



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA

**“EFECTO DEL ENTRENAMIENTO DE FUERZA VS ENTRENAMIENTO
AERÓBICO EN COMBINACIÓN CON METFORMINA SOBRE LA
SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN PACIENTES CON SÍNDROME
METABÓLICO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA

P R E S E N T A :

M. C. IVÁN MARTÍNEZ GUERRERO

PROFESOR TITULAR: M. E. JOSÉ CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN
PROFESOR ADJUNTO: M. E. JOSÉ GILBERTO FRANCO SÁNCHEZ
ASESORES DE TESIS: M. E. ARIADNA DEL VILLAR MORALES
M en C. ANDREA PEGUEROS PÉREZ



MÉXICO, D.F., ABRIL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

T E S I S

**“EFECTO DEL ENTRENAMIENTO DE FUERZA VS ENTRENAMIENTO
AERÓBICO EN COMBINACIÓN CON METFORMINA SOBRE LA
SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN PACIENTES CON SÍNDROME
METABÓLICO”**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA**

P R E S E N T A
M. C. Iván Martínez Guerrero

A S E S O R E S:

M. E. Ariadna del Villar Morales
M en C. Andrea Pegueros Pérez

México, D. F. Abril de 2011

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE POSGRADO Y EDUCACIÓN CONTINUA

DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

M.E. JOSÉ CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN
PROFESOR TITULAR

M.E. JOSÉ GILBERTO FRANCO SÁNCHEZ
PROFESOR ADJUNTO

M.E. ARIADNA DEL VILLAR MORALES
ASESOR CLÍNICO

M. EN C. ANDREA PEGUEROS PÉREZ
ASESOR METODOLÓGICO

Agradecimientos

A mi mamá, mujer incansable que con su ejemplo y apoyo siempre me ha servido de motivación para superarme.

A mi papá, su apoyo nunca me hará falta

A mi familia, en todo momento orgullosos de mi y yo de ellos.

A Erika, mi compañera, admirable mujer fuente de inspiración de todo lo que hago:

“Mi vida no sería la misma sin la luz de tus ojos que la iluminan”

Contenido

Resumen	1
1. Antecedentes	
1.1. Definición, Criterios Diagnósticos y Epidemiología de Síndrome Metabólico	2
1.1.1 Definición	2
1.1.2 Criterios Diagnósticos	3
1.1.3 Epidemiología	4
1.2. Fisiopatología del Síndrome Metabólico	5
1.2.1 Entorno previo que desencadena los fenómenos fisiopatológicos del SM	5
1.2.2 Rol del Adipocito	5
1.2.3 Rol del Miocito	6
1.2.4 Cambios en la circulación sanguínea y parámetros bioquímicos	6
1.3. El ejercicio físico como medida terapéutica del SM. Mecanismos fisiológicos, características de los distintos tipos de ejercicio y sus efectos sobre las alteraciones metabólicas.	7
1.3.1 El ejercicio físico como medida profiláctica y terapéutica del SM.	7
1.3.2 Mecanismos fisiológicos del ejercicio. Rol del ejercicio en la reducción y prevención de la resistencia a la insulina.	8
1.3.3 Ejercicio aeróbico. El mas estudiado, recomendado y efectivo	10
1.3.4 Ejercicio de fuerza ¿Opción alternativa y real contra el SM?	12
1.3.5 La paradoja del atleta, estado de “perfección metabólica”.	14
1.4. Metformina como alternativa farmacológica para el tratamiento del SM	14
1.4.1 Farmacodinamia	14
1.4.2 Mecanismos moleculares	15
1.4.3 Farmacocinética	15
1.4.4 Indicaciones y dosificación en resistencia a la insulina y SM	15
1.4.5 Efectos adversos	16
1.5. Ejercicio físico y metformina. Respuestas fisiológicas.	16
2. Planteamiento del problema.	17
3. Justificación	17
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	17
5.1 General	17
5.2 Particulares	17
6. Sujetos y métodos	18
6.1 Tipo de estudio	18
6.2 Definición de la población	18
6.3 Metodología	19

7. Análisis estadístico	21
8. Resultados	21
9. Discusión	25
10. Conclusiones	28
11. Referencias	29
12. Anexo	34

Resumen

Introducción. El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica que en nuestro país tiene especial importancia por el riesgo que conlleva a desarrollar enfermedades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y su consecuente riesgo cardiovascular. Una de las características esenciales de su fisiopatología es la resistencia a la insulina y por ende es un objetivo a mejorar en los esquemas terapéuticos que se basan en la modificación en el estilo de vida y manejo farmacológico. El ejercicio y la metformina disminuyen la resistencia a la insulina, sin embargo no existen estudios que evalúen dos modalidades de ejercicio como lo son el ejercicio de fuerza y el aeróbico junto con la administración concomitante de metformina en breves periodos de tiempo para mejorar la sensibilidad a la insulina.

Objetivo. Comparar el efecto de un programa de entrenamiento de fuerza junto con la administración de metformina versus un programa de entrenamiento aeróbico junto con metformina sobre la sensibilidad a la insulina.

Método. Estudio clínico controlado, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorio. 18 sujetos, 9 hombres y 9 mujeres de entre 20 a 49 años de edad con 3 de 5 criterios para SM. Asignados a 3 grupos de estudio: 1) Fuerza-metformina (FM) (hombres:5/ mujeres:1) sometidos al siguiente programa de entrenamiento: 4 ejercicios, press de pierna, extensor y flexor de pierna y press de pantorrilla del 75 -80% de 1 RM 3 series de 9-12 repeticiones, 3 veces por semana, junto con metformina 1 gr/día. 2) Aeróbico-metformina (AM) (hombres: 3 / mujeres: 3) bajo entrenamiento aeróbico en cicloergómetro del 45 -65% del VO_2^{max} por 45 minutos por sesión 3 veces por semana junto con metformina 1 gr/día; y 3) grupo control (M) (hombres:1/ mujeres:5) con metformina 1 gr/día. En los 3 grupos con un seguimiento a 6 semanas y con recomendaciones alimenticias sin restricción calórica. Se midió la sensibilidad a la insulina con una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, índice de resistencia a la insulina HOMA, glucosa e insulina en ayuno y se compararon directamente los esquemas de entrenamiento con metformina y posteriormente con el grupo control.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de entrenamiento para modificar la sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina mejoró significativamente en ambos grupos de entrenamiento con metformina (FM y AM) medido por el índice HOMA con respecto al grupo control (M) ($p < 0.05$) al final de 6 semanas de intervención. No se encontraron diferencias en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas en los 3 grupos de estudio ($p < 0.05$), mejorando los valores de glucosa e insulina sin ser estadísticamente significativa. La insulina basal posterior a las 6 semanas mejoró en los grupos de entrenamiento siendo únicamente significativa en el grupo FM ($p < 0.05$).

Conclusiones. La combinación del entrenamiento con ejercicio de fuerza y metformina resulto ser igual de efectivo que el entrenamiento aeróbico y metformina para mejorar la sensibilidad a la insulina medida por el HOMA posterior a 6 semanas de intervención comparado con la administración de metformina como monoterapia en pacientes con SM.

Palabras clave. Síndrome metabólico, sensibilidad a la insulina, metformina, entrenamiento de fuerza, entrenamiento aeróbico,

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición, Criterios Diagnósticos y Epidemiología de Síndrome Metabólico.

1.1.1 Definición.

En 1988 Reaven, introdujo por primera vez el término de “Síndrome X”, posteriormente “Síndrome Metabólico”, para hacer referencia a un conjunto de características bioquímicas y antropométricas que incluían obesidad central, intolerancia a la glucosa o diabetes, hipertensión y dislipidemia (1,2). Aunque ya se habían hecho descripciones previas de una serie de anormalidades clínicas y bioquímicas por Archard y cols. (1921), Vague (1956) y Welborn y cols (1966) y Hanefield y Leonhardt utilizaron por vez primera el nombre de “Síndrome Metabólico” en 1981. (2,3). Desde entonces el término de Síndrome metabólico (SM) ha estado en constante cambio y su definición en tanto por sus criterios continua en este proceso de cambio y no tanto así por la descripción fisiopatológica, que con el tiempo se ha ido esclareciendo. Por lo tanto, la definición más clara de SM está en función del conjunto de sus características clínicas, bioquímicas y fisiopatológicas más que en los criterios de los parámetros de las mismas.

En el más reciente informe de diversos organismos sobre la definición del SM se define a este como: “Un complejo de factores de riesgo interrelacionados por enfermedad cardiovascular y diabetes. Estos factores incluyen disglucemia, elevación de la presión arterial, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad y obesidad (particularmente adiposidad central)”(4)

El SM es un conjunto de datos clínicos y de laboratorio (cuadro 1) que definen una situación patológica cuyo punto central es la resistencia a la insulina (RI), y que gira en torno a la obesidad y al tejido adiposo disfuncional. Este conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas se asocian con una frecuencia mayor que la esperada sólo por el azar, tienen un componente genético y son favorecidas por la inactividad física y la obesidad (1,5,6,7,8). En años recientes, se han hecho descripciones de otro tipo de anormalidades encontradas en pacientes con SM y que también están asociadas a la fisiopatología del mismo, tales como: alteraciones hemodinámicas, protrombóticas, de la función endotelial, de la respuesta inflamatoria y de las funciones hepática y reproductiva (1,6). Estas alteraciones no están contempladas dentro de los criterios diagnósticos del mismo, pero su análisis constituye un elemento importante para el diagnóstico y tratamiento.

Cuadro 1. Datos clínicos y de laboratorio comunes al Síndrome Metabólico	
• Obesidad Abdominal	• Hipertrigliceridemia
• Presión Arterial elevada	• Sensibilidad a la insulina alterada
• Glucemia en ayuno alterada	• Intolerancia a la glucosa
• Hipercolesterolemia(col-LDL↑)	• Estados protromboticos
• Col-HDL bajo	• Estados proinflamatorios

1.1.2 Criterios Diagnósticos.

Hasta octubre de 2009 no existía un consenso estandarizado, en cuanto a los criterios diagnósticos que definieran el SM, y múltiples organismos junto con grupos de expertos definieron sus propios criterios, tal es el caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el Tercer Panel para el Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP/ATP-III), el Grupo Europeo para el Estudio de Resistencia a la Insulina (EGIR) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE). Cada uno de estos con parámetros diferentes que definían el SM^(1,4,5,6,7,8).

En el consenso actual para la definición de criterios diagnósticos del SM, la definición de obesidad abdominal está en función de los puntos de corte establecidos para la población a estudiar o diagnosticar, dando así, la pauta para la definición propia de este criterio, de acuerdo a la población y no a los criterios de uno u otro organismo⁽⁴⁾. En este consenso se recomienda utilizar el punto de corte de circunferencia de cintura de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes para población de Centro y Sudamérica en hombres mayor o igual a 90 cm y en mujeres de 80 cm, que sugieren utilizar para población mexicana. (4).

El consenso además incluye los puntos de corte de 5 parámetros clínicos y de laboratorio establecidos:

1. Aumento de la circunferencia de cintura de acuerdo al punto de corte establecidos para las definiciones específicas de cada país y su población.
2. Triglicéridos: > 150 mg/dL (tratamiento farmacológico para controlar Hipertigliceridemia es un indicador alternativo)
3. Reducción de HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
4. Presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg (tratamiento farmacológico antihipertensivo en un paciente con antecedentes de hipertensión es un indicador alternativo)
5. Glucosa en ayuno >100mg/dL o paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (tratamiento farmacológico contra la glucosa elevada es un indicador alternativo)

Para establecer el diagnóstico de SM se deben de presentar por lo menos 3 de 5 criterios. (4) El SM es una entidad clínica compleja y heterogénea con un fuerte componente genético, cuya expresión está influida por factores ambientales, sociales, culturales y económicos, entre otros. Constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de DM2, enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por aterosclerosis, que son las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país (7,8).

1.1.3 Epidemiología.

Los datos epidemiológicos del SM varían en función de dos aspectos importantes: 1) Criterios utilizados para definir el SM. 2) La población a la cual se le aplican dichos criterios (género y grupo étnico). La prevalencia, por lo tanto varía (6,7).

En México se han aplicado los criterios de la OMS y del NCEP y desde 1993 se cuenta con datos del SM (ENEC-1993). La prevalencia ajustada para la edad, en población de 20 a 69 años era de 13.61% con los criterios de la OMS y 26.6% con los criterios del NCEP. El 35% menores de 40 años y el 90% presentaban sobrepeso u obesidad. Con esta encuesta y con los datos arrojados por diversas investigaciones, se observo que para la población mexicana los criterios del NCEP permiten identificar más casos de SM. (8).

La Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) no arrojó datos específicos del SM, sin embargo aportó datos de estados mórbidos estrechamente relacionados con éste. Tres cuartas partes de los sujetos con DM2 tuvieron un IMC > 25 kg/m² y más del 50% presentaban HTA.(8) En estudios poblacionales realizados en EUA la prevalencia general de México-americanos fue de 31.9% y cuando se realizó un análisis por género la prevalencia fue mayor en las mujeres con estudios que arrojaron prevalencias del 35.6% hasta del 58.3% en mujeres México-americanas entre los 40 y 74 años de edad. (2). La prevalencia del SM aumenta conforme se incrementa el peso y por ende el IMC. La prevalencia de SM en hombres con peso normal fue de 4.6%, en sujetos con sobrepeso del 22.4% y en obesos de 59.6%, y en las mujeres fue del 6.2, 28.1 y 50% respectivamente. (2).

La más reciente encuesta nacional de salud (ENSANUT-2006) presentó datos claros de que el problema de las enfermedades crónico-degenerativas va en franco aumento. De la ENSA-2000 a ENSANUT-2006 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el adulto aumento 12%, la cual, es parecida a la de los mexicanos que viven en EUA, que es uno de los grupos de mayor prevalencia, cercana al 70% tanto en el hombre como en la mujer. (9,10).

