

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA/UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS



**ESTUDIO DE LA ACCIÓN ANTIHIPERGLUCEMIANTE DE LA
ROSIGLITAZONA EN LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA. FASE
PREVIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR

EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA

M. C. José Luis Eduardo Flores Sáenz

COMITÉ TUTORAL

Director:

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS

Asesores

DR. JOSÉ DOMINGO MÉNDEZ FRANCISCO

DR. FRANCISCO JAVIER ALARCÓN AGUILAR

MÉXICO, D. F. 9 DE DICIEMBRE, 2009.

**El Doctorado en Ciencias Biológicas de la
Universidad Autónoma Metropolitana
pertenece al padrón de posgrados de excelencia
del CONACYT
y
cuenta con el apoyo del mismo Consejo,
Convenio PFP-20-93**

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco y la División de Ciencias Naturales e Ingeniería de la Unidad Cuajimalpa de la UAM, aprobó la Tesis que presentó:

JOSÉ LUIS EDUARDO FLORES SÁENZ

el 09 de diciembre del 2009

Sinodales:

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS

DR. FRANCISCO JAVIER ALARCÓN AGUILAR

DR. JOSÉ DOMINGO MÉNDEZ FRANCISCO

DR. MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

DR. JOSÉ FEDERICO RIVAS VILCHIS

Director de tesis:

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS

Profesor Titular “C”, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa.

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II.

Asesores:

DR. JOSÉ DOMINGO MÉNDEZ FRANCISCO

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas.
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto
Mexicano del Seguro Social.

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

DR. FRANCISCO JAVIER ALARCÓN AGUILAR

Profesor Titular “C”, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

La presente investigación se realizó en:

El Laboratorio de Farmacología (S-348), Área de Investigación Médica del
Departamento de Ciencias de la Salud. División de Ciencias Biológicas y de la
Salud. UAM-I

Mis más nobles agradecimientos

Para mis padres Olga Sáenz Chavira y José Luis Flores Herrera[†], a mis hijos Eduardo, Luis y Alfonso y a mi esposa Patricia Castro Sánchez.

A mis maestros

Dr. Rubén Román Ramos, Dr. Francisco J. Alarcón Aguilar y Dr. José Domingo Méndez Francisco.

Al Laboratorio de Farmacología (S-348).

Que con voz clara, decidida y suave, el poder del corazón fue compartido y el dolor provocado por el intenso trabajo amainó por el amor y la equidad con la que fue repartido.

Ab imo pectore

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica, crónico-degenerativa e inflamatoria que se caracteriza por hiperglucemia debido a una deficiencia de la secreción y/o acción de la insulina que conlleva el desarrollo de complicaciones vasculares irreversibles. La DM se clasifica en cuatro categorías siendo la más relevantes: la DM tipo 1 (DM1) de etiología autoinmune e idiopática, y que se presenta entre el 5 al 10 % de los casos y la DM tipo 2 (DM2) que se debe a una resistencia a la insulina (RI) y se presenta entre el 90 y 95% de los pacientes con DM. La DM2 representa la encrucijada de la globalización y la salud del siglo 21. Actualmente, se estima que 246 millones de personas tienen diabetes y su número se incrementará en el mundo en más de 420 millones en los próximos 20 años. Adicionalmente, 200 millones de personas probablemente presentarán intolerancia a la glucosa (IGT), fase previa de la DM2. En México, la población con DM2 fluctúa entre los 6.5 y 10 millones, con prevalencia de 10.7% en personas entre 20 y 69 años. Se estima que 2 millones de casos de DM2 permanecen sin diagnosticar.

La IGT es una de las primeras alteraciones bioquímicas de la DM2 y se detecta a través de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). El diagnóstico permite adoptar medidas terapéuticas tempranas para prevenir o al menos retrasar el desarrollo de la DM2, lo que podría lograrse con la administración de fármacos, como la rosiglitazona (RZG), que actúan en contra de la resistencia a la insulina. Sin embargo no se cuenta con estudios suficientes en esta dirección.

El objetivo de la presente investigación fue determinar si la administración de RGZ mejora el estado metabólico de sujetos con IGT, y disminuye el riesgo del desarrollo de la DM2 y complicaciones vasculares.

Se seleccionaron 60 pacientes con algún grado de IGT o estado prediabético entre trabajadores y estudiantes de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I) y se integraron en tres grupos de forma aleatoria. A los grupos 1 y 2 se les administró trimestralmente, en forma cruzada y doble ciego, RGZ (2 mg) metformina (425 mg), o placebo (425 mg de almidón), cada 12 horas, y al grupo 3 se le administró únicamente placebo. Al final de cada trimestre se les realizó una PTGO de tres horas de duración y al mismo tiempo una curva insulínica (CI), se determinó en ayuno la hemoglobina glicada (A1C), colesterol total, triacilgliceroles, colesterol-HDL, creatinina, ácido úrico, Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (ALT y AST); y durante o al término de la PTGO se realizó urianálisis, revisión y actualización de su historia clínica en relación a su peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), índice cintura/cadera, frecuencia cardíaca y tensión arterial.

Los resultados del grupo 1 mostraron que las glucemias de la curva de tolerancia a la glucosa (CTG) con RGZ fueron significativamente menores ($P < 0.05$), excepto para el minuto 180, con respecto al placebo y la metformina. El área bajo la curva (ABC) y la concentración media de glucosa (CMG) disminuyeron significativamente en 19.9% y 19.6% con respecto al placebo y la metformina, respectivamente. Las insulinemias de la CI mostraron un descenso significativo ($P < 0.05$), excepto para el minuto 0, así como, del ABC y de la concentración media de insulina (CMI). La A1C disminuyó significativamente 9.8%, ($P < 0.05$). El colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-VLDL y triacilgliceroles disminuyeron y el colesterol-HDL se incrementó, pero estos cambios no fueron estadísticamente significativos. La creatinina, ácido úrico, ALT, AST y urianálisis tampoco mostraron cambios significativos.

Para el grupo 2, la CTG con RGZ mostró un descenso significativo ($P < 0.05$) de la glucemia, excepto para el minuto 0. El ABC y la CMG fueron significativamente menores

en 12.4% y 15.3% con respecto al placebo y metformina, de manera respectiva. La CI mostró un descenso significativo de la insulinemia, excepto al minuto 180. El ABC y la CMG disminuyeron de manera significativa en 38.4% y 30.0% con respecto al placebo y metformina, de manera respectiva. La A1C fue de $5.5 \pm 0.08\%$ significativamente menor que la obtenida con metformina y placebo. Colesterol total, triacilgliceroles y colesterol-VLDL fueron significativamente menores, el colesterol-HDL aumentó y el colesterol-LDL disminuyó pero no de manera significativa; creatinina, ácido úrico, ALT y AST y el urianálisis resultaron sin cambios significativos.

En el grupo 3, tratado con placebo, las CTG no mostraron cambios significativos y la mayoría de los sujetos conservaron el estado prediabético inicial. Las insulinemias de la CI, el ABC y la CMI del tercer trimestre fueron menores, pero sin diferencia significativa con respecto a los dos primeros trimestres. El A1C se incrementó de manera significativa ($P < 0.05$) en el segundo y tercer trimestre; de manera semejante, el colesterol total y el colesterol-LDL aumentaron, pero sin significación estadística; el resto de los parámetros bioquímicos y el urianálisis no mostraron cambios significativos.

Podemos concluir que la administración de RGZ normaliza la CTG en sujetos con IGT y disminuye el pico hiperglucémico intolerante (PHI), la A1C, el colesterol total, triacilgliceroles, colesterol-LDL y VLDL e incrementa el colesterol-HDL. Además, la RGZ disminuye la resistencia a la insulina por lo que puede reducir el riesgo del desarrollo DM2 y sus complicaciones vasculares.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease, and a chronic degenerative inflammatory condition characterized by hyperglycemia due to a deficiency in the secretion and/or insulin action that leads to irreversible development of vascular complications. The DM is classified into four categories being the most important type 1 diabetes mellitus (DM1), with idiopathic and autoimmune a etiology, which represents 5 to 10% of cases, and type 2 DM (DM2), due to resistance insulin (RI) occurring in 90 - 95% of patients with DM. The DM2 is the crossroad of globalization and health in the 21st century. Currently, near 246 million people around the world have diabetes with a projected increase of 420 million over the 20 years next. In addition, 200 million people will present impaired glucose tolerance (IGT), a precursor of DM2. In México, 6.5 to 10 million people have DM2, with a prevalence of 10.7% in people between 20 and 69 years. Near two 2 million cases remain undiagnosed.

The IGT, an early biochemical changes in DM2, can be detected through a test of oral glucose tolerance test (OGTT). This diagnosis allows taking early therapeutic measures to prevent or at least delay the development of DM2.

The objective of this research was to determine if administration of rosiglitazone (RGZ) improves the metabolic status of subjects with IGT, and reduces the risk of developing DM2 and vascular complications.

A total of 60 patients with some degree of IGT or pre-diabetes state among workers and students of the Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

(UAM-I) were recorded and randomly divided into three groups. In the groups 1 and 2 RGZ (2 mg) or metformin (425 mg) or placebo (425 mg starch) every 12 h were administered quarterly in a cross and double-blind fashion; group 3 received only placebo. At the end of each quarter were given OGTT and insulin curve (IC). Fasting glycated hemoglobin (A1C), total cholesterol, triacylglycerols, HDL-cholesterol, creatinine, uric acid, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (ALT and AST) were determined. Urinalysis, review and update of medical history in relation to their weight, height, body mass index (BMI), waist / hip index, heart rate and blood pressure were performed during or after the end OGTT.

The results showed that in group 1 blood glucose curve of glucose tolerance (CGT) with RGZ were significantly lower ($P < 0.05$), except for minute 180, compared with placebo and metformin. The area under the curve (AUC) and the mean concentration of glucose (MCG) decreased significantly in 19.9% and 19.6% compared to placebo and metformin, respectively. IC showed a significant decrease of insulinemia ($P < 0.05$), except for minute 0, as well as of AUC, and the mean insulin concentration (MIC). The A1C significantly decreased (9.8%, $P < 0.05$). Total cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and triglycerides decreased and HDL-cholesterol was increased, in all cases no significantly. Creatinine, uric acid, ALT, AST and urinalysis presented no significant changes.

For group 2, the CGT with RGZ showed a significant decrease in blood glucose ($P < 0.05$), except for minute 0. The AUC and MCG were significantly lower by 12.4% and 15.3% compared to placebo and metformin, respectively. The

IC showed a significant decrease in insulinemia, except at minute 180. The AUC and MIC significantly decreased in 38.4% and 30.0% compared to placebo and metformin, respectively. The A1C was $5.5 \pm 0.08\%$ significantly lower than those obtained with metformin and placebo. Total cholesterol, triacylglycerols and VLDL cholesterol were significantly lower, HDL-cholesterol increased and LDL cholesterol decreased but not significantly. Creatinine, uric acid, ALT, AST and urinalysis presented no significant changes.

In placebo group 3 showed no significant change in CTG and most subjects the initial prediabetic state was preserved. The insulinemia of IC, the AUC and the MIC of the third quarter were lower but not statistically significantly different with respect to those of the first two quarters. The A1C was significantly increased ($P < 0.05$) in the second and third quarter. Similarly, total cholesterol and LDL-cholesterol increased but not significantly, the rest of the biochemical parameters and urinalysis remained without significant changes.

We conclude that the administration of RGZ normalized the GCT in subjects with IGT. Otherwise, RGZ decreased the intolerant hyperglycemic peak (IHP), A1C, total cholesterol, triacylglycerols, LDL cholesterol, VLDL and increased HDL-cholesterol. Besides, the decrease in insulin resistance elicited by RGZ could reduce the risk of developing DM2 and its vascular complications.

