

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

12

2ej.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

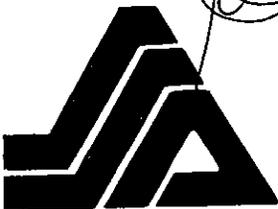
EFFECTO DE METFORMINA VS INSULINA SOBRE
LOS NIVELES DE FIBRINOGENO EN PACIENTES
DIABETICOS TIPO 2 OBESOS.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
COMISIÓN DE TESIS

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
E N D O C R I N O L O G I A Y N U T R I C I O N
P R E S E N T A :
D R . U L I S E S S I L V A C E R V A N T E S

265070



MEXICO, D. F.

ENERO 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**EFFECTOS DE METFORMINA VS INSULINA SOBRE LOS NIVELES DE
FIBRINOGENO EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 OBESOS**

AUTOR: SILVA CERVANTES ULISES

TUTOR DE TESIS: DR GUILLERMO FANGHÄNEL SALMON
JEFE DE SERVICIO ENDOCRINOLOGIA

JEFE DE SERVICIO: DR GUILLERMO FANGHÄNEL SALMON

NUMERO DE REGISTRO EN INVESTIGACIÓN:

DIC/97/404B/041

Este trabajo fue registrado en la subdirección de enseñanza e investigación con el numero de registro

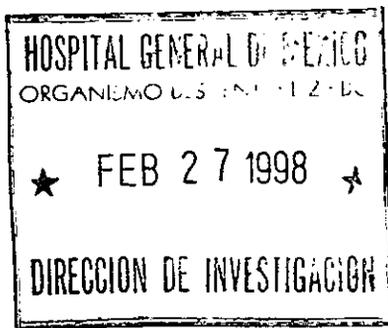
DIC/97/404B/041

DR RUBEN BURGOS VARGAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

DR GUILLERMO FANGHANEL SALMON
TUTOR DE TESIS
MEDIO JEFE DE SERVICIO



Ulises Cervantes Silva
DR SILVA CERVANTES ULISES
RESIDENTE DE 4to Año
ENDOCRINOLOGIA



DEDICATORIA

A DIOS:

Por su guía en mi vida.

A MAYRA PERLA :

por su amor y apoyo en los momentos difíciles

A Mis PADRES Y HERMANOS:

donde creció mi espíritu de estudio y entrega a trabajo.

A DR GUILLERMO FANGHÄNEL:

Maestro al cual le agradezco su firmeza y espíritu de enseñanza.

A DR FRANCISCO FRANCO :

por su apoyo en el aspecto estadístico.

Dr MIGUEL MORALES Y MÉDICOS DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA:

Por los momentos difíciles y agradables.

INDICE

Protocolo	1
Introducción	2
Fibrinogeno	9
Hiperfibrinogenemia como factor de riesgo	10
Metformina efecto en resistencia a la insulina	13
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Hipotesis	18
Objetivos	18
Metodología	19
Criterios	20
Procedimiento	21
Resultados	22
Discusión	25
Bibliografía	28
Anexos	31

EFFECTOS DE METFORMIN VS INSULINA SOBRE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II OBESOS

RESUMEN

De acuerdo a los datos aportados por otros autores se ha observado que dentro de los mecanismos patogénicos que conforman la etiopatogénia de la diabetes Mellitus tipo II se encuentran la resistencia a la insulina, con consecuente hiperinsulinismo, con hiperglucemia, con alteración de factores hemorreológicos, los cuales interfieren con la fisiología normal del endotelio y los mecanismo de formación de coagulo y la lisis del mismo, como son el factor VII, el fibrinógeno, el PAI-1 principalmente y que aumentan los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos en el paciente.

De acuerdo con el fundamento del estudio se observaría mayor fibrinogenemia en los sujetos diabéticos comparados con los normales, y entre los mismos diabéticos en pacientes tratados con mejor control metabólico. Pero como también se había observado al perpetuar la hiperinsulinemia se mantendrían los niveles elevados de fibrinogeno, es por esto que la utilización de fármacos que mejoren la resistencia a la insulina es fundamental para atacar estos factores patogénicos.

En nuestro estudio se observó que los sujetos normales tuvieron un fibrinogeno menor que los pacientes con DM II obesos. Además que con la implementación de la dieta esta relación no varió. Al aplicar los tratamientos en forma evidente los valores de glucemia se mejoraron con ambos tratamientos pero en mejor forma con la insulina, en el mismo periodo de tiempo. En el grupo de metformin se observó mejoría de los niveles de Fibrinogeno en forma significativa y sin mantener una relación directa con el control metabólico. En cambio en el grupo de tratamiento con Insulina se observó que la relación incluso aumento los niveles de fibrinogeno.

Los sujetos normales guardaron una relación directa con el control metabólico y los niveles de fibrinogeno.

En cuanto al índice de masa corporal los 2 grupos de pacientes diabéticos iniciaron en forma similar pero al termino del tratamiento el índice de masa disminuyo más en el grupo de metformina y se incremento en el de insulina esto por el efecto anabólico de la misma..

En cuanto a las otras relaciones no se encontró cambios significativos en la comparación de los grupos.

De acuerdo con nuestras conclusiones se observa que el metformin es una alternativa terapéutica para controlar un factor de riesgo cardiovascular modificable, como es el metformin al controlar una parte importante de la fisiopatología del diabético tipo II, como es la resistencia a la insulina. Además de lograr esto sin relación con el control metabólico, y siendo un efecto directo aparente del fármaco. Será importante la evaluación de otros factores para confrontar nuestras conclusiones .

PROTOCOLO

**EFFECTOS DE METFORMINA VS INSULINA SOBRE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO EN
PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 OBESOS**

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus es una de las principales patologías de tipo crónico degenerativo, con un gran impacto sobre la morbimortalidad, en nuestro hospital en especial es la principal causa de consulta en el servicio de Endocrinología, ya sea por complicaciones agudas como por crónicas. Incrementa el riesgo de eventos Cardiovasculares mayores, observando de 2 a 4 veces aumento de riesgo de muerte (1), en cuanto a la presentación de Hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular se incrementa al doble, y la enfermedad isquémica cerebral de 2 a 4 veces (1, 5).

BANTING (12) en 1988 habla sobre el rol de la resistencia a la insulina en la patología humana y determina que la resistencia a la insulina estimulada por la glucosa es un fenómeno común y juega un papel central en la patogénesis y en el curso clínico de varias de las enfermedades humanas. El hecho de que varios pacientes con diabetes sean insensibles a la Insulina se demostró primero por HIMSWORTH, y posteriormente fue tomado por el Grupo Nacional para el Estudio de la Diabetes los cuales consideran entonces dividir a los Diabéticos en insulino dependientes y no insulino dependientes. El hecho de que la resistencia a la insulina sea estimulada por la glucosa es un hallazgo característico en diabéticos tipo 2 y en los intolerantes a Carbohidratos. Aunque aun existen controversias sobre el verdadero impacto de esta resistencia a la insulina en la patogénesis y curso clínico de la Diabetes Mellitus y si acaso existen alteraciones en la función de la célula beta en estos individuos.

En estudios para evaluar estas interrogantes realizadas anteriormente, se observó la respuesta de insulina a una carga de glucosa (75 gr vía oral), y se dividió en 2 observaciones fundamentales:

1) en la que los niveles de glucosa plasmática se semejaron mucho entre los individuos evaluados y en rangos normales, y 2) los niveles de insulina en respuesta fueron muy diferentes observando el valor más alto en el paciente que se había determinado previamente con un clamp de glucosa la resistencia más severa.

Por lo anterior se considera que existe una compensación de la célula beta a esta hiperglucemia con un aumento de la secreción de insulina para mantener una normoglucemia y también lleva a concluir que la compensación de la secreción de la célula beta es amplia y varía con relación a la hiperglucemia para llevar a una tolerancia normal a la glucosa.

En sujetos normales y pacientes con Diabetes Mellitus se investigo en forma horaria las fluctuaciones de la glucemia y la respuesta de la insulina, observandose que los diabéticos con valores más bajos de glucemia tenían valores más altos de insulina y que cuando se tenían hiperglucemia se observaba una cifra mucho menor de insulina, tal vez siendo secundario a una falla para mantener esa hiperfunción beta en forma sostenida.

En cuanto a la presentación de enfermedad coronaria arterial (ECA) se ha observado una relación directa, aunado a otra patología crónico degenerativa como es la hipertensión arterial. Los valores altos de presión sanguínea se han determinado como factores de riesgo cardiovascular para ECA, la hiperglucemia moderada es otro factor agregado a mayor riesgo, y la hiperinsulinemia se ha establecido como otro factor deletéreo.