En México, en la población adulta (20 a 69 años) hay más de 17 millones de hipertensos, 14 millones de dislipidémicos, 6 millones de diabéticos y más de 35 millones con sobrepeso u obesidad (10). El 75 % de los adultos tienen menos de 55 años y aunque la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares es mayor después de los 40 años, en datos absolutos, los millones de portadores de estos factores de riesgo corresponden a la población económicamente activa por lo que sus consecuencias sociales, económicas y en la calidad de vida, pueden ser devastadoras. (9,10).

Sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca del 70% de la población (mujeres 71.9%, hombres 66.7%) entre los 20 y 60 años. Este dato se debe de tomar en consideración sobre todo debido a que ambos son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, diabetes y cáncer. (10). La prevalencia de sobrepeso (IMC 25-29.9) en hombres de 30-39 años y de 40-49 años es del 45% y 47% respectivamente y en mujeres de los mismos grupos etáreos es de 39% y 35%, respectivamente(10).

Actualmente esta situación se está vislumbrando en población cada vez mas joven, el problema del sobrepeso y obesidad infantil, de acuerdo con la ENSANUT-2006, arroja una prevalencia del 5.3% en menores de 5 años, 26% en los escolares y mas del 30% en los adolescentes y se estima que vaya en aumento (10).

En conclusión, el SM como antecesor del conjunto de enfermedades crónicas degenerativas ya comentadas, constituyen un grave problema de salud pública en nuestro país, y sus complicaciones son ahora las principales causas de morbi-mortalidad.

1.2 Fisiopatología del Síndrome Metabólico.

El SM es un conjunto de anormalidades fisiológicas que tienen en común la alteración en el comportamiento fisiológico de la insulina y en el metabolismo de la glucosa, los lípidos circulantes en sangre (disminución del colesterol HDL, aumento del colesterol LDL y triglicéridos), por mencionar las más importantes. Toda esta serie de fenómenos fisiológicos tiene su origen en el acumulo de grasa abdominal.(4) En una sucesión de fenómenos podemos identificar un contexto previo a esta acumulación de grasa.

1.2.1 Entorno previo que desencadena los fenómenos fisiopatológicos del SM.

Dentro de este contexto previo se encuentran factores genéticos (étnicos), factores ambientales y factores socioculturales. Si a estos factores previos se adicionan cambios en los niveles de actividad física (sedentarismo) y dietas hipercalóricas (dietas con elevado contenido de grasas y azúcares simples) se favorece la acumulación de grasa abdominal, que se considera el factor más importante en el SM. Este tejido graso acumulado se comporta como un órgano endocrino que desencadena toda la cascada de fenómenos fisiopatológicos del SM y que promueven por numerosos mecanismos la RI. (2,6)

1.2.2 Rol del Adipocito.

El adipocito es uno de los tipos celulares que más y mejor responde a la acción de la insulina, sin embargo, con la acumulación de tejido graso, comienzan a suceder en consecuencia, fenómenos tales como: 1) acumulación de ácidos grasos que deterioran la señalización de la insulina, en el adipocito como en otros órganos, sobre todo porque dietas altas en grasas y azúcares refinados provocan un menor transporte de glucosa a nivel muscular, 2) Desregulación en la secreción de adipocinas (disminución de adiponectina, y alteración en la leptina y resistina), 3) Esto provoca a su vez una activación del estado proinflamatorio con aumento de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 y PCR, los cuales contribuyen a la alteración en la señalización de la insulina, 4) Inhibición o disminución de los receptores hormonales nucleares: receptor activador de proliferación de peroxisomas (PPAR) (α, β, γ). Los PPAR γ y PPAR α una vez activados promueven la maduración, crecimiento y función del adipocito, expresándose en mayor medida en el hígado, ambos involucrados en el control del metabolismo de las lipoproteínas, oxidación de los ácidos grasos y modulación de la liberación de citocinas proinflamatorias. Dicha activación del PPAR γ depende directamente de la señalización por la insulina. Dietas hipercalóricas por sí

mismas bloquean la señalización del PPAR γ provocando desregulación en el crecimiento, maduración y función del adipocito promoviendo la RI (2,6). De estos cambios proviene el concepto de enfermedad grasa o disfunción grasa (6).

1.2.3 Rol del Miocito.

En el miocito, a la acumulación grasa ocurren en paralelo los siguientes cambios, ya sea debidos por la inactividad física o por las dietas hipercalóricas: 1) Disminución en la oxidación de los ácidos grasos; 2) Disminución de la captación de glucosa al interior del miocito por alteración en la señalización intracelular de la insulina por el sistema enzimático del AMPK que aumenta el AMP en condiciones normales, pero que se ve afectado en el SM, 3) Reducción de la expresión y traslocación de los receptores de membrana GLUT4 dependientes de la señalización de la insulina y que son pieza fundamental en el rompecabezas fisiopatológico de la RI. Estos cambios provocan una disminución de glucosa intracelular, aumento en los depósitos de los ácidos grasos que provocan una mayor secreción de insulina. Creándose la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, que se define como: incapacidad de la insulina de introducir apropiadamente la glucosa al músculo y que se asocia con altos niveles de lípidos almacenados en las células del músculo esquelético (12). La resultante es un metabolismo alterado tanto de la glucosa como de las grasas. (2,11,12,13). Desarrollándose un círculo vicioso en el cual la deficiencia de insulina resulta en una disminución del número de transportadores de glucosa, que a su vez, provocan un decremento en el transporte de la misma y que constituye un estímulo para una mayor secreción de insulina por parte del páncreas, que en respuesta a la hiperglucemia resultante, provoca una hiperinsulinemia (12). Así, el músculo esquelético juega un rol primario en el mantenimiento de concentraciones de glucosa sanguínea. (12)

Los cambios provocados tanto en el adipocito como en el miocito se ven reflejados en la circulación sanguínea y los parámetros bioquímicos de la sangre.

1.2.4 Cambios en la circulación sanguínea y parámetros bioquímicos.

La RI es un estado de hiperinsulinemia compensatoria al estado de hiperglucemia, que junto con la acumulación de ácidos grasos promueven la producción hepática de más triglicéridos, provocando hipertrigliceridemia. Las fracciones del colesterol se alteran provocando un aumento en el colesterol LDL y un descenso en el colesterol HDL en la circulación sanguínea (1,2,7,8).

Por otra parte al haber activación del estado proinflamatorio, se activan las células endoteliales que se ven afectadas por el TNF- α , IL-6 y la angiotensina II, provocando daño y disfunción endotelial que en parte, explica el aumento en la tensión arterial.(6) Otros mecanismos por los cuales se aumenta la presión arterial, por hiperinsulinemia, son los siguientes: 1) Promoviendo la retención renal de sodio por un aumento en su reabsorción en el túbulo proximal, donde se identifican receptores insulínicos y 2) Favoreciendo la activación del sistema nervioso simpático con aumento en los niveles de catecolaminas y de la reactividad vascular(14).

Con esta breve explicación de la fisiopatología del SM podemos entender claramente los 5 criterios diagnósticos inherentes al mismo(4):

1. *Obesidad central (circunferencia abdominal aumentada)*
2. *Hipertigliceridemia*
3. *Descenso en el colesterol HDL*
4. *Elevación de la presión arterial*
5. *Hiper glucemia*

La RI no es una enfermedad, es un estado fisiológico en el que existe un incremento en el riesgo de desarrollar alguna de las alteraciones mencionadas. Entre mayor sea la resistencia de los tejidos mayor cantidad de insulina se requiere para mantener la homeostasis de la glucosa. Los sujetos que son más resistentes a la acción de la insulina y que por lo tanto tienen mayor grado de hiperinsulinemia compensatoria son más propensos a desarrollar una o más de las alteraciones metabólicas mencionadas (2); por lo tanto mientras más anormalidades se encuentren en un sujeto, mayor es la probabilidad de que desarrolle: DM2, hipertensión arterial sistémica (HTA), enfermedad arterial coronaria, y otros problemas cardiovasculares (2,15,16,17). La asociación de la obesidad y el SM con las enfermedades cardiovasculares no solo es epidemiológica. La obesidad y la DM2 se asocian con procesos inflamatorios, incrementan la expresión de citocinas proinflamatorias y otros mediadores que incluyen moléculas de adhesión, lo que sugiere que estos procesos pueden contribuir a la aterogénesis, considerada una condición inflamatoria (2).

En esta serie de interacciones fisiopatológicas características del SM, el músculo esquelético juega un papel importante en el desarrollo de dichas alteraciones y al mismo tiempo constituye un punto clave en su estudio para combatirlas.

1.3. El ejercicio físico como medida terapéutica del SM. Mecanismos fisiológicos, características de los distintos tipos de ejercicio y sus efectos sobre las alteraciones metabólicas.

1.3.1 Ejercicio físico como medida profiláctica y terapéutica del SM y desarrollo de comorbilidades.

El ejercicio físico constituye una herramienta fundamental para la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas derivadas del SM tales como sobrepeso y obesidad (8,18), hipertensión arterial sistémica (15), DM2 (19,20,21,22,23), dislipidemias, y las enfermedades cardiovasculares (24,25,26). Todas estas enfermedades con factores múltiples para su desarrollo, ya sean genéticos, ambientales y del estilo de vida (2,19), pero que sin embargo tienen una génesis relacionada entre sí y que comparten una ruta fisiopatológica que tiene como destino final el desarrollo de dichas enfermedades (2,15, 17,19,21,27). Esta ruta fisiopatológica es la del SM, entidad que ha tomado relevancia en su estudio ya que tiene como característica importante, que al ser tratada con medidas farmacológicas y de cambio de estilo de vida (dieta y ejercicio), el tener un carácter de reversibilidad demostrado por diversos estudios (21,22,28,29,30); esto es, podemos frenar el proceso por el cual el síndrome

desarrolla toda la gama de afecciones cardio-metabólicas que, una vez instauradas, son irreversibles y por lo tanto no son curables, únicamente controlables.

Hay que recordar que el músculo es el tejido más importante para el traspaso de glucosa estimulado por insulina, la resistencia a la insulina del músculo esquelético es comúnmente vista como un componente crítico de la resistencia a la insulina de todo el cuerpo. Así que los estudios en el combate a la RI están encaminados a examinar los cambios ocurridos en el músculo y los beneficios del ejercicio físico en cualquiera de sus modalidades.

Bassuk y Manson en su artículo de revisión ponen en evidencia que la actividad física disminuye entre un 30-50% el riesgo de desarrollar DM2 en sedentarios, y de igual forma el ejercicio confiere una reducción similar de enfermedad cardiaca coronaria. Dichas reducciones se observan con tan solo 30 minutos de actividad física de moderada intensidad por día (31).

Cualquier tipo de ejercicio, sobre todo aeróbico, pero también de fuerza, en un determinado tiempo disminuye la RI en población sedentaria de alto riesgo (32, 33), asimismo, el ejercicio continuo o por intervalos resulta ser igual de efectivo para el tratamiento del SM, sin embargo la intensidad del mismo es el parámetro que más influye en la efectividad del tratamiento con ejercicio. Tjonna y cols. Demostraron que el entrenamiento interválico aeróbico de alta intensidad (al 90% frecuencia cardiaca maxima) mejoro la señalización de insulina en el músculo esquelético y utilización de grasas, así como disminución de la presión arterial, en sujetos con SM (34), cuestionando el dogma de que a altas intensidades no aumenta la utilización de grasas durante el ejercicio.

La actividad física incrementa la sensibilidad a la insulina, ya que se correlaciona de forma directa con la tasa de flujo sanguíneo de las arterias, así como la captación de glucosa durante la estimulación por insulina (2), estos efectos parecen ser independientes de la pérdida de peso (2,30).

1.3.2 Mecanismos fisiológicos del ejercicio. Rol del ejercicio en la reducción y prevención de la resistencia a la insulina.

¿Cómo es que el entrenamiento con ejercicio físico disminuye el riesgo de SM o mejora los parámetros antes mencionados?

El mecanismo esencial y más importante que responde a esta pregunta es que el ejercicio es seguido por un incremento en la sensibilidad muscular a la insulina, fenómeno denominado: Incremento en la sensibilidad de la insulina inducida por el ejercicio. Este efecto es estimulado por la traslocación de más receptores GLUT4 a la superficie celular provocado por el ejercicio, que favorece un aumento en el transporte de glucosa (12,13,35).

El ejercicio físico junto con la insulina, son los mayores activadores fisiológicos del transporte muscular de glucosa, también juegan un rol importante en la regulación de la expresión muscular del GLUT4. A menor capacidad de transporte de glucosa menor cantidad de GLUT4 y/O viceversa, y esto esta regulado principalmente por la intensidad y duración del ejercicio(12,35,36,37,38,39).

El incremento en la actividad del transporte de la glucosa se mantiene por el efecto de la insulina endógena sobre los músculos en los cuales la sensibilidad a la insulina se ha incrementado por el ejercicio. No así por un aumento en los receptores de forma aguda (13).

El ejercicio físico, el transporte de glucosa y la diabetes están relacionados entre sí por el contenido total de GLUT4. Estudios iniciales en modelos animales diabéticos indicaron que el contenido de GLUT4 disminuyó en un 50% de toda la masa muscular de estos animales, y en consecuencia un menor número de GLUT4 fueron traslocados a la membrana plasmática en respuesta a la insulina. Posteriormente, con el estímulo del ejercicio, aumentó esta cantidad de receptores GLUT4 (13). Estudios clínicos confirmaron los protocolos en modelos animales, en los cuales se demostró que la cantidad de GLUT4 y el ejercicio tienen una relación directa y mejoran la sensibilidad a la insulina (12,29,30,33,36).

Los efectos agudos del ejercicio y la insulina sobre el transporte de glucosa son aditivos. Después de varios estudios con modelos animales se concluyó que existen dos diferentes "pools" de transportadores de glucosa en el músculo, en el cual, un pool es más susceptible a la traslocación por la acción de la insulina pero no por la acción de las contracciones y existe otro pool de receptores que responden a las señales generadas por la contracción, pero no a la insulina (13).

