



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“Eficacia del uso de Metformina durante 3 meses en
Pacientes posmenopáusicas con sobrepeso y
Obesidad con insulino resistencia”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
PRESENTA**

DR. VICTOR ALONSO MADRIGAL MEDINA



DIRECTOR DE TESIS: DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***Eficacia del uso de Metformina durante 3
meses en pacientes posmenopáusicas
con sobrepeso y obesidad con
insulinorresistencia***

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

PRESENTA

DR. VICTOR ALONSO MADRIGAL MEDINA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

FIRMAS

Dr. Luis Delgado Reyes

Jefe de la División de Enseñanza del Hospital Juárez
de México.

Dra. Imelda Hernández Marin

Jefe de la División de Biología de la Reproducción
Humana.

Hospital Juárez de México

Profesor Titular del Curso Universitario
de Especialización en Biología de la Reproducción
Humana.

Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Número de registro de Protocolo: HJM 1452/08.02.13-R

A DIOS:

Por darme la oportunidad de seguir superándome y ser mejor cada día

A LA DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN:

Por la oportunidad que me brindó para poder estar en este lugar y como muestra de gratitud por brindarnos la mejor calidad que puede compartir un médico el conocimiento. Gracias

A VERO:

Mi esposa por su amor y apoyo incondicional al compartir este camino juntos ,
TE AMO.

A ALONSO:

Mi más grande tesoro, por darme los momentos más felices de mi vida y ser el causante de mi felicidad, con todo mi amor HIJO.

A MIS PADRES:

Por guiarme , apoyarme e impulsarme en cada paso que doy.

A JONATHAN Y MAGALI:

Por compartir conmigo los momentos que nos hacen mejores personas y traer a la familia una gran felicidad Nicolás.

A VERONICA:

Mi hermana por su incondicional confianza y apoyo

A GERMAN ,LINA y GERARDO:

Por el apoyo y los consejos que me han otorgado de manera incondicional desde que somos familia. GRACIAS

A RAUL MEDINA:

Mi guía y mejor ejemplo , en gratitud por el apoyo que siempre me has brindado desde que nací, TE QUIERO MUCHO TIO.

A ALBERTO, CESAR, JUAN CARLOS Y FERNANDO:

Mis mejores amigos, por recorrer conmigo esta maravillosa carrera y por estar siempre cuando mas los necesité.

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- MARCO TEORICO.....	2
3.- PLANTEAMIENTO DEL <u>PROBLEMA</u>	8
4.- OBJETIVO.....	9
5.- HIPOTESIS.....	9
6.- MATERIAL Y <u>METODOS</u>	10
7.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
8.- ANALISIS ESTADISTICO.....	14
9.- RESULTADO.....	15
10.- TABLAS Y GRAFICAS.....	16
11.- DISCUSIÓN.....	23
12.- CONCLUSIONES.....	24
13.- ANEXOS.....	25
14.- BIBLIOGRAFIA.....	29

RESUMEN

Objetivo: Determinar cuál es la eficacia del uso de metformina a 3 meses en pacientes posmenopáusicas obesas y no obesas con insulinoresistencia. Para corregir la condición de insulinoresistencia en base al método diagnóstico de HOMA o nivel de basal de insulina igual o mayor de 25mU/ml.

Método: En este estudio clínico prospectivo conformado por dos grupos Obesas grado I y con sobrepeso en las cuales se incluyeron a 47 pacientes se conformadas por 22 pacientes para el grupo de obesas y 25pacientes para el grupo de sobrepeso .Se analizó el diagnostico de insulinoresistencia mediante la formula de HOMA (gluc/18x insulina)/22.5 tomado como determinación basal y una segunda determinación a los tres meses de tratamiento con metformina , además del IMC y Riesgo aterogénico al inicio de tratamiento (basal) y a los tres meses de tratamiento con metformina a dosis de 1500 mg/día. Se realizó el análisis estadístico mediante t de student para igualdad de medidas t y χ^2 para comparar las proporciones entre los dos grupos y definir la eficacia del tratamiento

Resultados: El estudio estadístico de pacientes postmenopáusicas con obesidad y sobrepeso presentó cambios significativos y notablemente visibles en cuanto a la variación del índice de HOMA, al presentar una Chi cuadrada (χ^2) =4,52 con un grado de libertad del 17 % y un valor de $p < 1$ que indica que existen cambios significativos en el valor de HOMA en ambos grupos.

Conclusiones: La terapia para el tratamiento de insulinoresistencia en pacientes en etapaPostmenopáusica y sobrepeso u obesidad grado I se beneficia con un régimen de Metformina a dosis de 1500 mg al día al modificar satisfactoriamente

los valores para HOMA en ambos tipos de pacientes por lo que su uso en ellas reflejará una mejoría a partir de los tres meses de tratamiento , teniendo como beneficio adicional la disminución del Riesgo aterogénico y por ende la disminución de la probabilidad de padecer síndrome metabólico y retrasar la aparición de complicaciones propias de la condición de insulino resistencia

ABSTRACT

Objective: To determine which is the efficacy of the treatment with Metformina at 3 months in postmenopausal patients with diagnosis of Insulin resistance and obesity grade I or insulin resistance and overweight. To achieve the insulin resistance across the evaluation of HOMA or a basal determination of glucose ≥ 25 mU/ml.

Method: In this clinical, prospective study, we recruited twenty two patients with diagnosis of insulin resistance started treatment with metformina 1500 mg /day assessment of variables such as HOMA, Body Mass Index (BMI) and Atherogenic Risk was made at time of diagnosis and three months later, a statistical study with t student and chi square identify equal measures and proportions between these groups to determine the efficacy of metformina.. **Results:** The statistical study of postmenopausal patients with obesity and overweight show important changes on the variation of HOMA index, presenting a value for chi square (χ^2)=4.52 with a free degree on 17 % and p value of <1 , indicating that exists changes with statistical support for the value of HOMA for both groups.

Conclusion: Therapy for insulin resistance for patients with obesity grade 1 or overweight takes a beneficial result in the achievement of HOMA index with a dose of 1500 mg per day to modify in optimal values in both groups of obese and overweight at three months of treatment, having an additional benefit with promoting a change of Atherogenic Risk and diminishing the probability of metabolic syndrome and delaying the complication on insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

Actualmente a nivel mundial el número de población adulta se ha incrementado hasta diez veces en los últimos 50 años ⁽¹⁾ debido al un incremento en la expectativa de vida al nacer. El envejecimiento de la población es un proceso intrínseco de la transición demográfica, que es el tránsito de regímenes de alta mortalidad y natalidad a otros de niveles bajos y controlados.

En México el porcentaje de mujeres con respecto a la población total que alcanzaran una edad mayor en los últimos 10 años será >50 %. Debido a esta situación, la incidencia de patologías ginecológicas se verá aumentada. Dentro de

los procesos fisiológicos que ocurrirán en esta etapa de la vida se encuentran los relacionados con el cese de la función ovárica, una deficiencia de estrógenos y

la aparición de la menopausia y con ello la presencia de cambios metabólicos que

incrementan la morbilidad femenina entre los que encontramos: resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, aumento del riesgo cardiovascular, obesidad. ⁽²⁾.