Abreviaturas empleadas en el texto

A1C	Hemoglobina glicada
Aa	Aminoácidos
ABC	Área Bajo la Curva
ADA	Sociedad Americana de Diabetes
ALT	Alanina aminotransferasa
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
C	Conector
Ca ²⁺	Ión calcio
CI	Curva insulínica
CMG	Concentración media de glucosa
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPP-IV	Dipeptidil peptidasa IV
EEM	Error Estándar de la Media
FDA	Agencia norteamericana de los alimentos y medicamentos
GAD ₆₅	Glutamato descarboxilasa
GDM	Diabetes Mellitus Gestacional

GLP-1	Péptido similar al glucagon
GLUT-4	Transportador de glucosa-4
GPA	Glucosa plasmática en ayuno
HAS	Hipertensión arterial esencial
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HLA	Antígeno leucocitario humano
IGA	Intolerancia a la glucosa en ayuno
IGF-I	Factor de crecimiento I
IGF-II	Factor de crecimiento II
IGT	Intolerancia a la glucosa
IMC	Índice de masa corporal
IRS-1	Receptor sensible a la insulina
K ⁺	Ión potasio
K _{ATP}	Canales de potasio dependientes de ATP
MODY	Diabetes juvenil de inicio en la madurez
NPH	Neutral protamine Hagedorm
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PH	Pico hiperglucémico
PHI	Pico hiperglucémico intolerante
PI	Pico insulínico
PPAR-γ	Receptor nuclear activador de proliferación peroxisomal y

Proteínas G	Proteínas reguladoras guanosina nucleotido
PTGO	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
RI	Resistencia a la insulina
SM	Síndrome metabólico
SRI	Síndrome de resistencia a la insulina
SUR1	Canales de sulfonilurea-1
SUR2	Canales de sulfonilurea-2
U	Unidades
U.S.A.	Estados Unidos de América
UAM.I	Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa

Índice

Introducción	1
Diabetes mellitus tipo 1	5
a) DM1 de mediación inmunitaria	5
b) DM1 idiopática	6
Diabetes mellitus tipo 2	7
Resistencia a la insulina	8
Prediabetes: IGA e IGT	12
Criterios diagnósticos de DM2	14
Criterios diagnósticos de IGA e IGT	15
Criterios para la realización de pruebas diagnósticas de DM2 en personas asintomáticas	16
Tratamiento farmacológico de la DM	18
Insulina	18
Secretagogos: sulfonilureas y glinidas	23
Inhibidores de la α -glucosidasa	27
Análogos del GLP-1 (péptido similar al glucagón)	28
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)	29
Miméticos de la amilina	29
Biguanidas	30
Tiazolidinedionas	35
Planteamiento del problema	39
Justificación	40
Hipótesis	41
Objetivo general	41
Objetivos particulares	41
Material y métodos	42
Sujetos	42
Criterios de inclusión	42
Criterios de exclusión	43
Criterios de eliminación	43
Evaluación clínica y de laboratorio	44
Peso corporal y estatura	44
Tensión arterial	45
Índice de cintura-cadera	45
Índice de masa corporal	45
Prueba de tolerancia a la glucosa oral	45
Condiciones para la PTGO	45

Procedimiento de la PTGO	46
Determinaciones bioquímicas en sangre	46
Insulina	46
Hemoglobina glicada	47
Glucosa, colesterol total, HDL, Triacilglicerol, ác. úrico, creatinina, ALT y AST	47
Colesterol LDL y VLDL	47
Diseño del estudio	48
Análisis estadístico	49
Resultados	49
Grupo 1	53
Grupo 2	64
Grupo 3	73
Discusión	84
Conclusión	90
Referencias bibliográficas	91
Anexo: Fundamentos de reacción para las determinaciones bioquímicas en sangre y orina	102

Índice de cuadros

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la DM	4
Cuadro 2. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas iniciales de los sujetos seleccionados (n = 60).	53
Cuadro 3. Características antropométricas, fisiológicas de los sujetos del grupo 1 al inicio y al final de cada trimestre.	54
Cuadro 4. Glucemia durante la PTGO en los sujetos del grupo 1 con ITG al inicio y al final de cada trimestre con tratamiento.	56
Cuadro 5. Urianálisis. Grupo 1.	63
Cuadro 6. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas de los sujetos del grupo 2 al inicio y al final de cada trimestre.	64
Cuadro 7. Glucemia durante la PTGO en sujetos del grupo 2 con ITG al inicio y al final de cada trimestre con tratamiento.	66
Cuadro 8. Urianálisis. Grupo 2.	73
Cuadro 9. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas de los sujetos estudiados (grupo 3) al inicio y al final de cada trimestre.	74
Cuadro 10. Glucemia durante la PTGO en sujetos con ITG al inicio del estudio y al final de cada trimestre con administración de placebo en el grupo 3.	76
Cuadro11: Urianálisis. Grupo 3.	83

Índice de figuras

Figura 1. Fórmula estructural de la metformina.	34
Figura 2. Fórmula estructural de la rosiglitazona.	38
Figura 3. CTGO diagnóstica en la población estudiada (n = 150).	50
Figura 4. Distribución porcentual en relación al diagnóstico en la población estudiada.	50
Figura 5. Distribución porcentual de los sujetos con CTGO alterada compatible con algún estado prediabético (n = 69).	51
Figura 6. CTGO de la población estudiada con DM2, prediabetes y normal.	52
Figura 7. Curvas de Tolerancia a la glucosa oral al inicio y al final de cada trimestre, grupo 1	57
Figura 8. Curvas insulínicas al inicio y al final de cada trimestre, grupo 1.	59
Figura 9. A1C inicial y al final de cada trimestre, grupo 1.	60
Figura 10. Perfil lipídico al inicio y al final de cada trimestre, grupo1.	61
Figura 11. Creatinina, Ác. úrico, ALT y AST al inicio y al final de cada trimestre, grupo 1.	62
Figura 12. Curvas de Tolerancia a la glucosa oral al inicio y al final de cada trimestre, grupo 2.	67
Figura 13. Curvas insulínicas al inicio y al final de cada trimestre, grupo 2.	69
Figura 14. A1C inicial y al final de cada trimestre, grupo 2.	69
Figura 15. Perfil lipídico al inicio y al final de cada trimestre, grupo 2.	71
Figura 16. Creatinina, Ác. úrico, ALT y AST al	72

inicio y al final de cada trimestre, grupo 2.

Figura 17. Curvas de Tolerancia a la glucosa oral al inicio y al final de cada trimestre, grupo 3. 77

Figura 18. Curvas insulínicas al inicio y al final de cada trimestre, grupo 3. 79

Figura 19. A1C al inicio y al final de cada trimestre, grupo 3. 79

Figura 20. Perfil lipídico al inicio y al final de cada trimestre, grupo 3. 81

Figura 21. Creatinina, Ác. úrico, ALT y AST al inicio y al final de cada trimestre, grupo 3. 82

INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM), en particular la diabetes tipo 2 (DM2), es la encrucijada de la globalización y la salud del siglo XXI. Actualmente se estima que 246 millones de personas tienen DM2 y que este número se incrementará en más de 380 millones en los próximos 20 años en el mundo (1). Adicionalmente, 200 millones de personas probablemente presentan intolerancia a la glucosa (IGT por sus siglas en inglés), fase previa de la DM2, y la expectativa de incremento es de 420 millones para el año 2025 (2). Se estima que la diabetes causa la pérdida de entre 12 y 14 años de vida por muerte prematura (3). La DM2 impacta de manera notable en el desarrollo de todos los países y la epidemia ya no sólo se confina en ámbitos urbanos. En países desarrollados, la enfermedad golpea desproporcionadamente a la población económicamente activa, resultando en pérdidas de productividad y capital humano, perpetuando la pobreza y potencialmente sofocando el desarrollo (4).

La prevalencia de DM alrededor del mundo para todos los grupos de edades se ha estimado que será de 4.4% para el 2030. La prevalencia es mayor en varones que en mujeres, pero hay más mujeres que varones con DM (5). Es una condición que ha alcanzado proporciones pandémicas; los resultados indican que continuará si los niveles de obesidad se mantienen en un constante ascenso, el estilo de vida se vuelve más sedentario, la alimentación supera las necesidades energéticas y la sociedad sea más susceptible a enfermedades (5, 6).

La DM es una de las enfermedades crónicas más costosas e incapacitantes de nuestro tiempo (7, 8). En los U.S.A. los costos estimados durante el año 2007 fueron de 174,000 millones de dólares, de los cuales 116,000 millones de dólares se aplicaron a

gastos médicos, tratamiento, cuidados hospitalarios por complicaciones agudas y crónicas y 58,000 millones de dólares por pérdidas en la producción nacional debidas al ausentismo laboral (9).

Los cambios demográficos en América Latina han provocado un dramático incremento del número de casos de DM y para el año 2025 se espera que existan 64 millones de habitantes con este padecimiento; 52% de los diabéticos en el continente viven en América Latina y esa proporción crecerá a 62%. El problema se magnifica al constatar que al menos un tercio de las personas con DM desconoce su condición de enfermo (10).

En México, la DM2 es un problema de salud prioritario desde el año 2000, es la causa principal de muerte en mujeres, la segunda causa de muerte entre los hombres, una de las once causas más frecuentes de hospitalización y la segunda causa más común de muerte hospitalaria. La DM2 también es la primera causa de retiro laboral prematuro, ceguera e insuficiencia renal (11).

En nuestro país, la prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional es de 7%, y es mayor en las mujeres (7.3%) que en los varones (6.5%) (12). La población con DM fluctúa entre los 6.5 y 10 millones, prevalencia de 10.7% en personas entre 20 y 69 años. De este gran total, 2 millones de personas no han sido diagnosticadas. El 90% corresponde a DM2, ubicándose en el noveno lugar a nivel mundial. Se proyecta que para el año 2025 en nuestro país tendremos una incidencia de 400 mil casos nuevos por año afectando a 12 millones de mexicanos lo que nos llevaría a ocupar el séptimo lugar a nivel mundial. Actualmente, una de cada tres muertes en México son provocadas por la DM, ubicándose en la primera causa de

mortalidad y superando a la cardiopatía isquémica que se encuentra como la segunda causa de muerte (11,13).

El Instituto Nacional de Salud Pública de nuestro país estima que el gasto anual por DM es de 317. 6 millones de dólares y es la primera causa de demanda de consulta externa en instituciones públicas y privadas (13). Los costos directos e indirectos estimados para el año 2025 derivados de la atención de la DM en México alcanzan un total de \$317, 631,206 dólares de acuerdo a la Secretaría de Salud (14).

La DM puede ser definida como un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia, la cual es provocada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina, es decir, por un estado de deficiencia o resistencia a la insulina (15,16). La hiperglucemia crónica de la DM se acompaña de daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de diversos órganos, en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos, los cuales llevan al desarrollo de complicaciones, como macro y microangiopatías y neuropatías, estados discapacitantes en los pacientes diabéticos y frecuentemente causantes de su muerte (16).

Los síntomas de la DM comprenden poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia crónica también puede acompañarse del deterioro del crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones. Las complicaciones agudas de la DM, que ponen en peligro la vida, son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetósico (16).

En el desarrollo de la DM participan varios procesos patológicos, que van desde la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas, con la consiguiente deficiencia de insulina, hasta anormalidades que producen resistencia a la acción de esta hormona. La base de las anormalidades en el metabolismo de carbohidratos,

grasas y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de la insulina en los tejidos blanco, provocada por la secreción inadecuada de la misma, disminución de la respuesta tisular a esta hormona o ambos, coexistiendo el deterioro de la secreción y los defectos en la acción en el mismo paciente. El Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de DM de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) clasifica a la DM con base a su etiología en cuatro categorías (Cuadro 1) (16).

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus. 1.

-
- I. Diabetes tipo 1 (DM1). La destrucción de las células β suele provocar una deficiencia absoluta de insulina.
 - A. De mediación inmunitaria
 - B. Idiopática
 - II. Diabetes tipo 2 (DM2). Se debe a una resistencia a la insulina que va de una deficiencia relativa de la acción de esta hormona hasta un defecto en la secreción.
 - III. Otros tipos específicos
 - A. Defectos genéticos de la función de las células β
 1. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY3)
 2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)
 3. Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY1)
 4. Cromosoma 13, factor-1 promotor de insulina (IPF-1; MODY4)
 5. Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY5)
 6. Cromosoma 2, *Neuro D1* (MODY6)
 7. ADN mitocondrial
 8. Otros
 - B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
 1. Resistencia a la insulina tipo A
 2. Leprechaunismo
 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
 4. Diabetes lipoatrófica
 5. Otros
 - C. Enfermedades del páncreas exocrino
 1. Pancreatitis
 2. Traumatismo/pancrectomía
 3. Neoplasia
 4. Fibrosis quística
 5. Hemocromatosis
 6. Pancreopatía fibrocalculosa
 7. Otros
 - D. Endocrinopatías
 1. Acromegalia
 2. Síndrome de Cushing
 3. Glucagonoma
 4. Feocromocitoma
 5. Hipertiroidismo
 6. Somatostatinaoma
 7. Aldosteronoma
 8. Otros
-

Cuadro1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus. 2.

- E. Inducida por fármacos o sustancias químicas
 - 1. Vacor
 - 2. Pentamidina
 - 3. Acido nicotínico
 - 4. Glucocorticoides
 - 5. Hormona tiroidea
 - 6. Diazóxido
 - 7. Agonistas adrenérgicos β
 - 8. Tiazidas
 - 9. Dilantín
 - 10. Interferón α
 - 11. Otros
 - F. Infecciones
 - 1. Rubéola congénita
 - 2. Citomegalovirus
 - 3. Otros
 - G. Formas poco comunes de diabetes de mediación inmunitaria
 - 1. Síndrome de "hombre rígido"
 - 2. Anticuerpos antirreceptor de insulina
 - 3. Otros
 - H. Otros síndromes genéticos asociados en ocasiones a la diabetes
 - 1. Síndrome de Down
 - 2. Síndrome de Klinefelter
 - 3. Síndrome de Turner
 - 4. Síndrome de Wolfram
 - 5. Ataxia de Friedreich
 - 6. Corea de Huntington
 - 7. Síndrome de Lawrence-Moon-Biedl
 - 8. Distrofia miotónica
 - 9. Porfiria
 - 10. Síndrome de Prader-Willi
 - 11. Otros
 - IV. Diabetes mellitus gestacional (GDM)
-

DM1

a) Diabetes de mediación inmunitaria

Esta forma de diabetes resulta de una destrucción celular de mediación autoinmunitaria de las células β del páncreas. Los indicadores de la destrucción inmunitaria incluyen autoanticuerpos a insulina, autoanticuerpos a la enzima glutamato descarboxilasa (GAD_{65}) y autoanticuerpos a las fosfatasas de tirosina 1A-2 y 1A-2 β . En

el 85 a 90% de las personas con hiperglucemia en ayuno se detecta al menos uno, y por lo general más, de estos anticuerpos al inicio de la enfermedad. Así mismo, se relaciona firmemente con el antígeno leucocitario humano (HLA), con enlace a los genes DQA y DQB, y está influida por los genes DRB. Estos alelos pueden predisponer o proteger al sujeto (16).

