criterios del ATP III (III Panel de Tratamiento de Adultos), que forman parte del programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP), auspiciado por los institutos de salud de los Estados Unidos de América: obesidad central, caracterizada por un perímetro abdominal >103 cm en hombres y > 88 cm en mujeres; triglicéridos séricos >150mg/dl; colesterol HDL <40 mg /dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres; cifras de presión arterial  $\geq$  130/85mmHg para las presiones sistólica y diastólica, respectivamente; y finalmente, glucemia de ayuno > 100mg/dl, pero <126 mg/dl. Serán invitados a participar en este estudio regido por las normas de las Buenas Prácticas Clínica, por lo que deben firmar el consentimiento informado antes de ser incluidos. Se estimara el riesgo absoluto de cardiopatía coronaria a 10 años, utilizando las tablas formadas con las ecuaciones de regresión del estudio Framingham, que usa el género, la edad, el colesterol total y el HDL, la presión sistólica, el uso o no de antihipertensivos, y el tabaquismo. De acuerdo al puntaje se dividirán en pacientes de bajo riesgo, de riesgo moderado y alto. Los pacientes serán sometidos a una primera revisión clínica donde se establecerán los criterios de diagnóstico del síndrome metabólico, se revisaran los criterios de inclusión y exclusión y firmaran el consentimiento informado, en esta visita se les realizara un laboratorio de seguridad con 14 horas de ayuno, que incluye glucosa, creatinina, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, pruebas de función hepático, biometría hemática, y examen general de orina, el colesterol LDL será calculado mediante la fórmula de Friedwald. En la segunda visita a los pacientes que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les realizara una historia clínica completa y un examen físico que incluye, la medición de la presión arterial con el método esfigmomanométrico, de acuerdo a las guías nacionales e internacionales, y mediciones somatométricas: peso, estatura, perímetro de la cintura, índice de masa corporal (peso/estatura al cuadrado), y el porcentaje de grasa corporal con un aparato fotométrico de espectroscopía infrarroja (Futrex). Se tomara un electrocardiograma para descartar la existencia de infarto del miocardio, antiguo o reciente. Se practicara un estudio ultrasonográfico de alta resolución en la carótida derecha, utilizando un convertidor sectorial de 7.5 o 10 mHz y tomando la aproximación longitudinal, seleccionando para medir la interfase intima-media en la región situada a 1 cm por debajo de la bifurcación de la carótida primitiva, en la pared más cercana al convertidor. Acto seguido se analizara la función endotelial mediante la técnica ultrasonográfica que mide la dilatación de la arteria humeral derecha, después de una compresión con

el manguito del esfigmomanómetro, elevando la presión a más de 200 mmHg durante 4 minutos y medio, midiendo las dimensiones de las arterias antes y después del periodo de isquemia. También se determinaran los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad y un cierto número de metabolitos que expresan el estrés oxidativo: nitrotirosina, 8-isoprostano, peróxido de glutatión, reductasa del glutatión y S transferasa. A continuación en forma aleatoria se distribuirán en dos grupos: el experimental y el control. Los pacientes de ambos grupos serán sometidos a un energético régimen terapéutico que comprenda medidas sobre el estilo de vida y terapia farmacológica: consejo dietario, con recomendaciones de una dieta tipo mediterránea, baja en grasa animal y colesterol, e hipocalórica, a fin de alcanzar un IMC de 25 y la reducción del perímetro abdominal <103 cm en el hombre y <88cm en la mujer. También se aconseja a todos la práctica de ejercicio dinámico (caminata, trote, natación o gimnasia aeróbica), sesiones de 30 minutos por lo menos 5 días a la semana. En caso necesario, la hipertensión arterial será tratada con diuréticos (a dosis bajas), B-bloqueadores, calcioantagonistas, Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina o sus combinaciones, siendo la meta disminuir la presión <130/85mmHg. La hipercolesterolemia será tratada con una estatina (atorvastatina o simvastatina) a dosis escala 4 o 5, necesaria para alcanzar valores meta del C-LDL, de acuerdo a la categoría de riesgo: <100mg/dl para el riesgo elevado, <130mg/dl para el moderado, <160mg/dl para el bajo. Si la estatina no corrige la cifra de trigliceridemia <150mg/dl y no aumenta las cifras de C-HDL >40mg/dl en hombre o >50mg/dl en mujer se podrá aumentar la dosis de la estatina o combinarla con un fibrato, vigilando la ocurrencia de miopatía. La única diferencia entre el grupo experimental y el control, es, que el primero de los pacientes, en forma abierta será medicado con una dosis de metformina de 500mg al día. Después de esa primera visita destinada a establecer las características basales, se citara a los pacientes a los 3 meses después para revisión clínica y somatométrica, y además se tomara una muestra de sangre venosa para laboratorio de seguridad (biometría hemática, pruebas de función hepática, glucemia, creatinina, colesterol total, C-HDL, y triglicéridos). En esta segunda visita se decidirá a base de resultados de laboratorio o clínicos si puede escalarse la dosis de metformina a 850mg/dl al día. A los 6 meses a demás de la revisión clínica y somatométrica, se determinara aparte del laboratorio de seguridad, el perfil de lípidos y determinación de metabolitos que expresan el estrés oxidativo y la proteína C reactiva, en esa tercera visita se repetirá el estudio ultrasonográfico para medir el grosor intima media, la dinámica arterial y la función endotelial. Al año se complementara el estudio, midiendo todas las variables.