El mecanismo por el cual la Hiperinsulinemia incrementa el riesgo de desarrollo de ECA esta lejos de ser claro, pero en rasgos generales se involucra anomalidades del metabolismo de las lipoproteinas, que incluyen elevación de triglicérido. Esta hipertrigliceridemia es secundaria a la resistencia a la insulina y también con elevación de lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) con disminución de lipoproteinas de alta densidad (HDL). Cuando se aumenta la captación de la glucosa por los tejidos ya sea por ejercicio o reducción de peso, ambos niveles disminuyen y se incrementa HDL.

Epidemiólogos interesados en la arteriosclerosis han reconocido que la insulina es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de ECA y que incluso su efecto es independiente de la presión sanguínea y los niveles de lípidos en plasma. La placa de aterosclerosis se caracteriza por acumulo de lípidos y colagena, macrófagos espumosos y células musculares lisas proliferadas. Cruz y colaboradores (5) demostraron que la infusión de insulina crónica en arteria femoral de perro resulta en proliferación importante de íntima y media, y en acumulación de ácidos grasos sobre el sitio infundido, pero sin efecto al nivel de arteria contralateral. Otros datos reportados son el aumento de la actividad de receptor LDL y de la síntesis de Colesterol y triglicérido esto al actuar sobre enzimas como glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, enzima malica y 3-hidroxiacil Co A deshidrogenasa; así como fibroblastos y células mononucleares. Otro efecto observado en el ámbito experimental es la no-resorción de placas de ateroma al infundir insulina local una vez formadas. (5)

Cuadro 1. EFECTOS DE LA INSULINA SOBRE EL TEJIDO ARTERIAL

Proliferación de Células Musculares Lisas

Aumento de Síntesis de Colesterol y de la actividad de receptor LDL

Incremento de la formación y disminución de la regresión de placas lipídicas

Estimula síntesis de tejido conectivo

Estimulación de factores de crecimiento

Tomado de DeFronzo y Ferrannini Diabetes Care 1991. 14:173-194

Para poder entender muchas de las alteraciones macrovasculares del paciente con hiperinsulinismo y diabetes se debe conocer primero la fisiología del endotelio: (13)

La función vasodilatadora de la célula endotelial es de particular importancia para la fisiología de la pared vascular. Las células endoteliales secretan Oxido nítrico (ON) o factor relajante derivado del endotelio, el cual relaja las células lisas; en condiciones normales el ON es secretado constantemente (sintetizado de L-arginina por la enzima ON-sintetasa), diferentes alteraciones a la pared vascular condicionan disminución de la secreción de ON y por lo tanto menor vasodilatación. Pero además del ON se secreta prostaciclina las cuales tiene también efecto vasodilatador e inhiben la agregación plaquetaria. El daño excesivo daña la célula endotelial y puede secretar factores vasoconstrictores como la endotelina 1 (el mejor estudiado), el cual además potencia el efecto vasoconstrictor de otras sustancias como el tromboxano (también liberado por la célula dañada).

El endotelio además libera factores que alteran la diferenciación y crecimiento de la célula muscular lisa vascular, por procesos de estrés (para la pared vascular) se liberan y se tiene en mayor contacto sustancias como angiotensina II o adrenalina las cuales hacen propenso al endotelio a diferenciación y crecimiento, esto además agravado por factores de crecimiento como el derivado de las plaquetas o el epidermal.

La Diabetes Mellitus o específicamente la hiperglucemia e hiperinsulinemia contribuyen al proceso celular en la pared vascular. Se observan en el endotelio de sujetos diabéticos cambios ultraestructurales como grandes células endoteliales con inclusiones densas a la microscopia electrónica, como signos de cambios degenerativos. Además hay un incremento en la proliferación de células endoteliales, esto se asume es para procesos de reparación que sella células endoteliales lesionadas en la pared. Unos indicadores de las lesiones vasculares en el diabético son la elevación de factor VIII y factor de Von Willebrand.

Además del daño estructural se tiene daño funcional caracterizado por falla en la liberación de sustancias vasoconstrictoras en particular ON. , Pero esto se agrava en modelos animales que además tienen Hipertensión arterial. Por experimentos in vitro se determino que las concentraciones altas de glucosa estimulan la secreción de Endotelina 1 por células aórticas endoteliales. Niveles circulantes altos de endotelina 1 se observan en Diabéticos lo que indica daño endotelial. En la balanza de substancia vasodilatadoras vs vasoconstrictoras se tiene un claro desbalance a favor de las vasoconstrictoras.

La interacción con células circulantes con el endotelio se tiene varias observaciones: la endotelina 1 tiene efecto de tipo quimiotáctico y puede inducir que las células blancas migren a la pared endotelial. Cerca de la pared la circulación es lenta y se adhieren a células, esto al expresar moléculas de adhesión como son SELECTINAS, INTEGRINAS Y LAS INMUNOGLOBULINAS. Estas moléculas de adhesión se expresan por efectos de diversos factores como Factor de Necrosis tumoral alfa (FNT alfa) su expresión la aumentan eventos como tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia; la Molécula de adhesión celular vascular (VCAM) se pega a superficie de células endoteliales sobre la estría grasa temprana. Esta relación entre hipercolesterolemia y el incremento del VCAM, nos indica que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas pueden ser responsable de la inducción del VCAM (esto a través de lisofosfatidil colina componente de LDL).

En cuanto a las integrinas se aumenta su expresión y sirven para ligar células tales como leucocitos y plaquetas, y lleva a alteraciones del flujo laminar y a la generación de turbulencia, y lleva a mayor agregación plaquetas y trombosis. La unión de leucocitos a la pared afecta la producción y liberación de productos del oxígeno al igual que pasa en caso de unión a productos avanzados de glucación, es decir se altera su función normal de la célula.

La tercera alteración es sobre la permeabilidad llevando a influjo de sustancias del espacio vascular a espacio intersticial, entre estas sustancias están factores de crecimiento, entre ellos la insulina, que como sabemos estimula síntesis de DNA en vasos, por si solo este efecto es bajo pero se incrementa al tener un ambiente propicio como es junto a Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas. El endotelio dañado tiene además alterado su efecto funcional en la fibrinólisis, ya que se reduce la expresión de Factor inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1). Bajo condiciones de glucosa alta se observa mayor secreción de Colagena tipo IV, fibronectina; estas alteraciones mencionadas no se corrigen en forma inmediata a la normoglucemia sino que persisten por varias semanas. (Fig. 3.) ART HERMAN HALLER P4

De este breve recordatorio se deriva que el daño endotelial es el primer evento del proceso de aterosclerosis, pero además de esto se observan otras alteraciones en los elementos formes de la sangre en los diabéticos, establecido por estudios in vitro e in vivo (cuadro 1):

Cuadro 2. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA EN DIABETICOS

in vivo	in vitro
Aumento de adhesividad	Aumento de recambio
Aumento de agregación	Disminuye vida media
Aumento de liberación de tromboxano	Aumento de beta-tromboglobulina
Interacciones plaquetas-plasma	Aumento de factor IV plaquetario
Von Willebrand	Aumento de factor de crecimiento derivado de plaquetas
Fibrinógeno	Aumento de plaquetas agregadas circulantes
Complejos Inmunes	Aumento de Tromboxano urinario derivado de plaquetas
LDL glucosilada	
Disminuye fluidez de la membrana	

Modificado de John Coldwell, Metabolism 1992. 41: 7-10

Los hallazgos positivos in vitro incluyen incremento en la adhesividad y agregabilidad, incremento en la liberación de tromboxano, e interacciones plasma-plaquetas que aumentan la agregación y liberación de tromboxano (1). Esto además incluye interacción con Factor de Von Willebrand, fibrinógeno, complejos inmunes y LDL glucadas; la teoría que estas alteraciones in vitro pueden corresponder a eventos in vivo por hallazgos como incremento en el recambio plaquetario y disminución de la vida media de las plaquetas, aumenta de la liberación materiales intraplaquetarios, incluyendo beta-tromboglobulina, factor IV plaquetario, y factor de crecimiento derivado de plaquetas, pero estas alteraciones ocurren en subgrupos de diabéticos pero no en todos, parece que las plaquetas asumen un papel fundamental en el proceso de aterosclerosis y además, vía la actividad coagulante de plaquetas, incrementa el proceso de trombosis. En la siguiente figura se resumen los principales hallazgos reportados en la Diabetes Mellitus en cuanto a vías de coagulación extrínseca e intrínseca (1, 14).

Estos procesos varían aun entre los mismos modelos de enfermedad ya que los modelos ratas sin predisposición genética comparados con los inducidos por fármacos tienen mayor sensibilidad en

diabéticos in vivo y se aumenta los niveles de factor IV plaquetario y de beta-tromboglobulina a nivel sérico y otros productos liberados por las plaquetas con efecto de crecimiento endotelial (14).