En la DM1 la tasa de destrucción de las células β es muy variable; en algunas personas (principalmente lactantes y niños) es muy rápido, mientras que en otras es lento (en especial en adultos). Algunos pacientes, en particular niños y adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen hiperglucemia moderada en ayuno que puede convertirse con rapidez en hiperglucemia grave, cetoacidosis o ambas en presencia de una infección o tensión. Otros más, en particular adultos, quizá conserven una función residual de las células β suficiente para prevenir cetoacidosis durante muchos años. Muchos de los pacientes con esta forma de DM finalmente se tornan dependientes de la insulina para sobrevivir y tienen el riesgo de cetoacidosis. En la etapa tardía de la enfermedad no existe secreción de insulina, o la misma es muy pequeña, como lo manifiestan los valores bajos o no detectables de péptido conector (C) en plasma. Suele ocurrir en la niñez y la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad (16,17,18).

b) Diabetes idiopática

Algunas formas de DM1 no tienen causa conocida. Varios de estos enfermos presentan insulinopenia permanente y son propensos a cetoacidosis pero sin pruebas de autoinmunidad. Sólo una minoría de los pacientes con DM1 pertenece a esta forma y la mayoría de ellos es de origen africano o asiático. Sufren cetoacidosis episódica y

muestran grados variables de deficiencia de insulina entre los episodios. Es fuertemente hereditaria, sin pruebas inmunológicas de autoinmunidad a las células β y no se relaciona con HLA. Los pacientes muestran una necesidad absoluta, variable, de recibir un tratamiento con restitución de insulina (16).

DM2

En esta forma de diabetes los pacientes desarrollan resistencia a la insulina (RI) y suelen tener una deficiente producción de esta hormona. Cuando menos al inicio, y a menudo durante toda su vida, no requieren tratamiento con insulina para sobrevivir. Aunque se desconocen las causas específicas de esta forma de diabetes, no ocurre una destrucción autoinmunitaria de las células β . La mayoría de los enfermos son obesos y la obesidad en sí misma causa cierto grado de RI. Los enfermos que no son obesos según los criterios tradicionales pueden tener mayor porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal (16).

La cetoacidosis rara vez ocurre de manera espontánea en la DM2; cuando se presenta, suele relacionarse con la tensión provocada por alguna otra enfermedad. Con frecuencia, esta forma de diabetes no se diagnostica porque la hiperglucemia se presenta de manera gradual y en las etapas iniciales no suele ser lo bastante intensa como para que el paciente note cualquiera de los síntomas clásicos de la enfermedad. No obstante, estos enfermos tienen mayor tendencia de desarrollar complicaciones vasculares. Si bien los pacientes pueden tener valores de insulina aparentemente normales o elevados, cabría esperar que los niveles de concentraciones de glucosa en sangre dieran por resultado valores de insulina aún más altos si la función de sus

células β fuera normal. Por consiguiente, la secreción de insulina de estos enfermos es defectuosa e insuficiente para compensar la resistencia a dicha hormona. Es posible que la resistencia mejore con una reducción de peso, el tratamiento farmacológico, o ambos, pero rara vez se restablece hasta alcanzar los valores normales (16, 20).

El riesgo de desarrollar la DM2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con GDM previa y en personas con hipertensión o dislipidemia y su frecuencia varía en los diferentes subgrupos raciales o étnicos. Suele asociarse con una firme predisposición genética (20,21).

Diversos estudios proponen la participación de una respuesta inflamatoria de fase aguda mediada por citocinas en la patogénesis de esta enfermedad. Se ha observado que marcadores de inflamación, cómo la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6 correlacionan positivamente con la presencia de DM2 y con algunos componentes de síndrome de insulinoresistencia o metabólico. La respuesta inflamatoria básica favorece el estado catabólico y suprime las vías anabólicas como la de la insulina favoreciendo el desarrollo de DM2, hígado graso, aterosclerosis y obesidad (22, 23).

RI

La RI es conocida desde hace muchos años. En 1939, Himworth descubrió que había diabéticos que respondían muy bien a la administración exógena de insulina y otros que lo hacían con dificultad. Los que presentaban esa resistencia al tratamiento

eran los pacientes con sobrepeso, mientras que los más sensibles tenían un peso menor (24).

Rosalyn S. Yalow y Solomón A. Berson (1960) presentaron un nuevo método para medir la insulina: el radioinmunoanálisis; esto dio un gran impulso a la endocrinología. Después, DeFronzo y Greenfield en 1979 y 1981, respectivamente, describieron una forma para medir la RI, la pinza euglucémica hiperinsulinémica. Esta técnica consiste en administrar una dosis de insulina que lleve a un estado de hiperinsulinemia, 50 a 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$, junto con la administración de glucosa para mantener al sujeto en un estado normoglucémico, entre 80 a 90 mg/dL ; mientras más glucosa se necesite para mantener la glucemia normal el individuo será más sensible a la insulina, mientras menos glucosa se le dé, el sujeto será poco sensible o resistente a la insulina; lo que se mide con estos métodos es la captación muscular de glucosa (25).

La RI se redefine como una respuesta biológica subnormal a una determinada concentración de insulina. Este fenómeno está ampliamente distribuido en la población en general; que puede presentarse en sujetos normales. Al realizárseles una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) a estas personas, ésta puede ser normal, aunque algunos requerirán de una mayor cantidad de insulina para mantener una curva de tolerancia normal. Esto generó el concepto de que la RI produce una disminución en la captación periférica de glucosa, lo que estimula a las células beta para producir insulina en exceso, generando hiperinsulinemia, compensando la RI y manteniendo temporalmente la normoglucemia. Sin embargo, los sujetos con RI no se pueden considerar personas totalmente normales, ya que la hiperinsulinemia estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis, lo que los lleva a un incremento de la grasa corporal;

además, la generación y secreción de insulina lleva al deterioro de las células β pancreáticas y el desarrollo de DM2 (26).

La RI se establece en tejidos como el músculo o el hígado, donde la acción es deficiente; en tanto que en el tejido adiposo la insulina tiene una acción adecuada, es decir, la sensibilidad está disminuida en el músculo esquelético e hígado y conservada en el tejido adiposo, lo que da como resultado el incremento de éste. También se ha encontrado hiperinsulinemia temprana en hijos de diabéticos obesos y se ha observado una mayor sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (26, 27).

Eriksson y col. (1991) estudiaron el metabolismo de la glucosa en cuatro grupos de individuos: sujetos con DM manifiesta, parientes consanguíneos con tolerancia a la glucosa normal, parientes consanguíneos con IGT y un grupo control comprendido por cónyuges sin historia familiar de DM. Revelaron que, incluso los parientes consanguíneos con tolerancia a la glucosa normal tenían deficiencias en el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina, concluyendo que se debía principalmente a una deficiencia en el metabolismo no oxidativo de la glucosa, es decir en la glucogenogénesis (28). Estos resultados fueron confirmados por Shulman y col. (1990) quienes determinaron los incrementos en las concentraciones de glucógeno a partir de valores basales durante una pinza hiperglucémica-hiperinsulinémica de pacientes con DM2 y sujetos control; demostrando que los pacientes diabéticos presentaban una deficiencia en la síntesis de glucógeno, 60% inferior que el de los sujetos control (29).

Medir la RI mediante pinza hiperglucémica es un método invasivo, prolongado y costoso; sin embargo, se descubrió que la circunferencia de la cintura está asociada

con la RI, en el sentido de que una medida grande de cintura en varones >102 cm y en mujeres >88 cm, se correlaciona con una menor utilización de glucosa o con una mayor RI. Por tanto, la medición de la obesidad central representa un indicador fácilmente cuantificable de RI (30,31).

En pacientes con DM2 y sus parientes consanguíneos también se midió, durante la pinza hiperglucémica, la secreción de insulina. En sujetos normales (grupo control), se observó una reacción de secreción de insulina bifásica estimulada por glucosa. En marcado contraste, la primera y segunda fases de secreción de insulina se vieron notoriamente ausentes en los pacientes DM2 y se observó una reacción secretoria severamente tardía luego de administrar un bolo de glucosa. Sin embargo, es de interés que los pacientes consanguíneos, con o sin deficiencias en la tolerancia a la glucosa, demostraron anomalías en sus perfiles de secreción de insulina, a pesar de la ausencia de síntomas explícitos (32).

Se ha podido determinar también la presencia de genes ahorradores que regulan el almacenamiento eficiente de excedentes de energía en forma de grasa abdominal. Se piensa que esta característica es una ventaja evolutiva que permite maximizar la supervivencia en un entorno con suministro de alimentos inestable. Sin embargo, en un entorno afluente, abundancia de alimento y menos necesidad de ejercicio físico, estos genes ahorradores no sólo no son necesarios para la supervivencia, si no que pueden ser nocivos para la salud y se asocian con alteraciones metabólicas tales como lipólisis y glucogenogénesis deficientes, obesidad abdominal, incremento de la concentración plasmática de colesterol, ácidos grasos libres y triglicéridos y, en consecuencia, desarrollo de RI en músculo esquelético lo que se asocia con una mala salud y el subsiguiente desarrollo de DM2 y síndrome metabólico (SM) (26,25).

En los países en vías de desarrollo la DM2 es generalmente asociada con el SM o síndrome de RI (SRI), o síndrome X o del nuevo mundo. Este síndrome consiste en DM2, intolerancia a la glucosa en ayuno (IGA) o IGT, hipertrigliceridemia, descenso de la HDL, obesidad central, RI, hipertensión arterial esencial (HAS) y microalbuminuria. La presencia de DM2, IGT o IGA con dos o más características de SRI, aumenta el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares (30, 31,33).

Aunque la RI no es la causa directa de la DM2, es el iniciador fundamental de la enfermedad. El manejo óptimo de la DM2 debería entonces apuntar a mejorar la RI en las primeras etapas, IGA e IGT, de la historia natural de la enfermedad, para prevenir las complicaciones a largo plazo (31).

Prediabetes: IGA e IGT

La respuesta tardía en la secreción de insulina, ya sea por deficiencias en la calidad o cantidad de secreción, es parte de la evolución natural del metabolismo alterado que provoca la DM2. Los cambios bioquímicos iniciales se presentan en la forma de IGA o IGT y ambas son categorías de prediabetes; por tanto, son factores de riesgo para una DM2 futura y para enfermedad cardiovascular (34,35).

Se calcula que el 10% de los americanos va a desarrollar DM2 durante el curso de su vida. Sin embargo más del 20% va a desarrollar un defecto más modesto del metabolismo de la glucosa denominado IGA o IGT que refleja un retraso en la captación de glucosa plasmática por el músculo esquelético y tejido adiposo, y de la gluconeogénesis hepática después de la comida (36)

La PTGO es la determinación más sensible para poder confirmar anomalías tempranas en la regulación de la glucosa, IGA, IGT, IGA + IGT o pico hiperglucémico intolerante (PHI) (35,37) en comparación a la glucosa plasmática en ayuno o a la hemoglobina glicada (A1C) (38).

Estos términos se refieren a una etapa metabólica intermedia entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. Así por ejemplo, el término IGT incluye a las personas con concentraciones séricas de glucosa entre 140 y 199 mg/dL 2h después de una carga de 75g de glucosa y a pacientes con IGA con valores de glucosa en ayuno de ≥ 100 mg/dl pero < 126 mg/dl. El término IGA fue creado por Charles y colaboradores (1996) para referirse a un valor de glucosa plasmática en ayuno de 110 mg/dL (6.1mmol/L) o mayor pero menor a 140 mg/dL (7.8 mmol/L) (39). Con base en el informe del Comité de Expertos para Diagnóstico y Clasificación de la DM de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) estas concentraciones se han actualizado a 100 mg/dL, límite inferior, y a 125 mg/dL, límite superior, para que corresponda a los nuevos criterios diagnósticos para IGA y recomienda que la concentración normal de glucosa plasmática sea de 99 mg/dL como límite superior. Aunque la ADA admite que esta elección es un tanto arbitraria, se encuentra cerca del nivel arriba del cual se pierde la secreción de fase aguda de la insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa y se asocia a un riesgo mayor de desarrollar complicaciones vasculares, tradicionalmente atribuidas a la DM (34, 40).