Las variables que se consideran en ambos grupos son: edad (años), género (M/F), peso (kg), estatura (m), IMC perímetro de cintura (cm), contenido de grasa

corporal (%), tabaquismo (s/n), antecedente de diabetes en familiares de primer grado (s/n), antecedentes de enfermedad coronaria prematura en familiares de primer grado (s/n), glucemia (mg/dl), colesterol total, C-LDL, C-HDL y Tg (mg/dl), hemoglobina (g), hematocrito (%), TGO, TGP, DHL (U/L), isoprostano, peróxido de glutatión y S transferasa (pg/ml), PCR hs (mg/l), grosor intima media (mm), rigidez carotídea mmHg/cm), dilatación postisquémica: diámetro humeral (cm), flujo (integral de la velocidad de flujo de la señal Doppler por el área transversal del vaso y por frecuencia cardíaca), ml/min. Las variables continuas se expresan en promedio y desviación estándar, las no continuas en porcentajes. A todos los valores numéricos continuos, se les calcula la media y la desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para comparar los promedios y las desviaciones estándar de las diferentes variables continuas. Se utiliza la prueba de  $\chi^2$  para probar la correlación entre variables discontinuas. Se toma el valor de  $p < 0.05$  como el límite del significado estadístico.

Grupo de estudio.

Se estudiarán dos grupos con 30 pacientes cada uno, que reúnan por lo menos 3 de los 5 criterios con los que se establece el diagnóstico clínico de síndrome metabólico de acuerdo al ATP III.

Grupo problema

Aparte del tratamiento farmacológico y las modificaciones del estilo de vida, este grupo tomará 500 mg diarios iniciales de metformina y posteriormente si no hay eventos secundarios la dosis del medicamento se aumentará a 850 mg.

Grupo testigo.

El grupo control estará sujeto a las mismas medidas farmacológicas y a las modificaciones del estilo de vida, pero no recibirá metformina.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de ambos géneros, entre 35 y 60 años, al menos, con 3 de los 5 criterios con los que se establece el diagnóstico clínico de síndrome metabólico, de acuerdo a las recomendaciones del ATP III.
- Que acepten y firmen consentimiento informado.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Diabetes Mellitus (criterios de ADA).
- Antecedentes de síndromes vasculares clínicos: coronarios, cerebrales o periféricos.
- Otro tipo de cardiopatía estructural o insuficiencia cardiaca.
- Hepatopatía parenquimatosa crónica.
- Anemia
- Nefropatía crónica e insuficiencia renal.
- Abuso de alcohol o farmacodependencia diferente al tabaquismo.
- Problema logístico para acudir a las consultas.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Irregularidad en la toma de fármacos prescritos.
- Falta de cumplimiento a las visitas programadas.
- Desarrollo de complicaciones graves atribuibles a la metformina (insuficiencia hepática, insuficiencia renal, etc.)
- Retiro del consentimiento.



## VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS

De los pacientes reclutados, 39 terminaron el estudio (29 mujeres y 10 hombres): 22 del grupo de metformina (grupo MT) y 17 del control (grupo C). La edad promedio en el grupo control fue de  $49 \pm 8$  años, y en el que tomó metformina fue de  $49 \pm 9.5$  años. El cuadro 1 muestra los datos basales de ambos grupos. No hubo diferencias intergrupales en ninguna de las variables basales consideradas (antropométricas, de la PA, o bioquímicas), lo que indica la homogeneidad de los dos grupos.

CUADRO 1. Datos basales de ambos grupos de estudio

Variable	Grupo MT	Grupo C	Valor de p
Relación H/M	10/20	7/21	n.s.
Edad, años	49±9.5	49±8	n.s.
Peso, kg	86±17	82±13	n.s.
IMC, kg/m <sup>2</sup>	33.6±4.6	33.7±4.4	n.s.
Cintura, cm	105±12	104±12	n.s.
PAS, mm Hg	128±13	128±13	n.s.
PAD, mm Hg	81±11	84±10	n.s.
PP, mm Hg	47±8	44±9	n.s.
Glucosa, mg/dl	94±16	98±11	n.s.
CT, mg/dl	214±44	213±36	n.s.
C-HDL, mg/dl	40±11	43±8	n.s.
TG, mg/dl	242±108	248±160	n.s.
C-LDL, mg/dl	128±44	125±28	n.s.
C-No HDL, mg/dl	173±43	170±35	n.s.
PCR, mg/ml	0.58±0.41	0.53±0.54	n.s.
GIM 2 mm	1.02±0.32	0.98±0.4	n.s.
Rigidez carotídea, mmHg/mm	138±18	144±16	n.s.

*MT grupo tratado con metformina; C grupo control; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica, PP, presión diferencial o de*

pulso; CT, colesterol tota;; C-HDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos; C-No HDL, colesterol no HDL; PCR, proteína C reactiva; GIM 2, promedio del grosor íntima media; n.s., no significativo.

#### Variables antropométricas

Pese al consejo dietario y la estrecha supervisión de parte de la nutrióloga, los pacientes de ambos grupos lograron una pérdida similar, entre 3% y 1.7% del peso inicial para los grupos C y MT respectivamente (correspondientes a 1.53 y 2.46 kg. respectivamente). Las diferencias inter e intragrupal no son estadísticamente significativas (cuadro 2). En la misma forma, el IMC disminuyó menos de una unidad en ambos grupos (2% del valor inicial en ambos grupos). Esta pequeña diferencia tampoco fue significativa en las comparaciones inter e intragrupal. La reducción ponderal se asoció a una disminución del perímetro abdominal de cerca de 2 cm para el grupo C y de más de 3 cm para el grupo MT, sin que estas diferencias fueran significativas en la comparación intergrupala pero sí en la intragrupal para el grupo control.