Cuando las plaquetas son estimuladas por ADFP, el complejo de glucoproteínas IIb-IIIa, las cuales son el receptor para fibrinógeno es expresada sobre la superficie de la plaqueta y una fibrinógeno, ayudando a mantener plaquetas durante la agregación. El fibrinógeno de sujetos diabéticos unido a plaquetas está aumentado en comparación a plaquetas de controles. Un número aumentado de moléculas de glucoproteínas IIb-IIIa se encontró sobre plaquetas no

estimuladas de pacientes diabéticos; aumento de la adhesión de fibrinógeno ocurre en las plaquetas de ratas diabéticas 10 semanas después de la adición de ADP y sin activación de vía de Ac Araquidónico o liberación de gránulos (14).

La trombosis y la oclusión arterial son usualmente las que matan a los pacientes después de un accidente coronario, de manera que cualquiera cosa que reduzca la fibrinólisis y acelere la formación de coágulos probablemente aumente el riesgo de muerte coronaria. Son 3 los factores fundamentales que se han determinado en forma más reciente que influyen en el incremento del riesgo coronario, hablamos del fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor 1 del activador del fibrinógeno (PAI-1). En la siguiente figura se demuestra en el lugar donde actúan en la cascada de coagulación.

FIBRINOGENO

Es una glucoproteína de peso molecular relativamente elevado, presente en el plasma pero no en el suero, es un dímero formado por 3 cadenas polipeptídicas llamadas alfa, beta y gamma. Ambas subunidades, así como las cadenas se unen entre sí por enlaces disulfuro. Las cifras normales de la concentración plasmática son entre 200 y 400 mcg/dl (SANSABAFREN).

El fibrinógeno se sintetiza en el hígado. Aunque se sabe que su producción es estimulada por la citoquinas, en particular la interleucina 6 (IL6), que son secretadas por los macrófagos activados células endoteliales lesionadas y por medio a un mecanismo de retroalimentación debido a la formación de productos de degradación de la fibrina, es posible que este involucrados otros mecanismos diversos. Además la agregación plaquetaria depende en forma crítica del fibrinógeno que se enlaza a sus receptores de glucoproteínas IIb-IIIa y, por lo tanto actúa como una molécula puente.

estimuladas de pacientes diabéticos; aumento de la adhesión de fibrinógeno ocurre en las plaquetas de ratas diabéticas 10 semanas después de la adición de ADP y sin activación de vía de Ac Araquidónico o liberación de gránulos (14).

La trombosis y la oclusión arterial son usualmente las que matan a los pacientes después de un accidente coronario, de manera que cualquiera cosa que reduzca la fibrinólisis y acelere la formación de coágulos probablemente aumente el riesgo de muerte coronaria. Son 3 los factores fundamentales que se han determinado en forma más reciente que influyen en el incremento del riesgo coronario, hablamos del fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor 1 del activador del fibrinógeno (PAI-1). En la siguiente figura se demuestra en el lugar donde actúan en la cascada de coagulación.

FIBRINOGENO

Es una glucoproteína de peso molecular relativamente elevado, presente en el plasma pero no en el suero, es un dímero formado por 3 cadenas polipeptídicas llamadas alfa, beta y gamma. Ambas subunidades, así como las cadenas se unen entre sí por enlaces disulfuro. Las cifras normales de la concentración plasmática son entre 200 y 400 mcg/dl (SANSABAFREN).

El fibrinógeno se sintetiza en el hígado. Aunque se sabe que su producción es estimulada por la citoquinas, en particular la interleucina 6 (IL6), que son secretadas por los macrófagos activados células endoteliales lesionadas y por medio a un mecanismo de retroalimentación debido a la formación de productos de degradación de la fibrina, es posible que este involucrados otros mecanismos diversos. Además la agregación plaquetaria depende en forma crítica del fibrinógeno que se enlaza a sus receptores de glucoproteínas IIb-IIIa y, por lo tanto actúa como una molécula puente.

Los niveles de fibrinógeno están estrechamente correlacionados con factores sociales y ambientales como:

- Edad**
- Obesidad**
- Diabetes**
- Embarazo**
- Tabaquismo**
- Hiperinsulinemia**
- Menopausia**
- Otros.**

Los factores genéticos también ayudan a determinar los factores genéticos y la evidencia sugiere que al rededor de 10 a 15% de la variación d en el nivel de fibrinógeno dentro de una población esta determinado genéticamente. Otra información reciente muestra a los familiares de los pacientes que han sufrido accidentes coronarios que tienen fibrinógeno elevado, lo que apoya el grado de control genético ya referido. Dejar de fumar y realizar ejercicio físico moderado, bajaran los niveles de fibrinógeno, pero no existe evidencia que la dieta tenga algún efecto apreciable. Los esteroides anabólicos y algunos fibratos, incluyendo el ciprofibrato, bajaran el fibrinógeno cuando los niveles están anormalmente altos y eso mismo harán, en menor grado la pentoxifilina y la ticlopidina.

HIPERFIBRINOGENEMIA COMO FACTOR DE RIESGO

No cabe la menor duda que los niveles de fibrinógeno son un factor de riesgo independiente cardiovascular, esto evaluado por varios estudios los cuales indican que se incrementan los niveles de fibrinógeno en forma paralela a la presentación de infartos prematuros, así mismo en la

Los niveles de fibrinógeno están estrechamente correlacionados con factores sociales y ambientales como:

Edad

Obesidad

Diabetes

Embarazo

Tabaquismo

Hiperinsulinemia

Menopausia

Otros.

Los factores genéticos también ayudan a determinar los factores genéticos y la evidencia sugiere que al rededor de 10 a 15% de la variación d en el nivel de fibrinógeno dentro de una población esta determinado genéticamente. Otra información reciente muestra a los familiares de los pacientes que han sufrido accidentes coronarios que tienen fibrinógeno elevado, lo que apoya el grado de control genético ya referido. Dejar de fumar y realizar ejercicio físico moderado, bajaran los niveles de fibrinógeno, pero no existe evidencia que la dieta tenga algún efecto apreciable. Los esteroides anabólicos y algunos fibratos, incluyendo el ciprofibrato, bajaran el fibrinógeno cuando los niveles están anormalmente altos y eso mismo harán, en menor grado la pentoxifilina y la ticlopidina.

HIPERFIBRINOGENEMIA COMO FACTOR DE RIESGO

No cabe la menor duda que los niveles de fibrinógeno son un factor de riesgo independiente cardiovascular, esto evaluado por varios estudios los cuales indican que se incrementan los niveles de fibrinógeno en forma paralela a la presentación de infartos prematuros, así mismo en la

enfermedad vascular periférica se observa su presentación con el incremento de los niveles de dicha glucoproteína y en forma consecuente con la viscosidad sanguínea.

Han sido reconocidos que los niveles de fibrinógeno pueden estar elevados en la Diabetes Mellitus (7), que estos contribuyen a la enfermedad microvascular aparente (1), además el recambio del fibrinógeno puede ser mejorado y la regulación de la glucemia con fibrinógeno puede revertir este proceso a lo normal. Estos hallazgos de fibrinógeno elevado o de sus productos sugieren que la dinámica del fibrinógeno puede estar alterada y conlleva a incremento de la producción de coagulo de fibrina in vivo. Lo relevante de esto es que se muestra los niveles elevados de fibrinógeno como el factor primario de riesgo para trombosis coronaria (en población general) (1). La actividad fibrinolítica en la Diabetes Mellitus es baja dado que el regulador del proceso de fibrinógeno a fibrina es la antitrombina III (1), este actúa promoviendo la formación de coagulo de fibrina, lo interesante de las observaciones es que como el fibrinógeno, los niveles de AT III plasmática regresan a lo normal con la administración de insulina, además se han observado efectos con la sulfonilureas en especial glicacida (1,2) sobre la disminución de la actividad fibrinolítica. El hiperinsulinismo considerado un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, como parte del síndrome X, su vinculo con la hipertensión y la aterosclerosis ha sido demostrada (2), llegando a ser un dilema el tratamiento de la coronariopatía en caso de pacientes diabéticos que se tengan que trombolizar (3).

En el estudio Rotterdam (16) se comparo los niveles de fibrinógeno entre sujetos diabéticos y no diabéticos y entre los diabéticos con relación al tipo de tratamiento recibido, reclutando aproximadamente 2,971 individuos en total de 55 años y mayores, teniendo como observación importante que los promedios de fibrinógeno entre los grupos fueron prácticamente iguales (2.84 vs 2.81, $P=0.5$) después del ajuste por edad, sexo, tabaquismo IMC, y relación cintura cadera se observa un nivel mayor en los diabéticos que recibieron Insulina, específicamente se obtuvo: Sujetos no diabéticos 2.82, sujetos con diabetes pero sin medicación (controlados) 2.79, sujetos diabéticos con hipoglucemiantes orales 2.79 y sujetos con Diabetes y tratados con insulina 3.23, al

correlacionar con Fructosamina se tuvo que los pacientes con tratamiento con insulina tuvieron el control más pobre. Concluyeron que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. (16)

En otro estudio realizado por Vannine y cols, (17) se valoro los niveles de fibrinógeno con relación a la actividad física y el poder aeróbico en paciente recién diagnosticados diabéticos tipo 2. Se valoraron 78 pacientes antes y después de 12 mese de tratamiento con dieta y ejercicio común y con tratamiento intensivo sobre estos rubros y se evaluó el fibrinógeno.