Se ha reportado el surgimiento de condiciones metabólicas adversas en la población femenina a partir de la menopausia ⁽³⁾ tales como: el aumento en la incidencia de Síndrome metabólico, aumento en el índice de masa corporal con predominio de obesidad⁽⁴⁾, trastornos en el metabolismo de lípidos ⁽⁵⁾, la presencia de resistencia a la insulina ⁽⁶⁾.

Las condiciones antes mencionadas en pacientes posmenopáusicas, condicionan

al personal de salud a implementar medidas preventivas y terapéuticas para disminuir la incidencia de los trastornos metabólicos ⁽³⁾ por lo que constantemente se requiere evaluar la respuesta terapéutica a los fármacos empleados en las pacientes posmenopáusicas con trastornos metabólico

Marco teórico

Dentro de estudio de las pacientes en periodo de postmenopausia se deben valorar las condiciones metabólicas que acompañan la condición de la disminución y el cese de la función ovárica, como son los niveles de glucosa en ayuno, insulina basal, perfil de lípidos el riesgo aterogénico y su relación con el índice de masa corporal factores que analizaremos a profundidad en cuanto a la repuesta al tratamiento de estos cambios con la administración de metformina.

La *menopausia* se define como el cese de los periodos menstruales (amenorrea de 6-12 meses) (7,11). Es un evento bien definido en el tiempo aunque ya unos

años antes la función ovárica comienza a declinar, alternándose ciclos ovulatorios

normales con periodos anovulatorios de duración variable; este periodo y hasta un

año después del último periodo menstrual se denomina *perimenopausia*.

La menopausia ocurre a una edad media de 51 años. Debido al aumento de la esperanza de vida la mujer va a pasar una parte sustancial en la etapa postmenopausica. De ahí, la importancia de aclarar el papel de ésta entidad en el

desarrollo de obesidad. Varios estudios han demostrado que la menopausia se asocia específicamente, e independientemente de la edad, a aumento de peso

y esta ganancia ponderal, que se ha estimado en torno al 6%, se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa (8)

La etiología del aumento de peso durante la menopausia no está totalmente aclarada. Algunas causas no tienen relación directa con ella, sino más bien con la

edad, y otras dependen claramente de la disminución de estrógenos endógenos (9)

Se ha demostrado que las mujeres postmenopáusicas con intolerancia a hidratos

de carbono tienen una actividad androgénica elevada (niveles más elevados de

testosterona) comparadas con las mujeres con tolerancia normal a la glucosa⁽¹⁰⁾

El patrón de *dislipidemia* en mujeres climatéricas obesas con insulina resistencia

es el típico de la obesidad androide, siendo lo más característico la elevación de

los triglicéridos y la disminución del HDL colesterol. Los niveles de LDL pueden mantenerse normales o encontrarse elevados con el consiguiente aumento del cociente LDL/HDL. Pueden encontrarse partículas de LDL pequeñas y densas con

mayor potencial aterogénico.

La insulina es una hormona peptídica secretada por las células B de los islotes pancreáticos de Langerhans y mantiene los niveles de glucosa normales facilitando la utilización de la glucosa a nivel celular, regulando el metabolismo de

lípidos, proteínas y carbohidratos. promueve la división celular y sus efectos mitogénicos.

La resistencia a la insulina se define como una elevación anormal de la insulina o

niveles de insulina que producen una respuesta biológica atenuada ⁽¹¹⁾

clásicamente se refiere a una sensibilidad deteriorada a los niveles de insulina mediado por las concentraciones de glucosa ⁽¹²⁾. El síndrome de resistencia a la insulina se refiere a un grupo de anomalías y manifestaciones clínicas que ocurren comúnmente en individuos con resistencia a la insulina. El Síndrome metabólico representa una entidad diagnóstica clínica identificada en aquellos individuos que presentan alto riesgo de morbilidad cardiovascular asociada con la resistencia a la insulina.⁽¹¹⁾

Papel fisiológico de la insulina

La insulina es una hormona pivote que regula la fuente de energía celular y el equilibrio de los macronutrientes dirigiendo los procesos anabólicos, es especial

para el transporte intracelular de glucosa hacia dentro de los tejidos dependientes

de insulina como son el músculo y el tejido adiposo⁽¹¹⁾. Aumenta el transporte de

glucosa a las células, posibilitando su recuperación. Aumenta el transporte de

aminoácidos y favorece la síntesis proteica. Aumenta la síntesis de ácidos grasos y disminuye la lipólisis, por lo que el control de la insulina se vuelve fundamental en ciertos procesos de pérdida de adiposidad.^(13,15)

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La liberación de insulina en respuesta a la glucosa se da en proporción a la glucemia, a su vez regulada por la absorción intestinal, la producción y liberación hepática de glucosa y el metabolismo de los tejidos periféricos. Los receptores transportadores de glucosa (GLUT,) de las células insulares B permiten el equilibrio extra e intracelular de glucosa. El metabolismo de la glucosa en la célula B utiliza adenosin trifosfato (ATP). El aumento en las concentraciones intracelulares de adenosin difosfato (ADP) bloquea los canales de potasio dependientes de ATP despolarizando la membrana, con activación de los canales de calcio dependientes de voltaje y aumento en la concentración intracelular de calcio que produce exocitosis de insulina.⁽¹³⁾

La insulina circulante, a través de la unión a su receptor, aumenta la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la glucólisis, la lipogénesis, la glucogénesis y la síntesis de proteínas e inhibe la b-oxidación de ácidos grasos, la glucogeneogénesis y la proteólisis.^{(14).}

El mecanismo principal de resistencia a la insulina es la alteración del transporte de glucosa que se caracteriza por defectos de la expresión de enzimas

intracelulares y de la translocación de GLUT4 por alteraciones en la actividad del

receptor de insulina (RI), los sustratos del RI (SRI)-1 y SRI-2 y la cinasa de fosfoinositol trifosfato.⁽¹⁵⁾

Los niveles de insulina en el líquido periférico de una mujer son de aproximadamente 10 mU/ml y de 50 mU/ml posterior a administración de glucosa,

en las mujeres obesas los niveles son más altos.⁽¹⁶⁾

Las pruebas para diagnosticar la resistencia a la insulina incluyen :

1) prueba con pinza euglucémica, requiere equipo adecuado y personal

debidamente capacitado, esta prueba se considera el estándar de oro para

medir la acción de la insulina.

2) Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa

3) Curva de tolerancia a la glucosa oral esta prueba es fácil de realizar, sin embargo diversos factores pueden influir en los resultados como es la hora

del día, ingestión de carbohidratos, actividad física y alteraciones gastrointestinales ^(17,15)

Se han creado Modelos matemáticos para estimar la resistencia a la insulina, estos modelos han sido utilizados a lo largo de diversos estudios epidemiológicos

para estimar la insulinosensibilidad y diagnosticar la insulinoresistencia entre ellos

se encuentra el modelo Homesotático HOMA ,

$(\text{Glucosa/insulina})/18 \times 22.5$ El resultado normal para nuestra población se establece menor de 5.2, mas recientemente se desarrollo el índice cuantitativo de

insulinosensibilidad (QUICKI) y deriva de la transformación logarítmica: $1/(\log \text{ insulina} + \log \text{ de glucosa})$, otro método es la relación glucosa e insulina y el resultado normal debe ser mayor de 4.5, estos métodos tienen una similar sensibilidad y especificidad de detectar insulinoresistencia en individuos con tolerancia normal a la glucosa comparado con la pinza euglucémica (16,21, 22)

La presencia de **IR** debe sospecharse en sujetos obesos, sobre todo con obesidad

abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, en caso de hiperglucemia asociada a medicamentos, en sujetos hipertensos y ante cualquier caso de hiperglucemia e

hipertrigliceridemia. A nivel del laboratorio clínico los siguientes indicadores avalan

la presencia de la **IR**:

1. Insulinemia en ayunas $\geq 30 \text{ mU/L}$
2. Insulina a las 2 Hs de la sobrecarga oral con 75gs de glucosa $\geq 62 \text{ mU/L}$
3. Glucemia en ayunas $\geq 110 \text{ mg/dl}$
4. Índice de Masa Corporal (IMC) $> 25 \text{ Kg/m}^2$
5. Triglicéridos $> 150 \text{ mg/dl}$
6. Índice HOMA (modelo de evaluación homeostática) $\geq 3,8$ para sx metabólico y
2 si n otras condiciones clínicas (HOMA: $\text{insulina mU/L} \times \text{glucosa mmol/LL} \times 2,5$) (16,21, 22)

Metformina

La metformina es un fármaco que pertenece al grupo de las biguanidas y su efecto

principal es la reducción de la resistencia a la insulina.(13)

Origen y estructura química

Es un fármaco perteneciente al grupo de las biguanidas, que presenta en su molécula una doble metilación.

Su absorción oral es lenta e incompleta, y la biodisponibilidad se estima en un 40-60%. Se une escasamente a proteínas plasmáticas, y muy intensamente a proteínas tisulares. La vida media de eliminación plasmática es de unas 2-6 horas. La mayor parte del fármaco ingerido se elimina por vía urinaria sin metabolizar, por lo que su depuración plasmática está estrechamente relacionada con el aclaramiento de creatinina. El incremento de sus niveles plasmáticos como consecuencia de una insuficiencia renal puede conducir a la aparición de acidosis láctica.

Se han propuesto varios mecanismos no confirmados para explicar su acción: retraso de la absorción intestinal de los glúcidos, reducción de la gluconeogénesis hepática, potenciación de la eficacia biológica de la insulina facilitando el consumo periférico de la glucosa (por incremento de la afinidad de su receptor), incremento de la producción muscular de glucógeno y reducción de los niveles plasmáticos de glucagón ⁽¹³⁾

Aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, se ha propuesto que sus efectos sobre la resistencia a la insulina pudieran ser a través

de reducir los ácidos grasos libres (AGL) y la oxidación de la glucosa vía ciclo de

Randle.⁽¹³⁾

La participación de los AGL en la resistencia a la insulina fue propuesta por Randle en 1960, quien informó una serie de alteraciones fisiopatológicas y bioquímicas relacionadas con la elevación de los AGL, que pueden conducir a intolerancia a la glucosa mediante disminución de la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina), de la oxidación de piruvatos, de la conversión de glucosa

a glucógeno; propuso se denominara a esta serie de alteraciones como Síndrome de Ácidos Grasos (fatty acid syndrome).⁽¹⁴⁾

La metformina reduce la gluconeogénesis hepática y también puede incrementar

la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (15,16) por lo que es utilizada en la clínica para mejorar la resistencia a la insulina (17); la metformina produce diversos cambios en el metabolismo intracelular que favorecen la disminución de

los niveles sanguíneos de glucosa, es un fármaco que pertenece al grupo de las

biguanidas y su efecto principal es la reducción de la resistencia a la insulina.(18,19)

Planteamiento del problema

Conocer cuál es la eficacia del uso de metformina en pacientes posmenopáusicas

Obesas y no obesas con insulinoresistencia. Para corregir la condición de insulinoresistencia.

Justificación

La insulinoresistencia es una condición que aumenta en la mujer a partir de la

Menopausia debido fundamentalmente al envejecimiento ovárico asociado

con un incremento en el índice de masa corporal generando diversas fallas de tipo

metabólica como dislipidemia, hipertensión y síndrome metabólico condicionando

un aumento en la morbimortalidad de las pacientes que presentan dicha condición.

Se realiza el presente estudio tomando en cuenta que en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México (clínica de climaterio) se atiende a un importante número de pacientes con insulinoresistencia que requieren tratamiento farmacológico con metformina y son candidatas a monitorización y seguimiento para valorar la eficacia del tratamiento farmacológico de acuerdo con su índice de masa corporal.

Objetivo

General: Analizar los efectos de la metformina en cuanto a las modificaciones de

los niveles de glucosa en ayuno, índice de resistencia a la insulina, peso, índice

cintura cadera, presión arterial, perfil de lípidos y riesgo aterogénico en pacientes posmenopáusicas en pacientes obesas grado I y con sobrepeso

Específico: Determinar si existe una diferencia significativa en la evolución y resultados de los parámetros analizados entre mujeres obesas grado I y con sobrepeso

Hipótesis

La eficacia de la metformina en el tratamiento de la insulinoresistencia en pacientes posmenopáusicas es mejor en aquellas pacientes con sobrepeso en relación con las que presentan obesidad grado I

Hipótesis Alterna

La eficacia de la metformina en el tratamiento de la insulinoresistencia en pacientes postmenopausicas es mejor en pacientes obesas grado I en relacion con aquellas pacientes con sobrepeso.

Hipótesis nula

No existe diferencia en la eficacia de la metformina en el tratamiento de la insulinoresistencia en pacientes obesas grado I y con sobrepeso

Material y Métodos

Tipo de estudio: clinico,controlado,comparativo

Campo de aplicación: Todas aquellas pacientes que acudan al servicio de Biología de la Reproducción Humana (clínica de climaterio) postmenopausicas con diagnostico de insulinoresistencia que requieran tratamiento farmacológico con sobrepeso y obesidad grado I.

Universo: Todas aquellas pacientes que acudan al servicio de Biología de la Reproducción Humana (clínica de climaterio) posmenopáusicas con diagnostico de insulinoresistencia y alteración potencial de intolerancia a los carbohidratos .

Duracion del estudio:

Es estudio se realizara del primero de octubre de 2007 a Julio de 2008

Tamaño de la muestra: Fue determinado mediante programa estadístico Epi info1se incluyeron a 47 pacientes , de las cuales :
obesas 22 sobrepeso 25

Criterios de inclusión:

- Pacientes del Hospital Juárez de México postmenopáusicas
- Pacientes con insulinoresistencia determinada por HOMA y nivel basal de insulina mayor o igual a 25 μ , sin tratamiento previo o con suspensión del tratamiento durante al menos 3 meses
- Pacientes con obesidad
- Pacientes con sobrepeso
- Pacientes con alteración potencial de intolerancia a los carbohidratos en las cuales se valorara HOMA e insulina basal

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con dx de DM
- Pacientes con IMC < 25
- Pacientes con tratamiento actual para insulinoresistencia
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes con insuficiencia hepática
- Pacientes con hipertensión arterial

Criterios de eliminación:

- Pacientes con rechazo a la metformina o hipersensibilidad
- Pacientes que no acepten formar parte del estudio
- Pacientes que no completen el protocolo
- Pacientes que no cumplan con la administración indicada del medicamento

Ubicación espacio temporal: Hospital Juárez de México, Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Definición de variables:

Administración de Metformina: Variable cuantitativa se determinará previa valoración si el paciente ha tomado previamente metformina o no, de acuerdo a los criterios de inclusión (se tomara del expediente clínico).