Esas complicaciones vasculares pueden ser infarto y ataque al miocardio (macrovasculares) y retinopatía, polineuropatía y microalbuminuria (microvasculares). El daño al endotelio vascular y en sí al órgano asociado a IGA o a IGT, ocurre debido a las

combinaciones de hiperglucemia transitoria y lipotoxicidad desarrolladas como resultado de una RI con hiperinsulinemia compensatoria (41).

Cabe señalar que muchas personas con IGA o IGT son euglucémicas en su vida diaria y pueden tener valores de A1C normales o casi normales. Tales personas con frecuencia sólo manifiestan hiperglucemia después de la ingesta de alimentos o después de una carga oral de glucosa utilizada en la PTGO (42,43).

En ausencia de embarazo, IGA e IGT no son entidades clínicas por sí mismas, sino factores de riesgo de diabetes y enfermedad vascular futuras. Pueden observarse como etapas intermedias en cualquiera de los procesos patológicos de diabetes. Tanto la IGA como IGT se asocian con el SRI, que consiste en una hiperinsulinemia compensatoria para conservar la homeostasis de la glucosa, obesidad (en especial abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos altos, HDL bajas, o ambos, HAS y valores elevados del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). La RI participa de manera directa en la patogenia de la DM2. Por tanto IGA e IGT son factores de riesgo para este tipo de diabetes. En contraste, la razón por la que también son factores de riesgo de afección cardiovascular es menos clara (44).

Criterios diagnósticos de DM2

Es posible usar tres criterios para el diagnóstico de DM y cada uno debe confirmarse al día siguiente:

1. Síntomas de diabetes aunados a una concentración casual de glucosa en plasma de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) o mayor. Casual se define como cualquier hora del

día sin considerar el tiempo desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

2. Glucosa plasmática en ayuno (GPA) de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) o mayor. Ayuno se define como la ausencia de ingestión calórica durante ocho horas cuando menos

3. A las dos horas, glucosa plasmática \geq 200 mg/dL durante una PTGO. La prueba debe practicarse como lo describe la OMS utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua. No se recomienda la PTGO para uso clínico rutinario.

Para estudios epidemiológicos, las estimaciones de la prevalencia e incidencia de diabetes deben basarse en una GPA de 126 mg/dL o mayor (34).

Criterios diagnósticos de IGA e IGT

Se distingue un grupo intermedio de personas cuyos valores de glucosa, si bien no satisfacen los criterios para el diagnóstico de la diabetes, son demasiado altos para considerarse como normales. En este grupo, la IGA se define como valores de GPA de 100 a 125 mg/dL y la IGT con valores en la PTGO a las dos horas de 140 a 199 mg/dL acompañados de GPA normal ($<$ 100 mg/dL).

Tomando en cuenta que el límite normal es de 140 mg/dL a las 2 horas durante la PTGO permitirá identificar a más personas con deterioro de la homeostasis de la glucosa que sólo el límite en ayuno de 99 mg/dL (34).

Criterios para la realización de pruebas diagnósticas de DM2 en personas asintomáticas

Es preocupante el hecho de que existen pruebas epidemiológicas que indican que la retinopatía comienza a desarrollarse cuando menos siete años antes de que se establezca el diagnóstico clínico de DM2. Debido a que la hiperglucemia en la DM2 causa enfermedad microvascular y puede originar o contribuir a la enfermedad macrovascular, la DM2 no diagnosticada es un trastorno muy grave. Los pacientes con DM2 no diagnosticada tienen un riesgo significativamente mayor de cardiopatía coronaria, apoplejía y enfermedad vascular periférica, además de una mayor probabilidad de dislipidemia, hipertensión y obesidad (45)

Por tanto, la detección temprana y, en consecuencia, el tratamiento oportuno podrían reducir la incidencia de DM2 y sus complicaciones. Sin embargo, a fin de aumentar la efectividad en términos de costos para la realización de pruebas en personas aparentemente sanas no diagnosticadas asintomáticas, es necesario aplicar dichas pruebas en poblaciones de alto riesgo con aumento constante de la incidencia de la enfermedad, de acuerdo con los siguientes criterios: (34)

1. Debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas de detección de diabetes en todas las personas de 45 años de edad y mayores y, si los resultados son normales, tales pruebas deben repetirse cada tres años.
2. Es necesario considerar la posibilidad de realizar pruebas a una edad más corta o llevarlos a cabo con mayor frecuencia en personas con:
 - Sobrepeso (Índice de masa corporal (IMC) de ≥ 25 kg/m²)

- Inactividad física
- Al menos un familiar de primer grado con diabetes
- Miembros de etnias de alto riesgo (afroamericana, latina, americano nativa, asiático americana e insular del Pacífico).
- Mujeres con hijos que al nacer hubieran pesado > 4kg o que les haya sido diagnosticada GDM.
- HAS($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento por hipertensión)
- HDL < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) y/o triacilgliceroles > 250mg/dL (2.82 mmol/L)
- Mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.
- IGA o IGT.
- Otras condiciones clínicas asociadas con insulinoresistencia (obesidad grave, acantosis nigricans).
- Historia de enfermedad cardiovascular

Y en la ausencia de los anteriores criterios en personas de 45 años con pruebas de prediabetes y diabetes inicial.

La PTGO y la GPA son pruebas adecuadas para los ambientes clínicos y pueden emplearse para el diagnóstico de DM2; pero la determinación de la GPA es más recomendable porque es más fácil de aplicar, es mejor aceptada por los pacientes, es más fácil de reproducir, provoca menos molestias y su costo es más bajo. Sin embargo, la adopción cada vez mayor de estos criterios y los valores glucémicos aconsejados por la ADA influyen de manera importante en el número de personas diagnosticadas con diabetes y hoy en día podrían diagnosticarse muchos más casos si se utilizara siempre

la prueba de GPA y/o la PTGO, además de diagnosticar a pacientes con IGA e IGT, etapas preclínicas o fases previas de la DM2 (46, 47, 48).

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

Para el tratamiento de la DM2 se utilizan actualmente ocho clases diferentes de medicamentos, además de la insulina. Los efectos benéficos de los fármacos antihiper glucémicos parecen estar mediados fundamentalmente por su capacidad para reducir la glucemia y la A1C. Actualmente hay estudios en marcha para determinar si algún fármaco concreto tiene ventajas adicionales específicas para reducir los riesgos cardiovasculares (49,50). Entre los fármacos antihiper glucémicos no insulínicos y con base a su mecanismo de acción tenemos: secretagogos como las (1) sulfonilureas y (2) glinidas, (3) inhibidores de la glucogenolisis hepática como las biguanidas, (4) inhibidores de la α -glucosidasa como la acarbosa y miglitol, (5) sensibilizadores a la insulina como las tiazolidinedionas, (6) análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) afectando al sistema de la incretina como la exenetida, (7) inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) como la sitagliptina y (8) miméticos de la amilina, pramlintida (51,52,53,54).

Insulina

La insulina es una hormona polipeptídica con peso molecular de 5700 daltons. Es secretada por las células β de los islotes del páncreas. Se sintetiza en el retículo endoplasmático, llega al aparato de Golgi y se empaqueta en gránulos membranosos los cuales se mueven hacia la membrana celular mediante un proceso que implica la

despolarización de la membrana celular, la participación del citoesqueleto (en particular a los microtúbulos) y el ión calcio (Ca^{2+}). Las membranas se fusionan, tras lo cual se expelle a la insulina fuera de la célula. La insulina cruza entonces la lámina basal de la célula β y la de los capilares fenestrados circundantes hasta alcanzar el torrente sanguíneo. La insulina se sintetiza como parte de una preprohormona, una molécula más grande. En humanos, el gen de la insulina se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 y tiene dos intrones y 3 exones. La preproinsulina tiene un péptido señal de 23 aminoácidos (aa) que se elimina conforme entra en el retículo endoplásmico. El resto de la molécula se pliega y se forman dos puentes disulfuro entre las cisteínas de ambas cadenas (posición 7 en ambas cadenas; posición 20 y 19 de las cadenas A y B respectivamente) y uno intracatenario entre las cisteínas (posición 6 y 11) de la cadena A para formar proinsulina. El segmento peptídico que conecta a las cadenas A y B, denominado péptido C, facilita el plegamiento y es desprendido después en los gránulos antes de la secreción. En el procesamiento de la proinsulina están involucradas dos proteasas. En condiciones normales, el 90-97% del producto liberado por las células β es insulina, junto con una cantidad equimolar de péptido C; el resto es proinsulina en su mayor parte (55,56)

El plasma contiene una variedad de sustancias con actividad semejante a la insulina. A la actividad que no es suprimida por anticuerpos se le conoce actividad semejante a la insulina no suprimible. La mayor parte persiste después de una pancreatectomía y se debe a los factores de crecimiento semejantes a la insulina IGF-I e IGF-II (Factores de crecimiento I y II). Los IGF son polipéptidos que se encuentran en pequeñas cantidades y libres en plasma (fracción de bajo peso molecular) y grandes

cantidades ligadas a proteínas (fracción de elevado peso molecular). Aunque su actividad es similar a la insulina son débiles en comparación con ella (57,58).

En el humano la vida media de la insulina en la circulación es de 5- 7 minutos. La insulina se une a los receptores de insulina y de ahí se interna en las células. Es destruida en los endosomas por la acción de proteasa, la cual se encuentra en la membrana celular y se interna junto con la insulina. Además, casi todos los tejidos del cuerpo pueden metabolizar cierta cantidad de insulina. Sin embargo, 80% de la insulina secretada se degrada en condiciones normales en hígado y riñones (59).

Los receptores para insulina se encuentran en muchas células diferentes del organismo, incluyendo las células en que la insulina no incrementa la captación de glucosa. El receptor, de peso molecular de 340000 daltons, es un tetrámero formado por dos subunidades glucoproteínicas α y dos subunidades β . Estas subunidades se sintetizan a partir de un solo ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y después se separan proteolíticamente y se unen entre sí por enlaces disulfuro. El gen para el receptor de insulina tiene 22 exones y se localizan en el cromosoma 19. Las subunidades α se unen a la insulina y son extracelulares, y las subunidades β forman giros al interior de la membrana. Las terminaciones intracelulares de las subunidades β tienen actividad catalítica de tirocinasa. Tanto las cadenas α como las β están glucosiladas con residuos monosacáridos que se extienden hacia el espacio intersticial (60).

La unión de la insulina desencadena la actividad de tirosina cinasa de la subunidades β , produciendo la autofosforilación de dichas subunidades en los aminoácidos de tirosina. La autofosforilación desencadena la fosforilación de algunas proteínas y la desfosforilación de otras, principalmente serina y treonina que influye

sobre procesos nucleares de síntesis y transcripción de genes permitiendo la traducción y síntesis de transportadores de glucosa que se ubicarán en la membrana celular permitiendo la entrada de glucosa extracelular por difusión facilitada al espacio intracelular particularmente de las fibras musculares, hepatocitos y adipocitos. Cuando la insulina se une a los receptores (IRS-1), éstos se agregan por zonas y la hormona entra en la célula mediante endocitosis mediada por el receptor. Al final, los complejos insulina-receptor entran en lisosomas, donde se pueden degradar o reciclar. La vida media de los receptores es de alrededor de 7h. La insulina hace que el ión potasio (K^+) entre en las células, con una consecuente baja de la concentración plasmática de K^+ extracelular. Las infusiones de insulina y glucosa bajan en gran medida la concentración plasmática de K^+ en individuos normales y son muy efectivas para la mejoría temporal de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal. Con frecuencia se desarrolla hipopotasemia cuando los pacientes con acidosis diabética reciben tratamiento con insulina. La razón puede radicar en que la insulina aumenta la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa en las membranas celulares, por lo que se bombea más K^+ al interior de las células (60).

La insulina es la principal hormona anabólica requerida para el apropiado uso de la glucosa en los procesos metabólicos normales. La insulina humana tiene diferencias menores pero significativas de la insulina animal, con respecto a la secuencia de aminoácidos en la cadena β que presenta el aminoácido en posición 30, alanina en lugar de treonina y en la cadena A, en la posición 8, alanina por treonina en insulina bovina y en la posición 10 valina por isoleucina en insulina porcina (61).

La insulina humana puede tener un inicio más rápido y corta duración de acción que la insulina porcina en algunos pacientes. Sin embargo la viabilidad de las insulinas

es idéntica cuando se administran subcutáneamente. Las insulinas humanas son ligeramente menos antigénicas que las otras insulinas porcina y bovina. Considerando el potencial de floculación con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorm), la insulina humana es también la insulina de elección para pacientes con alergia a ella, con RI, en todas las pacientes en grávidez con GDM y en algunos pacientes que usen la insulina intermitentemente (61).

Las preparaciones de insulina se dividen en tres categorías de acuerdo con su rapidez, duración e intensidad de acción seguida de su administración subcutánea: acción rápida, intermedia o larga (61). La insulina cristalina regular es preparada por precipitación en presencia de clorato de zinc. La insulina regular disponible en U.S.A. está preparada a pH neutro y su estabilidad es mayor. Formas modificadas han sido desarrolladas para alterar el patrón de actividad (61).