CUADRO 2. Cambios al año de las variables antropométricas

Grupos	Basal	1 año	Diferencia		
			intragrupal	Valor de p	
Peso (kg)	MT	85.85 ± 16.74	84.32 ± 16.1	- 1.53	n.s.
	C	82 ± 12.89	79.5 ± 12.5	- 2.46	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	MT	33.67 ± 4.59	32.97 ± 4.6	- 0.7	n.s.
	C	32.99 ± 4.67	32.22 ± 4.29	- 0.77	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
Perímetro de cintura (cm)	MT	105.2 ± 10.65	101.84 ± 11.68	- 3.36	n.s.
	C	100.44 ± 16.97	98.72 ± 11.33	- 1.72	0.009
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo

## VARIABLES DE PA

Estas variables tampoco mostraron diferencias significativas cuando se compararon los datos finales en ambos grupos. Sin embargo, algunas diferencias intragrupalas sí fueron significativas. La PAS disminuyó significativamente en ambos grupos (6 y 7 mm Hg para los grupos MT y C respectivamente). La PAD, a su vez, disminuyó en ambos grupos, pero sólo fue significativo para el grupo control. Finalmente, la PP no varió significativamente en ninguno de los dos.

CUADRO 3. Cambios al año de las variables de presión arterial sistémica

	Grupos	Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
PAS (mm Hg)	MT	128.73 ±13.33	122.64 ±10.59	- 6	0.037
	C	128.96 ± 13.39	121.96 ± 13.51	-7	0.033
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
PAD (mm Hg)	MT	81.2 ± 11.6	75.52 ± 11.36	- 5.68	n.s.
	C	84.87 ± 8.02	80.35 ± 7.82	- 4.52	0.03
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
PP (mm Hg)	MT	47.08 ± 8.3	47.12 ± 8.69	+ 0.04	n.s.
	C	43.87 ± 8.15	43.35 ± 12.32	- 0.52	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo.

## VARIABLES BIOQUÍMICAS

En este rubro no se observaron diferencias intergrupales significativas, pero sí hubo modificaciones intragrupalas. La glucemia no se modificó en ninguno de los dos grupos. El CT disminuyó significativamente alrededor del 8% en el grupo MT y alrededor del 7% (no significativamente) en el grupo control. A la vez, el C-HDL se elevó significativamente en ambos grupos, aunque más en el grupo C que en el MT (+17 vs.+ 10%) respectivamente. Los TG disminuyeron en ambos grupos, pero el cambio no fue significativo en el grupo MT (-10%) y sí en el C (-22%). El C-LDL se comportó similarmente en ambos grupos (reducciones significativas entre 13 y

14% en los grupos C y MT respectivamente). El C-No HDL tuvo un comportamiento similar en ambos grupos (reducciones significativas del 12% en ambos grupos). Por su parte, los TG disminuyeron en ambos grupos pero sólo significativamente en el grupo control. El C-LDL disminuyó en forma parecida en ambos grupos. El C-No HDL se comportó de manera similar al C-LDL.

CUADRO 4. Cambios al año de las variables bioquímicas

Grupos		Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
Glucemia (mg/dL)	MT	94.16 ± 17.44	99.04 ± 13.26	+ 4.88	n.s.
	C	97.43 ± 11.53	102.65 ± 11.3	+ 5.22	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
CT (mg/dL)	MT	215.48 ± 43.92	193.44 ± 33.05	- 22.04	0.011
	C	220 ± 38.44	208.85 ± 41.54	- 11.15	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
C-HDL (mg/dL)	MT	41.17 ± 10.94	44.96 ± 11.57	+ 3.79	n.s.
	C	41.92 ± 7.49	50.1 ± 9.3	+ 8.18	0.004
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
TG (mg/dL)	MT	241.28 ± 118.02	257.52 ± 277.13	+ 16.24	n.s.
	C	268.4 ± 176.63	208.15 ± 106.9	- 60.25	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
C-LDL (mg/dL)	MT	124.35 ± 49.6	107.36 ± 25.98	- 16.99	n.s.
	C	117.57 ± 52.76	124.33 ± 32.45	+ 6.76	n.s.
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
C-No HDL	MT	173±43	152±37	-21	0.002

(mg/dL)	C	171±36	149±46	-22	0.01
	Diferencia intergrupala	n.s	n.s		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo

### Variables estructurales y funcionales de la carótida

Los dos grupos tenían al principio, grosores combinados de los dos puntos carotídeos considerados, superiores a los valores normales (0.6 mm). Al final del estudio se observó en ambos grupos una disminución del grosor entre 0.05 y 0.13 mm, no significativa, del GIM en ambos puntos considerados. La rigidez carotídea se incrementó en el grupo MT (+44%) y disminuyó en el grupo control (-22%), pero estos cambios no alcanzaron significado estadístico en las comparaciones intra e intergrupales, debido a la gran dispersión de los datos.

### CUADRO 5

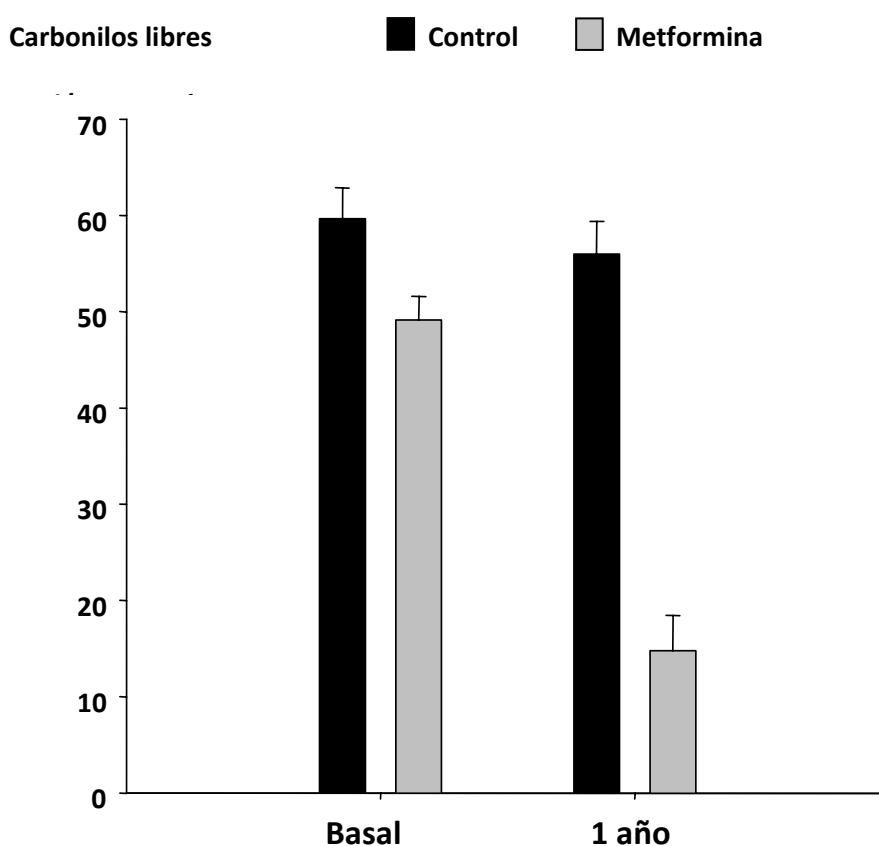
#### Cambios al año de las variables de la estructura y función vascular