Diagnóstico de Insulinorresistencia: variable cuantitativa de acuerdo a Homa

Niveles de Insulina: cuantitativa , determinación de resistencia a la insulina

Por medio de HOMA (glucosa/18 x Insulina/22.5 normal menor de 5.2) o por

presencia de niveles basales de insulina igual o mayor de 25 mU/ml

Valoración de perfil de lípidos: Variable cuantitativa, se medirán niveles de

colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, RA (Riesgo Aterogénico)

RIESGO ATEROGENICO: Variable cuantitativa , calculado mediante la relación Colesterol total / HDL (3.5 - 4.1)

Índice de masa corporal: Variable cuantitativa: peso / talla²

Sobrepeso: IMC > 25

Obesidad : IMC > 30

METODOLOGIA:

Descripción general del estudio.

Ensayo clínico controlado ,longitudinal que evaluara la eficacia de la metformina a

dosis de 1500 mg /día para el tratamiento de insulinorresistencia durante tres

meses en pacientes postmenopausicas divididas en dos grupos obesas grado I y con sobrepeso.

El estudio se divide entres fases:

- 1) Fase de selección
- 2) Fase de tratamiento
- 3) Fase de seguimiento

1) **Fase de selección:** Después de que la paciente cumpla con los criterios de inclusión, y sea candidata a terapia con metformina, se le invitará a formar parte

del estudio solicitándole que lea y firme la carta de consentimiento informado para

su ingreso al estudio se le asignará un número y se le asignará en un grupo de acuerdo con su índice de masa corporal (obesa o no obesa).anotando los datos

clínicos iniciales en la hoja de captación .

2) **Fase de tratamiento:** una vez incluidas en el estudio se iniciara el llenado de

captación de datos e inicio de tratamiento con metformina a dosis d 1500 mg al

día divididos en tres tomas. Previa información completa a la paciente y en su

caso al familiar. Se proporcionara una tarjeta para el registro diario de la toma del

medicamento, el paciente o un familiar adulto sera el reponsable del llenado de la

tarjeta.

3) **Fase de seguimiento:** Una vez iniciado el tratamiento se valorarán los niveles

de glucosa en ayuno,índice de resistencia a la insulina , peso , índice cintura

cadera , presión arterial , perfil de lípidos y riesgo aterogénico a los tres meses de

tratamiento y se anotarán en la hoja de captación para realizar el análisis

estadístico

Análisis de datos: Se realizará mediante el llenado de la hoja de captura que contiene las variables previamente establecidas

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS-12

aplicando la prueba de t de Student para igualdad de medias , Chi cuadrada para

comparar las proporciones entre los grupos

Resultados

Dentro del estudio se incluyeron a un total de 47 pacientes de las cuales 25 (53.20%) correspondieron al grupo de pacientes con sobrepeso e insulino – resistencia y 22 (46.80%) correspondientes al grupo de pacientes obesas grado I con insulinoresistencia.

La edad de las pacientes del grupo de sobrepeso oscilo entre un rango de 47 a 66 años, siendo la media de 55.2 años de edad y para el grupo de pacientes con obesidad grado I el rango de edad fue de 49 a 64 años, con una media de 57 años.(tabla 1/tabla3, fig 1, fig 2).

Dentro del grupo de pacientes con sobrepeso el rango reportado para HOMA al inicio del tratamiento fue de 4.56 a 6.60 y de 2- 5.9 al término del estudio.(tabla 1 Tabla2/fig 3, fig 4)

Para el grupo de pacientes con obesidad el rango reportado para HOMA al inicio del tratamiento fue de 4.6 a 7.1 y de 2.1 a 5.2 (tabla 3 /tabla 4)

El riesgo aterogénico mejoró significativamente en ambos grupos (fig 5,fig 6). El índice de masa corporal para el grupo de sobrepeso al inicio del tratamiento presentó un rango de 23.6 a 29.9 kg/m^{2sc} y al término del estudio fue de 15.1 a 29.8 (tabla 1 , tabla 8) . Para el grupo de pacientes obesas el rango de IMC al inicio del tratamiento fue de 30.0 a 37.5 kg/m^{2sc} y al término del estudio el rango reportado fue de 25.3 a 26.6 (tabla 3,tabla4, fig 7, fig 8)

En relación con la prueba de t de student se parearon la variante de HOMA al inicio y al término del tratamiento para el grupo de sobrepeso al inicio y al término de tratamiento , se obtuvo una t de 11.96 con 24 grados de libertad y una p=0006

En el caso de IMC previo y posterior al tratamiento en comparativo se obtuvo una t de 2.98 con 24 grados de libertad y un valor de p=0.006 A través del análisis

estadístico mediante t de student para el grupo de sobrepeso (tabla5)

Tabla 1

		PESO	EDAD	IMC	ICC	HOMA	MENOPAUSIA
N	Valido	25	25	25	25	25	25
	Descartado	0	0	0	0	0	0
Media		65.8760	55.20	27.5104	.8556	5.5856	50.08
Error std		1.20339	.952	.31118	.01188	.11634	.547
Mediana		66.0000	56.00	27.0000	.8500	5.6000	51.00
Moda		60.00(a)	57	26.60	.86	5.30(a)	52
Desviación Stándar		6.01694	4.761	1.55588	.05938	.58169	2.737
Varianza		36.204	22.667	2.421	.004	.338	7.493
Rango		22.50	19	6.30	.33	2.04	12
Mínimo		54.00	47	23.60	.77	4.56	42
Maximo		76.50	66	29.90	1.10	6.60	54
Sum		1646.90	1380	687.76	21.39	139.64	1252