Estudios han mostrado un incremento adaptativo en el GLUT4 muscular usando programas de entrenamiento con ejercicio físico con duración de 6-12 semanas. Houmard y cols observaron que la concentración de proteína GLUT4 se elevó en individuos de mediana edad con ejercicio aeróbico, (Entrenamiento: caminata o trote al aire libre o en banda, semana 1-3, 30 minutos 3 veces por semana al 70-80% de su FCM, semana 4-7, 40 minutos 4 días al 70-80%, y semana 7-14, 45 minutos 4 días del 80-85%) (38). En este estudio, los periodos prolongados de entrenamiento se debieron a que se sabe que las adaptaciones del músculo al ejercicio son un proceso lento. Sin embargo las adaptaciones agudas son más intensas, pero con una duración corta, como lo demostraron otros estudios, donde además se observó que el incremento en el transporte de glucosa en el músculo inducido por el ejercicio es independiente de la insulina (13,36). Kirwan y cols demostraron que las adaptaciones agudas (entrenamiento de 7 días, 30 minutos en cicloergómetro y 30 minutos en banda al 70% de su capacidad máxima aeróbica) mejoraron la sensibilidad a la insulina periférica y una marcada supresión de la producción hepática de la glucosa (40).

Los mecanismos por los cuales se incrementan los GLUT4 por ejercicio, hasta ahora no son claros del todo, sin embargo los dos fenómenos intracelulares relacionados con el aumento en los GLUT4 y las contracciones son el aumento de Ca^{2+} intracelular y el aumento del AMPK (39,41,42,43). Por una parte, la entrada de glucosa al miocito, provoca su catabolismo para la generación de energía y esto a su vez, incrementa la concentración de AMP que activa la AMPK relacionada con un aumento en la expresión y traslocación de GLUT4. Por otra parte tenemos que el Ca^{2+} intracelular participa activamente en el proceso de la contracción y que esto provoca que el retículo sarcoplásmico aumente su concentración intracelular. El aumento de Ca^{2+} desencadena la activación sucesiva de Calmodulina y de proteína quinasa dependiente de calmodulina, que a su vez promueve la traslocación de GLUT4 a la membrana (12,13,37,41). El ejercicio promueve la génesis mitocondrial por la activación del Co activador 1-α del receptor-γ de proliferación de peroxisomas (PGC-1α). La

activación del PGC-1 α es el co activador del receptor activado de proliferación de peroxisomas (PPAR) y éstos a su vez regulan la homeostasis lipídica vía expresión de genes involucrados en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (41). Recordemos que en el SM, la PGC-1 α y los receptores PPAR están en bajas concentraciones y que su activación por el estímulo del ejercicio físico constituyen un elemento clave para entender los mecanismos por los cuales el ejercicio resulta ser una herramienta efectiva en contra de la RI y el metabolismo alterado de los carbohidratos y de los lípidos.

Todos estos estudios tanto en modelos animales como en humanos han quedado de manifiesto y demostrados con un modelo experimental de miotubos incubados, desarrollados por Nedachi y cols. Este mismo modelo ha servido para continuar con las investigaciones relacionadas con las respuestas fisiológicas inducidas por el ejercicio en el músculo esquelético (43).

La contracción muscular y los mecanismos neurológicos que la rigen están involucrados directamente con la cantidad y expresión en la membrana del miocito de GLUT4. En estudios con modelos animales la denervación de grupos musculares estudiados disminuye rápidamente la cantidad de GLUT4 aproximadamente en un 50%, en comparación de los músculos contralaterales que únicamente fueron estimulados eléctricamente para la contracción (13).

Por otra parte el ejercicio físico crónico es un estímulo fisiológico capaz de inducir adaptaciones mitocondriales que pueden contrarrestar los efectos adversos de la diabetes en la mitocondria del músculo. Sin embargo, los mecanismos responsables de las adaptaciones mitocondriales en el músculo del diabético aun siguen sin esclarecerse, sin embargo en la revisión hecha por Holloway sugiere que la acumulación de lípidos en el músculo esquelético provoca cambios en la mitocondria atribuibles al incremento en la tasa de transporte de ácidos grasos de cadena larga que excede la capacidad de oxidación (44). El principal mecanismo por el cual el ejercicio puede ser considerado un importante estrategia no farmacológica para prevenir y /o atenuar las desmejoras mitocondriales inducidas por la diabetes pueden involucrar biogénesis mitocondrial y aumento en la capacidad oxidativa de los ácidos grasos (45).

1.3.3 Ejercicio aeróbico. El más estudiado, recomendado y efectivo.

El ejercicio aeróbico disminuye el riesgo de SM, ya que mejora los parámetros bioquímicos (disminución de la RI y glucosa en ayuno, disminuye el colesterol LDL, aumenta el colesterol HDL, disminuye los triglicéridos), composición corporal (disminuye el IMC, disminuye el perímetro de cintura y la obesidad central- abdominal-(29,31,32,33), reducción de la presión arterial, función fibrinolítica y función endotelial, así como reducción del estado proinflamatorio (31). Incluso en pacientes con DM2, el ejercicio aeróbico mejora la RI principalmente por incremento en la eliminación de glucosa no oxidativa (46).

Aunque se ha comprobado que no es necesaria la mejora en los parámetros antropométricos, o incluso en el estado cardiovascular(mejora en el VO2max) para que disminuya el riesgo de SM con esta modalidad de ejercicio (30). Hughes y cols demostraron que el entrenamiento con ejercicio de forma crónica sin cambios en la composición corporal mejoran la acción periférica de la insulina en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada, por aumento en los niveles de GLUT4 (47). Lee y cols también encontraron que el ejercicio aeróbico regular sin pérdida de peso se asocia con una reducción sustancial de grasa total y visceral, y de lípidos intramiocelulares en obesos y en pacientes con DM2 (48).

El entrenamiento con ejercicio aeróbico disminuye la cantidad de los productos lipídicos y aumenta la capacidad oxidativa lipídica de las células musculares. Así, el entrenamiento con ejercicio aeróbico puede prevenir la RI por la corrección del desajuste entre la entrada de ácidos grasos y la oxidación de los mismos en el músculo esquelético (11). Adicionalmente, una sola sesión de ejercicio aeróbico incrementa el consumo de glucosa por el músculo durante el ejercicio, mejorando la capacidad de la insulina de promover el consumo de glucosa, y promoviendo la acumulación de glucógeno después del ejercicio, todo lo cual es importante para el control sanguíneo de la glucosa (12,13). El mecanismo por el cual el ejercicio aeróbico promueve la acumulación de glucógeno en el músculo es el siguiente: El ejercicio provoca aumento en la circulación sanguínea en los músculos, este flujo aumentado lleva mayor cantidad de glucosa , que a su vez estimula al músculo ejercitado para traslocar GLUT4 a su membrana, por lo que aumenta la captación de glucosa intracelular que se encuentra en bajas concentraciones por el trabajo del ejercicio; estos 3 estímulos fisiológicos activan la glucógeno sintasa, enzima que promueve la conversión de glucosa a glucógeno en el músculo. Todos estos efectos son agudos y con una duración de hasta 30 minutos, pero la actividad de la enzima glucógeno sintasa tiene un efecto de 48 a 72 horas (12). Lo que explica en parte, los cambios agudos ya comentados en el experimento de Kirwan y cols (40).

El ejercicio adecuado conduce hacia una vasta variedad de cambios fisiológicos en el músculo esquelético tanto para sí mismo como para otros tejidos/órganos y es también responsable del mantenimiento saludable de la utilización de la glucosa en respuesta a la insulina vía traslocación GLUT4. El ejercicio produce angiogénesis y mejora respuestas inmunes relacionadas con la inflamación (43).

El ejercicio aeróbico, asimismo ayuda a mejorar la respuesta con tratamientos concomitantes ya sea medicamentosos, demostrado con modelos experimentales (49) y con estudios clínicos con antihiper glucemiantes y/o hipoglucemiantes orales(50--59), para prevenir o tratar, el SM o la DM2; o con intervenciones nutricionales -dietas de restricción calórica o recomendaciones nutricionales (60,61,62)-, asimismo , mejora el estado de salud en general de la población, mejorando el "fitness" o condición cardiovascular (26,31,63), que presenta estos padecimientos o que está en un alto riesgo de padecerlos. El ejercicio aeróbico continuo o por intervalos puede mejorar el estado de salud de los pacientes , sin embargo la evidencia no es suficiente para decir que las sesiones acumuladas son igual de eficientes que las sesiones largas convencionales (63). Por tal motivo se han hecho una serie de recomendaciones sobre el ejercicio aeróbico junto con medidas del estilo de vida como parte de la profilaxis y terapéutica de dichos padecimientos.

1.3.4 Ejercicio de fuerza ¿Opción alternativa y real contra el SM?

Otras modalidades de ejercicio, como el ejercicio de fuerza y sus diversas variantes han sido poco estudiados dadas sus características; por ende las recomendaciones sobre estas modalidades de ejercicio son escasas en la población que padece dichos estados mórbidos (12).

Sin embargo, existen estudios que establecen una serie de premisas que orientan a pensar que estas modalidades de ejercicio – resistencia, fuerza y fuerza resistencia- resultan ser también una opción real para la prevención y tratamientos del SM que representa la ruta principal para el desarrollo de la gama de enfermedades cardio metabólicas de las que ya hemos mencionado (64-72).

El ejercicio de fuerza (3 series de 10 repeticiones de ejercicios de miembros superiores e inferiores) redujeron el área bajo la curva del test de tolerancia oral a la glucosa en un 15%, comparado con el control que no realizó ejercicio, dicho test se realizó 6 horas posteriores al ejercicio, en el grupo de estudio y en el control (64). En otro estudio, un programa de fuerza similar (8 series de 10 repeticiones al 75% de 1 RM, de press y extensor de pierna) los pacientes que lo realizaron aumentaron en un 13% la tasa de eliminación sanguínea de glucosa en comparación con el grupo control después de una inyección intravenosa de insulina 24 horas después del ejercicio (65).

En pacientes diabéticos tipo 2 también se han realizado estudios con ejercicio de fuerza y se encontró que una sola sesión de ejercicio de fuerza (3 series de 8-12 repeticiones, 8 ejercicios) disminuyeron el área bajo la curva durante un test de tolerancia oral a la glucosa en un 12% (comparado con el grupo control), después de 24 horas de realizar la sesión de ejercicio (66).

Ahora bien, los estudios realizados a largo plazo de esta modalidad de ejercicio realizados en pacientes masculinos de mediana edad con obesidad y/o DM2, también han arrojado resultados positivos como lo demuestra el estudio de Klimcakova y cols en el cual durante un periodo de 3 meses de entrenamiento de fuerza (3 días /sem, 12-15 repeticiones por serie, al 60-70% de 1 RM) incremento un 24% la eliminación de glucosa sanguínea durante un clamp euglicémico/hiperinsulinémico a las 48-72 horas posteriores a la última sesión de ejercicio (67). En otro estudio realizado a largo plazo, sujetos adultos mayores con sobrepeso u obesidad, realizaron un programa de entrenamiento con ejercicio (3 días/sem, 8-12 repeticiones al 80% de 1RM) y mejoraron la eliminación de la glucosa durante un clamp insulínico 24 horas posteriores a la última sesión de ejercicio (68).

El ejercicio de fuerza también ha demostrado beneficios en población joven, en el estudio realizado por Bell y cols con niños obesos realizaron un entrenamiento de fuerza (8 semanas, 3 días/sem, al 55-65% de 1RM) causando un incremento del 20% de utilización de la insulina y glucosa determinada por un clamp 48 horas posteriores a la última sesión de ejercicio (69).

En entrenamiento de fuerza resistencia en circuito también demostró efectos positivos cuando se realizó un estudio en sujetos con alteración en la curva de tolerancia a la glucosa (3 series de 8-10 repeticiones por serie del 50-60% de 1 RM, 8 ejercicios involucrando grandes grupos musculares, 3 días/sem). Presentaron un aumento en la tasa de eliminación sanguínea de la glucosa en un 23% al realizarles un clamp insulínico de 5 a 7 días posteriores a la última sesión de ejercicio (70).

Ishii y cols encontraron que hubo un 48% de incremento en la eliminación de glucosa con un clamp euglicémico/hiperinsulinémico con un programa de fuerza resistencia (2 series de 10-20 repeticiones, al 40-50% de 1RM, 9 ejercicios, 5 días/sem), en pacientes con DM2 (71). Frøsig y cols. En su estudio con 3 semanas de entrenamiento de fuerza resistencia (extensión de rodilla bilateral de forma separada, del 70-85% del pico de carga de trabajo, 4 sesiones en la primera semana, 5 sesiones en la segunda semana y 6 sesiones en la tercera semana con duración incremental de 1 a 2 horas por sesión) encontraron en una mejora en la sensibilidad a la insulina en sujetos de 25 años sanos junto con una serie de mejoras en los GLUT4, proteína Akt1, AS160, hexocinasa 2 (72).

Es de capital importancia hacer énfasis en que el ejercicio de fuerza debe de ser netamente concéntrico ya que hay estudios que demuestran que el ejercicio de fuerza excéntrico tiene efectos negativos sobre la acción de la insulina. En un estudio se demostró que 30 minutos de carrera en declive causaban daño muscular e incrementaban el nivel sérico de creatinquinasa (un marcador de daño muscular), y hubo un 36% menos de eliminación de glucosa estimulada por la insulina 48 horas después de haber realizado el ejercicio con un clamp euglicémico/hiperinsulinémico (12). De igual forma, 2 días posteriores de haber realizado ejercicio excéntrico intenso en una sola pierna (4 series de extensión y flexión de rodilla, 5 minutos por serie, con resistencia máxima en una máquina de movimiento controlado) el contenido muscular de GLUT4 declinó y de igual forma hubo un descenso de 15% en la tasa de infusión de la glucosa durante un clamp insulínico (12). La intensidad del ejercicio excéntrico usado en la práctica clínica puede provocar efectos deletéreos, sin embargo, se debe tener precaución en los pacientes que realizan este tipo de ejercicio excéntrico para evitar daño muscular.