Grupos		Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
GIM A	MT	1.089 ± 0.312	0.76 ± 0.18	-0.329	0.001
	C	1.009 ± 0.42	0.712 ± 0.167	- 0.297	0.018
	Diferencia intergrupala	n.s.	n.s		
GIM B	MT	1.025 ± 0.328	0.689 ± 0.199	- 0.336	0.001
	C	1.055 ± 0.429	0.647 ± 0.15	- 0.408	0.003
	Diferencia intergrupala	n.s	n.s		
Rigidez carotídea	MT	142.84 ± 194.51	177.83 ± 179.17	+ 34.99	n.s
	C	169.41 ± 171.93	124.06 ± 99.34	- 45.35	n.s
	Diferencia intergrupala	n.s	0.01		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo

Las figuras 1 a la 5 muestran respectivamente el comportamiento de las variables que señalan el estrés nitroxidativo, la inflamación y la disponibilidad de NO (ésta última como signo indirecto de la función endotelial). Los carbonilos libres (figura 1) disminuyeron significativamente en el grupo tratado con metformina en un año (-51%), en tanto no hubo diferencia significativa en el grupo control.

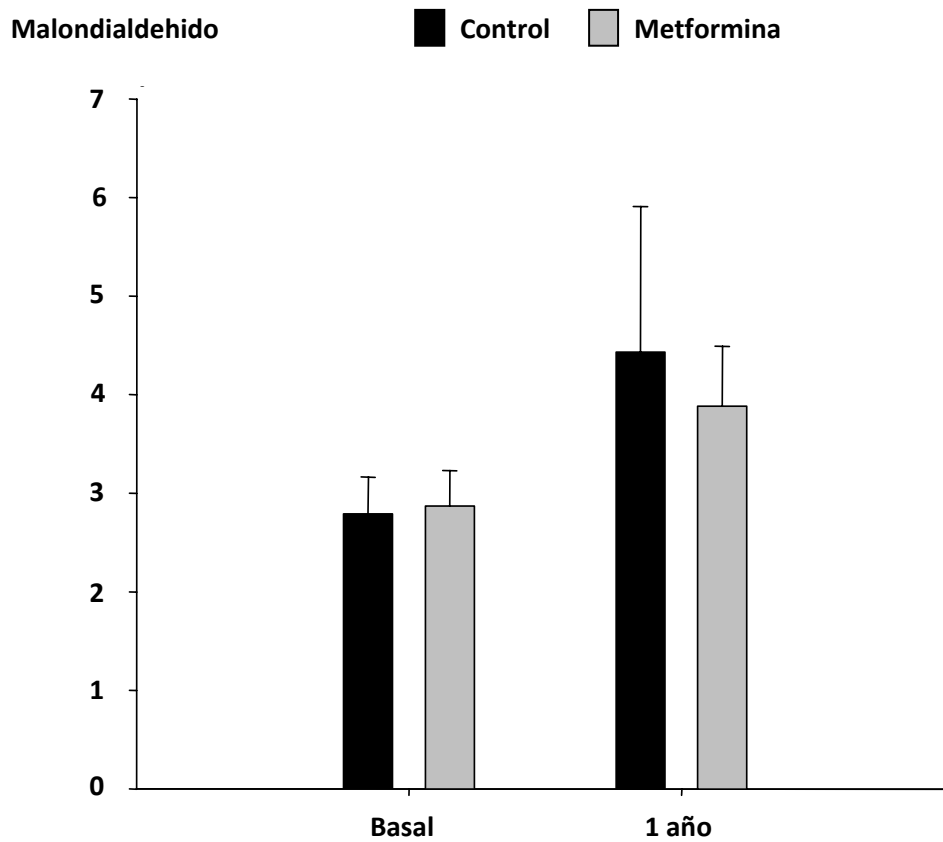
Figura 1. Estrés carbonílico



*Los carbonilos libres disminuyeron 70% ( $p < 0.0001$ ) en el grupo tratado con metformina, en comparación con la reducción no significativa de 3.67% en el grupo control. Los datos se expresan en valor promedio y error estándar de la media (SEM)*