En el basal se observo valores en los sedentarios de 3.8 y en los de actividad física alta 3.3 y ambos presentaron una relación lineal inversa con el fibrinógeno. El IMC y el tabaquismo, en el análisis de regresión múltiple, solo explican una variación de 23% en el nivel. En el grupo sedentario se correlaciono el valor de glucosa con el de fibrinógeno en forma directamente proporcional, mientras que al seguimiento se tuvo una mejoría en glucosa al tener mayor ejercicio y en consecuencia en el valor del fibrinógeno. (17)

En los años recientes una amplia serie de estudios se han realizado intentando establecer tratamiento sobre estas elevaciones de los valores de fibrinógeno con varios fármacos, sobre todo antihipertensivos entre los que resalta el realizado por Fogari y cols (18), donde se comparo el efecto con tratamiento con amlodipina, atenolol hidroclorotizida o lisinopril en sujetos hipertensos. Los fármacos se administraron 1 vez al día, observándose sin variación en cuanto a los niveles de fibrinógeno con el tratamiento con Atenolol, hidroclorotiazida y amlodipina y en tanto el lisinopril las redujo significativamente (-11.2%). Concluyéndose no solo la mejoría de las cifras de TA contribuye sino existen más mecanismos sobre los que hay que actuar. (18)

METFORMINA: EFECTO EN RESISTENCIA A LA INSULINA

Las principales biguanidas, metformina y fenformina fueron introducidas en 1957 como hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. La fenformina fue retirada de muchos países por la asociación con acidosis láctica, pero la metformina no tiene el mismo efecto si se prescribe en forma adecuada. La Metformina se utiliza ahora en forma generalizada en monoterapia y en combinación con sulfonilureas. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no se une a las proteínas del plasma, no-se metaboliza y es eliminada rápidamente por vía renal. Los efectos hipoglucemiantes ocurren sin estimular la secreción de insulina son resultado principalmente del aumento de utilización de la glucosa. Se requiere la presencia de insulina y ocurre un incremento del efecto de la insulina a nivel post-receptor en tejidos periféricos

como el músculo. En los tejidos periféricos la metformina aumenta la captación de glucosa por insulina y el metabolismo oxidativo. La metformina también aumenta la utilización de glucosa por el intestino, principalmente por la vía del metabolismo no oxidativo. El lactato extra que se produce es extraído en gran parte por el hígado y funciona como sustrato para mantener la gluconeogenesis. Esto limita el grado en que la metformina reduce la producción hepática de glucosa pero proporciona una válvula de seguridad contra la disminución excesiva de la glucosa. En vista de que la metformina no causa hipoglucemia clínica, es de hecho un medicamento antihiperoglucemiante. No favorece el aumento de peso, ayuda a combatir la hipertrigliceridemia, y se han adjudicado algunas propiedades vasoprotectoras. La metformina ofrece un tratamiento útil para los pacientes insulino-resistentes con Diabetes Mellitus y sobrepeso. (4)

La metformina ha sido ampliamente evaluada (4, 19, 20, 21), y varios estudios a diferentes niveles orgánicos han sido determinados (4, 19, 20, 21), en el campo de nuestro interés se encuentran su acción antiaterogénica, con disminución de crecimiento de células musculares lisas vasculares y fibroblastos, sujetos no diabéticos tratados con metformina con enfermedad vascular

periférica mostraron incrementos en el flujo arterial después de un periodo estándar de isquémia. Incremento en la actividad fibrinolítica y disminución de la sensibilidad a agentes agregantes (4), pensando en los efectos vasculares y antitriglicéridémicos uno consideraría potencialmente favorable su aplicación en beneficio de retardar las complicaciones vasculares.

En el estudio BigPro se evaluó los niveles de fibrinógeno en pacientes con resistencia a la insulina obesos no diabéticos, administrándose metformina vs placebo y se observó disminución de los niveles de fibrinógeno en el grupo tratado con metformina. (9)

En cuanto a la resistencia a la insulina y su efecto en la enfermedad cardiovascular aterosclerosa se han observado los siguientes efectos de la misma (8):

- proliferación de células musculares lisas
- mejoría de la síntesis de colesterol y actividad de LDL
- aumento en la formación y disminución en la regresión de placas de lípidos
- estimula la síntesis de tejido conectivo
- estimulación de factores de crecimiento

Los autores Dinesh y Yudkin (9) evaluaron en 2 grupos étnicos (Caucásicos y Asiáticos) valoraron los efectos del metformina sobre la resistencia a la insulina, los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y el PAI-1, por espacio de 12 semanas observando:

Mejoría de la glucosa de ayuno (- 3.08mM en relación al basal), de la resistencia a la insulina y la función beta pancreática. Disminuyeron los triglicéridos totales (-0.2 mM), colesterol total (-0.40mM), LDL colesterol (-0.40), HDL colesterol no se modificó. La actividad de PAI-1 disminuyó, pero los valores de fibrinógeno y la función de plaquetas no se modificaron

Concluyendo que esos hallazgos indican que la metformina mejora el control glucémico, disminuye la resistencia a la insulina y los valores de los factores de riesgo cardiovascular incluyendo el PAI-1, pudiendo ser útil en el manejo de los pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo para desarrollo de alteraciones macrovasculares. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperglucemia incrementa el riesgo cardiovascular y por si misma puede acelerara la presencia de complicaciones crónicas micro y macrovasculares, así mismo la presencia de resistencia a la insulina condiciona la presencia de hiperinsulinismo, con mayor desarrollo de aterosclerosis (esto por los factores de crecimiento ya mencionados).

Se sabe además que la hiperglucemia condiciona alteraciones en factores hemorreologicos entre los cuales se han identificado a varios como factor VII, fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminogeno (pai-1), considerados además como factores de riesgo cardiovascular. El fibrinógeno se ha reconocido en forma plena que incrementa sus valores en los diabéticos y en conjunto con el factor de riesgo ya identificado que representa la Diabetes Mellitus aumenta aun más el riesgo de estos pacientes. Varios abordajes farmacológicos y no farmacológicos se han identificado para disminuir la cifra de fibrinógeno. Dado que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina se considera que será un fármaco que mejorará y disminuirá los valores de esta glucoproteina. (19,20,21)

JUSTIFICACION

Los pacientes diabéticos tienden a presentar mayor incidencia de complicaciones crónicas micro y macro vasculares con relación a la población general, secundarias a varias fuentes fisiopatológicas. Además el Metformina es un medicamento ya conocido en forma previa y con adecuados resultados en este grupo de pacientes.

Con el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular que presentan los pacientes será de capital importancia la aplicación de medidas terapéuticas que vayan en favor de disminuir los factores de morbilidad agregada a la que ya tiene el paciente por el simple hecho de ser diabético. Sabiendo además que los niveles de fibrinógeno se relacionan a varias entidades patológicas frecuentemente observadas en los diabéticos (como tabaquismo, hipertensión, hiperinsulinemia etc.) será fundamental su intervención farmacológica y prevención del desarrollo de secuelas incapacitantes.

HIPOTESIS

Los niveles de fibrinógeno se encuentran elevados en los pacientes diabéticos en comparación de la población normal.

Los niveles de fibrinógeno disminuyen más con el tratamiento con Metformina comparado con el tratado con Insulina, por efecto sobre la sensibilidad periférica a esta.

Los niveles de fibrinógeno se relacionan con el grado de Obesidad.

OBJETIVOS

1. - Evaluar los efectos del tratamiento con metformina sobre los niveles de fibrinógeno.
2. - Evaluar los efectos de la insulina sobre los niveles de fibrinógeno.
3. - Comparar la disminución de los niveles de fibrinógeno entre ambos tratamientos.

HIPOTESIS

Los niveles de fibrinógeno se encuentran elevados en los pacientes diabéticos en comparación de la población normal.

Los niveles de fibrinógeno disminuyen más con el tratamiento con Metformina comparado con el tratado con Insulina, por efecto sobre la sensibilidad periférica a esta.

Los niveles de fibrinógeno se relacionan con el grado de Obesidad.

OBJETIVOS

1. - Evaluar los efectos del tratamiento con metformina sobre los niveles de fibrinógeno.
2. - Evaluar los efectos de la insulina sobre los niveles de fibrinógeno.
3. - Comparar la disminución de los niveles de fibrinógeno entre ambos tratamientos.