En resumen podemos decir que en el ejercicio, el músculo esquelético en fortalecimiento, es el principal involucrado en los cambios metabólicos y en el comportamiento de los parámetros bioquímicos a nivel periférico. Se ha demostrado que el músculo entrenado presenta una mejor tasa de lipólisis y por lo tanto de un mejor aprovechamiento de los lípidos intramiocelulares, una mayor sensibilidad a la insulina, aumenta la expresión del transportador GLUT4, y por ende una mejor utilización de glucosa en el músculo. La contracción muscular, es un estímulo suficiente para que el miocito presente una mayor expresión de GLUT4 en su superficie. Por lo tanto con las contracciones repetitivas del músculo, éste es capaz de realizar una serie de adaptaciones que llevan a una mejor utilización de las fuentes energéticas.

1.3.5 La paradoja del atleta, estado de “perfección metabólica”. Pistas para combatir efectivamente la resistencia a la insulina por medio del ejercicio.

Con la combinación de ambos tipos de entrenamiento (aeróbico + fuerza concéntrico), se presentan cambios, que potencialmente pueden mejorar aun mas los efectos provocados por ambos tipos de ejercicios, realizados de forma separada. Esto se ha demostrado en los deportistas de modalidades de resistencia como triatlón, que tienen una mayor cantidad de lípidos intramiocelulares que pacientes diabéticos u obesos, desechando parcialmente la idea de que una cantidad exagerada de lípidos intramiocelulares constituye un factor de riesgo clave, en el desarrollo de estas enfermedades, lo que se denomina la “paradoja del atleta” (73,74,75), siendo muy eficientes, en la utilización de lípidos intramiocelulares, con una alta sensibilidad a la insulina, y con una tasa metabólica alta, sin las alteraciones propias de estas enfermedades. Así pues, el ejercicio de fuerza y de fuerza resistencia constituyen, teóricamente, modalidades de ejercicio en las cuales, el músculo al estar en periodos de contracción/relajación permanentes y con el estímulo de las fuerzas de resistencia, sea capaz de aprovechar mejor las fuentes energéticas teniendo una maquinaria metabólica eficiente en todo este órgano, que al final de cuentas es el responsable de la administración de las fuentes energéticas a nivel periférico.

Aplicando, este tipo de entrenamiento en pacientes con SM, obesos, y diabéticos podemos utilizar los lípidos intramiocelulares (que están aumentados) como fuentes energéticas y maximizar la eficiencia en la oxidación de los ácidos grasos, mejorando por otra parte la sensibilidad a la insulina, aumentando los depósitos de glucógeno intramiocelular y mejorando el metabolismo de la glucosa, como lo pone en evidencia la revisión hecha por Turcotte, en el apartado de “Ejercicio y resistencia a la insulina” (12), Coffey y Hawley en su revisión sobre las bases moleculares de la adaptación al entrenamiento (41), Hawley en su revisión sobre las respuestas moleculares al entrenamiento de fuerza y resistencia, los cuales se pensaba que eran incompatibles, pero que se ha visto que pueden ser complementarios (76) y de igual forma con el entrenamiento interválico de alta intensidad y corta duración tanto aeróbico como de fuerza, las adaptaciones moleculares ya mencionadas surten mejores efectos en el metabolismo de las grasas y carbohidratos dentro del miocito (77) y como se demostró en el estudio publicado por Shahid y cols, en el cual se observó el beneficio del entrenamiento de resistencia de 16 semanas en cicloergómetro incrementó la oxidación de las grasas y disminuyó la oxidación de los carbohidratos en pacientes de edad adulta y no entrenados (78).

1.4. Metformina como alternativa farmacológica para el tratamiento de SM.

1.4.1 Farmacodinamia de la metformina.

La utilización de metformina como medida profiláctica para evitar el desarrollo de diabetes en pacientes obesos o con SM, es de gran utilidad por sus efectos (50-59,79-86), de los cuales, los mas importantes: 1) mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización periférica de la glucosa, 2) No afecta la secreción de insulina al no actuar sobre las células beta-pancreáticas, 3) disminuye la hiperglucemia posprandial, debido a que aumenta la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético, 4) Aumento los receptores

insulínicos, incrementando con ello la acción de la insulina endógena, por ello reduce la hiperinsulinemia y la RI, 5) Favorece la oxidación de la glucosa y los ácidos grasos en tejidos periféricos –principalmente en músculo-, (81,82,83). 6) Además de que constituye un agente que provoca disminución ponderal en sujetos con factores de riesgo para desarrollar diabetes, estos efectos asociados a la reducción de triglicéridos, ácidos grasos y grasa total corporal y abdominal, como lo confirmó Rodríguez Moctezuma en su estudio, en el cual con la administración de 2 meses de metformina mejoró parámetros antropométricos como peso, y masa grasa corporal total (83). El metanálisis realizado por Salpeter y cols, comprobó las mejoras en los parámetros antropométricos como de laboratorio con los siguientes resultados: reducción en el índice de masa corporal (IMC), incremento en el colesterol HDL y reducción en el colesterol LDL, y disminución en los triglicéridos; reducción en la glucosa e insulina en ayuno con dosis promedio de 1.6 gr/día y una duración del tratamiento promedio de 1.8 años. De igual forma demostró un decremento en la aparición de diabetes y el riesgo absoluto de diabetes en un 6% (79).

1.4.2. Mecanismos moleculares de la metformina.

Los efectos de la metformina, con relación a la RI se explican porque en el músculo favorece la traslocación de GLUT4, posiblemente vía activación de la AMPK (37,85,87). De igual forma en modelos experimentales se observó que la metformina mejoraba la traslocación de GLUT4 y por ende la señalización de la insulina (88) y posteriormente se observó que es debido al aumento de la AMPK (89,90). Al-Khalili y cols, utilizando el modelo experimental del miotubo demostrando que la metformina (y también la rosiglitazona) aumentan la síntesis de glucógeno mediada por insulina y ésta síntesis se debió a un incremento en la expresión de RNAm del GLUT4, y de igual manera incrementado por la expresión del receptor activador de proliferación de peroxisomas (PPAR) (91). Todos estos cambios provocan efectos fisiológicos muy parecidos a los del ejercicio.

1.4.3 Farmacocinética de la metformina.

Absorción intestinal alrededor de 6 horas, concentración máxima en plasma de 1-2mg/L y se observa de 1 a 2.6 hrs posteriores a una dosis oral de 500mg a 1 gr. Biodisponibilidad del 50-60%, con una absorción principalmente por intestino delgado. Poca biotransformación en hígado. Distribución en la mayoría de los tejidos. Eliminación del 90% por orina en 24 horas en sujetos sanos por filtración glomerular y secreción tubular activa. No se une a proteínas plasmáticas (92).

1.4.4 Indicaciones de la metformina y dosificación en resistencia a la insulina y SM.

Debido a los mecanismos de acción de la metformina, las indicaciones para su uso como fármaco único, demostrado con estudios clínicos, son principalmente en: Pacientes con DM2, pacientes con sobrepeso y obesidad que están controlando el peso corporal (EUA y países de Europa), pacientes con SM, pacientes con intolerancia a la glucosa o curva de tolerancia a la glucosa alterada (81,82,83,84,85,86).

Los esquemas de dosificación varían, pero en la revisión hecha por Goodarzi y Bryer-Ash (90) se comenta la utilidad de la dosis dependiendo de lo que se desea, por ejemplo, la dosis de 2 gr/día es la más efectiva para reducir el parámetro de la HbA1c; por otra parte la dosis de 1 gr en el desayuno y la cena facilita la adherencia al tratamiento. El esquema inicial es de 500mg/día con incrementos de 250-500 mg c/1-2 semanas. 85% del efecto máximo de la metformina se observa con dosis de 500mg c/8hrs. Los incrementos o decrementos de la dosis están en función de los efectos adversos de la misma y son de 250 mg para minimizar dichos efectos. La monodosis diaria, sea de 500mg, 1gr o 1.5 gr, antes del desayuno, es la que presenta mejor adherencia al tratamiento; el grado de control glicémico, los efectos adversos y las modificaciones en el estilo de vida son las directrices para indicar la dosificación inicial y ajustes del fármaco (52).

1.4.5 Efectos adversos.

Los síntomas gastrointestinales, particularmente náusea/vómito y diarrea, fueron los más comunes, seguidos de dolor abdominal, dispepsia/pirosis y cefalea, en el estudio realizado por Fujioka y cols en los cuales se estudiaron los efectos de la metformina con diferentes esquemas de dosificación. El esquema que presentó mayores efectos adversos fue el de 1500 mg monodosis diaria y el que menor número de efectos adversos fue el de 500mg /día (52). El efecto adverso más serio, pero raro, es la acidosis láctica, y se debe de tener precaución con el uso en pacientes con falla renal (85). Efectos adversos relacionados con estudios clínicos en los que se incluyó como protocolo un programa de ejercicio: Náusea, diarrea, cefalea, flatulencia, dolor abdominal e indigestión (50). En otro estudio con pacientes con VIH, se presentaron síntomas gastrointestinales leves e inespecíficos (51).

1.5. Ejercicio físico y Metformina. Respuestas Fisiológicas.

Las investigaciones en las cuales se ha estudiado la respuesta fisiológica al ejercicio junto con el uso de la metformina han demostrado que presentan mejoras en los parámetros a estudiar que la utilización de cualquiera de las dos modalidades terapéuticas por separado, como lo demuestran el estudio de Smith y cols en un modelo experimental de ratas Zucker diabéticas, las cuales presentaron mayor transporte de glucosa estimulado por insulina e incremento en la expresión del transportador GLUT4 en el grupo de ejercicio junto con la administración de metformina (53). Driscoll y cols utilizaron un programa de ejercicio aeróbico junto con uno de fuerza, más la administración de metformina en pacientes con VIH y encontraron que el ejercicio en combinación con la metformina mejoró significativamente parámetros bioquímicos y cardiovasculares, sugiriendo que esta modalidad terapéutica combinada puede ser una estrategia útil en la disminución de riesgo cardiovascular en esta población (51). Cunha y cols. Estudiaron los efectos agudos de la metformina posterior a una única sesión de ejercicio en cicloergómetro hasta la fatiga y encontraron que no hubo cambios estadísticamente significativos en las respuestas cardiovasculares, metabólicas u hormonales a los del grupo control o con gliburida, haciendo notar la inocuidad del fármaco ante el ejercicio exhaustivo (54).

Debido a que el ejercicio físico y la metformina comparten respuestas fisiológicas similares dentro del músculo esquelético se observan resultados positivos a mediano y largo plazo, ya

sea en pacientes con alto riesgo de padecer diabetes, con SM, o incluso en pacientes diabéticos tipo 2 hay mejor respuesta a la insulina y en general a parámetros bioquímicos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El SM constituye un problema de salud pública cuyo tratamiento se basa en medidas dietéticas, cambios en el estilo de vida y actividad física, preferentemente, ejercicio aeróbico. Sin embargo, dada la complejidad de dicha entidad clínica, estas medidas fallan o son insuficientes por lo que es necesaria la intervención con tratamientos farmacológicos. La metformina es uno de los fármacos más utilizados para estos casos y el ejercicio físico, ya sea aeróbico o de fuerza en combinación con este fármaco deberían ser tratamientos complementarios considerando que comparten mecanismos de acción similares con respecto a la mejora en la sensibilidad de la insulina en pacientes que padecen SM.

3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe mucha difusión sobre diversos programas de activación física en nuestro país, la gran mayoría de ellos enfocados hacia el ejercicio aeróbico ya que existen numerosos estudios que lo avalan. Pocos estudios hablan del ejercicio de fuerza como una opción para prevenir y tratar el SM. El valor teórico y práctico para la clínica del presente protocolo radica en que no existen estudios que evalúen los efectos del entrenamiento de fuerza junto con la administración concomitante de metformina que por sus efectos fisiológicos semejantes, podrían presentar un efecto sinérgico con mejores resultados en la sensibilidad a la insulina en pacientes con SM en comparación con esquemas de ejercicio aeróbico junto con metformina, sentando un precedente para futuras investigaciones.

4. HIPÓTESIS

El entrenamiento de fuerza junto con metformina es mejor para incrementar la sensibilidad a la insulina que el entrenamiento aeróbico junto con metformina en pacientes con SM.

5. OBJETIVOS

5.1 General.

Comparar el efecto de un programa de entrenamiento de fuerza junto con la administración de metformina versus un programa de entrenamiento aeróbico junto con metformina sobre la sensibilidad a la insulina.

5.2 Particular.

- Evaluar el efecto de los 2 tipos de entrenamientos en combinación con metformina, sobre la glucemia e insulina en ayuno posterior a la intervención y compararlos con los resultados obtenidos con el tratamiento único de metformina.

6. SUJETOS Y MÉTODOS.

6.1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio clínico controlado, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorio.

Todos los procedimientos del estudio se efectuaron de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos. Se encuentran especificados en el consentimiento informado que fue firmado por el paciente (Anexo 1 anverso formato 1)

6.2. DEFINICION DE LA POBLACIÓN

6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos de entre 20 a 49 años de edad, sedentarios (93)*, 3 de 5 criterios de SM analizados en los antecedentes (4); punto de corte para el perímetro de cintura el establecido por Alonso y cols de > 98 cm para hombres y >84 cm para mujeres en población mexicana (94), de acuerdo a las recomendaciones del ultimo consenso sobre definición de SM (4) y antecedentes familiares directos de DM2.

6.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron a los candidatos que se encontraban bajo tratamiento farmacológico por cualquier otra enfermedad, que contaron con factores de comorbilidad asociada como DM2 (ya diagnosticada), obesidad mórbida (IMC > 40), HTA no controlada, dislipidemias tratadas farmacológicamente o enfermedades isquémicas cardiacas. Que estuvieron bajo tratamiento médico (biguanidas , estatinas , antihipertensivos , etc) en los últimos 3 meses por SM. Que presentaron cualquier condición médica que les imposibilitara realizar actividad física. Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma en reposo que sugirieron sospecha de eventos isquémicos o arritmias. Pacientes que en la evaluación previa presentaron riesgo alto de acuerdo al Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) pre evaluación (95), para actividad física. Pacientes que presentaron reacciones adversas o de hipersensibilidad a la metformina previamente.