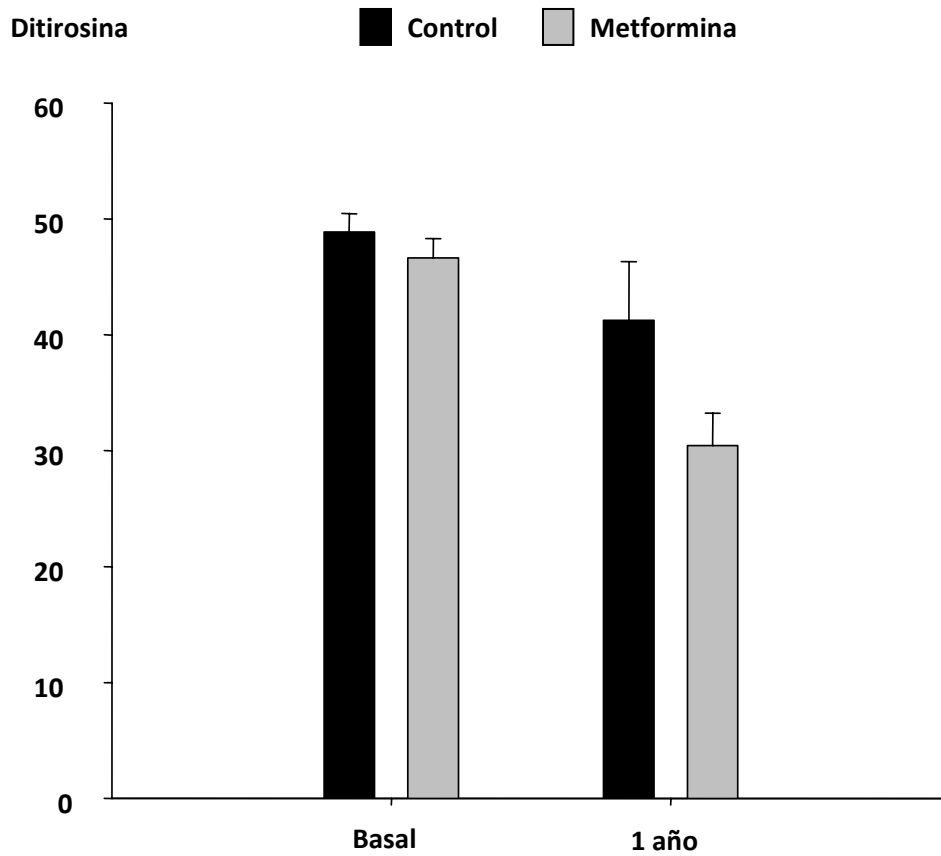
El malonaldehído (figura 2) aumentó en ambos grupos. Sin embargo, mientras que en el grupo control el aumento fue del 59%, en el grupo de metformina, apenas fue del 35%. En la figura 3 se muestra el comportamiento de la ditirosina, marcador de nitroxidación intermedia. Aunque el marcador disminuyó en ambos grupos, sólo en el tratado con metformina alcanzó valores significativos.

Figura 2. Lipoxidación



*El malonaldehído que expresa la lipoxidación se elevó en ambos grupos, pero considerablemente menos en el grupo tratado con metformina. Ambas diferencias son significativas, pero el cambio es menos importante en el grupo de metformina*

Figura 3. Nitroxidación intermedia

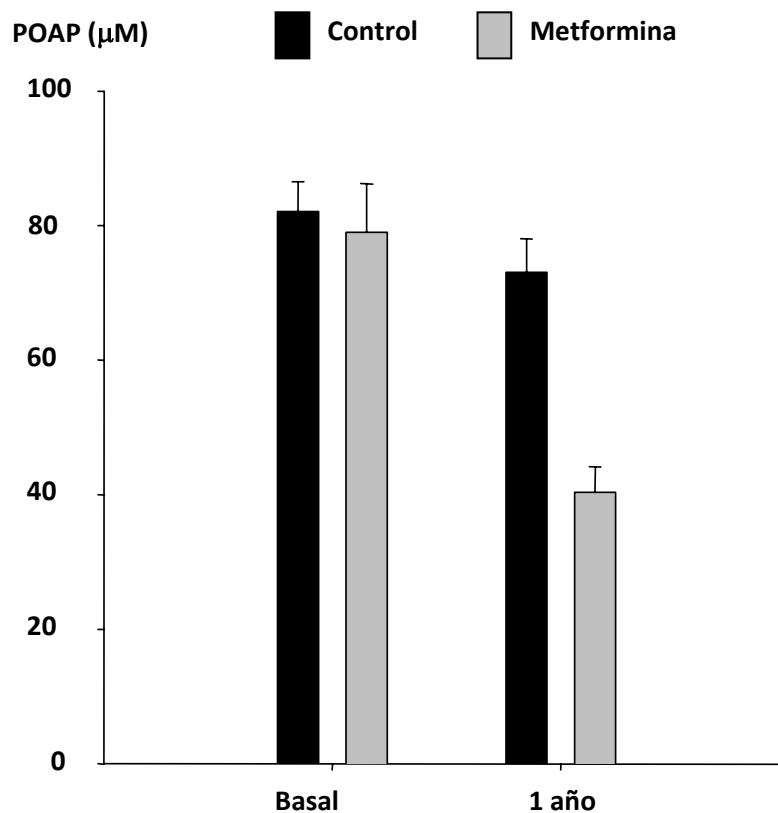


*Aunque la dityrosina disminuyó en ambos grupos, el descenso fue considerablemente mayor en el tratado con metformina (34%,  $p < 0.05$ ) que en el grupo control (14%, ns)*



En la figura 4 se muestra un comportamiento similar de los POAP que señalan la nitroxidación avanzada. El grupo tratado con metformina tuvo una considerable disminución del marcador, altamente significativa (-49%), mientras que en el grupo control no se observaron cambios de consideración.

Figura 4. Nitrooxidación avanzada.