METODOLOGIA

Se tomaron pacientes procedentes de la consulta externa del servicio de Endocrinología del hospital general de México, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II obesos, y se tomo un grupo control de pacientes ingresados por otra patología no diabéticos en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con ayuda del programa epi-info, unidad de epidemiología (DR. Francisco Franco) que realiza los cálculos basado en la fórmula

$$2 n = \frac{(z \text{ alfa} + z \text{ beta})^2 \text{ sigma}^2}{\text{delta}^2}$$

Calculándose un tamaño de muestra de 66 para cada grupo con un error alfa: 0.05, error beta: 0.2, diferencia de 75% entre grupos, DS: 72, diferencia promedio de fibrinógeno entre grupos 35mg/dl

CRITERIOS:

Inclusión:

Paciente diabéticos tipo 2 con obesidad (IMC=>27.4) que acudan a control en nuestro servicio.

Pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad con falla secundaria a dosis máxima de sulfonilureas.

Pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad sin enfermedad infecciosa al momento del estudio

Pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad descontrolados.

Exclusión:

Pacientes con diabetes Mellitus tipo 1

Pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones en el momento del estudio.

Pacientes diabéticos tipo 2 los cuales se encuentren en tratamiento y control con sulfonilureas o biguanidas o tratamiento combinado.

Pacientes diabéticas tipo 2 embarazadas.

Pacientes que rehusen ingresar al estudio.

Eliminación:

Pacientes que presentan complicación aguda durante el tratamiento

Pacientes en que se detecten infecciones durante el tratamiento.

Pacientes transgresores del tratamiento en el periodo de estudio.

Pacientes que se embaracen durante el estudio.

PROCEDIMIENTO:

Se captaron 60 pacientes de la consulta externa con las características ya mencionadas descontrolados con hiperglucemia de 200 mg los cuales previo consentimiento por escrito se incluyeron en el estudio, además de 1 grupo de 60 pacientes control "sanos" ingresados por otras patologías en el HGM, diferentes de diabetes Mellitus. Se realizó en 2 etapas. Una etapa pretratamiento en la cual ambos grupos de pacientes se mantuvieron con dieta de 24 cal/kg./día por 4 semanas tomándose, a las semanas -4 y 0, mediciones básicas de índice de masa corporal, colesterol, HDL, tensión arterial, glucemia venosa de ayuno, y niveles de fibrinógeno. En la etapa de tratamiento se dividió a los diabéticos en 2 grupos de tratamiento en forma aleatoria: el grupo I recibió insulina a dosis de 0.7 u de insulina NPH por Kg. con incremento de la dosis hasta lograr control metabólico. El grupo II recibió tratamiento con 425 mg de metformina 2 veces al día, hasta una dosis máxima de 2550 mg/día. Ambos grupos por 12 semanas recibieron tratamiento sin discontinuarlo. Realizándose las mediciones indicadas en los tiempos 0 y 12 semanas. Para ajuste de dosis de ambos tratamientos se mantuvo contacto telefónico con cada paciente en forma periódica. Con citas a la consulta externa cada 2 semanas.

Los datos de las 3 mediciones en ambos grupos se analizaron con la prueba estadística de t de student para muestras independientes comparando promedios de fibrinógeno entre los grupos y con coeficiente de correlación para las variables y el fibrinógeno

RESULTADOS

Se reclutaron 60 pacientes diabéticos y 60 sujetos normales, a los que se indicaron tratamiento dietético el cual se llevo a cabo con dieta indicada por nuestro servicio de Nutrición. Los valores a las -4 semanas en ambos grupos se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. CARACTERISTICAS BÁSALES DE LOS SUJETOS

	GRUPO CONTROL	DIABETICOS	VALOR P
N	60	60	NS
Edad	47.1+-7.3	49.3+-9.6	NS
Sexo (M/F)	23/37	21/39	NS
Peso (KG)	64.9+-5.4	65.8+-6.7	NS
IMC (Kg/m2)	27.9+-0.8	28.3+-1.0	NS

Los datos son promedio +- DS

NS= no significativo

Fibrinógeno semana -4 en los normales fue de 253.5 mg/dl, con rango de 142-323 (DS 36.9), los diabéticos iniciaron con valores de 349.9 mg/dl, con rango de 200-573 (DS 75.5). El nivel de glucemia se observa en normales de 87mg/dl, con rangos de 66-104 (DS 8.3), en los diabéticos de 277.6 mg/dl, con rangos de 224-380 (DS 25.9). El índice de masa corporal se observa en rangos normales en los controles y los diabéticos con IMC promedio de 28. Tabla 2.

TABLA 2. CAMBIOS METABOLICOS OBSERVADOS EN PERIODO PRETRATAMIENTO

	GRUPO CONTROL (N=60)			GRUPO DIABETICOS (N=60)		
	SEMANA -4	SEMANA 0	VALOR P	SEMANA -4	SEMANA 0	VALOR P
GLUCOSA	92.8+-7.7	86.76+-7.7	NS	250.2+-25.7	268.2+- 27.54	NS
FIBRINOGE NO	296+-37.8	293+-36.9	NS	349+-76.3	351+-76.5	NS
IMC	27.9+-0.8	27.7+-0.7	NS	28.3+-2.2	28.1+-2.2	NS

Los datos son promedio +- DS

NS= no significativo

Las diferencias en los rubros mencionados son significativas ($p < 0.01$). A la semana 0 se observo que no hubo cambios significativos en las mediciones

Al dividir los grupos se observan que se inicia con valores de glucosa en el grupo tratado con Metformina de 270.7 y el tratado con insulina de 270.2 mientras los normales no variaron su valor. En cuanto al nivel de fibrinógeno se observo que los tratados con metformina se inicia con 366.3 y los tratados con insulina de 336.1. En cuanto al IMC se observo grupo metformina con 27.7 y grupo insulina de 28.3.

Al término del tiempo de tratamiento se encontró que los tratados con Insulina su valor de glucemia fueron de 134.8 y los tratados con metformina fue de 160.3, Ambos cambios fueron significativos estadísticamente ($p < 0.01$). En cuanto a fibrinógeno se observa final de grupo insulina de 347.0 y grupo metformina de 314.8, ambos cambios significativos estadísticamente. El Índice de Masa Corporal se observo en grupo con insulina final de 28.25 ($P = 0.98$) y metformina de 26.5 (significativo estadísticamente, $P < 0.0001$). Los demás resultados se observa en la tabla 3.

TABLA 3. CAMBIOS METABOLICOS EN LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

	GRUPO METFORMIN (N=30)			GRUPO INSULINA (N=30)		
	SEMANA 0	SEMANA 12	VALOR P	SEMANA 0	SEMANA 12	VALOR P
GLUCOSA	252+-27.3	164.7+-24.6	< 0.001	244.8+-22.8	128.8+- 223.2	<0.001
FIBRINOGE NO	366+-70.8	314+-54.8	<0.001	336+-80.2	347+-83.1	NS
IMC	27,7+-0.7	26.5+-1.4	<0.001	28.3+-3.0	28.4+-2.6	NS

Los datos son promedio +- DS

NS=no significativo

GRUPO CONTROL EN ETAPA DE TRATAMIENTO

	SEMANA 0	SEMANA 12	VALOR P
GLUCOSA	86.76+-8.28	84.6+-8.28	NS
FIBRINOGENO	293+-36.9	276+-31.5	NS
IMC	27.7+-0.7	27.1+-0.8	NS

Los datos son promedio+- DS

NS=no significativo

Al realizar las comparaciones se observo que Insulina tuvo una relación directa con el nivel de fibrinógeno ($y=25.80$, $p=0.24$), en el grupo metformina se observa una relación inversa ($y=96.65$, $p=0.068$) ambas relaciones no son estadísticamente significativas. El fibrinógeno con relación a IMC se observó con relación directa en el grupo insulina ($y=11.06$, $p=0.69$) en el grupo Metformina se encuentra una relación directa pero igual sin significancia estadística ($y=66.8$, $p=0.32$). En el grupo de los normales se observa una relación directa con todas la variables, pero siendo significativa la relación glucosa-fibrinógeno finales ($Y=152.67$, $p<0.05$).

Graficas de las comparaciones en anexo 1.

DISCUSIÓN

En el presente estudio sobre insulina y metformina ambos confirmaron tener un efecto benéfico sobre el control metabólico de los pacientes diabéticos tipo II obesos, y ambos mostraron bajas similares de los niveles de glucosa. Un control adecuado ha demostrado tener un efecto de disminución sobre la progresión de las complicaciones micro y macro vasculares. De tal manera en el grupo tratado con Metformina hubo una disminución significativa en el peso y niveles de insulina, dos de los factores importantes sobre los niveles de fibrinógeno con relación a incremento del riesgo cardiovascular.