La respuesta individual de la insulina varía y es alterada por la dieta, ejercicio, concomitantemente a otro tratamiento farmacológico y a otros factores.

En condiciones fisiológicas el páncreas secreta la insulina de dos formas: por secreción basal continua y por secreción posprandial o posabsorción de los alimentos, lo que corresponde aproximadamente a 40 unidades (U) de insulina diaria total en una persona sin diabetes.

La secreción basal controla la producción hepática de glucosa para mantenerla en equilibrio con el consumo de glucosa por el sistema nervioso y otros tejidos. La secreción posprandial de insulina estimula el consumo y almacenamiento de glucosa e inhibe la producción hepática de glucosa.

En pacientes con DM1, la dosis de insulina debe cubrir la secreción basal y las necesidades de insulina posprandial. La dosis inicial de insulina en pacientes con DM1, sin obesidad y sin desnutrición es de 0.5-1.0 U/Kg/día.

En pacientes con DM2, la dosis de insulina se basa en las cifras de glucemia en ayuno; los pacientes que requieran menos de 0.3 U/kg/día pueden ser controlados con fármacos antihiper glucémicos no insulínicos (61).

Secretagogos: sulfonilureas y glinidas

Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de insulina porque cierran los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) ubicados en la membrana plasmática de la célula β . Las diferentes características de los diversos secretagogos dependen de la farmacocinética de cada uno de ellos, así como de las afinidades de enlace y las tasas a las cuales el fármaco se fija y se desprende de su sitio de enlace del K_{ATP} . De los secretagogos de insulina, la nateglinida es la de inicio de acción más rápido y duración más corta. Se administra antes de cada comida, facilita la secreción temprana de insulina mediada por los alimentos y estimula la secreción de insulina mediada por las comidas durante tres a cuatro horas. La repaglinida se debe tomar con cada comida y también ocasiona un incremento en la secreción temprana de insulina mediada por los alimentos. Probablemente es un poco menos rápida en su secreción de insulina mediada por los alimentos que la nateglinida, pero esta duración de acción es significativamente más prolongada que la nateglinida, porque produce una significativa reducción de la hiperglucemia en ayuno, en tanto que la nateglinida tiene

efecto mínimo sobre este parámetro. Las sulfonilureas en general tienen una duración de acción más prolongada que la repaglinida o la nateglinida, no incrementan la secreción temprana de insulina mediada por las comidas y se administran una o dos veces al día. Cada uno de los preparados de sulfonilureas tiene características ligeramente diferentes con base en su formulación y su farmacocinética. Las glinidas disminuyen de 1.0 a un 1.5% la A1C, en tanto, que las sulfonilureas lo hacen hasta en un 3% (62,63).

El propósito de tratar a un paciente con DM2 con un secretagogo de insulina es disminuir el déficit en la secreción de insulina. El mejor secretagogo de insulina es aquel que restablece la relación normal entre el nivel plasmático de glucosa y la secreción de insulina de la célula β . Esto supondría un aumento de la secreción de insulina con el comienzo de la ingestión de la comida, una reducción de la secreción de insulina conforme al nivel normal de la glucosa plasmática postprandial y un mantenimiento de los niveles apropiados de insulina entre las comidas y durante el ayuno con el objeto de lograr un control adecuado de la producción hepática de glucosa. Ninguno de los agentes actuales alcanza todas las metas descritas y, por tanto, resulta necesario contemplar el perfil de un secretagogo de insulina en particular con las necesidades del paciente. Las sulfonilureas ocasionan un cierre crónico de los canales de K_{ATP} y una estimulación relativamente crónica de la secreción de insulina.

Las sulfonilureas cuya farmacocinética se caracteriza por altos niveles plasmáticos después de la administración, así como niveles significativos entre dosis, probablemente se asocien con una hipoglucemia clínicamente más importante y un aumento de peso más significativo que los observados con una preparación de liberación lenta que se caracterice por un control constante y modesto del nivel

plasmático que se puede elevar significativamente con las comidas. Los pacientes cuyo estilo de vida les impide comer con regularidad, probablemente alcanzarán un mejor control de la glucemia con un secretagogo de insulina de acción rápida administrado antes de cada comida que con una sulfonilurea de acción prolongada administrada una o dos veces al día (63).

Los principales efectos adversos de los secretagogos de insulina son hipoglucemia y aumento de peso. En repetidas ocasiones se ha demostrado que la gliburida causa más hipoglucemia y de manera más pronunciada que las demás preparaciones. Se dice que la nateglinida y la repaglinida causan menos hipoglucemia y aumento de peso que las sulfonilureas, pero las comparaciones se han establecido con gliburida y no se han llevado a cabo estudios comparativos con otras sulfonilureas como la glipizida o la glimepirida. Un aspecto importante del tratamiento con secretagogos de insulina es que no reduce la velocidad de la pérdida de las células β en pacientes con DM2, lo que significa que pasados unos años la función remanente de las células β será insuficiente y entonces los secretagogos de insulina se tornarán ineficaces (63).

Una causa potencial de preocupación ha sido la posibilidad de que los secretagogos de insulina pudieran tener efectos sobre los canales de K_{ATP} en las células de músculo liso vasculares y miocárdicas. Los canales de K_{ATP} en estos tejidos suelen estar cerrados a causa de sus elevadas concentraciones intracelulares de ATP, lo que da lugar a una disminución del K^+ que abandona la célula y un incremento en el Ca^{2+} que entra en ella. Durante un evento isquémico agudo el canal de K_{ATP} se abre, los flujos iónicos se revierten y se facilita la vasodilatación coronaria y la reducción del gasto de energía por el miocardio. Esto confiere cierta protección contra la lesión

miocárdica si el evento va seguido de una isquemia más prolongada, un fenómeno protector que se conoce como preconditionamiento isquémico. Si con el secretagogo de insulina se pretende impedir que se abra el canal de K_{ATP} de la célula de músculo liso y del miocardio, ello podría redundar en una exageración de la lesión isquémica miocárdica (64).

El único secretagogo de insulina del cual se conoce alguna evidencia de que produzca dicho efecto es la gliburida. Los datos provienen principalmente de estudios en animales, no obstante, hay varios estudios en seres humanos en los que se ha demostrado una reducción del preconditionamiento isquémico luego de la administración aguda de dosis máxima de gliburida. Sin embargo, los estudios clínicos controlados no muestran un incremento en la mortalidad cardiovascular asociada con el tratamiento con gliburida. Se ha demostrado que la glimepirida, repaglinida y nateglinida establecen un enlace altamente específico con los canales de K_{ATP} de la célula β y una acción insignificante con los canales de K_{ATP} de las células de músculo liso vasculares y miocárdicas. Estos fármacos, en consecuencia, no podrían afectar el preconditionamiento isquémico (65,66).

Tolbutamida y glicazida bloquean los canales SUR1 presentes en las células β pero no los SUR2 de músculo cardíaco y liso mientras que glibenclamida, glimepirida, repaglinida y meglitinida bloquean ambos tipos de canales (67).

Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina por las células β de los islotes pancreáticos y son ampliamente usadas para el tratamiento de la DM2. Su blanco principal es el canal de K_{ATP} que participa en el control del potencial de membrana de las células β . La Inhibición de los canales de K_{ATP} por la glucosa o sulfonilureas causa despolarización de la membrana de la célula β originando la

apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, produciendo un flujo de Ca^{2+} y aumento de su concentración intracelular, lo estimula la exocitosis de los gránulos de secreción que contienen insulina. Los canales de K_{ATP} han sido encontrados en gran densidad en otros tipos de células, incluyendo músculo cardíaco, liso y esquelético, y algunos en neuronas centrales. En todos esos tejidos la apertura de los canales de K_{ATP} es una respuesta a estrés metabólico o a inhibición de la actividad eléctrica (68,69).

Inhibidores de la α -glucosidasa

El inhibidor de la α -glucosidasa conocido como acarbosa se desarrolló como un fármaco específico para reducir los niveles plasmáticos posprandiales de glucosa en individuos con DM. Deben administrarse al comenzar cada alimento ya que compiten con los carbohidratos ingeridos. Sólo son eficaces si hay un porcentaje suficiente de ellos en la dieta ($\geq 40\%$). El inicio del tratamiento debe hacerse con una dosis baja, debido a que el intestino delgado ordinariamente tiene bajas concentraciones de enzima alfa-glucosidasa y es preciso que pasen varias semanas antes de que se induzcan niveles suficientes para que sea eficaz la digestión de los oligosacáridos. La dosis del inhibidor de la alfa-glucosidasa debe incrementarse gradualmente en el curso de 6 a 12 semanas.

La acción principal de la acarbosa y el miglitol es reducir el pico plasmático postprandial de glucosa en pacientes con DM en 40 a 55 mg/dl. La reducción media en la glucosa plasmática en ayuno es de 20 a 25 mg/dL. La A1C media disminuye 0.5% y 1.0%. El tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa no induce cambios en el peso, tiene poco o ningún efecto sobre la resistencia a la insulina y los componentes del

SRI, pero puede causar una leve mejoría en la hipertrigliceridemia postprandial. Los niveles plasmáticos postprandiales de insulina se reducen como resultado de la disminución de los picos postprandiales de glucosa. La disminución de la A1C causada por los inhibidores de la alfa glucosidasa es aditiva a todas las demás formas de terapia, ya que sus efectos son independientes de la acción o de la secreción de la insulina.

Los efectos adversos de los inhibidores de la alfa glucosidasa son en principio gastrointestinales y son el resultado de que demasiados carbohidratos escapan hacia el colon donde se fermentan. Entre éstos se incluyen sensación de plenitud abdominal y diarrea y se pueden minimizar titulando la dosis lentamente (59,62).

Análogos del GLP-1

La exenatida es el primer miembro de una nueva clase de fármacos que afecta el sistema de incretinas, los análogos del GLP-1. Dado que resiste la degradación por la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), este fármaco tiene una semivida significativamente más larga que GLP-1. Exhibe muchas de las propiedades glucorreguladoras del GLP-1: potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa, reduce la A1C en 0.8 a 0.9%, suprime la producción hepática de glucosa, retrasa el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos. Algunas evidencias experimentales sugieren que podría conservar la función de las células β pancreáticas.

Sólo se ha podido demostrar modesta mejoría en el control glucémico, sin embargo, dos características hacen de este fármaco una opción de tratamiento potencial. Por un lado no produce hipoglucemia y por otro, se asocia a una pérdida de

peso de entre 2 y 3 kg. Las principales limitaciones para un amplio uso son la frecuencia relativamente alta de efectos secundarios a nivel digestivo y la necesidad de inyecciones dos veces al día. Los nuevos fármacos de esta clase, incluido un preparado que precisará sólo una dosis al día (liraglutida, un análogo del GLP-1 humano) o una única inyección semanal (exenetida de liberación de larga duración), se están evaluando actualmente en clínica (70,71).

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV)

La sitagliptina es el único fármaco de esta clase aprobado actualmente en U.S.A. Otro agente, vildagliptina, está siendo sometido a revisión por parte de la Agencia Norteamericana de los Alimentos y Medicamentos (FDA). Al inhibir DPP-IV, la enzima que normalmente inactiva el GLP-1, estos fármacos prolongan las acciones glucorreguladoras del GLP-1 (72). Los inhibidores del GLP-IV reducen modestamente los niveles de A1C (0.8%), generalmente se toleran muy bien, no se asocian a hipoglucemia y son neutrales en cuanto al peso (71). Aún se desconocen los efectos a largo plazo ya que la DPP-IV está presente en otros sistemas biológicos, incluidos los que participan en la inmunidad y otras hormonas.

Miméticos de la amilina

Pramlintida es un análogo sintético de la amilina, una hormona que se sintetiza en las células β pancreáticas y se cosecreta con la insulina en respuesta a las comidas. El tratamiento, que precisa inyecciones antes de cada comida, se asocia a reducciones

leves de la A1C (0.4-0.6%) y pérdida de peso. Las náuseas son un efecto secundario frecuente (73).

Biguanidas

Las biguanidas principales, metformina (dimetilbiguanida) y fenformina (fenetilbiguanida) fueron introducidas en 1957 como hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la DM2 (Fig. 1). La fenformina se utilizó más en un principio pero fue retirada en muchos países en los años 1970 por su asociación con acidosis láctica. La metformina difiere de la fenformina en varios aspectos importantes y se ha aceptado ahora como la biguanida de elección. Se utiliza en forma generalizada a nivel mundial, en diciembre de 1994 fue aprobada en EUA por la FDA (74, 75, 76).