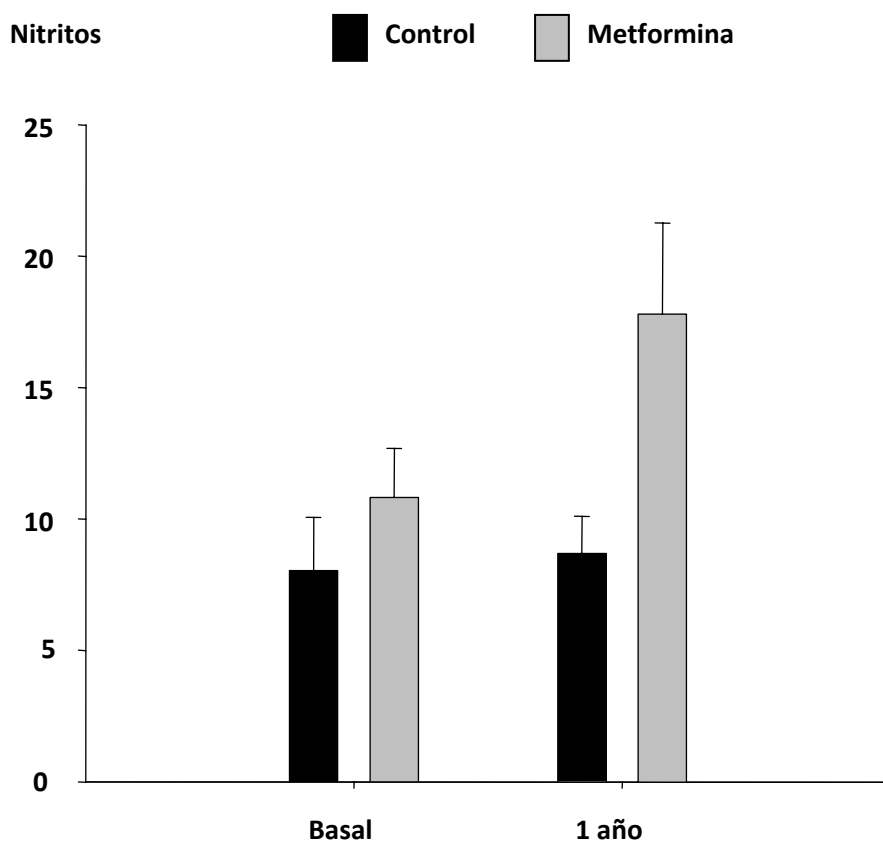


#### Nitroxidación avanzada

*Los productos avanzados de la nitroxidación de proteínas disminuyeron 49% ( $p < .001$ ) en el grupo de metformina y sólo 11% (ns) en el grupo control.*

En la figura 5 se exhiben las diferencias observadas en la cuantificación de los nitritos, cuya concentración permaneció sin cambios en el grupo control, en tanto que mostró un aumento considerable en el grupo tratado con metformina.

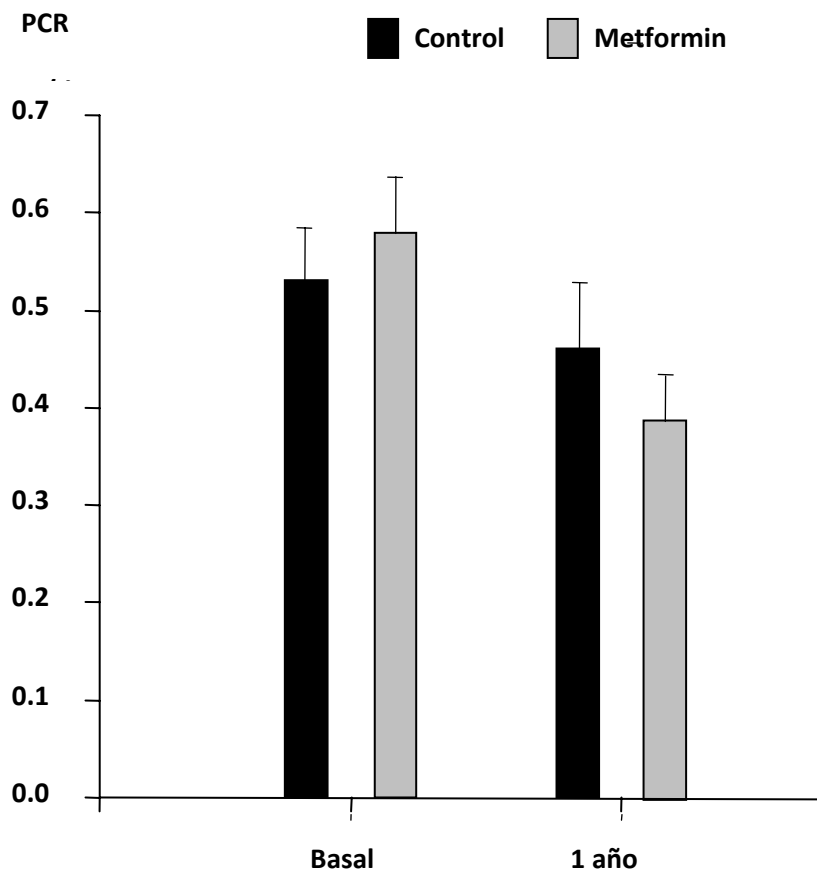
Figura 5. Disponibilidad de óxido nítrico



*La concentración de nitritos, marcador indirecto de mayor producción de NO no se modificó en el grupo control y sí en el tratado con metformina (65%)*

En la figura 6, revela la conducta de la PCR de alta sensibilidad, marcador inespecífico de inflamación. Los valores promedio basales fueron inferiores a 0.6 mg/dl que se considera el límite normal. Pero, al final del periodo de observación, el marcador disminuyó significativamente en el grupo de metformina, y se mantuvo sin cambios en el grupo control.