Los pacientes obesos con DM tipo 2 tienen un nivel promedio de 349 mg significativamente mayor que los controles con valores de 296 mg. Durante la fase de pretratamiento (con dieta de 24 cal/kg./día) no hubo cambios significativos en los valores de esta proteína en ambos grupos. El IMC varió de 28.3 a 28.1 no significativo. Mientras en el grupo control los valores fueron de 349 a 351 mg/dl con un IMC de 27.9 a 27.7 durante este mismo periodo. Aunque probablemente el periodo de pretratamiento fue muy corto para observar una variación mayor de los valores.

Al aplicar el tratamiento, cualquiera de los 2 se observa un mejor control metabólico con la insulina pero con aumento de los niveles de fibrinógeno, mientras que con la Metformina se tiene un control metabólico aceptable y sí una reducción mayor de fibrinógeno ($P < 0.0001$).

Esto nos indica que la reducción de los niveles de fibrinógeno fue independiente del control metabólico y que esta mayor reducción se basa en su mecanismo de acción en el cual se disminuye la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.

Esto último se ha observado en otros estudios en los que se tiene además que se mejora la actividad fibrinolítica en no diabéticos como en diabéticos.

De acuerdo a los datos mencionados en forma anterior y por los datos aportados por otros autores se ha observado que dentro de los mecanismos patogénicos que conforman la etiopatogenia de la Diabetes Mellitus tipo II se encuentran la resistencia a la insulina, con consecuente hiperinsulinismo, con hiperglucemia, con alteración de factores hemorreológicos, los cuales interfieren con la fisiología normal del endotelio y los mecanismos de formación de coágulo y la lisis del mismo, como son el factor VII, el fibrinógeno, el PAI-1 principalmente y que aumentan los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos en el paciente.

De acuerdo con el fundamento del estudio se observaría mayor fibrinogenemia en los sujetos diabéticos comparados con los normales, y entre los mismos diabéticos en pacientes tratados con mejor control metabólico. Pero como también se había observado al perpetuar la hiperinsulinemia se mantendrían los niveles elevados de fibrinógeno, por esto la utilización de fármacos que mejoren la resistencia a la insulina es fundamental para atacar estos factores patogénicos.

En nuestro estudio se observó que los sujetos normales tuvieron un fibrinógeno menor que los pacientes con DM II obesos. Además que con la implementación de la dieta esta relación no varió. Al aplicar los tratamientos en forma evidente los valores de glucemia se mejoraron con ambos tratamientos pero en mejor forma con la insulina, en el mismo periodo de tiempo. En el grupo de metformina se observó mejoría de los niveles de Fibrinógeno en forma significativa y sin mantener una relación directa con el control metabólico. En cambio en el grupo de tratamiento con Insulina se observó que la relación incluso aumento los niveles de fibrinógeno.

Los sujetos normales guardaron una relación directa con el control metabólico y los niveles de fibrinógeno.

En cuanto al índice de masa corporal los 2 grupos de pacientes diabéticos iniciaron en forma similar pero al término del tratamiento el índice de masa disminuyó más en el grupo de metformina y se incrementó en el de insulina esto por el efecto anabólico de la misma.

En cuanto a las otras relaciones no se encontraron cambios significativos en la comparación de los grupos.

De acuerdo con nuestras conclusiones se observa que la metformina es una alternativa terapéutica para controlar un factor de riesgo cardiovascular modificable, como es la metformina al controlar una parte importante de la fisiopatología del diabético tipo II, como es la resistencia a la insulina. Además de lograr esto sin relación con el control metabólico, y siendo un efecto directo aparente del fármaco. Será importante la evaluación de otros factores para confrontar nuestras conclusiones.

REFERENCIAS

1. Colwell ja. Antiplatelets drugs and prevention of macrovascular disease in diabetes Mellitus. METABOLISM 41(5): 7-10 1992
2. Zhi fu z, tang y, yu-ju ch, ji quang s. Thromboxane/prostacidin balance in type ii diabetes: glicazide effects. METABOLISM 41(5): 33-35 1992
3. Ward h, yudkin js. Thrombolysis in patients with diabetes. BRITISH MEDICAL JOURNAL. 310:3-4 1995
4. Bailey cj. Biguanides and niddm. DIABETES CARE. 15(6):755-772 1992
5. Biller j, love bb. Diabetes and stroke. MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA. 77(1): 95-110 1993
6. Defronzo, r. Ferranini, e. Insulin resistance. A multifacetic syndrome responsible for niddm, obesity, hipertensión, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. DIABETES CARE. 14 (3):173-94. 1991
7. Koenig w. Progresos recientes en aspectos clínicos del fibrinógeno. EUROPEAN HEART JOURNAL . 16(supply a):54-59 1995
7. Ganda m, arkin j. Hyperfibrinogenemia and vascular complications. DIABETES CARE. 15(10):1245-1250 1992.

9. Dinesh, n. Yudkin, j. Effects of metformina on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in niddm subjects *Diabetes care*, 16 (4): 623-629 1993
10. Friedman L. Furberg K, De Mets D. Fundamentals of clinical trials De PSG 2da edicion 1985.
11. Juhan-vague, i. Thompson, s. Jespersen, j. Involvement of hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angor pectoris. The ecat angina pectoris study group. *Arterioscler thromb*, 13 (12): 1865-1873 1993
12. Reaven GM Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607 1988
13. Haller H. Endotelial Function. Preprint Drugs 53 suppl. 1997
14. Winocour P. Platelets abnormalities in Diabetes mellitus. *Diabetes* 41 suppl.: 26-31 1992.
15. San-sabafren M. Hematologia Clínica. De Doyma. Barcelona 1er edición: Cap 24. 1995
16. Missov,r. Stolk, r. Van der bom, j. Et al. Plasma fibrinogen in niddm. *Diabetes care* 19(2): 157-159 1996
17. Vannine E. Laitinen J. Uusitupa M. Physical Activity and fibrinogen concentration in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 17(9): 1031-1038 1994

18. Fogary R, Zoppi A, Malamani D, Marasi G, Vanasia A, Villa G. Efectos de diferentes antihipertensivos sobre el fibrinogeno plasmatico en pacientes hipertensos. Br J Clin Pharmacol. 1995;39:471-476
19. DeFronzo R, Goodman and the multicenter Metformin study group. Efficacy of Metformin in patients with NIDDM. N Eng J Med. 1995;333:541-549
20. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Genich J. N Eng J Med. 1995;333:550-554
21. Crofford OB: Metformin (editorial) N Eng J Med. 1995;333:588