El ancestro de las biguanidas se descubrió en la edad media, cuando se utilizó *Galega officinalis* (ruda de cabra, lila francesa) como tratamiento tradicional de la diabetes en los países europeos del sur y del este. Se encontró que era rica en guanidina ($\text{NH}_2\text{-CNH-NH}_2$), radical observado en el aminoácido arginina y que interviene de manera importante en el ciclo de la urea, interrelacionándose con el ciclo del ácido cítrico. En 1918 se descubrió que poseía actividad hipoglucemiante, pero era demasiado tóxica para uso clínico; derivados como la galegina y las akildiguaninas (sintalina) fueron introducidas en los años 1920 y se discontinuaron al estar disponible la insulina. En los años 1920 se sintetizaron las biguanidas y se evaluaron en relación a su actividad hipoglucemiante, pero no se investigó su potencial clínico. Se identificó un efecto hipoglucémico débil en el clorhidrato de cloroguanida, introducido como agente

antipalúdico en los años 1940, sin embargo, no fue sino hasta los años 1950, estimulados por la introducción de las sulfonilureas, cuando se reinvestigaron (77,78).

En 1957 la metformina y la fenformina, y en 1958 la butformina, se describieron como agentes antihiper glucemiantes. Se llevaron a cabo estudios relacionados con la estructura y actividad en un rango extenso de derivados, pero no se encontraron otros compuestos activos útiles. Aceptándose el uso generalizado de la fenformina en los años 1960 y principios de los años 1970. La asociación con acidosis láctica ocasionó un impacto médico y social lo que ocasionó el retiro de ella y demás biguanidas en algunos países tan importantes como los U.S.A. Actualmente, se utiliza la metformina como monoterapia o en combinación con sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida) o tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona) (78).

El efecto antihiper glucémico de la metformina no puede atribuirse a concentraciones aumentadas de insulina. Las concentraciones basales de insulina y las concentraciones después de una carga de glucosa oral y en los perfiles durante el día no cambian o se reducen ligeramente durante el tratamiento con metformina en pacientes obesos y no obesos con DM2. La metformina ejerce poco o ningún efecto sobre la liberación basal de insulina por el páncreas o por islotes pancreáticos aislados de animales no diabéticos, pero la respuesta a la arginina y la respuesta de la segunda fase de secreción de insulina a la glucosa elevada, puede estar ligeramente incrementada. Se observó un pequeño aumento del péptido C en pacientes obesos y no obesos con DM2 cuando la pinza hiper glucémica se eleva 180 mg/dL por arriba de la GPA. Sin embargo, disminuyendo las concentraciones basales de glucosa probablemente mejore la función de las células β de los islotes pancreáticos. Incluso la

metformina puede producir un pequeño aumento en la segunda fase de secreción de insulina después de un fuerte estímulo de glucosa; por su parte, las concentraciones de insulina no parecen contribuir al efecto terapéutico normal del medicamento en la homeostasis de la glucosa (79, 80).

La metformina tiene poco o ningún efecto sobre la secreción de glucagón, somatostatina, hormona del crecimiento o cortisol; pero se puede deducir que hay una disminución de producción hepática de glucosa basal, altera la glucogenolisis porque produce una disminución sustancial de la glucosa basal, implicando una reducción modesta de la gluconeogénesis retardando la actividad de la glucosa-6-fosfatasa. Sin embargo, la causa principal de la disminución de la glucemia basal durante el tratamiento con metformina parece reflejar un aumento en la utilización de glucosa por el músculo (81,82).

En estado basal la utilización de la glucosa en gran parte no está mediada por insulina, siendo utilizada sobre todo por el cerebro, las células hemáticas, la médula renal, el intestino y la piel. Se tienen evidencias que la metformina incrementa la utilización basal de glucosa en intestino, estimulando la glucólisis anaeróbica e incrementando, en consecuencia, las concentraciones de lactato en vena porta, aunado a la disminución de la absorción intestinal de glucosa y sin afectar la utilización aeróbica y anaeróbica de glucosa por el cerebro, la médula renal o piel y normalizando la captación de glucosa de eritrocitos (83,84).

La utilización basal de glucosa por hepatocitos no se afecta con la administración de metformina a las dosis terapéuticas aunque a concentraciones muy altas disminuye la oxidación de la glucosa y aumenta la producción de lactato; además se ha observado

que aumenta la utilización de glucosa mediada por insulina aunque no influye sobre su captación y, por tanto, puede reducir los requerimientos de insulina (85,86).

Varios estudios han demostrado que la metformina puede aumentar la captación y oxidación de glucosa por el músculo mediada por insulina y puede incrementar la glucogénesis. Respecto al metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo, la metformina incrementa la captación y oxidación de glucosa estimulada por la insulina. Las observaciones clínicas demuestran consistentemente que la metformina no induce aumento de peso en paciente con DM2, implicando que el medicamento no causa un incremento neto en el almacenamiento de triacilgliceroles, aunque puede crear un equilibrio entre la lipogénesis y lipólisis (87,88).

Un mecanismo potencial por el cual la metformina podría aumentar el efecto de la insulina es mediante el aumento de la unión del receptor de insulina, especialmente porque la unión al receptor se encuentra disminuida en la DM2. Se ha demostrado que la metformina aumenta la unión al receptor de insulina en diversos tipos celulares, incluyendo eritrocitos, monocitos, hepatocitos, adipocitos y fibras musculares. Por tanto, la metformina puede ayudar a mejorar la sensibilidad a la insulina en estados diabéticos aumentando la unión al receptor en individuos que tienen un número reducido de receptores y tal vez influya sobre los eventos posteriores a la unión al receptor (efecto distal), incluyendo cambios de conformación del receptor, fosforilación del receptor y actividad de cinasas (tirosinocinasas), proteínas reguladoras guanosin-nucleotidasas como mensajeras de la señal en la vía postreceptor (proteínas G), eventos en las vías de señalización postreceptor y efectos sobre enzimas clave que controlan la acción de la insulina sobre la transcripción, traducción de transportadores de glucosa y las vías

glucorreguladoras. Además, la metformina restablece la capacidad de la insulina para inhibir la actividad de la adenilato ciclasa estimulada por el glucagón en las membranas plasmáticas hepáticas y tal vez prevenga la resistencia a la insulina sin alterar la unión de la insulina al receptor. Produce una reducción del 0.9 al 2.5% de la A1C (89, 90).

La absorción intestinal de la metformina es aproximadamente de seis horas. Su concentración máxima se alcanza a los 40 ± 5.3 minutos y llega a ser de 2 a 4 $\mu\text{g/mL}$. La vida media plasmática es de 1.8 ± 0.06 h. La unión a proteínas plasmáticas es menor al 1% y su biodisponibilidad es $55 \pm 5\%$. Su biotransformación hepática produce al metabolito hidroximetilbiguanida. La eliminación es de hasta un 90% por riñón y en menor cantidad por las glándulas salivales. Su presentación comercial es de tabletas de 500, 850 y 1000 mg y en tabletas de liberación prolongada de 850, 1000, 1500 y 2000 mg. Su Toxicidad es baja, ya que ocurren en el 1% de los casos. La acidosis láctica se presenta en menos del 1.6% y la hipoglucemia no llega al 2.8% (91).

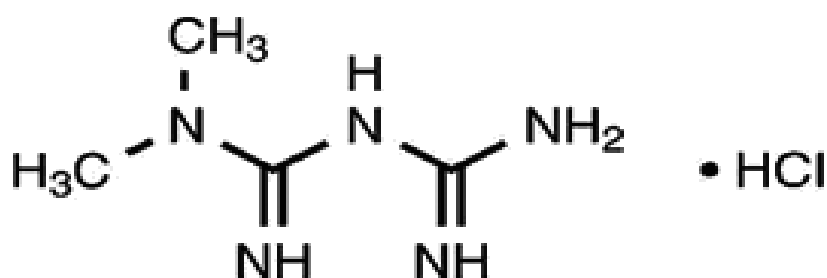


Figura 1. La metformina (clorhidrato de N,N-dimetilimidodicarbonimídico diamida).
Peso molecular de 165.63.

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas representan una nueva clase de agentes sensibilizadores a la insulina que han demostrado tener efectividad en el tratamiento de la DM2. Se dispone actualmente de rosiglitazona y pioglitazona. Las tiazolidinedionas actúan específicamente sobre el receptor nuclear activador de proliferación peroxisomal tipo gama (PPAR γ). La afinidad de la tiazolidinediona por el PPAR γ es paralela a su potencia antihiper glucémica (92,94). El receptor PPAR γ está establecido principalmente en adipocitos y su concentración en músculo, tejido responsable de la mayor disponibilidad de glucosa mediada por la insulina, es baja. Consistente con la distribución tisular, la activación de PPAR γ causa una diferenciación de los preadipocitos en células adiposas maduras e inducción de enzimas clave comprometidas en la lipogénesis (94). Numerosos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con tiazolidinedionas causan una reducción del 20-30% de la concentración de los ácidos grasos libres en plasma y de la concentración de glucosa plasmática en ayuno y en consecuencia una disminución del 1.5% de la A1C en pacientes con DM2. Se establecido que la concentración elevada de ácidos grasos libres en plasma induce insulinoresistencia en músculo por una variedad de mecanismos que incluyen deterioro de la transducción de señales para insulina, del transporte y fosforilación de la glucosa y de la glucógeno sintetasa. Estas observaciones sugieren que las tiazolidinedionas mejoran el metabolismo de ácidos grasos libres y la reducción plasmática de ellos contribuye, en parte, a estimular la disponibilidad de glucosa por el músculo esquelético por inducción de la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado que el tratamiento con troglitazona alrededor de 4 meses

mejora la disponibilidad de la glucosa y la inducción de fosfatidilinositol 3 quinasa, por sensibilización a la insulina en músculo (95,96,97).

En años recientes se ha incrementado el reconocimiento a la RI en la patogénesis de la DM2, con mayor interés en la estrategia terapéutica en vez de la secreción de insulina. El descubrimiento de los agonistas selectivos tiazolidinediónicos del PPAR γ y la introducción de la primera tiazolidinediona aprobada, troglitazona, fue el avance más significativo en la búsqueda de agentes sensibilizadores efectivos a la insulina (98,99). Sin embargo, después de su venta se reportaron en casos aislados reacciones hepáticas severas a la troglitazona, incluyendo hepatitis fulminante fatal, dudándose sobre lo concerniente a su seguridad y a la de otros miembros de esta clase. En el Reino Unido la troglitazona fue voluntariamente retirada del mercado y en U.S.A a solicitud de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) se retiró la droga después de recomendar que la información debería ser revisada incluyendo fuertes advertencias y normas para un exhaustivo monitoreo de la función hepática en los pacientes que tomaran troglitazona (94).

La rosiglitazona es una nueva tiazolidinediona que ha mostrado tener una alta efectividad para reducir la RI y mejorar el control glucémico en modelos animales diabéticos y en humanos con DM2. Aunque la troglitazona y rosiglitazona son miembros de las tiazolidinedionas, poseen características bioquímicas y metabólicas que las distinguen con respecto a su potencia como hepatotóxicos (93,100).

Como un agonista de PPAR γ , la rosiglitazona es 100 veces más potente que la troglitazona, esta diferencia es traducida a una dosis clínica que corresponde 100 veces a la de troglitazona, es decir, de 4-8 mg con respecto a 400-600 mg. Aunque los dos compuestos comparten un núcleo tiazolidinediónico común, la troglitazona se

caracteriza por un anillo de α -tocoferol, el cual puede contribuir a la formación de metabolitos de quinona, mientras que la rosiglitazona tiene una cadena lateral de piridilamino (Fig. 2)(94).

Entre los fármacos antihiper glucémicos no insulínicos la troglitazona ha mostrado tener directamente toxicidad en hepatocitos de rata en concentraciones tan bajas como 20 $\mu\text{mol/L}$ mientras que la rosiglitazona no muestra toxicidad en concentraciones tan altas como 100 $\mu\text{mol/L}$ (límite de solubilidad). Rosiglitazona y troglitazona también difieren en su propensión a causar hepatotoxicidad en especies preclínicas; troglitazona muestra toxicidad en todas las especies probadas (ratón, rata y perro). En contraste, rosiglitazona sólo produjo elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en perros en concentraciones cuatro veces mayores que la dosis recomendada en humanos (101,103). Finalmente la troglitazona cambia significativamente por circulación enterohepática y es excretada primeramente por hígado. La rosiglitazona es excretada por riñón y no es transformada en la circulación enterohepática. Estos datos preclínicos sugieren que la rosiglitazona puede tener un pequeño o ningún potencial de causar hepatotoxicidad durante el uso clínico (103). Sin embargo sus principales efectos secundarios son el aumento de peso y la retención de líquidos que en consecuencia pueden generar edema periférico que conlleve a un riesgo mayor de sufrir fracturas y/o enfermedad cardiovascular, aunque los datos que se disponen son contradictorios (102-109).

La rosiglitazona se absorbe bien por vía oral, con o sin alimentos, tiene una biodisponibilidad del 99% y alcanza su concentración máxima en una hora. Su vida media oscila entre 3 y 4 horas. Es metabolizada en hígado por el citocromo P450 mediante desmetilación e hidroxilación por las enzimas CYP2C8 y CYP2C9 seguida de

conjugación con sulfato y ácido glucorónico. Se elimina inalterada y como metabolitos activos en orina (64%) y heces (23%). Muestra un volumen de distribución de 17.6 L y una unión a proteínas plasmáticas, albúmina sérica, del 99.8%. La presentación comercial de este fármaco se encuentra para administración oral en comprimidos de 4 y 8 mg (59,62).