Figura 1

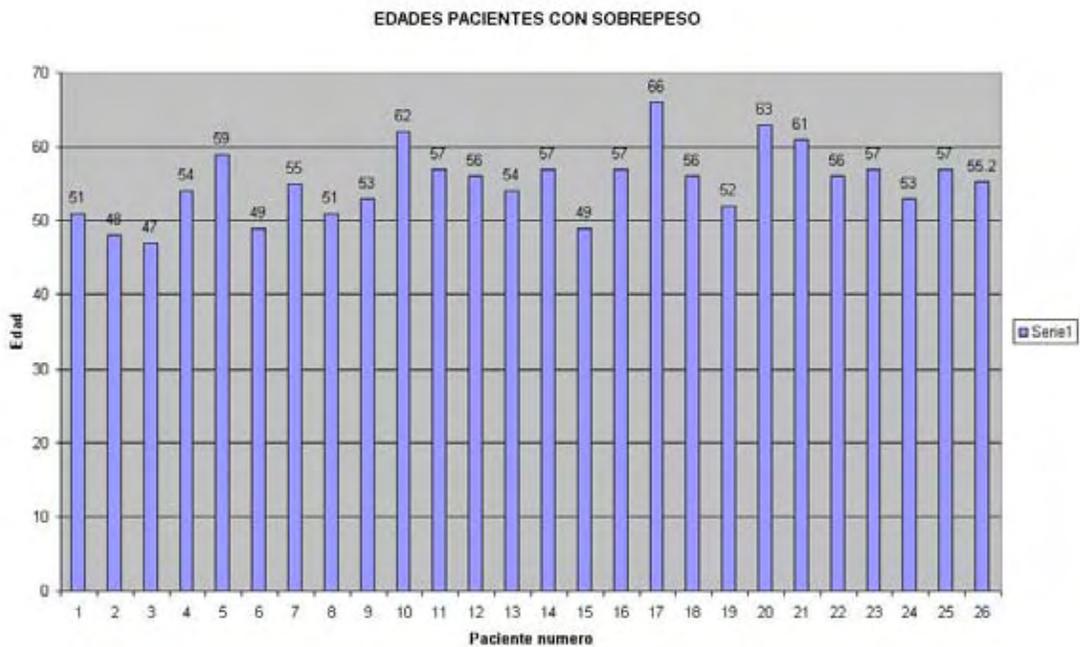


Tabla 2 ESTADISTICA DESCRIPTIVA SOBREPESO B

		PESO	IMC	EDAD	MENOPAUSIA	HOMA	ICC
N	Válido	25	25	25	25	25	25
	Descartado	0	0	0	0	0	0
Media		64.476	27.1392	55.60	50.08	3.3992	.8468
Error std		1.3107	.30228	.980	.547	.20908	.00608
Mediana		65.400	26.8200	56.00	51.00	3.5000	.8500
Moda		63.0	25.30(a)	57	52	3.50	.85
Desviación Stándar		6.5537	1.51141	4.899	2.737	1.04538	.03038
Varianza		42.951	2.284	24.000	7.493	1.093	.001
Rango		24.5	4.70	19	12	3.90	.14
Mínimo		52.5	25.10	47	42	2.00	.76
Maximo		77.0	29.80	66	54	5.90	.90
Sum		1611.9	678.48	1390	1252	84.98	21.17

Fig.3 VALOR DE HOMA PACIENTES CON SOBREPESO PRE Y POST TRATAMIENTO

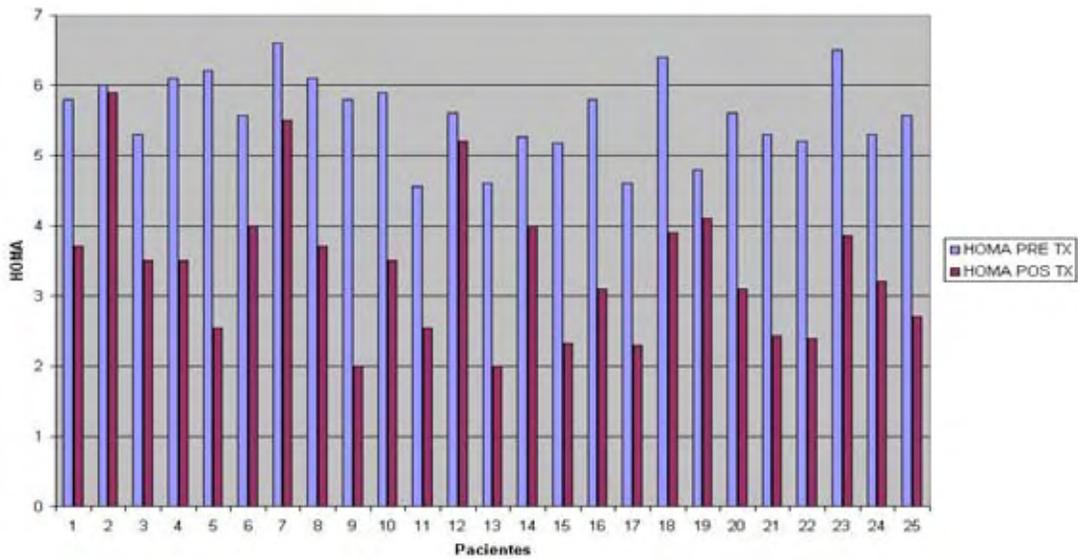


Fig 4 VALORES DE HOMA PACIENTES OBESAS PRE Y POS TRATAMIENTO

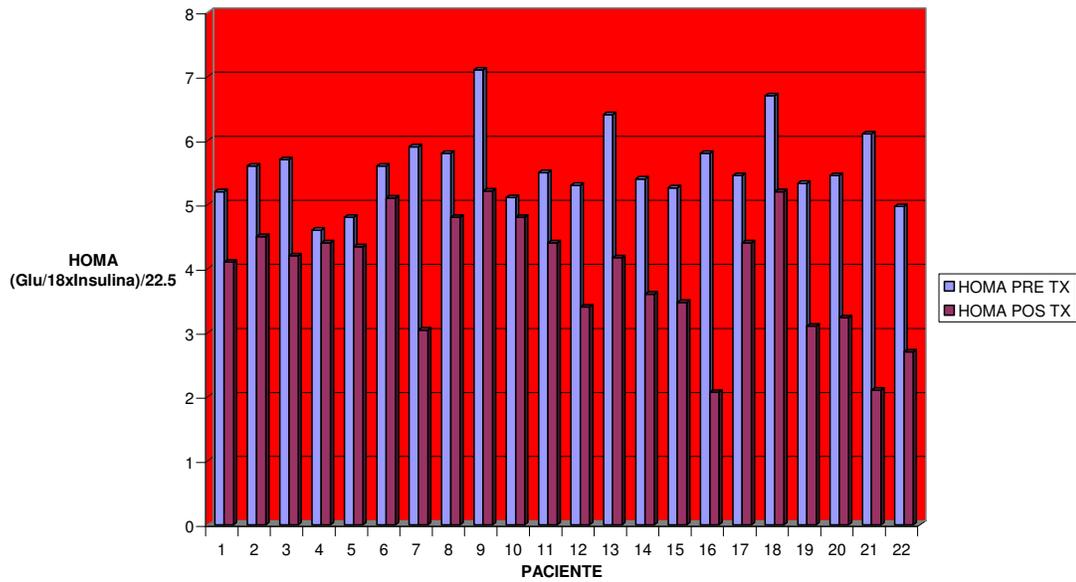


Tabla 3 obesas A (Antes del tratamiento)

		PESO	EDAD	IMC	ICC	HOMA	MENOPAUSIA
N	Válido	22	22	22	22	22	22
	Descartado	0	0	0	0	0	0
Media		76.6273	57.14	32.369	.8877	5.582	50.73
Error std		1.19008	.765	.3823	.01480	.1276	.317
Mediana		75.1000	59.00	32.550	.8750	5.450	51.00
Moda		73.50	59	33.5	.88	5.4	51
Desviación Stándar		5.58196	3.590	1.7932	.06941	.5985	1.486
Varianza		31.158	12.885	3.216	.005	.358	2.208
Rango		21.00	15	7.5	.34	2.5	6
Mínimo		69.00	49	30.0	.80	4.6	47
Maximo		90.00	64	37.5	1.14	7.1	53
Sum		1685.80	1257	712.1	19.53	122.8	1116