ANEXOS

GRAFICAS COMPARATIVAS

Figura 1. Fibrinogeno contra tiempo

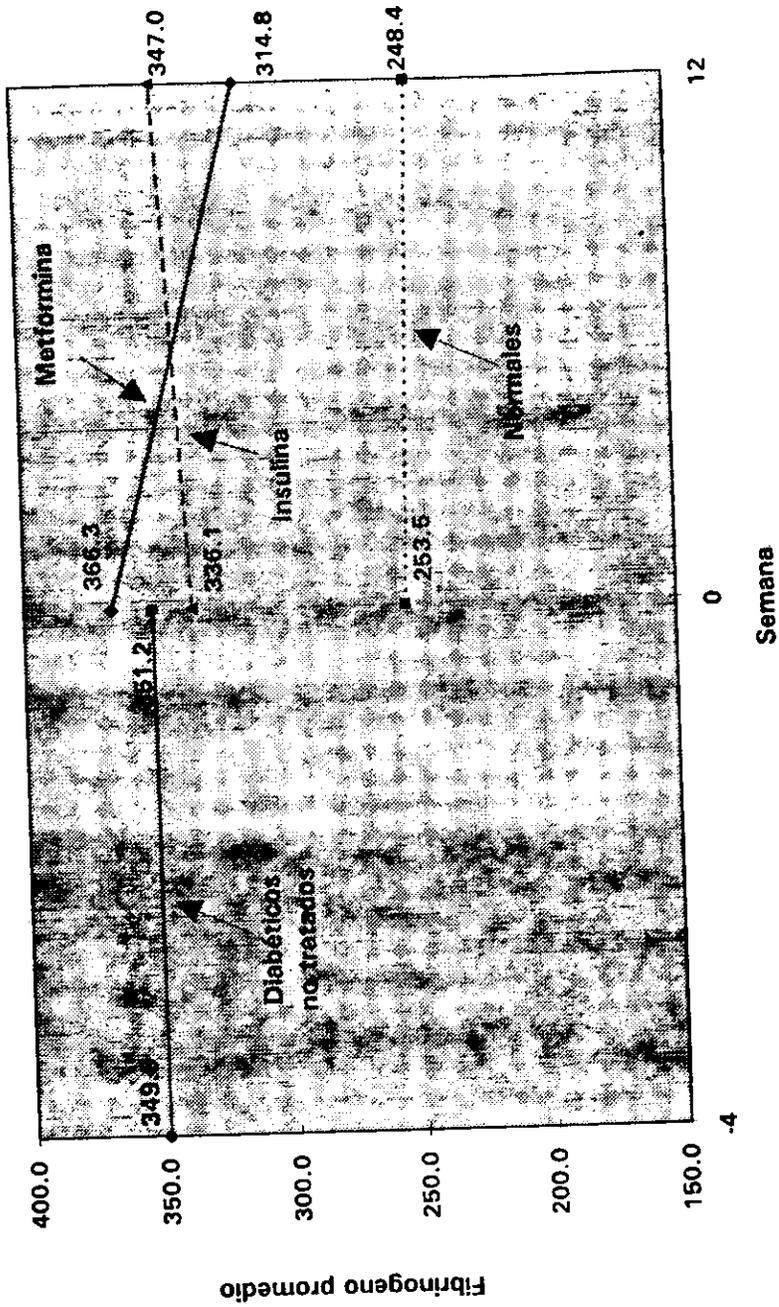


Figura 2-Bis. Glucosa contra tiempo

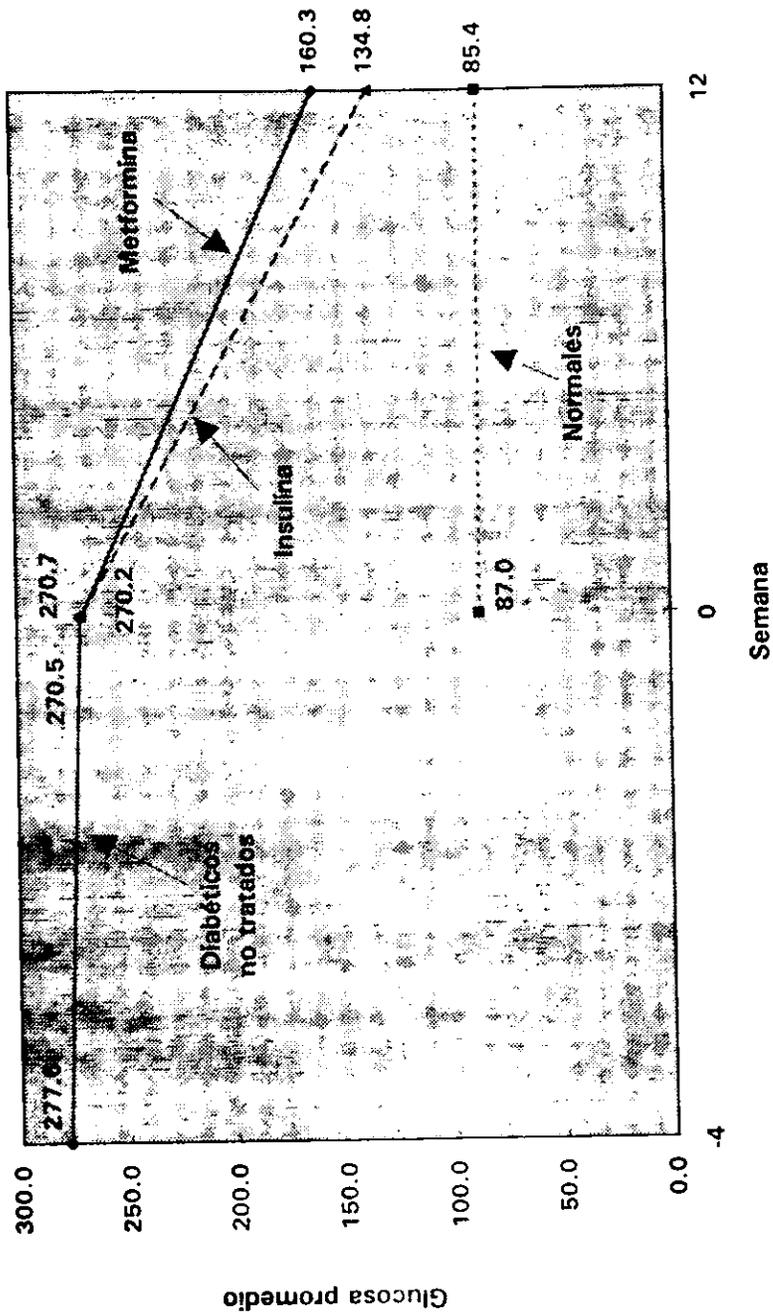


Figura 3-Bis. IMC contra tiempo

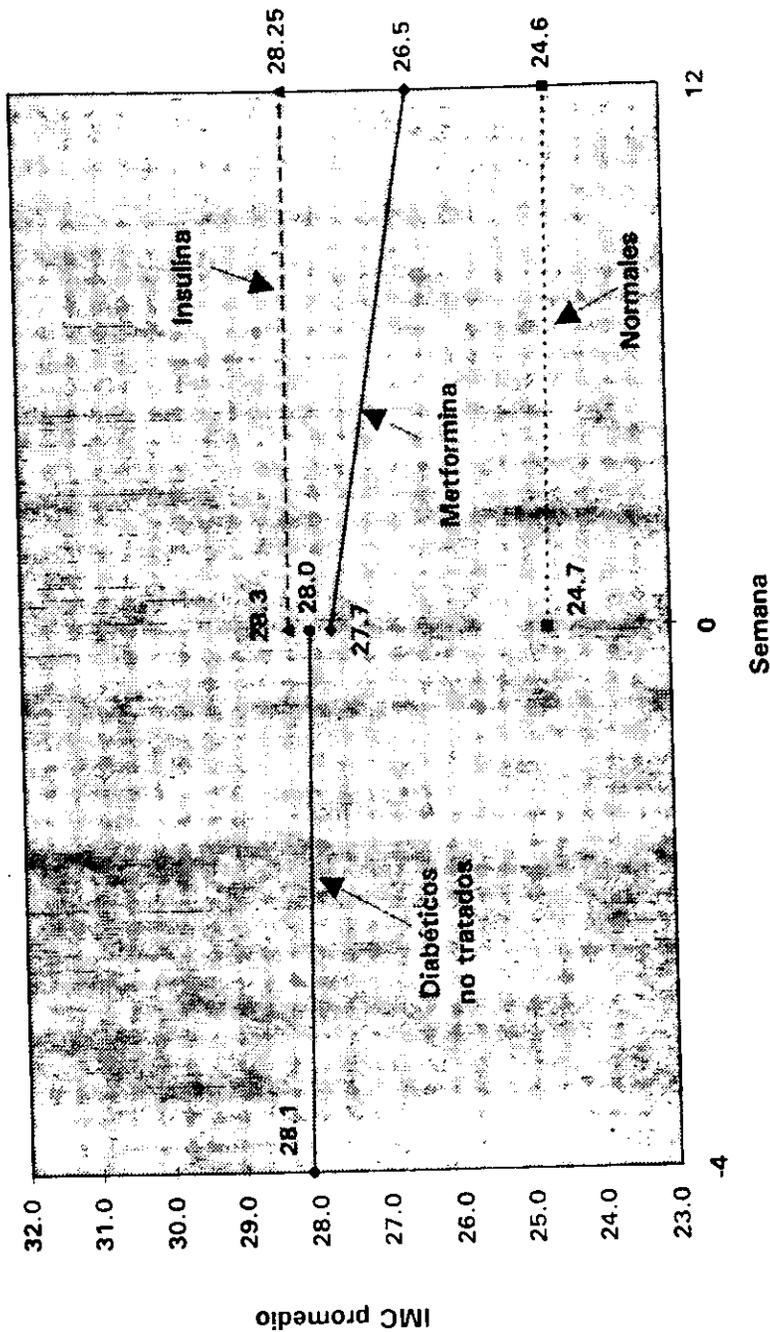


Figure 4. Final Fibrinogen vs. Final Glucose

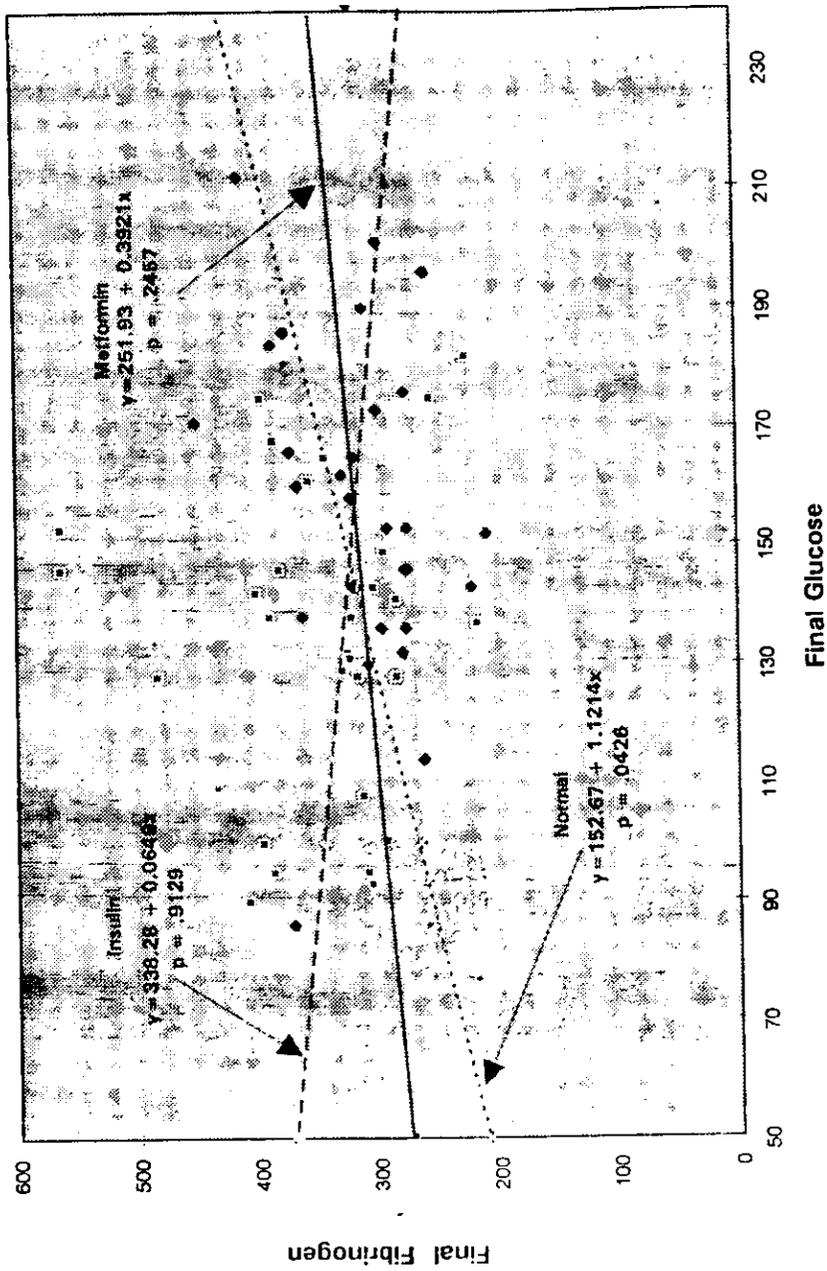
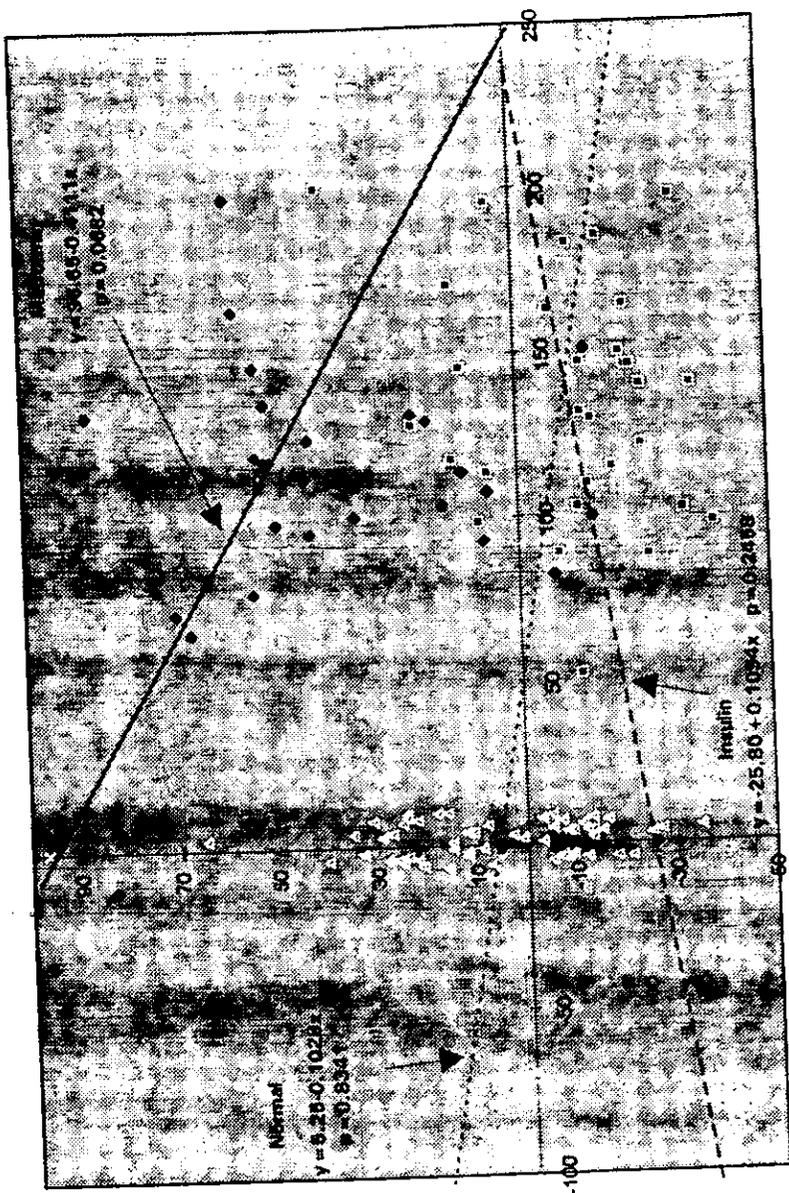