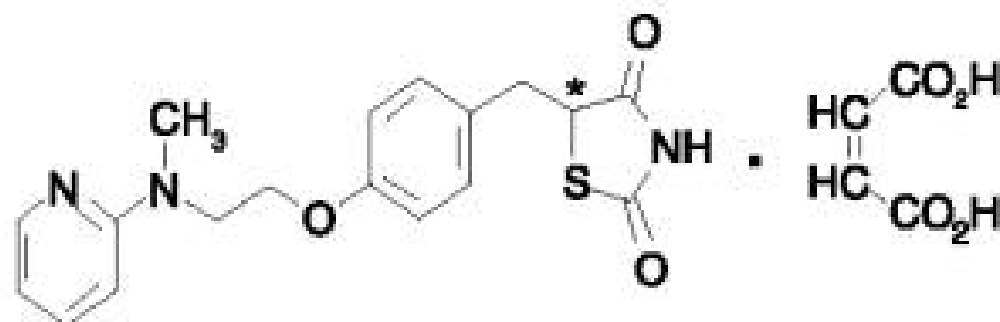


Figura 2. Maleato de rosiglitazona: (Z)-2-butenodioato de (±)-5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino) etoxi] fenil] metil]-2,4-tiazolidinediona, (1:1). Peso molecular 473.52 daltons (357.44 d base libre). La molécula tiene un sólo centro quiral y está presente como un racemato.

Mecanismo de acción de la rosiglitazona

El mecanismo de acción de la rosiglitazona y los otros miembros de su clase aún no está totalmente aclarado. Se sugiere que al mejorar la sensibilidad de la insulina, se logra controlar la glucemia. Estos efectos los produce mediando la fosforilación de tirosina del receptor de insulina y la activación de la trifosfoinositol-kinasa así como del metabolismo hepático de la glucosa.

La rosiglitazona es un agonista muy potente y selectivo de los receptores nucleares PPAR γ los que regulan la expresión de múltiples genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Estos receptores son activados por ligandos

que se expresan en los tejidos diana de la insulina como el adiposo, músculo esquelético y hepático. La unión de la rosiglitazona a los receptores PPAR γ activa selectivamente la transcripción génica en las células diana y esto altera la expresión de múltiples genes (lipoproteína lipasa, TNF α , GLUT-4 etc), todos ellos con un papel fundamental en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. El efecto antidiabético de la rosiglitazona se produce por un incremento del número de adipocitos metabólicamente activos y sensibles a la insulina, aumento en la captación de glucosa por el tejido adiposo y el músculo esquelético debido a un incremento en la producción de GLUT-4, menor disponibilidad de ácidos grasos libres, disminución de la glucólisis y gluconeogénesis y mejorando la función de la célula β pancreática .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 ha alcanzado proporciones pandémicas alrededor del mundo como resultado en el cambio de los estilos de vida, la pirámide poblacional, la alimentación abundante y deficiente en calidad, y debido al estado de salud de la sociedad. La OMS ha previsto que se llegará a alcanzar los 366 millones de diabéticos para el año 2030 (6).

También en México el desarrollo socioeconómico y urbano, el aumento del promedio de vida de la población, los cambios en el estilo de vida y en la alimentación han determinado una prevalencia del 43.2% de prediabetes y una prevalencia para IGA del 24.6%, IGT de 8.3% y para IGA + IGT del 10.3%, similar en mujeres y hombres. Por lo que la morbimortalidad por DM2 se ha incrementado dramáticamente, representando uno de los principales problemas de salud (112).

La Intolerancia a la glucosa (IGT) es una de las primeras expresiones bioquímicas del desarrollo de DM2 y se le puede detectar cuando la glucemia normal en ayuno y la ausencia de síntomas impiden diagnosticar la enfermedad. Se estima que gradualmente en la mayoría de los casos la enfermedad se establece en forma definitiva.

En la IGT existe retardo y aumento de la secreción de insulina, sin embargo, el desarrollo de la resistencia periférica a esta hormona lleva a su deficiencia funcional, la que a su vez exige una mayor secreción de ella, llevando finalmente a su síntesis deficiente y, por consiguiente, al establecimiento definitivo de la DM2.

Hasta el momento y a pesar de los grandes avances científicos en la obtención de insulina humana por ADN recombinante, de nuevos fármacos hipoglucemiantes orales, del aislamiento, purificación e identificación de sustancias de origen vegetal con actividad antihiper glucemiante e incluso de los grandes logros en el transplante de páncreas naturales, artificiales e híbridos e islotes pancreáticos, no se ha logrado el alivio o control eficiente en pacientes con DM2 y menos aún, su prevención.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de los avances considerables en el control farmacológico de la DM2, la prevalencia de esta enfermedad es cada vez mayor representando un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. Hasta ahora no se cura y el control existente está lejos de ser el idóneo, lo que lleva a los pacientes diabéticos a complicaciones, muchas veces incapacitantes y muerte prematura con un gran daño personal, familiar y social. Por lo anterior es necesario realizar investigaciones dirigidas a prevenir o al

menos retrasar el desarrollo de DM2.

HIPÓTESIS

La rosiglitazona administrada a sujetos con IGT, fase previa de la DM2, disminuye la resistencia a la insulina mejorando la tolerancia a la glucosa y el perfil lipídico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la administración de rosiglitazona mejora el estado metabólico de sujetos con IGT, disminuyendo el riesgo de desarrollar DM2.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar el efecto antihiper glucemiante de la rosiglitazona y de la metformina en pacientes con IGT.
2. Determinar si la insulinemia alterada mejora por la administración de rosiglitazona y metformina en los mismos sujetos.
3. Estudiar el efecto hipolipemiante de ambos tratamientos.
4. Evaluar la inocuidad hepática y renal de los dos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se seleccionaron 60 sujetos con algún grado de intolerancia a la glucosa o estado prediabético, mediante PTGO realizada un mes antes de iniciar el estudio farmacológico, con base en los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Presencia de: glucemia en ayuno ≥ 100 mg/dL pero ≤ 125 mg/dL, estado conocido como intolerancia a la glucosa en ayuno (IGA); glucemia en el minuto 120 de la PTGO ≥ 140 y < 200 mg/dl, estado conocido como intolerancia a la glucosa (IGT); elevación máxima de la glucemia durante la PTGO ≥ 200 mg/dL, estado conocido como pico hiperglucémico intolerante (PHI); o las combinaciones de ellos.
- Ser trabajador, estudiante de la UAM o familiar, aparentemente sano, de cualquier sexo.
- Edad entre 20 y 65 años.
- Peso corporal estable durante los últimos 6 meses.
- Índice de masa corporal entre 25 y 35 kg/m².
- Presencia de uno o más factores predisponentes de DM2:
 1. Antecedentes heredofamiliares
 2. Sedentarismo
 3. HAS
 4. Sobrepeso

5. Alcoholismo
6. Tabaquismo
7. Hipertrigliceridemia
8. Hipercolesterolemia
9. Hiperuricemia
10. Mujeres con hijos ≥ 4 kg de peso al nacer

- Firma del consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki.

Criterios de exclusión:

- Embarazo o periodo de lactancia.
- DM1, DM2 o cualquier otra categoría.
- Enfermedad o daño hepático, renal, cardíaco o neurológico.
- Adicción a narcóticos.

Criterios de eliminación

- Reacciones adversas durante la PTGO.
- Abandono del estudio.
- Inicio de amenorrea o embarazo.
- Inicio de enfermedad grave.

Evaluación clínica y de laboratorio

A todos los participantes se les realizó historia clínica y exámenes de laboratorio, incluyendo PTGO diagnóstica un mes antes del inicio del estudio. No se aplicó cuestionario para evaluar su actividad física y alimentación, debido a que en la presente investigación no se consideró la modificación de estos hábitos.

Las mediciones clínicas dirigidas a peso, estatura, cintura y de presión arterial las realizó personal previamente capacitado.

Los factores de riesgo se analizaron y valoraron individualmente antes de iniciar los tratamientos.

Peso corporal y estatura

El peso corporal y la estatura se cuantificaron con una báscula con altímetro marca Torino y calibrada, para lo cual el sujeto debió estar en ayuno, con ropa mínima, descalzo y de pie (bien erguido y centrado en la plataforma de la báscula). El peso se registró en kilogramos y gramos, en tanto que la estatura se registró en metros y centímetros.

Tensión arterial

La tensión arterial se midió en la arteria humeral del brazo izquierdo del paciente sentado, con ayuda de un esfigmomanómetro marca *Homecare* y estetoscopio marca *Leetman*, y se expresó en mm Hg.

Cintura-cadera

Las circunferencias de la cintura y la cadera se determinaron con una cinta métrica clínica, metálica y retractil, marca *Rosscraft*, de 2.0 m de largo graduada en cm y mm, la primera a nivel del reborde costal y cicatriz umbilical y la segunda a nivel de los trocánteres mayores del fémur y sínfisis del pubis. Ambas determinaciones se realizaron con el sujeto en posición anatómica y en expiración.

Índice de masa corporal (IMC)

El IMC o índice de Quetelet, se calculó dividiendo el peso corporal (kg) entre la talla al cuadrado (m²).

Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO)

Condiciones:

Ingesta de mínimo 150 gramos diarios de carbohidratos, durante los tres días previos.

Ayuno de 12 horas.

Inicio de la PTGO 8:00 a.m.

El sujeto permaneció sentado durante la PTGO, sin fumar, ni ingerir ninguna clase de alimentos o líquidos. Sólo acudieron al baño en caso necesario.

Procedimiento de la PTGO

Obtención de una gota pequeña, aproximadamente 10 μ L, de sangre capilar de la yema del tercer o cuarto dedo de la mano derecha por punción con una lanceta especial, para determinar la glucemia basal.

Administración oral de 75 g de glucosa anhidra disueltos en 300 mL de agua potable. A la solución final se le agregaron 10 gotas de jugo de limón para mejorar el sabor. Como tiempo de inicio (tiempo 0) de la PTGO se consideró cuando el sujeto terminó de beber la solución glucosada, para lo que dispuso hasta de un minuto.

Toma de muestras sanguíneas, de la manera ya descrita, en los minutos 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 y 180 para determinación de la glucemia e insulinemia.

Determinaciones bioquímicas en sangre

Insulina. El plasma sanguíneo para la cuantificación de la insulina fue obtenido por medio de un catéter colocado a nivel del pliegue del codo (izquierdo o derecho), del sujeto en estudio, a nivel de la vena mediana basílica o cefálica, durante la realización de la PTGO y al mismo tiempo, es decir, a los 0, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 y 180 minutos.

La concentración de insulina plasmática se determinó por duplicado y por medio del ensayo inmunoenzimático, utilizando el estuche de reactivos IMx Insulin de Abbot.

Para medir la sensibilidad a la insulina se empleó el índice HOMA-IR

(*Homeostasis model assessment*) e índice QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*).

HOMA-IR = (FPG (mmol/L) x FI (mU/L)) / 22.5. Se consideró resistencia a la insulina si el índice Homa-IR fue ≥ 3.5 .

QUICKI=1 / [log FI (mU/L) + log FGP (mg/dL)]. La resistencia a la insulina se consideró si el índice fue ≤ 0.331 (113-119).

Hemoglobina Glicada (A1C). Se cuantificó empleando el analizador DCA 2000 de Bayer y estuche con reactivos de la misma marca

Glucosa, colesterol total, HDL colesterol, triacilglicerol, ácido úrico, creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) se cuantificaron en el Reflotron de Boehringer Mannheim con la ayuda de tiras reactivas específicas (Laboratorios Roche). El examen general de orina se realizó con un método colorimétrico y empleando tiras reactivas Ames-Bayer y leídas en el analizador Clinitek 50 (Anexo 1).

Colesterol LDL y VLDL. Se calculó por medio de la fórmula de Friedewald (1972) reportada por Warnick, GR., et al (1990), donde colesterol LDL = colesterol total– colesterol HDL– (triglicéridos/5) y colesterol VLDL = Triglicéridos/5 (120,121).

Se aplicó cuando la concentración de triglicéridos fue menor de 400 mg/dL (122).

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, semicruzado y controlado. Los sujetos se asignaron al tratamiento inicial (rosiglitazona, metformina o placebo) por medio de una lista progresiva que se elaboró sobre la base de una tabla de números aleatorios. La intervención permaneció cegada para los sujetos e investigadores encargados de proporcionar los tratamientos. El cegamiento permaneció hasta concluir el análisis estadístico de datos. En la presente investigación se utilizó almidón de maíz como placebo (control) y metformina como control positivo, debido a que es un medicamento antihiper glucemiante ampliamente conocido en cuanto a mecanismos de acción y magnitud de la respuesta.