Figura 6. Inflamación y metformina



*El promedio de los valores de la PCR, índice inespecífico de inflamación, no mostró elevación anormal en ambos grupos, aunque al año, el grupo tratado con metformina mostró una disminución significativa con respecto al valor basal.*

## VIII. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La obesidad abdominal, parte esencial del SM, posee un considerable poder patogénico que ha sido documentado en diversos estudios. La metformina modificó varios parámetros del estrés nitroxidante debido a sus múltiples acciones celulares como la inhibición del sistema simpático, así como la disminución de la expresión del factor de transcripción múltiple NF- $\kappa$ B y la respuesta inflamatoria en células vasculares humanas, mediada por las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e IL-8. También juega un papel en la liberación de  $\beta$ -endorfina, la cual aumenta la toma de glucosa en el músculo esquelético y estimula la síntesis de glucógeno en el hepatocito, contribuyendo de esta manera a la disminución de la glucemia, en forma independiente de los niveles de insulina. Los efectos antiinflamatorios de la metformina en humanos no han sido ampliamente estudiados, aunque algunas observaciones han revelado que la metformina en sujetos con intolerancia a la glucosa produce una disminución de los marcadores de activación endotelial, pero no de los marcadores de inflamación.[46,47].

Nuestros datos no señalan un posible efecto directo antihipertensivo de la metformina, documentado en ensayos experimentales. Aunque han sido propuestos varios mecanismos antihipertensivos: la disminución del acceso de calcio al miocito vascular, la estimulación del factor hiperpolarizante derivado del endotelio, la acción contraria al efecto presor de la insulina, la disminución del flujo noradrenérgico, la mejoría de la función endotelial y la mayor disponibilidad de NO. En este trabajo, la discreta reducción ponderal en ambos grupos se asoció a la reducción estadísticamente significativa de la PAS de 6 mm Hg en el grupo MT y de 7 en el control. En cambio, la PAD se redujo significativamente en el grupo control y no en el tratado con metformina. Sin embargo, el descenso de la PA fue excesivo para que pueda ser explicado sólo por la reducción ponderal. Se sabe, que por cada kg de peso perdido, la PA sistólica se abate 1 mm Hg.[48]

La glucemia se elevó en forma no significativa en ambos grupos. Se sabe que aún en pacientes sin DM2 y con intolerancia a la glucosa, el tratamiento crónico con metformina tiene un efecto marginal sobre la glucemia (alrededor del 11% sobre el valor basal). Una explicación para estos hallazgos es el hecho de que sólo el 43% de los pacientes de esta serie tenía cifras de glucosa de ayuno superior a 90 mg/dl. Cómo se sabe, menos del 40% de los sujetos con obesidad tienen algún tipo de disglucemia.[49,50]

Los lípidos se modificaron discretamente en los dos grupos de estudio. Se observaron reducciones modestas del CT, el C-No HDL y el C-LDL en el grupo tratado con metformina, aunque los cambios sólo fueron significativos en las dos primeras variables. En cambio, los TG disminuyeron en el grupo control y

aumentaron ligeramente en el grupo MT, aunque dichos cambios no fueron significativos. El C-HDL aumentó en ambos grupos, pero sólo fue significativo en el grupo control, en concordancia con la mayor disminución de TG.[51]

En ambos grupos se observó una disminución no significativa del GIM en los dos puntos de la arteria, debajo de la bifurcación carotídea. Informes previos han puesto de manifiesto la capacidad de reducción de la aterosclerosis de las glitazonas. Estos efectos pueden ser la consecuencia tanto del aumento de la sensibilidad tisular a la insulina y reducción del hiperinsulinismo, como de efectos antiaterogénicos directos secundarios al efecto contrario a la transcripción de señales proinflamatorias sistémicas y microvasculares, así como a la mejoría de la función endotelial. El GIM carotídeo es un marcador muy sensible de enfermedad aterosclerosa subclínica, que correlaciona bien con el desarrollo de placas aterosclerosas y de eventos cardiovasculares, principalmente infarto del miocardio y los eventos vasculares cerebrales. La reducción de la PA, del C-LDL y del estrés oxidativo explican la mejoría de esta variable. La ocurrencia de los cambios benéficos a este respecto en ambos grupos, parece indicar que la metformina tiene un papel directo en la reducción del GIM.[52,53]

La rigidez carotídea disminuyó en el grupo control, al mismo tiempo que aumentó en el grupo MT. Se sabe que las glitazonas, al elevar el nivel de adiponectina (también causado por la pérdida de peso) disminuyen la rigidez vascular. Tal fenómeno no ocurre con la metformina, pues al contrario, se ha informado que este fármaco aumenta la rigidez vascular, función vascular que depende de la interacción compleja de fenómenos estructurales y dinámicos: las fuerzas hemodinámicas, la composición de la túnica media de la pared vascular, el contenido de sodio y calcio en el intersticio, el tono adrenérgico, la acción de la Angiotensina II y otras sustancias y hormonas, y el estrés oxidativo.[54,55]

## IX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Lo más significativo del resultado de este estudio es el marcado efecto del fármaco sobre diferentes variables del estrés nitroxidante. La relevancia de este hecho disminuye la importancia de los efectos del fármaco sobre la glucemia de ayuno, la PA, los lípidos sanguíneos y la función y estructura carotídea. El daño arterial, cualquiera que sea su origen comienza con la disfunción endotelial, que a su vez echa a andar la cascada nitroxidativa. La inflamación vascular es un intento homeostático de enfrentar a la oxidación de diferentes sustratos y componentes celulares. De ahí la importancia de evidenciar y tratar muy precozmente las alteraciones iniciales que conducen a las dos diferentes formas de arteriosclerosis características de la diabetes y el SM: la aterosclerosis y la arteriosclerosis hipertensiva.