6.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACION

Se eliminaron los pacientes que: no se adhirieron al programa de entrenamiento (adherencia = cumplimiento de mínimo el 90% de sesiones totales -38-); desarrollaron complicaciones producto del entrenamiento como aumento de la presión arterial sistólica o diastólica en mas de 2 sesiones de entrenamiento de ambos programas y que presentaron sintomatología hipertensiva, o descompensaciones glucemicas; desarrollaron alguna comorbilidad durante el periodo de entrenamiento de 6 semanas (por ejemplo DM2, eventos isquémicos cardiacos o lesiones osteomusculares); presentaron efectos adversos (ya descritos) producto de la administración de metformina y que fueron motivo de suspensión del tratamiento durante la intervención.

*Sedentario.- Actividad física < 25 min en mujeres y <30 min en hombres durante el tiempo de ocio.

6.3. METODOLOGÍA

6.3.1. A los pacientes candidatos al protocolo que acudieron al servicio de Medicina del Deporte, los referidos por otros servicios y referidos de otras instituciones de salud, se les invitó a participar en el protocolo. A los voluntarios se les realizó historia clínica completa, medición de la presión arterial, circunferencia de cintura, peso y talla, en la primera entrevista y se anotaron en la sección 1 del formato de recolección de datos. Posteriormente se les solicitaron estudios de laboratorio: perfil de lípidos en sangre y glucosa. Se les citó con resultados de laboratorio para una segunda entrevista completando la sección 2 del formato de recolección de datos.

6.3.2. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio y se les explicó el objetivo del mismo, además de los procedimientos a realizar; la aceptación a participar fue a través de la firma del consentimiento informado.

6.3.3. A los participantes se les realizó evaluación de estratificación de riesgo de acuerdo al ACSM. Posteriormente se les complementó la evaluación clínica y se tomaron las muestras basales de las variables a estudiar previo a la asignación de los grupos de estudio, junto con antropometría 3 días previos al inicio de la intervención experimental.

6.3.4. Se solicitaron las siguientes pruebas de laboratorio:

- Glucosa e Insulina en ayuno
- Curva de tolerancia oral a la glucosa

6.3.5. Los sujetos fueron asignados al azar conformando los siguientes grupos de estudio:

1. Grupo que realizaron programa de entrenamiento de fuerza más uso de metformina (FM)
2. Grupo que realizaron programa de entrenamiento aeróbico más uso de metformina (AM)
3. Grupo control únicamente se le administró metformina (M)

Los grupos que incluyeron ejercicio lo realizaron por 6 semanas, 3 días a la semana por la tarde, bajo supervisión de personal médico o de apoyo del gimnasio de reacondicionamiento físico del área de medicina del deporte del Instituto Nacional de Rehabilitación. La primera mitad del periodo de entrenamiento la realizaron 3 veces por semana bajo supervisión de por lo menos una sesión de las tres a realizar, donde se verificó la técnica y las especificaciones propias de los programas de entrenamiento y la adherencia a los mismos. La segunda mitad del periodo de entrenamiento solo se supervisó una sesión.

6.3.6. Características de los programas de entrenamiento.

6.3.6.1. Para el grupo FM, se determinó la carga de trabajo con una prueba de 1RM (96) en los aparatos con los cuales se realizara dicho programa (press de pierna, extensor de rodilla, flexor de rodilla y press de pantorrilla). La prescripción del ejercicio de fuerza se basó de acuerdo a las recomendaciones de los modelos de progresión para el entrenamiento de

fuerza del ACSM ⁽⁹⁷⁾. Programa de entrenamiento de fuerza: fortalecimiento de grupos musculares de las extremidades pélvicas con ejercicios isotónicos poniendo énfasis en la fase concéntrica, al 75-80% de 1 RM. 3 Series de 9-12 repeticiones por ejercicio realizado de forma bilateral con 45 segundos de recuperación entre serie y 1 minuto de recuperación entre ejercicio. 4 ejercicios (Press de pierna , extensor de pierna, flexor de pierna, y press de puntas. A realizar 3 veces por semana (por ejemplo: lunes, miércoles y viernes). El programa de entrenamiento llevó una bitácora tanto del médico como del paciente.

6.3.6.2. Para el grupo AM se determinó la carga de trabajo con una prueba de esfuerzo en cicloergómetro con protocolo PWC y de acuerdo a la guías del ACSM ⁽⁹⁷⁾. El programa de entrenamiento aeróbico fue de moderada intensidad, del 45 al 65% del VO₂max correlacionado con la frecuencia cardiaca máxima alcanzada, durante un periodo de 45 minutos continuos en cicloergómetro (bicicleta fija), monitorizando la frecuencia cardiaca con pulsómetro marca Polar. A realizar 3 veces por semana en días alternados (por ejemplo: lunes, miércoles y viernes).

En ambos programas de entrenamiento hubo una toma previa de TA seguida de un periodo de calentamiento de 10 minutos en bicicleta fija a baja intensidad seguido de una rutina de estiramientos cefalocaudal, previo a la realización de la fase principal. Asimismo, al final de la realización de ambos programas de entrenamiento realizaron una rutina de estiramientos cefalocaudal y posteriormente se volvió a tomar TA que se registro en la bitácora de entrenamiento correspondiente. Asimismo, a estos pacientes se les administro 1 gr de metformina vía oral, una hora posterior al entrenamiento y los días que no entrenaban tomaron la dosis de 1 gr por las mañanas una hora antes del desayuno.

6.3.6.3. Al grupo control M se le administró una dosis diaria de 1 gr de metformina por la mañana una hora antes del desayuno. Este grupo no realizó ningún tipo de actividad física y anotó la toma del medicamento en una bitácora de seguimiento.

6.3.7. En todos los casos, los pacientes llevaron a cabo la misma serie de recomendaciones alimenticias, sin restricción calórica. Recomendaciones orientadas a disminuir el consumo de grasas trans, disminuir el consumo de sal, aumentar el consumo de líquidos (2-3 lts agua natural/día), y aumentar el consumo de fibra.

6.3.8. Cada 2 semanas todos los pacientes acudieron a una consulta donde se evaluó: a) adherencia, b) efectos adversos de los programas de ejercicio, c) efectos adversos de la metformina, y d) verificar recomendaciones alimenticias, con sus respectivas bitácoras.

6.3.9. Al término de las 6 semanas de intervención, se obtuvieron las muestras y mediciones correspondientes, en el caso de los grupos FM y AM se tomaron a las 36-48 horas después de la última sesión de entrenamiento, y en el caso del grupo control, se tomaron 24 horas posteriores a la última dosis de metformina.

7. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis descriptivo de las variables de estudio determinando valores promedio y desviación estándar. El análisis comparativo para evaluar la efectividad de las intervenciones se realizó mediante ANOVA de dos factores considerando el tiempo de intervención y el tipo de entrenamiento; los cambios intragrupos se evaluaron mediante t de student para muestras pareadas. En ambos casos, se considero diferencia significativa cuando el valor de $p \leq 0.05$.

7.1 DESCRIPCION DE VARIABLES DE ESTUDIO

Cuadro 2		Variables de estudio	
Variable independiente	Programa FM Grupo control Tratamiento Programa AM		
	Variable	Unidades	Tipo
Variable dependiente	Curva de tolerancia oral a la glucosa	mg/dL	Cuantitativa continua
	Insulina plasmática en ayuno	μ U/mL	Cuantitativa continua
	Glucosa plasmática en ayuno	mg/dL	Cuantitativa continua
	Índice de Resistencia a Insulina HOMA IR		Cuantitativa continua

8. RESULTADOS

De un total de 31 pacientes que se presentaron como voluntarios para ingresar al protocolo, 18 pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos, 9 hombres y 9 mujeres. Los 18 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a cada uno de los 3 grupos de estudio quedando de la siguiente forma: Grupo Aeróbico-metformina (AM) (hombres: 3 / mujeres: 3; grupo Fuerza-metformina (FM) (hombres:5/ mujeres:1); grupo control (C) (hombres:1/ mujeres:5) En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes previo a la intervención.

Tabla 1.
Descripción de la Población de Estudio.

Parámetro	Grupo AM	Grupo FM	Grupo M	Total
n	6	6	6	18
Edad (años)	37.83 (±8.37)	37.83 (±7.08)	41.5 (±8.24)	39.06 (±7.65)
Género (M/F)	(3/3)	(5/1)	(1/5)	(9/9)
Componentes del Síndrome Metabólico				
Circunferencia cintura (cm)	107.56 (± 15.02)	102.61 (± 11.96)	99.15 (±6.91)	103.11 (±11.60)
Presion arterial (mmHg)	134/85 (±3.76/2.04)	132/85 (±4.18/4.18)	132/86 (±4.18/2.58)	132/85 (±3.76/2.04)
Glucosa (mg/dL)	107.83 (±16.48)	98 (±13.97)	104 (±11.88)	103.27 (±14)
Triglicéridos (mg/dL)	172.1 (±76.91)	230.78 (±162.51)	148.58 (±63.17)	183.82 (±109.30)
HDL (mg/dL)	37.2 (±5.79)	33.8 (±5.43)	37.25 (±7.49)	36.08 (±6.15)
Valores antropométricos. Composición Corporal				
Peso (kg)	94.45 (±22.93)	89.16 (±10.42)	81.98 (±3.98)	88.53 (±14.79)
Talla (m)	1.61 (±0.07)	1.64 (±0.06)	1.57 (±0.01)	1.61 (±0.04)
IMC (peso/talla ²)	34.05 (±4.47)	32.83 (±2.91)	33.25 (±1.53)	33.38 (±3.05)
% Masa Grasa (%)	34.97 (±3.16)	29.25 (±6.13)	33.3 (±5.60)	32.50 (±5.42)
% Masa Muscular (%)	30.66 (±4.94)	35.05 (±5.99)	28.35 (±5.90)	31.35 (±6.01)
Sensibilidad a la insulina				
Insulina basal (uU/ml)	14.71 (±3.47)	9.97 (±3.33)	14.66 (±8.72)	13.11 (±5.86)
HOMA IR	4.01 (±1.51)	2.45 (±0.98)	3.93 (±2.63)	3.46 (±1.88)

Valores Promedio. ± Desviación estándar. HDL: colesterol de alta densidad. IMC: Índice de Masa Corporal. HOMA IR: Índice resistencia a la insulina (homeostasis model assessment pos sus siglas en ingles).

La edad promedio de los participantes fue de 39.06 años, con un rango de edad minima de 28 años y máxima de 49 años. Todos los pacientes contaron con al menos 3 de los 5 componentes del síndrome metabólico y los valores de dichos componentes no fueron estadísticamente significativos entre los grupos siendo los valores basales homogéneos en los 3 grupos de estudio.

8.1 Resultados de la intervención.

Los cambios obtenidos posteriores a 6 semanas de intervención se muestran en la tabla 2.

Parámetros de estudio	Grupo AM		Grupo FM		Grupo M		Sig. P<0.05
	Basal	6 semanas	Basal	6 semanas	Basal	6 semanas	
Glucosa basal (mg/dL)	107.83	95.5	98	94.83	104	104	0.341
Glucosa 2 horas	113	99.16	119.83	108.16	125	122.41	0.256
Insulina basal	14.71	13.04	9.97	6.83	14.66	15.36	0.028*
Insulina 2 horas	46.54	23.01	61.3	38.15	48.27	36.37	0.683
HOMA	4.01	3.1	2.45	1.62	3.93	4.14	0.035*