Fig 2 EDAD PACIENTES OBESAS

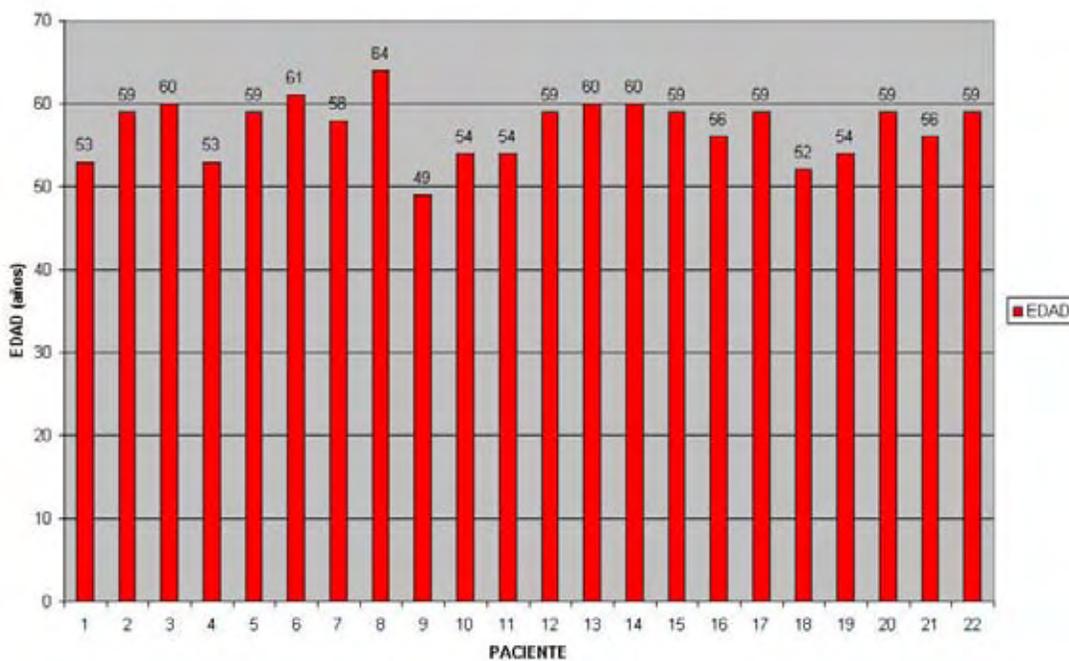


Tabla 4 obesas B (Posterior al tratamiento)

	PESO	EDAD	IMC	HOMA	MENOPAUSIA	ICC
N	Válido	22	22	22	22	22
	Descartado	0	0	0	0	0
Media	74.586	57.14	31.339	3.981	50.73	.8795
Error std	1.3009	.765	.4733	.1979	.317	.00898
Mediana	74.000	59.00	31.535	4.185	51.00	.8700
Moda	72.0(a)	59	31.7(a)	4.4	51	.84
Desviación Stándar	6.1017	3.590	2.2201	.9280	1.486	.04214
Varianza	37.231	12.885	4.929	.861	2.208	.002
Rango	28.0	15	11.3	3.1	6	.16
Mínimo	60.0	49	26.6	2.1	47	.83
Maximo	88.0	64	36.6	5.2	53	.99
Sum	1640.9	1257	689.4	87.6	1116	19.35