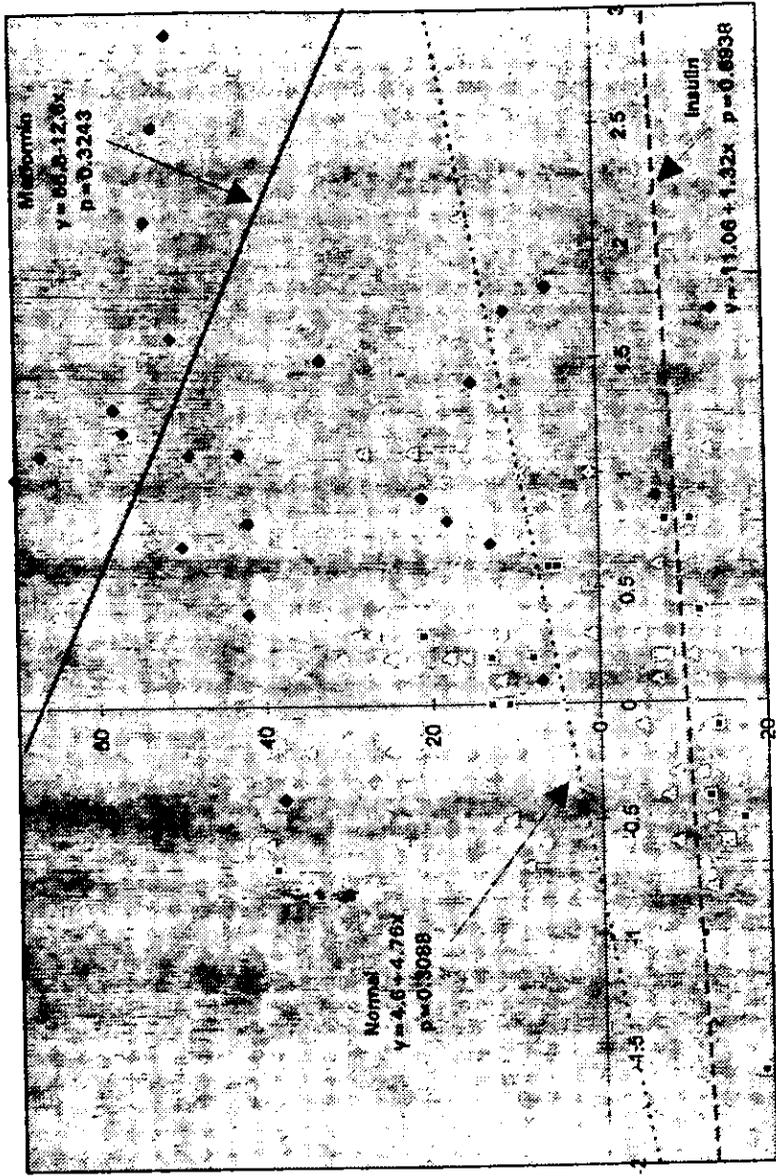
Figure 1. Fibrinogen reduction at the 12th week vs. Glucose reduction at the 12th week



Glucose reduction at the 12th week

Fibrinogen reduction at the 12th week

Figure 2. Fibrinogen reduction at the 12th week vs. IMC reduction at the 12th week



Fibrinogen reduction at the 12th week

IMC reduction at the 12th week

Figure 6. Final Fibrinogen vs. Final IMC