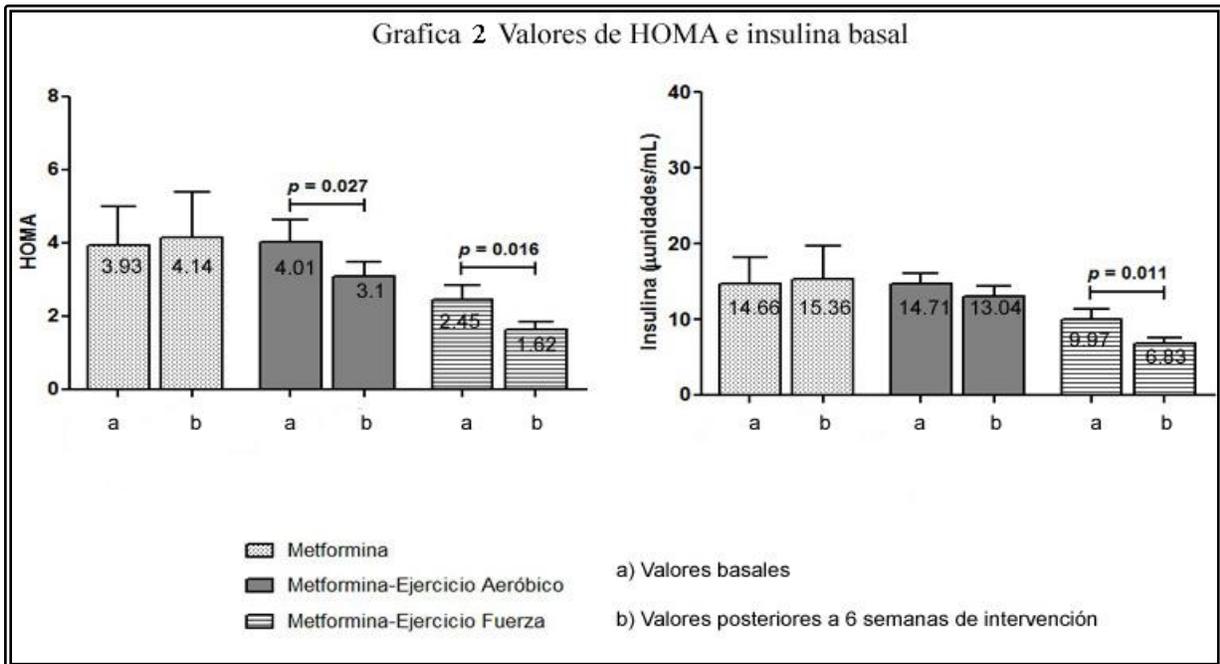
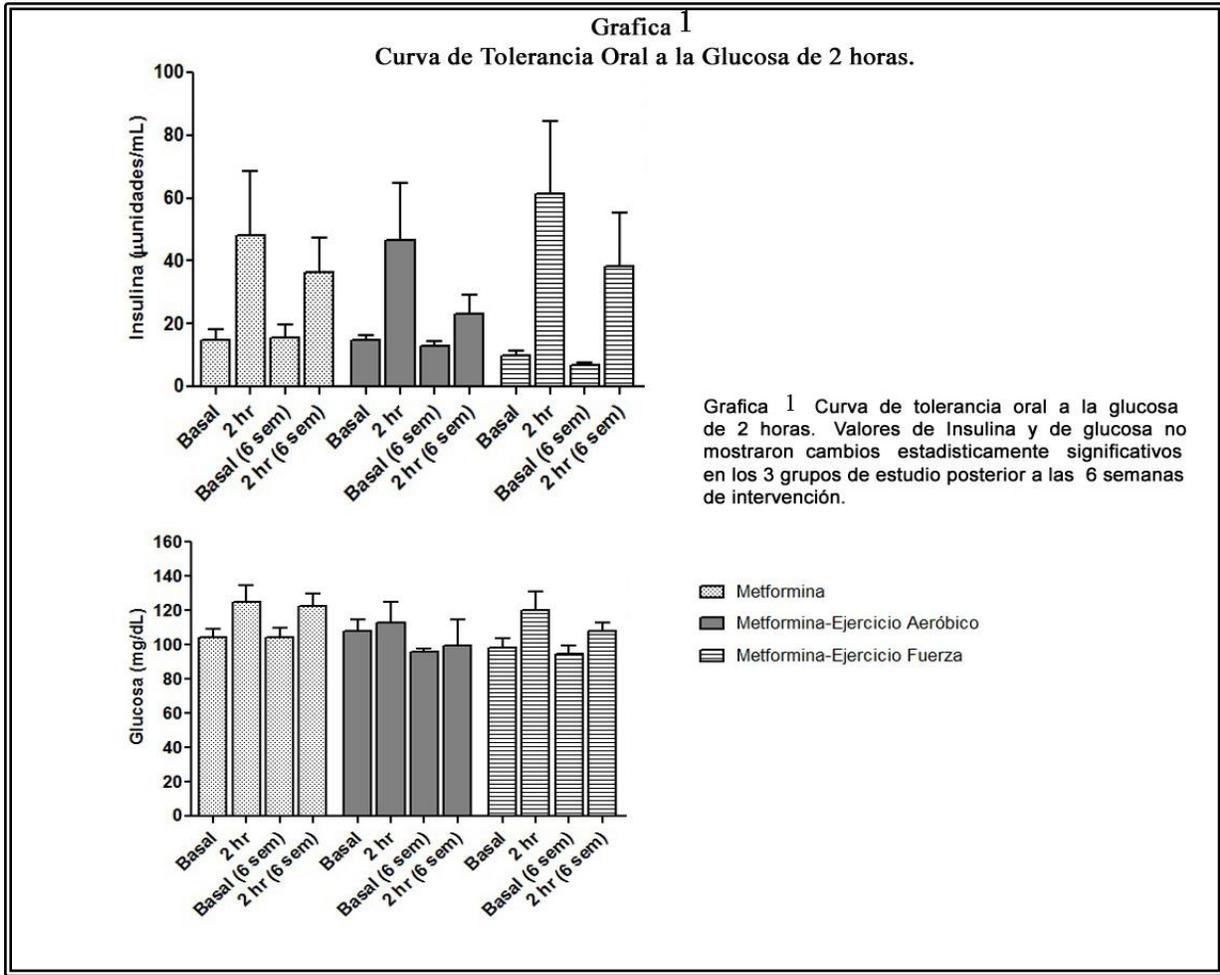
Valores promedio. HOMA IR: Índice resistencia a la insulina.

Al término de la intervención se observaron cambios estadísticamente significativos en las variables de Insulina basal ($p=0.028$), HOMA ($p=0.035$), entre los grupos de estudio, todos determinados mediante ANOVA de dos factores (Tabla 2). Mediante la prueba de múltiples comparaciones se encontró lo siguiente: El valor de la insulina basal presentó una disminución estadísticamente significativa entre el grupo FM y el grupo control M ($p=0.033$), de igual forma hubo una mejoría significativa entre el grupo FM y el grupo control M ($p=0.035$) para el valor del HOMA.

Para determinar si los cambios post intervención fueron estadísticamente significativos en cada uno de los grupos se realizó la prueba de t pareada encontrándose los siguientes resultados. Para el grupo control M, los parámetros de estudio no presentaron cambios estadísticamente significativos ($p > 0.05$). Para el grupo AM la variable que presentó cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) fue el valor del HOMA ($p=0.027$). Para el grupo FM las variables que presentaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) fueron las siguientes: insulina basal ($p=0.011$), y el valor del HOMA ($p=0.016$).

Las variables que se involucraron en la prueba de la curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (Insulina basal, glucosa basa, insulina a las 2 horas y glucosa a las 2 horas) no presentaron cambios estadísticamente significativos en ningún grupo de estudio (grafica 1).

Los resultados en los valores del HOMA y la insulina basal intragrupo mostraron mejoría en el grupo FM con un valor promedio basal en el Índice de resistencia a la insulina (HOMA) de 2.45 y a las 6 semanas de 1.62 ($p= 0.016$); Insulina basal con un valor promedio basal de 9.97 $\mu\text{U}/\text{mL}$ y a las 6 semanas de 6.83 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ($p=0.011$). El grupo AM solo presento mejoría en el HOMA, valor promedio basal de 4.01 y a las 6 semanas de 3.1 ($p=0.027$) (grafica 2).



Gráfica 2. Se observan cambios significativos ($p < 0.05$) en los valores de HOMA en los grupos AM y FM. El Grupo FM presentó un cambio significativo en el valor de la insulina basal ($p = 0.011$)

9. DISCUSION.

Antes de iniciar con la discusión de los resultados es conveniente hacer algunas observaciones del presente estudio:

1.- Compara dos modalidades de ejercicio con características totalmente diferentes entre sí con el objetivo común de evaluar la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico. No se encontraron estudios previos de similares características reportados en la literatura hasta el momento de la realización del mismo.

2.- Propone que el ejercicio de fuerza junto con la administración de metformina mejora significativamente la sensibilidad a la insulina en comparación con el ejercicio aeróbico junto con la metformina.

3.- No tiene precedentes en la temporalidad de la intervención (6 semanas), ya que reportes de mejora en la sensibilidad a la insulina con esquemas de entrenamiento de fuerza eran de una sola sesión, con un efecto deletéreo (64-66) o de mínimo 8 semanas de entrenamiento hasta los 6 meses(67-72).

4.- Propone esquemas terapéuticos de administración de metformina dependiendo de los días de entrenamiento con sus respectivos días de descanso, tanto para ejercicio aeróbico como para ejercicio de fuerza en pacientes con síndrome metabólico.

5.- No hubo restricción calórica ni esquemas de alimentación especiales, de hecho solo se le presentaron al paciente una serie de recomendaciones alimenticias a libre elección de los mismos en los 3 grupos, lo cual incrementa el valor teórico y clínico de los resultados obtenidos, y abre la posibilidad a estudios con control calórico para mejores resultados.

El objetivo de comparar los esquemas de entrenamiento junto con la administración de metformina y no comparar los esquemas de entrenamiento y la metformina por separado fue para determinar si la combinación de los tratamientos acorta el tiempo para mejorar la sensibilidad a la insulina, en un intento de frenar, de forma prematura, el avance de los cambios metabólicos resultantes de la resistencia periférica a la insulina. Como se menciono anteriormente, los esquemas terapéuticos de entrenamiento de fuerza que se han reportado y que mejoraron la sensibilidad a la insulina fueron de 8 semanas hasta 6 meses de entrenamiento sin tratamiento farmacológico; en el presente estudio se observo la mejoría en el índice HOMA en 6 semanas, tanto para la combinación de entrenamiento de fuerza con metformina como para la combinación de entrenamiento aeróbico con la metformina.

Es importante recalcar que hay diversos métodos para determinar la sensibilidad a la insulina en el organismo y que el método utilizado en el presente estudio es en cierta medida indirecto y no se considera el estándar de referencia para determinar la sensibilidad a la insulina como lo es el “clamp euglicemico/hiperinsulinemico”(14) utilizado en estudios que

analizaron el efecto del entrenamiento de la fuerza como los de Klimcakova (67), Ferrara (68), Bell (69), Eriksson (70) e Ishii (71) . En el presente estudio se determinó la sensibilidad a la insulina con un test de tolerancia oral a la glucosa de dos horas donde se encontraron resultados favorables y similares a los de Venables (64), Koopman (65) y Fenicchia (66) quienes realizaron este test, a pesar de haber realizado tan solo una sesión de entrenamiento de fuerza y con poblaciones con características diferentes a las del presente estudio; se realizó el cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMA IR), el cual se considera un indicador fiable, además de que constituye una ecuación útil en estudios prospectivos para evaluar los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (14). Es importante aclarar que este índice se basa en la premisa de que los niveles circulantes de glucosa e insulina son determinados por un sistema de retroalimentación entre el hígado y la célula beta del páncreas (14), que al final de cuentas están supeditados a la eficiencia metabólica de los tejidos periféricos, particularmente el músculo esquelético (2,7,8). En el test de la curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas no se encontraron cambios estadísticamente significativos en los 3 grupos de estudio, a pesar de haber presentado mejoría en los grupos AM y FM. Dicho test presentó mejoría en estudios realizados con pacientes que realizaron programas de ejercicio de un solo día, es decir hubo cambios de forma aguda, además de que en estos estudios la población era de obesos y diabéticos (64-66). Los términos: “sensibilidad a la insulina” y “resistencia a la insulina” son dos denominaciones de una misma situación fisiológica, y en este sentido el estudio determinó que el índice de resistencia a la insulina (HOMA IR) mejoró en los dos grupos de estudio con ejercicio, tanto en AM como en FM intragrupo, y no así en el grupo control con metformina como monoterapia. El valor promedio en el grupo FM preintervención = 2.5 y post intervención = 1.62 ($p=0.016$), que equivale a una reducción del 64.8%, es de destacar, ya que un valor más bajo de este índice nos traduce en una menor resistencia a la insulina que equivale a una mayor sensibilidad a la misma. Importante hacer notar que la presente investigación es la primera que reporta el índice HOMA para valorar un programa de ejercicio de fortalecimiento con un esquema de metformina, ya que hasta el momento de la investigación documental del protocolo no se encontraron reportes de este indicador. El programa de ejercicio aeróbico junto con la administración de metformina también presentó una mejoría significativa; valor promedio pre intervención= 4.01 y un valor post intervención de 3.1 ($p=0.027$) equivalente a una reducción del 77.30%. Es importante destacar que los pacientes pertenecientes al grupo AM iniciaron con valores mayores del HOMA que los pacientes del grupo FM, en casi 1.5 unidades, sin embargo en el análisis estadístico no se consideró un sesgo esta diferencia.

Un objetivo particular del estudio era determinar el efecto de los 2 tipos de entrenamiento (AM y FM) junto con metformina sobre la glucemia e insulina en ayuno posterior a la intervención de 6 semanas y se encontró que el grupo FM presentó valores de insulina en ayuno más bajos en comparación con el grupo AM siendo los valores promedio de insulina en ayuno 9.97 $\mu\text{U/mL}$ y a las 6 semanas de 6.83 $\mu\text{U/mL}$ ($p=0.011$) para el grupo FM y de

14.71 μ U/mL y a las 6 semanas de 13.04 μ U/mL ($p= 0.099$) para el grupo AM. Al igual que para el valor del HOMA, los valores iniciales de la insulina en ayuno fueron, de inicio, mas bajos en el grupo FM que en el grupo AM. En ambos casos estas diferencias se pueden explicar por el hecho de que la población del grupo FM era predominantemente de pacientes masculinos, en los cuales se ha observado una mejor sensibilidad a la insulina que las mujeres, quizá por el hecho de contar con una mayor cantidad de masas muscular. La glucemia basal no se vio modificada estadísticamente en los grupos AM y FM a pesar de que en ambos grupos hubo disminución de los valores posteriores a las 6 semanas de intervención.

Podemos decir que los resultados obtenidos observan un comportamiento similar a los resultados obtenidos en estudios con pacientes obesos, diabéticos y con SM (64-72) en los cuales se utilizo un programa de entrenamiento de fuerza, con referencia a que si se ha visto una mejora en la sensibilidad a la insulina, con la diferencia de que en el presente estudio se utilizó concomitantemente la metformina.

El presente estudio y sus bases teóricas pueden ser un modelo a seguir para futuras investigaciones ya que los resultados obtenidos abren las puertas a nuevas interrogantes, en el sentido de que la mejoría en la sensibilidad a la insulina en los pacientes con SM está en función del estímulo que el ejercicio y la metformina tienen sobre el músculo esquelético.

Por otra parte el ejercicio resulto ser un estímulo necesario para mejorar la sensibilidad a la insulina en conjunto con la administración de metformina.

Al ser un estudio piloto, da cabida a muchas interrogantes ya que las debilidades del mismo pueden ser un sesgo en los resultados, principalmente porque la muestra es pequeña en relación a la población que padece SM en nuestro país, por otra parte la medición de la sensibilidad a la insulina con el estudio del clamp euglicémico/hiperinsulinémico aportaría datos mas precisos sobre los cambios observados en el comportamiento del metabolismo de la glucosa y la insulina. Por otra parte, la medición de los receptores GLUT-4 reafirmaría la base teórica del presente estudio, ya que teóricamente los cambios que se observaron son debidos a un aumento en dichos receptores en todas y cada una de las células musculares sometidas al estímulo del ejercicio y de la metformina.