Fig 5 .CAMBIOS EN EL RIESGO ATEROGENICO PACIENTES CON SOBREPESO PRE Y POST TRATAMIENTO

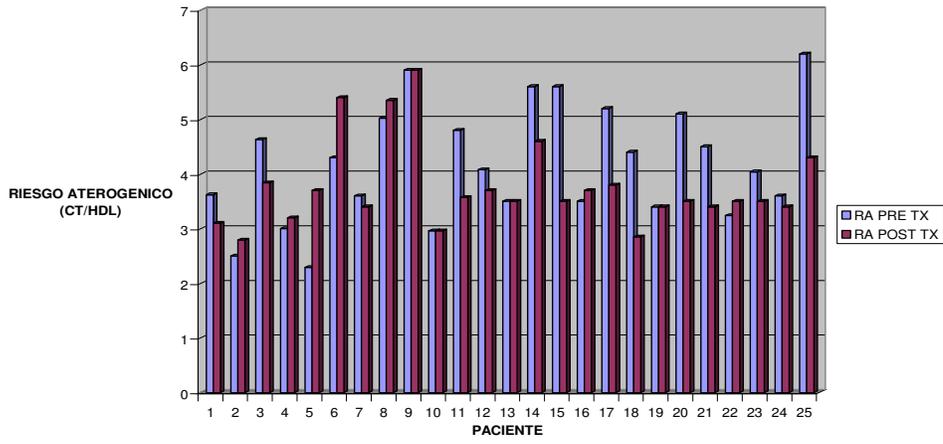


Fig 6 RIESGO ATEROGENICO EN PACIENTES OBESAS PRE Y POST TRAMIENTO

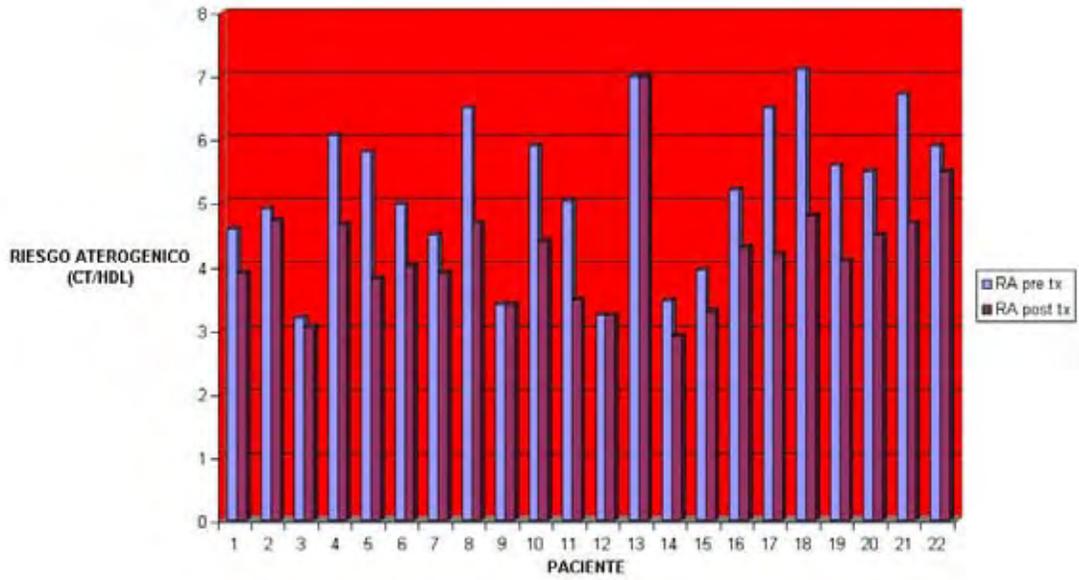


Fig 7 IMC Pacientes con sobrepeso Pretratamiento / Post tratamiento

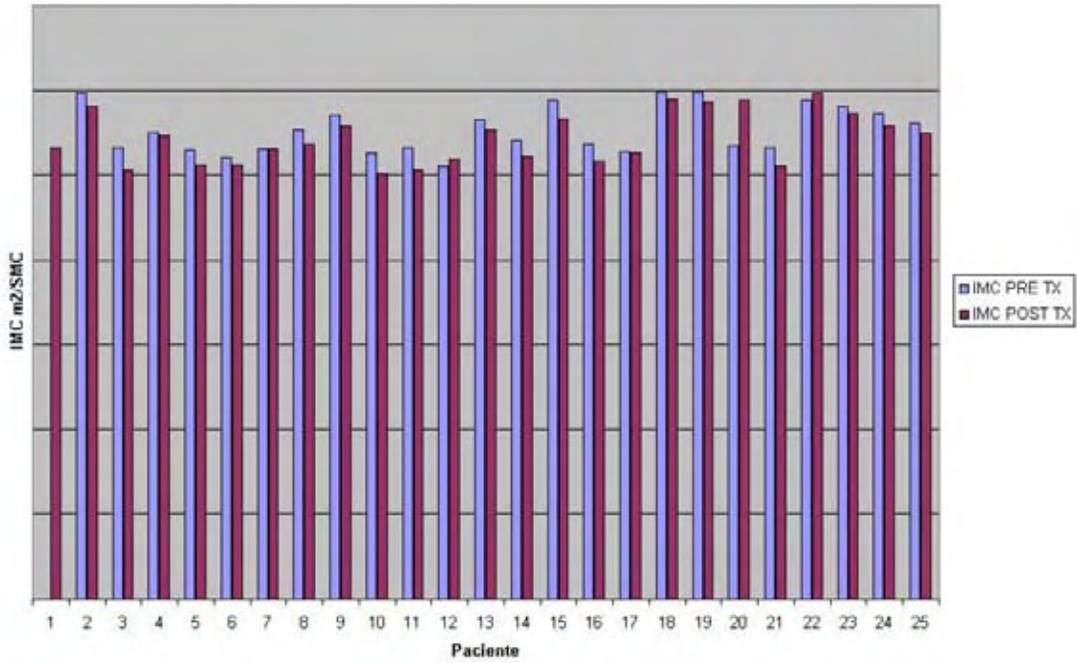


Fig 8 VALORES IMC PACIENTES OBESAS CON INSULINO RESISTENCIA PRE Y POST TRATAMIENTO

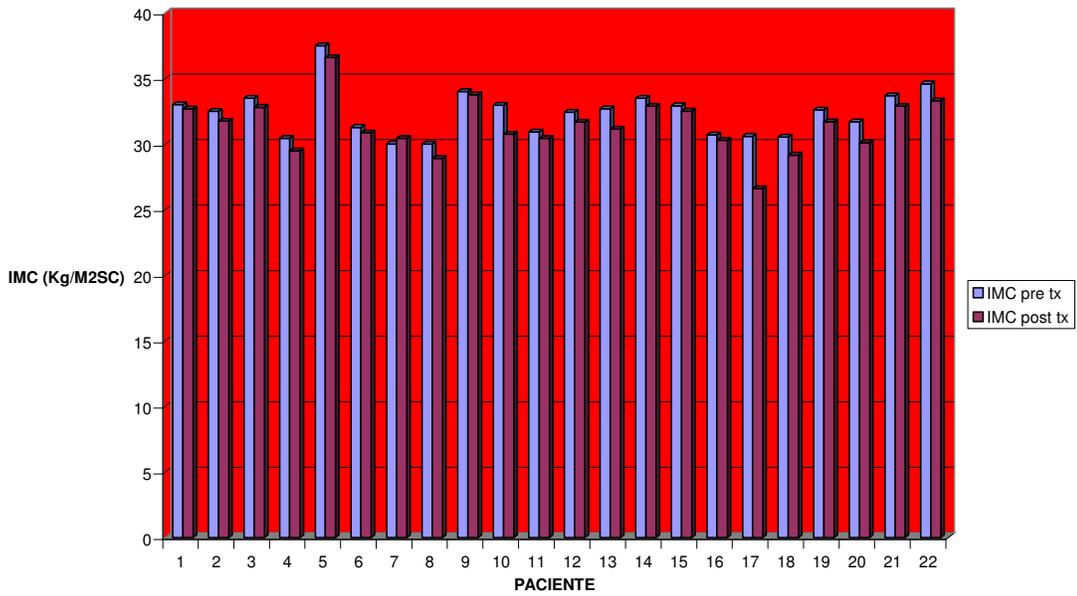


Tabla 5
Prueba simple pareada SOBREPESO

		Diferencias Pareadas					t	Grados de libertad	p
		Media	Desviación Estándar	Error Estándar Medio	95% Intervalo de confianza/ diferencia				
					Bajo	Alto			
Pareo 1	HOMPRES - HOMPOST	2.18600	.91326	.18265	1.80903	2.56297	11.968	24	.000
Pareo 2	RAPRES - RAPOST	.41440	.89155	.17831	.04639	.78241	2.324	24	.029
Pareo 3	IMCPRES - IMSPRES	.48040	.80407	.16081	.14850	.81230	2.987	24	.006

HOMPRES=HOMA PRETRATAMIENTO

HOM POST= HOMA POSTRATAMIENTO

RAPRES=RIESGO ATEROGENICO PRETRATAMIENTO

RAPOS=RIESGO ATEROGENICO POSTRATAMIENTO

Se realizó el comparativo para HOMA al inicio y al término de tratamiento con el

Mismo método (t student) para el grupo de obesas obteniendo una t= 7.6 con un

valor para p=0.0005 (tabla 6)

Tabla 6 T PAREADA COMPARATIVA DEL PRE Y POST TX OBESAS

		Diferencias pareadas					t	Grados de libertad	p
		Media	Desviación Estándar	Error Estándar Medio	95 % Intervalo de confianza de la diferencia				
					Bajo	Alto			
Pareo 1	HOMPRES - HOMPOST	1.67318	1.02404	.21833	1.21915	2.12721	7.664	21	0.0005
Pareo 2	IMCPRES - IMCPOST	.92500	.91564	.19521	.51903	1.33097	4.738	21	0.0006
Pareo 3	RAPRES - RAPOST	1.02091	.76557	.16322	.68148	1.36034	6.255	21	0.0006

El estudio estadístico de pacientes postmenopáusicas con obesidad y sobrepeso

presentó cambios significativos y notablemente visibles en cuanto a la variación del índice de HOMA , al presentar un chi cuadrada (X_2) = 4,52 con un grado de

libertad del 17 % y un valor de $p < 1$ que indica que existen cambios significativos

en el valor de HOMA en ambos grupos el riesgo aterogénico (RA) es otro de los

valores observados que sufrió modificaciones de impacto positivo en ambos al disminuir su valor posterior al tratamiento con metformina, el IMC no presentó cambios significativos en ambos grupos, por lo que concluimos en base a los resultados estadísticos, que el índice de HOMA es el parámetro que presentó mejor respuesta al tratamiento con metformina disminuyendo en ambos grupos la condición de insulinoresistencia, pero no fue así en cuanto a las modificaciones en el IMC, ya que los cambios en este rubro no generaron un impacto significativo en el total de pacientes en este estudio.

Discusión

La resistencia a la insulina se relaciona con diversas complicaciones metabólicas y

cardiovasculares en la etapa de posmenopáusia, principalmente en aquellas que

la presentan con sobrepeso u obesidad grado I.

En nuestro estudio todas las pacientes presentaban insulinoresistencia mediante

La valoración de la fórmula de HOMA.

El análisis estadístico demostró que ambos grupos presentaron una distribución

homogénea de las variables consideradas al inicio del estudio.

La medición de la eficacia de la metformina como tratamiento para insulinoresistencia en los dos grupos de pacientes (con sobrepeso y obesidad grado I) tuvo como variable principal los cambios en la valoración mediante la fórmula de HOMA y adicionalmente el impacto en el valor del riesgo aterogénico

como indicador de una probable patología cardiovascular además del cambio en el

índice de masa corporal en ambos grupos.