Los resultados del estudio indican que es necesario medir la concentración de diversos metabolitos resultantes de la cadena nitroxidativa, y que estos índices de nitroxidación reflejan en mayor medida las alteraciones vasculares incipientes en comparación con los marcadores clásicos de daño vascular y endotelial. Nuestra estrategia se basó en que la oxidación ataca tanto a los lípidos como a los hidratos de carbono y a las proteínas. Por eso, el estudio de la nitroxidación no debe centrarse en una sola molécula, sino en todas las que revelan el ataque oxidativo a diferentes sustratos. El hecho de que el tratamiento con metformina reduce notablemente la nitroxidación característica del SM apoya el uso de este fármaco, no sólo como instrumento que disminuye la aparición de DM, sino como una poderosa herramienta terapéutica capaz de revertir la nitroxidación.

Dado que una gran proporción de la población adulta mexicana sufre sobrepeso u obesidad, frecuentemente asociadas a otros factores de riesgo cardiovascular, es conveniente la implementación de múltiples estrategias preventivas. Educación masiva a la comunidad médica y paramédica, concienciación desde las edades escolares, el combate frontal contra la obesidad infantil y juvenil promoviendo la práctica del deporte y la alimentación sana, y la identificación de los sujetos de riesgo para abatir en ellos el riesgo cardiovascular son algunas de las tareas urgentes de nuestra sociedad.

## X. REFERENCIAS.

1. Caterson ID, Hubbard V, Bray GA, Grunstein R, Hansen BC, Hong Y, et al. Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III. Worldwide comorbidities of obesity. *Circulation* 2004;110:476-486.
2. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obesity Res* 2001;9:S228-S233.
3. Arroyo P, Loria A, Fernández V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Olaiz G, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obesity Res* 2000;8:179-185.
4. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097–1105.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
6. Anónimo. Medterms. MedicineNet.com Definition of atherosclerosis. <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=15018> (1o de Abril, 2007).
7. Anónimo. The Free Dictionary by Farley. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hypertensive+arteriosclerosis>.
8. Murray CJL, Lopez AD, eds. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Global Burden of Disease and Injury Series. Vol 1. Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
9. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
10. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:424-431.
11. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1988;97:1837-1847.
12. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:761-775.
13. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA* 2003;290:932-940.
14. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl* 2006;8:B-20-B25.

15. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15 year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation*. 1996; 93: 1372–1379.
16. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
17. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47–95.
18. Vani M, Reddy GP, Reddy GR, Thyagaraju K, Reddanna P. Glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in the liver of exercised rats. *Biochem Int* 1990;21:17-26.
19. Barter PJ, Nicholls S, Rye K-A, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764-772.
20. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* 2000;28:1708-1716.
21. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999;424:83-95.
22. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002;181-182:219-222.
23. Thornalley PJ. Advanced glycation and development of diabetic complications: Unifying the involvement of glucose, methylglyoxal and oxidative stress. *Endocrinol Metab* 1996;3:149-166.
24. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, Izuhara Y, Wada T, Jadoul M, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end products: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2349–2356.
25. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-844.
26. Morange PE, Lijnen H, Alessi MC, Kopp F, Collen D, Juhan-Vague I. Influence of PAI-1 on adipose tissue growth and metabolic parameters in a murine model of diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:150-1154.
27. De Gennaro Colonna V, Rigamonti A, Fioretti S, Bonomo S, Manfredi B, Ferrario P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT1-receptor antagonism equally improve endothelial vasodilator function in L-NAME-induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2005;516:253-259.
28. Lüscher T. Endothelial dysfunction: The role and impact of the renin-angiotensin system. *Heart* 2000;82 (suppl 1):i20-i22.
29. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096–105.
30. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005; 326: 977–9.
31. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16: 621–9.



32. DeFronzo RA, Goodman AM, and the Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541–549.
33. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: A systematic review. *Ann Fam Med* 2005;3:457-461.
34. Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacotherapy* 2004;38:1283-1285.
35. Khouri H, Collin F, Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Jore D, Gardès-Albert M. Radical-induced oxidation of Metformin. *Eur J Biochem* 2004;271:4245:4752.
36. Gerszten RE, García-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;398:718-723.
37. Wing RR, Greeno CG. Behavioural and psychosocial aspects of obesity and its treatment. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:689-703.
38. Tschöp M, Horvath TL. Neuroendocrine integration of body weight regulation. Obesity. Tschöp M (ed). <http://www.endotext.org/obesity/index.htm> (14 de enero del 2007).
39. Li, Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-Analysis: pharmacologic treatment of obesity . *Ann Intern Med* 2005;142:532-546.
40. Dattillo AM, Kris-Etherton M. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:320–328.
41. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group.
42. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-619.
43. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Arch Intern Med* 2002;137:25-33.
44. Isoda, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and Nuclear Factor  $\kappa$  B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:611-617.
45. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, Kosugi K, Hori M 2004 Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47:1906–1913.
46. Caballero AE, Delgado D, Aguilar-Salinas CA, Naranjo Herrera A, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrin Metabol* 2004;89:3943-3948.
47. Caballero AE, Delgado D, Aguilar-Salinas CA, Naranjo Herrera A, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrin Metabol*

- 2004;89:3943-3948. Isoda, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and Nuclear Factor  $\kappa$  B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:611-617.
48. Wulffelé MG, Kooy A, Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort, RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004;256:1-14.
49. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser F. Beneficial effects of metformin in normoglycemia morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1557-1461.
50. Chien L-Y, Liou Y-M, Chen J-J. Association between indices of obesity and fasting hyperglycemia in Taiwan. *Int J Obes* 2004;28: 690–696.
51. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control *Diabetes Care*. 1998;21:701-705.
52. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 930–934.
53. O'Leary DH, Polak JF, Kornmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 1999;340:14-22.
54. Araki T, Emoto M, Teramura M, Yokoyama H, Mori K, Hatsuda S, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006;55:996-1001.
55. Araki T, Emoto M, Teramura M, Yokoyama H, Mori K, Hatsuda S, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006;55:996-1001.