Por ultimo, el tiempo de la intervención probablemente es corto, pero resulto ser suficiente para observar cambios. Asi pues, tenemos que el presente estudio puede dar pie a investigaciones mas profundas que ayuden a diseñar programas de entrenamiento perfectamente bien dosificados y mixtos, junto con la administración de fármacos que tengan mecanismos de acción como los de la metformina que comparten vías fisiológicas comunes con el ejercicio, con todos los beneficios observados en este estudio y en lapsos de tiempo mayores.

10. CONCLUSIONES.

El entrenamiento, ya sea con ejercicio de fuerza o aeróbico, junto con la administración de metformina, mejoran significativamente la sensibilidad a la insulina, resultando ambos esquemas de tratamiento igualmente efectivos.

Ambos esquemas de tratamiento resultaron ser mejores para mejorar la sensibilidad a la insulina que el esquema de metformina como monoterapia.

Los resultados obtenidos ofrecen una mayor perspectiva a los clínicos interesados en la prescripción del ejercicio en población con síndrome metabólico, ya que hay un desconocimiento generalizado de los beneficios de la correcta prescripción del ejercicio de fuerza.

El presente estudio proporciona información para investigaciones futuras sobre esquemas de entrenamiento combinados de ejercicio tanto aeróbico como de fuerza, utilizado de forma concomitante fármacos como la metformina, para mejorar la sensibilidad a la insulina en breves periodos de tiempo.

11. REFERENCIAS

1. Olufadi R. and Byrne C.D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J. Clin. Pathol.*;61;697-706, 2008.
2. Chávez-Tapia Norberto Carlos, Valdés Almeda Paloma, Kuba Daniel Motola, Sánchez Carla, Méndez-Sánchez Nahum. Síndrome metabólico. Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica. *Médica Sur*; Vol. 11 No. 3 Julio-Septiembre: 160-169, 2004.
3. Leslie Bruce R. Metabolic Syndrome: Historical Perspectives. *Am J Med Sci*; 330 (6): 264-268, 2005.
4. Alberti ,et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*;120: 1640-1645, 2009.
5. Reisin E., Martin A., Alpert A. Definition of the Metabolic Syndrome: Current Proposal and Controversies. *Am J Med Sci*;330 (6): 269-272, 2005.
6. Hollander Jason M. and Mechanick Jeffrey I. Complementary and Alternative Medicine and the Manegement of the Metabolic Syndrome. *J Am Diet Assoc*;108: 495-509, 2008.
7. Luengo Fernández Emilio, Ordóñez Rubio Beatriz, Bergua Martínez Clara y Laclaustra Gimeno Martín. Obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol*; Supl 5: 21D-29D, 2005.
8. Gómez Pérez Francisco J., Ríos Torres Juan M., Aguilar-Salinas Carlos A., Lerman Garber Israel, Rull Juan A. Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2ª. Parte). *Rev Endocrinol y Nut.*; Vol 13, No.1 Enero-Marzo:9-23, 2005.
9. García García Eduardo, De la Llata Romero Manuel, Kaufer-Horwitz Martha, et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. *Arch Cardiol Mex*; 78: 318-337, 2008.
10. Olaiz Gustavo, Rivera Juan, Shamah Teresa, Rojas Rosalba, Villalpando Salvador, Hernández Mauricio, Sepúlveda Jaime. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México. *Instituto Nacional de Salud Pública: Septiembre-Octubre, 2006.*
11. Berggren Jason R., Boyle Kristen E., Chapman William H. and Houmard Joseph A. Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:726-732, 2008.
12. Turcotte L.P., Fisher J.S. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Phys Ther*; 88: 1279-1296, 2008.
13. Holloszy John O.. A Forty-year memoir of research on the regulation of glucose transport into muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 284: E453-E467, 2003.
14. Lerman Garber I., Aguilar-Salinas Carlos, Gómez-Pérez Francisco J., et al. Posición de la SMNE, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del Síndrome Metabólico en México. *Revista de endocrinología y nutrición*; 12 (3):109-122 , Jul-Sep 2004.
15. Hamer M., and E. Stamatakis. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease Events: Inflammatory and Metabolic Mechanisms. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 41, No. 6, pp. 1206–1211, 2009.
16. Hills S.A., Balkau B., Coppack S.W., Dekker J.M., Mari A., Natali A., et. al. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and Objectives. *Diabetologia*; 47: 566-570, 2004.
17. Balkau E. B., Coppack S.W., Dekker J.M., Mari A., Nolan J., et. al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Meta*; 92: 2885–2892, 2007.
18. Hill James O. and Wyatt Holly R. Role of physical activity in preventing and treating obesity. *J Appl Physiol* 99:765-770, 2005.
19. LaMonte Michael J., Blair Steven N. and Church Timothy S.. Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* 99: 1205–1213, 2005.
20. Gill Jason M. R. and Cooper Ashley R. Physical Activity and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *Sports Med.* 38 (10): 807-824, 2008.

21. Balkau B., Mhamdi L., Oppert J.M., Nolan J., et al. Physical Activity and Insulin Sensitivity. The RISC Study. *Diabetes* 57: 2613-2618, 2008.
22. Loimaala Annti, Groundstroem Kaj, Rinne Marjo, et al. Effect of Long-Term Endurance and Strength Training on Metabolic Control and Arterial Elasticity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*; 103: 972–977, 2009.
23. Wallberg-Henriksson Harriet, Rincon Jorge and Zierath Juleen R. Exercise in the Management of Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Sports Med*; Jan 25 (1): 25-35, 1998.
24. Fung Ping Leung, Lai Ming Yung, Ismail Laher, et al. Exercise, Vascular Wall and Cardiovascular Diseases. An Update (Part I). *Sports Med*; 38 (12):1009-1024, 2008.
25. Lai Ming Yung, Ismail Laher, Xiaoqiang Yao, et al. Exercise, Vascular Wall and Cardiovascular Diseases. An Update (Part II). *Sports Med*; 39 (1):45-63, 2009.
26. Tanaka Hirofumi. Swimming Exercise Impact of Aquatic Exercise on Cardiovascular Health. *Sports Med*; 39 (5): 377-387, 2009.
27. Alexander C.M., Landsman P.B. and Grundy S.M. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10: 246-250, 2008.
28. Nico S Rizzo, Jonatan R Ruiz, Leila Oja, Tomas Veidebaum, and Michael Sjöström. Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutr.*; 87:586 –592, 2008.
29. Kemmler, W., S. Von Stengel , K. Engelke, and W. A.Kalender. Exercise Decreases the Risk of Metabolic Syndrome in Elderly Females. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 41, No. 2, pp. 297–305, 2009.
30. Ekelund U., Franks Paul W., Sharp Stephen, Brage S., Wareham Nicholas. Increase in Physical Activity Energy Expenditure Is Associated With Reduced Metabolic Risk Independent of Change in Fatness and Fitness. *Diabetes Care* 30:2101–2106, 2007
31. Bassuk Shari S. and Manson JoAnn E. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*; 99: 1193-1204, 2005.
32. Ekelud Ulf, Brage Soren, Griffin Simon J., Wareham Nicholas J. Objectively Measured Moderate- and Vigorous-Intensity Physical Activity but Not Sedentary Time Predicts Insulin Resistance in High-Risk Individuals. *Diabetes Care*; 32: 1081–1086, 2009.
33. Booth F.W. and Winder W.W. Role of Exercise in Reducing the Risk of Diabetes and Obesity. *J Appl Physiol* 99:3-4, 2005
34. Tjonna Arn Erik, Lee Sang Jun, Rognmo Oivind, et al. Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome A Pilot Study. *Circulation*; 118: 346-354, 2008.
35. Geiger Paige G., Ho Han Dong, Wright David C. and Holloszy John O. How muscle insulin sensitivity is regulated: testing of a hypothesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: E1258–E1263, 2006.
36. Holloszy John O. Exercise- induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol*; 99: 228-243, 2005.
37. Rose Adam J., Richter Erik A. Skeletal Muscle Glucosa Uptake During Exercise: How is it Regulated? *Physiology*; 20:260-270, 2005.
38. Houmard, Joseph A., Marc H. Shinebarger, Patricia L. Dolan, Nancy Leggett-Frazier, et al. Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am. J. Physiol.* 264 (Endocrinol. Metab. 27): E896-E901, 1993.
39. Huang Shaohui and Szech Michael P. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*; Apr. 5: 237-252, 2007.
40. Kirwan John P., Solomon Thomas P.J., Wojta Daniel M., Staten Myrlene A. and Holloszy John O. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E151–E156, 2009.
41. Coffey Vernon G. and Hawley John A. The Molecular Bases of Training Adaptation. *Sports Med.*; 37 (9): 737-763, 2007.
42. Ojuka Edward O., Jones Terry E., Nolte Lorraine A., et al. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca²⁺. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E1008–E1013, 2002.

43. Nedachi Taku, Fujita Hideaki and Kanzaki Makoto. Contractile C2C12 myotube model for studying exercise-inducible responses in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:1191-1204, 2008.
44. Holloway Graham P. Appl. Mitochondrial function and dysfunction in exercise and insulin resistance. *Physiol. Nutr. Metab*; 34: 440–446, 2009.
45. Lumini José A., Magalhaes José, Oliveira Paulo J. and Ascensao Antonio. Beneficial Effects of Exercise on Muscle Mitochondrial Function in Diabetes Mellitus. *Sports Med*; 38 (9): 735-750, 2008.
46. Yokoyama H., Mori K., Emoto M., Araki T., Teramura M., Mochizuki K., et. al. Non-oxidative glucose disposal is reduced in type 2 diabetes, but can be restored by aerobic exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10: 400-407, 2008.
47. Hughes Virginia A, Maria, Fiatarone Maria A, Fielding Roger A., et al. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* ;(264 –27-): E855-E862, 1993.
48. Lee SoJung, Kulk Jennifer L., Davidson Lance E., et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*; 99: 1220-1225, 2005.
49. Chien Kuei-Yu, Hsu Ku-Fu, Lo Hsin-I , et. al. Effects of Swimming on the Pharmacokinetics and Glucose Tolerance of Metformin in Insulin-resistant Rats. *Biopharm. Drug Dispos*; 29: 300–307, 2008.
50. Johnson S.T., Robert C., Bell G.J., Bell R.C., Lewanczuk R.Z. and Boule N.G.. Acute effect of metformin on exercise capacity in active males. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10:747–754, 2008.
51. Driscoll Susan D., Meininger Gary E., Lareau Mark T., et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS*; 18 : 465-473, 2004.
52. K. Fujioka, R. L. Brazg, I. Raz, et al. Efficacy, dose–response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage_ XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 7: 28–39, 2005.
53. Smith Angela C., Mullen Kerry L., Junkin Kathryn A., Nickerson Jennifer, Chabowski Adrian., Bonen Arend and Dyck David. Metformin and exercise reduce muscle FAT/CD36 and lipid accumulation and blunt the progression of high-fat diet-induced hyperglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:172-181, 2007.
54. Cunha M.R., Silva M.E.R., Machado H.A., et al. Cardiovascular, metabolic and hormonal responses to the progressive exercise performed to exhaustion in patients with type 2 diabetes treated with metformin or glyburide. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10: 238-245, 2008.
55. Hallsten Kirsti, Virtanen Kirsi A., Lonnqvist Fredrik, et al. Rosiglitazone but Not Metformin Enhances Insulin- and Exercise-Stimulated Skeletal Muscle Glucose Uptake in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes*; 51: 3479-3485, 2002.
56. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R., et al. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Inter Med*; 142:611-619,2005.
57. The Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*; 28 :888-894, 2005.
58. Sheila A. Doggrell. Metformin & lifestyle intervention prevent Type 2 diabetes: lifestyle intervention has the greater effect. Evaluation of: DIABETES PREVENTION PROGRAMME RESEARCH GROUP: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*; 346: 393-403, 2002. *Expert Opin Pharmacother*; 3 (7): 1011-1013, 2002.
59. Diabetes Prevention Programme Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*; 346: 393-403, 2002.
60. Redman Leanne M., Heilbronn Leonie K., Martin Corby K., et. al. Effect of Calorie Restriction with or without Exercise on Body Composition and Fat Distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 865–872, 2007
61. Wycherley T.P., Brinkworth D.G., Noakes M., Buckley J.D. and P., Clifton P.M.. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10: 1062–1073, 2008.

62. Venojarvi M., Puhke R., Hamalainen H., et al. Role of skeletal muscle-fibre type in regulation of glucose metabolism in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance during a long-term exercise and dietary intervention. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 7: 745-754, 2005.
63. Marie H. Murphy, Steven N. Blair and Elaine M. Murtagh. Accumulated versus Continuous Exercise for Health Benefit. A Review of Empirical Studies. *Sports Med*; 39 (1): 29-43, 2009.
64. Venables MC, Shaw CS, Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ. Effect of acute exercise on glucose tolerance following postexercise feeding. *Eur J Appl Physiol*;100(6):711–717, 2007.
65. Koopman R, Manders RJ, Zorenc AH, et al. A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men. *Eur J Appl Physiol.*;94:180–187,2005.
66. Fenicchia LM, Kanaley JA, Azevedo JL Jr, et al. Influence of resistance exercise training on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism*;53(3):284–289, 2004.
67. Klimcakova E, Polak J, Moro C, et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*; 91:5107–5112, 2006.
68. Ferrara CM, Goldberg AP, Ortmeyer HK, Ryan AS. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *J Gerontol Biol Sci*;61:480–487, 2006.
69. Bell LM, Watts K, Siafarikas A, et al. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:4230–4235, 2007.
70. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res.* ;30:37–41,1998.
71. Ishii T, Yamakita T, Sato T, et al. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* ;21:1353–1355, 1998.
72. Frøsig Christian , Rose Adam J., Treebak Jonas T., Kiens Bente, Richter Erik A., and Wojtaszewski Jørgen F.P.. Effects of Endurance Exercise Training on Insulin Signaling in Human Skeletal Muscle. *Diabetes*; 56: 2093-2102, 2007.
73. Dubé John J., Amati Francesca, Maja Stefanovic-Racic, et. al. Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete’s paradox revisited. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E882-E888, 2008.
74. Van Loon Luc J.C., Koopman René, Manders Ralph, Van der Weegen Walter, Gerrit P. et. al. Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes patients compared with overweight sedentary men and highly trained endurance athletes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E558–E565, 2004.
75. Corcoran Michael P., Lamon-Fava Stefania, and Fielding Roger A.. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr.* 85:662–77, 2007.
76. Hawley John A. Molecular responses to strength and endurance training: Are they incompatible?. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 34: 355–361, 2009.
77. Gibala Martín. Molecular responses to high-intensity interval exercise. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 34: 428–432, 2009.
78. Shahid Sial, Coggan Andrew R., Hickner Robert C., and Klein Samuel. Training-induced alterations in fat and carbohydrate metabolism during exercise in elderly subjects. *Am. J. Physiol.* 274 (Endocrinol. Metab. 37): E785–E790, 1998.
79. Salpeter Shelley R., Buckley Nicholas S., Kahn Justin A., and Salpeter Edwin E. Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabeter Mellitus. *The American Journal of Medicine*; 121: 149-157, 2008.
80. Herman William H., Hoerger Thomas J., Brandle Michael, et al. The Cost-Effectiveness of Lifestyle Modification or Metformin in Preventing Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance. *Ann Intern Med*; 142: 323-332, 2005.
81. Rodríguez Y., Giri M., Feyen E., Christophe A.B. Effect of metformin vs. placebo treatment on serum fatty acids in non-diabetic obese insulin resistant individuals. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*; 71: 391–397, 2004.