De las variables mencionadas la Fórmula de HOMA y el cambio en el Riesgo Aterogénico (RA) demostraron una diferencia estadísticamente significativa.

El cambio en la variable del impacto del uso de metformina en ambos grupos de

pacientes no registró cambios estadísticamente significativos al menos en una

valoración a los tres meses de tratamiento .

Conclusiones

La terapia para el tratamiento de insulinoresistencia en pacientes en etapa Posmenopáusica y sobrepeso u obesidad grado I se beneficia con un régimen de Metformina a dosis de 1,500 mg al día al modificar satisfactoriamente los valores para HOMA en ambos tipos de pacientes por lo que su uso en ellas reflejara una mejoría a partir de los tres meses de tratamiento , teniendo como beneficio adicional la disminución del riesgo aterogénico y por ende la disminución

en la incidencia de complicaciones secundarias a la condición de resistencia a la insulina como son: Hipertensión, Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular .

El impacto que puede representar el tratamiento con metformina en la disminución del IMC no es significativo al menos durante los tres primeros meses de tratamiento.

Se requiere más tiempo de estudio y seguimiento de las pacientes con este régimen de tratamiento para evaluar la respuesta metabólica a largo plazo con este fármaco.

Por lo que la propuesta es la de establecer el uso de metformina como tratamiento

de primera elección en pacientes con sobrepeso e insulino resistencia en etapa posmenopáusica y como terapia coadyuvante en pacientes obesas para contribuir

a la disminución del índice de HOMA y por lo tanto mejorar la condición de resistencia a la insulina.

Anexo 1

Hoja de captura de datos

Expediente: _____

Edad: _____

Menarca: _____

Ciclos menstruales: _____

G: _____ P: _____ C: _____ A: _____

Menopausia _____ (tiempo) HTA: _____

Tipo de alteración: _____

Medicamentos: _____

Enfermedades: _____ Tiempo: _____

ANTROPOMETRÍA

Peso I(inicio, 1,2,3 mes)			
Talla			
IMC			
Cintura			
Cadera			
ICC			

<i>Presion arterial</i>	
APICH	
Tratamiento previo con tiempo	
metformina	
Si	
no	

RESISTENCIA A LA INSULINA

<i>Estudio</i>	<i>Valores 1er mes</i>	<i>2do mes</i>	<i>3er mes</i>
Acantosis Nigricans			
Glucosa basal			
Insulina basal			
Relación glucosa/insulina			
HOMA			
CTOG			
Colesterol			
Triglicéridos			
LDL			
HDL			
VLDL			
Riesgo aterogénico			

Hoja de consentimiento informado

ANEXO 2

Para firma del paciente

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja de información para el paciente del estudio antes mencionado. Se me ha explicado el estudio y tuve oportunidad de preguntar mis dudas.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que si decido no participar en el estudio no habrá ninguna penalización ni perderé ninguno de los beneficios a los que tengo derecho. También entiendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que se vean afectados mi cuidado médico y mis derechos legales.
3. Entiendo que los registros de estudio y mis registros pueden ser revisados por el personal autorizado del Hospital Juárez de México y sus representantes, por autoridades regulatorias o por el comité de ética cuando esto sea relevante para mi participación en el estudio. Autorizo a estas personas el acceso directo a mis registros y entiendo que dicha información se tratará como confidencial.
4. Entiendo que tengo el derecho de acceder a mis registros médicos y corregir cualquier información que yo piense que es incorrecta.
5. Acepto participar en este estudio.

Para ser llenado por la persona calificada que lleva a cabo el proceso de consentimiento

Confirmando que he explicado y hablado con la paciente sobre la naturaleza, objetivo, requerimientos y riesgos del estudio.

También hemos hablado sobre los tratamientos alternos y me asegurare de que se entregue una copia de esta forma a la paciente.

Nombre completo(letra de molde) _____ firma _____
Fecha.

PACIENTE: Nombre completo (letra de molde) _____

Firma _____ Fecha _____

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SER LLENADA POR
2 TESTIGOS IMPARCIALES. ANEXO 3**

Confirmando que la información en la hoja de información para el paciente cualquier otra información escrita se le explicó con precisión al paciente y , que aparentemente esta fue entendida por ella y que otorgó su consentimiento para forma parte del estudio.

Testigo 1: Nombre completo (letra de molde)_____

Firma_____ **Fecha**_____

Confirmando que la información en la hoja de información para el paciente cualquier otra información escrita se le explicó con precisión al paciente y , que aparentemente esta fue entendida por ella y que otorgó su consentimiento para forma parte del estudio.

Testigo 2: Nombre completo (letra de molde)_____

Firma_____ **Fecha**_____

TARJETA DE CONTROL ADMINISTRACION DE METFORMINA ANEXO 4

Nombre:

Expediente:

DIA	7:00	15:00	23:00	DIA	07:00	15:00	23:00	OBSERVACIONES
1				47				
2				48				
3				49				
4				50				
5				51				
6				52				
7				53				
8				54				

9				55				
10				56				
11				57				
12				58				
13				59				
14				60				
15				61				
16				62				
17				63				
18				54				
19				65				
20				66				
21				67				
22				68				
23				69				
24				70				
25				71				
26				72				
27				73				
28				74				
29				75				
30				76				
31				77				
32				78				
33				79				
34				80				
35				81				
36				82				
37				83				
38				84				
39				85				
40				86				
41				87				
42				88				
43				89				
44				90				
45								
46								

BIBLIOGRAFÍA

1. World Population Prospects: The 2002 revision
2. Rasmussen JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J 2002 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333
3. Carr. Menopause and the Metabolic Syndrome *J Clin Endocrinol Metab*, June 2003, 88(6):2404–2411
4. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW 1995 Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 123:673–675
5. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ 1997 Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 27:322–326
6. Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ, Comparison of VO₂max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 9:456–462
7. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. ED Lippincott Williams and Wilkins. 7a ed. 2006
8. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M: Menopausal obesity—myth or fact? *Climacteric* 2001; 4:273-83
9. Wang P, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C: Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age related or menopausal related? *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 843-8
10. Larsson H, Ahrén : Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women. *Diabetes Care* 1996; 19: 1399-403
11. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226:13-26.
12. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:283-303
13. Abbasi F, Carantoni M, Kamath V, Rizvi A, Chen Y-D, Reaven G. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effect of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care* 1997;20 (12)1863-1869
14. Randle OJ, Hales CN, Garland PV, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin insensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
15. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med* 2000; 108: 15S–22S.
16. Gerich JE. Pathogenesis and treatment of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus (NIDDM). *Horm Metab Res* 1996; 28: 404–412

17. Davidson MB, Peters AL 1997 An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 102:99–110
18. Bayley C. Biguanides and NIDD. *Diabetes Care* 1992;15(6):755-771.
19. Kilp A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1993;13:696-704
20. Simonson G. Kendall D. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coronary Artery Disease*. 16(8). 2005: 465
21. Ortiz D. Hernández I. Aquiles A. Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario políquístico. *Ginecol Obstet Mex*. 73. 2005 : 315-327
22. Hernández I, Padrón L, Cervera AR, Ayala R. Correlación de dos fórmulas para calcular Insulino resistencia . *Ginecol Obstet Méx* 2001 ;69:233-238