82. Stakos D.A., Schuster D.P., Sparks E.A., Wooley C.F., Osei K., Boudoulas H. Long term cardiovascular effects of oral antidiabetic agents in non-diabetic patients with insulin resistance: double blind, prospective, randomised study. *Heart*; 91: 589-594, 2005.
83. Rodriguez-Moctezuma J.R. Robles-López G., López –Carmona J.M. and Gutierrez-Rosas M.J. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 7: 189-192, 2005.
84. Lehtovirta M., Forsén B., Gullstrom M., et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine*; 18: 578-583, 2001.
85. Bosi E. Metformin – the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 11 (Suppl. 2): 3–8, 2009.
86. Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A., Fini M., Volterrani M. and Rosano G.M.C. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*; 258: 250–256, 2005.
87. Suwa Masataka, Egashira Toru, Nakano Hiroshi, Sasaki Haruka and Kumagai Shuzo. Metformin increases the PGC-1_α protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. *J Appl Physiol* 101: 1685–1692, 2006.
88. Sarabia Vivian, Lam Loretta, Burdett Elena, Leiter Lawrence A., Klip Amira. Glucose Transport in Human Skeletal Muscle Cells in Culture. Stimulation by Insulin and Metformin. *J. Clin. Invest*; 90:1386-1395, 1992.
89. Pryor Paul R., C.H. Liu Simon, Clark Avril E., Yang Jing, Holman D. Geoffrey and Tosh David. Chronic insulin effects on insulin signalling and GLUT4 endocytosis are reversed by metformin. *Biochem. J*; 348, 83-91, 2000.
90. Goodarzi Mark O. and Bryer-Ash Michael. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 7: 654–665, 2005.
91. Al-Khalili L., Forsgren M., Kannisto K., J.R. Zierath et al. Enhanced insulin-stimulated glycogen synthesis in response to insulin, metformin or rosiglitazone is associated with increased mRNA expression of GLUT4 and peroxisomal proliferator activator receptor gamma co-activator 1. *Diabetologia*; 48: 1173-1179, 2005.
92. Scheen A. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*; 30: 359–371, 1996
93. Cabrera de León A., et al. Sedentary Lifestyle: Physical Activity Duration Versus Percentage of Energy Expenditure. *Rev Esp Cardiol*; 60(3):244-50, 2007.
94. Alonso Ana Lucia, Munguía-Miranda Catarina, Ramos-Ponce David, Hernández-Saavedra Daniel, Kumate Jesus and Cruz Miguel. Waist Perimeter Cutoff Points and Prediction of Metabolic Syndrome Risk. A Study in a Mexican population. *Archives of Medical Research*; 39:346-351, 2008.
95. American College of Sports Medicine. ACSM's Guideline for Exercise Testing and Prescription. 7 ed. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2006.
96. Lvinger Itamar, Goorman Craig, Hare Davi L., Jerums George, Toia Deidre and Selig Steve. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *Journal of Science and Medicine in Sport*; 12: 310–316, 2009.
97. Ratamess Nicholas A., Alvar Brent A., Evetoch Tammy K., Housh Terry J., Kibler W. Ben, Kraemer William J. and Triplett Travis. Progression Models in Resistance Training of Healthy Adults. *Med. Sci. Sports Exerc*; Vol. , No. : 687–708, 2009.

12. ANEXO

ANEXO 1. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE SEGURIDAD

Éticas.

El estudio se efectuara de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para la realización de investigaciones médicas en seres humanos. (reverso del formato 1 de consentimiento informado)

Después de la invitación a participar en la investigación, a los pacientes que decidan participar en la misma, se les proporcionara información relevante sobre los objetivos del proyecto, beneficios esperados, los procedimientos, el seguimiento de la investigación y sus posibles riesgos durante la misma. Se les informará que la participación es voluntaria y que pueden abandonar el estudio en el momento que decidan, sin perjuicio en la prestación del servicio médico subsecuente. Dicha información esta contenida en el formulario de consentimiento informado que se presenta en este mismo anexo 1.

Seguridad.

El investigador y sus colaboradores no serán responsables de las lesiones físicas que presenten los participantes, que sean ajenas al diseño del estudio en general.



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DEL DEPORTE

FORMATO 1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: ***“Comparación en el efecto del entrenamiento de fuerza y entrenamiento aeróbico en combinación con el uso de metformina en pacientes con síndrome metabólico para mejorar la sensibilidad a la insulina”***

MÉDICO RESPONSABLE: **Iván Martínez Guerrero**. Médico Residente del Instituto Nacional de Rehabilitación.

MÉXICO, D.F. a _____ de _____ de 20__.

Yo: _____ **declaro libre y voluntariamente que acepto a participar en el estudio “Efecto del entrenamiento de fuerza Vs entrenamiento aeróbico en combinación con el uso de metformina en pacientes con síndrome metabólico”**. Ya que se me ha informado de forma verbal y resumido por escrito en la presente carta los objetivos, la duración, procedimientos, los programas de ejercicio, la ingesta de medicamento, beneficios esperados, seguimiento de la investigación, y sus posibles riesgos, por parte del médico responsable de la investigación.

Durante mi participación en el estudio se realizará historia clínica completa, medición de peso, talla, perímetro de cintura y antropometría (mediciones en puntos específicos del cuerpo) en las instalaciones de Medicina del Deporte del INR, asimismo, toma de muestras de sangre para determinación de glucosa y grasas en sangre en el laboratorio del INR y la prueba llamada curva de tolerancia a la glucosa, la cual implica tomar un líquido azucarado, vía oral, con la toma de muestras de sangre de una vena del brazo por determinado tiempo, en un laboratorio particular. Posteriormente se sorteará el grupo al cual se me asignará y se me realizará cualquiera de las siguientes 2 pruebas: 1) prueba de esfuerzo, que consiste en subir a un cicloergómetro (bicicleta) y realizar un esfuerzo máximo en determinado tiempo con el control electrocardiográfico y de presión arterial, o 2) determinación de fuerza máxima (1RM) en aparatos de fortalecimiento, press de pierna, extensor de pierna y flexor de pierna, bajo supervisión médica. En el caso de que sea asignado al grupo control, se iniciará la toma de metformina como está especificado en el protocolo. Una vez, evaluado en la prueba de esfuerzo o de 1 RM, iniciaré con un programa de entrenamiento aeróbico o de fuerza por 6 semanas, así como la ingesta de metformina. Al término del tiempo estipulado se realizarán nuevas evaluaciones anteriormente descritas. Los riesgos inherentes a la investigación son lesiones producto del ejercicio, y/o alteraciones metabólicas asociadas a mi condición clínica y los descritos en los criterios de eliminación, explicados a mi persona, de igual forma, el riesgo en la administración de metformina se puede presentar con los efectos adversos de la misma que en esencia son de orden gastrointestinal, acidosis láctica o falla renal, en los casos más graves. En todo momento de la investigación habrá supervisión médica y del personal de apoyo médico, para estar al pendiente de los riesgos ya explicados y si se presenta algún daño a mi salud se me proporcionará el cuidado médico necesario y de forma expedita.

Comprendo el beneficio que mi participación tendrá en mi salud y en la generación de información que pueda ser útil para la población que padece Síndrome metabólico. Me comprometo a cumplir con las citas e indicaciones médicas que previamente se me hayan explicado de forma explícita. Enterado de que mis registros e información médica generada durante la investigación serán tratados de forma confidencial y que la información de índole personal no será entregada a terceros. No seré identificado personalmente en ninguna publicación sobre el estudio. Por lo anterior, consiento voluntariamente a participar en este proyecto de investigación y recibiré una copia firmada y fechada de este documento para mi registro. Declaro que he leído este consentimiento informado en su totalidad y que mis dudas antes de firmarlo han sido resueltas.

Firma del paciente _____

No. De registro _____ No. De teléfono _____

Domicilio _____



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DEL DEPORTE

FICHA INFORMATIVA

Título del estudio:

Comparación en el efecto del entrenamiento de fuerza y entrenamiento aeróbico en combinación con el uso de metformina en pacientes con síndrome metabólico para mejorar la sensibilidad a la insulina.

Número de protocolo:

Nombre del investigador: Dr. Iván Martínez Guerrero. Médico residente de la especialidad en Medicina de la actividad física y del deporte.

Institución: Instituto Nacional de Rehabilitación, subdirección de Medicina del Deporte (División clínica de Medicina del Deporte)

Dirección: Av. México-Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe. C.P. 14389, Del. Tlalpan, México, D.F.

Teléfono: 5999 1000 ext. 13124, 13125, 13126 o 13121

Se le ha invitado a participar en un estudio de investigación para la evaluación del efecto del ejercicio combinado con la metformina sobre la sensibilidad a la insulina en el síndrome metabólico, padecimiento que usted presenta y que nos interesa abordar desde el punto de vista de Medicina de la actividad física y del deporte. Por favor lea este formulario de consentimiento detenidamente; tómese tiempo para formular todas las preguntas que desee. Si hay algo que no esté claro, el médico responsable del estudio se lo explicará con más detalle.

Propósito del estudio

El síndrome metabólico es un conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas del organismo que tienen en común la obesidad abdominal, elevación de la presión arterial, elevación de la glucosa en sangre, triglicéridos altos, y niveles elevados de insulina en sangre. Es un padecimiento que puede dar origen a enfermedades más graves que pueden llegar a ser discapacitantes como la diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedades graves del corazón. Las modificaciones en el estilo de vida como lo son la baja de peso, alimentación balanceada y la actividad física regular, se ven favorecidas por la ingesta de la metformina, medicamento indicado para este padecimiento, y son en conjunto, una forma eficaz y costo-beneficio a mediano y largo plazo más redituables para el tratamiento de este padecimiento.

El propósito del presente estudio es evaluar el efecto que tiene un programa de ejercicio de fuerza en combinación con la metformina y compararlo con un programa de ejercicio aeróbico más la

metformina, sobre la sensibilidad a la insulina y los parámetros de composición corporal. Considerando una serie de recomendaciones alimenticias. El estudio incluirá a personas que sean diagnosticados con síndrome metabólico. Su participación es totalmente voluntaria, no remunerable y es libre de participar o abstenerse.

Procedimiento

Antes del tratamiento

Al comienzo del estudio se realizarán las siguientes pruebas: historia clínica completa, evaluación antropométrica, evaluación ergométrica, determinación de fuerza máxima de miembros inferiores, toma de muestras sanguíneas para determinación de valores bioquímicos basales.

Tratamiento

Los participantes serán divididos en tres grupos en forma aleatoria, sólo dos grupos recibirán un programa de ejercicios específico, en los tres grupos, los participantes tomarán el medicamento metformina en dosis de 1 gr vía oral. Todos los participantes recibirán una serie de recomendaciones nutricionales sin restricción calórica que deberán seguir durante el tiempo que dure el protocolo. El tiempo de duración está proyectado para 6 semanas a partir de que reciban todas las indicaciones clínicas contempladas.

Seguimiento médico técnico

Cada 2 semanas tendrán una entrevista con el médico responsable para llevar seguimiento de los programas de ejercicio, la administración del medicamento y las recomendaciones nutricionales. Al final de las 6 semanas deberán acudir a la evaluación final de antropometría y valores bioquímicos. Estas valoraciones están programadas con una cierta finalidad dentro del estudio y son muy importantes, por lo que se le recomienda no omitir ninguna.

Riesgos y/o incomodidades

Los riesgos que existen al extraer sangre para las pruebas de laboratorio son nulos, ya que se usará material nuevo y desechable para cada paciente. Si se siguen las recomendaciones del médico al pie de la letra durante un programa de ejercicios proporcionado (si lo hubiera), los riesgos e incomodidades que pudieran presentarse son mínimos. En cuanto a la administración del medicamento, existen pocas posibilidades de padecer síntomas gastrointestinales, que son mínimos y de efecto corto, sin compromiso para la salud de usted como paciente.

Posibles beneficios

El estudio en todos sus componentes está dirigido a proporcionarle un beneficio para su salud; estos beneficios serán observados por usted en la medida que cumpla con el programa de ejercicios proporcionado. Su participación en el estudio nos proveerá de información que puede ser útil y de beneficio para la población que padece síndrome metabólico.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a participar y puede abandonar el estudio en cualquier momento. Lo único que debe hacer es informar esta decisión al responsable del estudio. Su retiro no le ocasionará ninguna penalidad, ni tampoco sufrirá algún perjuicio en relación con la atención médica que proporciona la institución. Sus registros médicos durante la investigación serán tratados confidencialmente. Se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será entregada a nadie. Usted no resultará identificado personalmente en ninguna publicación sobre el estudio. El costo de los estudios de laboratorio, evaluaciones y consultas médicas contempladas para este estudio será cubierto por usted, y estará de acuerdo al nivel socio-económico registrado en su carnet.