Se constituyeron tres grupos con 20 integrantes cada uno. Se administró rosiglitazona (2 mg), metformina (425mg) o placebo (425 mg de almidón) cada 12 horas, trimestralmente, de la forma siguiente:

Trimestre	1°	2°	3°
1	Rosiglitazona	Placebo	Metformina
2	Metformina	Placebo	Rosiglitazona
3 (control)	Placebo	Placebo	Placebo

A todos los integrantes de los tres grupos se les realizó al inicio del estudio y al final de cada trimestre PTGO's, determinaciones bioquímicas y examen general de orina. Además mensualmente se les entrevistó y realizó un reconocimiento médico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los resultados se analizaron estadísticamente calculando el promedio aritmético (Media \pm Error Estándar de la Media (EEM)). El área bajo la curva (ABC) y la concentración media de glucosa (CMG) e insulina fueron calculadas por la regla trapezoidal. La diferencia entre los grupos apareados fue evaluada con la prueba de t de Student y para la diferencia entre los distintos grupos se realizó un análisis de varianza (ANOVA), usando como prueba complementaria Tukey-Kramer y Kruskal-Wallis dependiendo la distribución y variación de los datos, ambas con una $p < 0.05$. Los datos fueron analizados utilizando el NCSS (Number Cruncher Statistical System) versión 6.0; Statistical Solution, Cork, Ireland.

RESULTADOS

A 150 trabajadores y estudiantes de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa (UAM-I) y familiares, aparentemente sanos, se les realizó una PTGO diagnóstica. Se encontró una glucemia en ayuno (minuto 0) de 91.9 ± 0.6 mg/dL. El pico hiperglucémico (PH) se detectó en el minuto 45 y fue de 169.1 ± 1.8 mg/dL, este incremento fue del 83.9% con respecto a la concentración de glucosa en ayuno. Al minuto 120 se observó una glucemia de 129.2 ± 1.4 mg/dL y al minuto 180 descendió a 86.6 ± 1.1 mg/dL, inferior en 5.8% con respecto a la glucemia en ayuno, El ABC fue de 23954.2 mg/dL·min. y la CMG de 133.1 mg/dL (Figura 3).

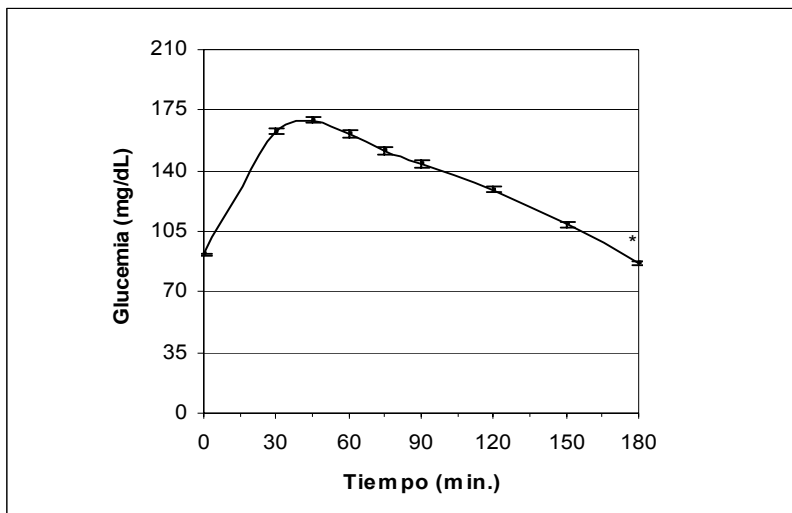


Figura 3. CTGO diagn3stica en la poblaci3n estudiada (n = 150)
 *Diferencia significativa ($p < 0.05$) con respecto a la glucemia del minuto 0.

Tomando en cuenta los valores diagn3sticos propuestos por la Asociaci3n Americana de Diabetes (ADA), de los 150 sujetos estudiados fueron detectados 77 (51.3%) con una CTGO normal, 69 (46%) con alg3n estado prediab3tico y 4 con DM2 (2.7%) (Figura 4).

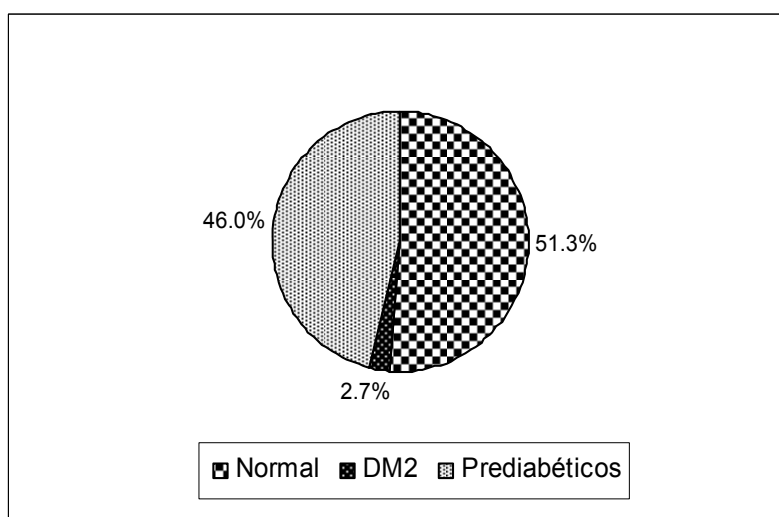


Figura 4. Distribuci3n porcentual en relaci3n al diagn3stico en la poblaci3n estudiada.

De los 69 sujetos con prediabetes a 16 (23.19%) de ellos se les diagnosticó intolerancia a la glucosa en ayuno (IGA); a 9 (13.04%) pico hiperglucémico intolerante (PHI), a 13 (18.84%) intolerancia a la glucosa (IGT), a 6 (8.70%) IGA+IGT, a 7 (10.15%) IGA+PHI, a 9 (13.04%) IGT+PHI y 9 (13.04%) IGA+IGT+PHI (Figura 5).

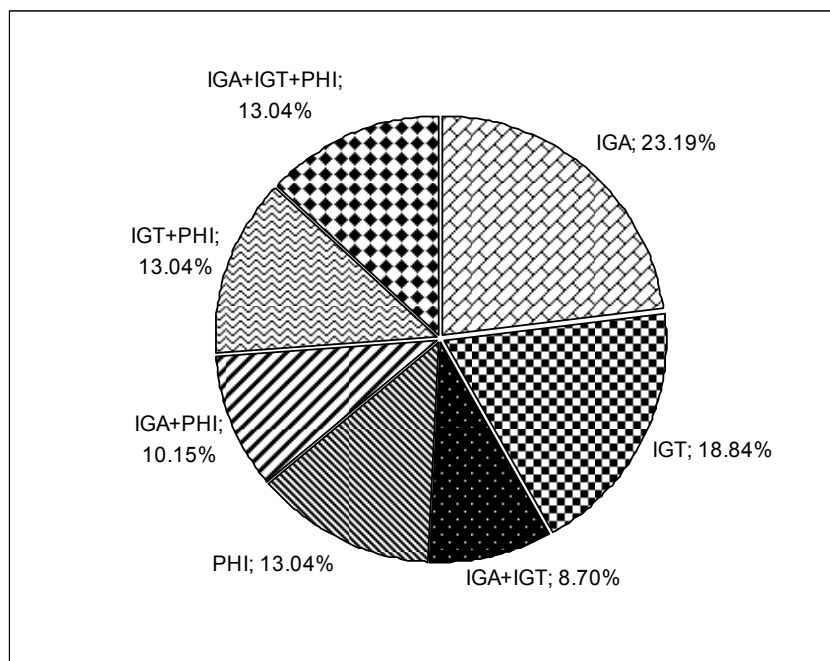


Figura 5 Distribución porcentual de los sujetos con CTGO alterada compatible con algún estado prediabético (n = 69).

Las CTGO en los sujetos detectados con DM2 y con algún estado prediabético resultaron ser estadísticamente diferentes ($p < 0.05$) en comparación con los sujetos con CTGO normal en cuanto ABC, CMG y la glucemia en todos los tiempos (Figura 6).

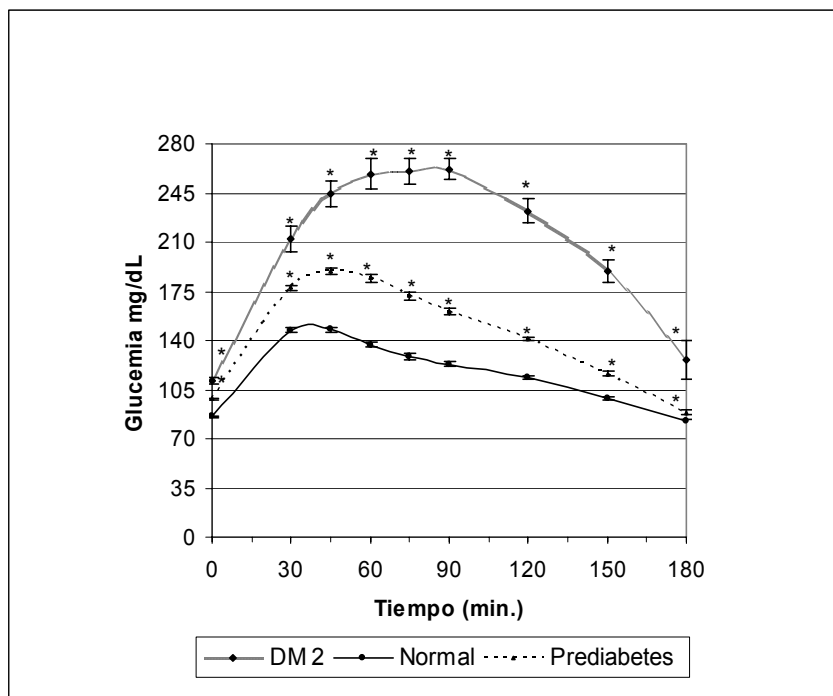


Figura 6. Curvas de tolerancia oral a la glucosa de la población estudiada con base al diagnóstico establecido: DM2 (n=4), normal (n=77) y prediabetes (69). *P < 0.05.

Nueve sujetos de los 69 diagnosticados con algún estado prediabético no estuvieron dispuestos a ingresar al estudio por la duración y condiciones de éste.

Tres grupos de 20 sujetos integrados aleatoriamente se estudiaron durante tres trimestres en forma doble ciego. Además los grupos 1 y 2 se estudiaron en forma cruzada (rosiglitazona, placebo, metformina), en tanto que el grupo 3 únicamente recibió placebo.

En la Cuadro 2 se dan las características antropométricas, fisiológicas y clínicas de los 60 sujetos seleccionados para el estudio.

Cuadro 2. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas iniciales de los sujetos seleccionados (n=60).

Característica	Valores *
Edad (años)	40.7 ± 2.7
Estatura (m)	1.60 ± 0.02
Peso (kg)	76.5 ± 3.8
IMC (kg/m ²)	29.9 ± 1.1
Cintura / Cadera	0.89 ± 0.02
Frecuencia cardiaca	71.1 ± 2.3
Presión arterial sistólica	119.5 ± 5.3
Presión arterial diastólica	79.6 ± 3.5
A1C (%)	5.9 ± 0.1
Glucemia en ayuno (mg/dL)	96.2 ± 3.4
Colesterol total (mg/dL)	222.2 ± 13.6
HDL colesterol (mg/dL)	40.9 ± 3.2
LDL colesterol (mg/dL)	141.6 ± 13.3
Triacilglicerolos (mg/dL)	181.1 ± 18.1
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.1
Ácido úrico (mg/dL)	6.5 ± 0.5
ALT (UI/L)	18.6 ± 2.7
AST (UI/L)	15.4 ± 1.8
Glucosuria (mg/dL) al final de la PTGO	136.7

* (Media ± E.E.M.).

Grupo 1

El Grupo 1, n = 20, estuvo integrado por 14 mujeres y 6 varones con las características antropométricas, fisiológicas y clínicas resumidas en la Cuadro 3, al inicio del estudio y al final de cada trimestre con tratamiento de rosiglitazona, placebo o metformina.

Cuadro 3. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas (media \pm E.E.M.) de los sujetos del grupo 1, al inicio y al final de cada trimestre.

Característica	Inicio	Rosiglitazona I Trimestre	Placebo II Trimestre	Metformina III Trimestre
Edad (años)	39.01 \pm 2.4	39.26 \pm 2.4	39.51 \pm 2.4	39.76 \pm 2.4
Estatura (m)	1.56 \pm 0.02	1.56 \pm 0.02	1.56 \pm 0.02	1.56 \pm 0.02
Peso (kg)	74.8 \pm 4.7	76.8 \pm 4.7	75.9 \pm 4.6	74.3 \pm 4.8
IMC (kg/m ²)	30.3 \pm 1.3	31.9 \pm 1.6	30.8 \pm 1.4	30.1 \pm 1.4
Cintura / Cadera	0.88 \pm 0.02	0.89 \pm 0.01	0.86 \pm 0.01	0.85 \pm 0.01
Frecuencia cardiaca	71.0 \pm 2.5	71.6 \pm 1.9	69.2 \pm 1.9	71.8 \pm 2.5
Presión arterial sistólica	122.5 \pm 6.9	115.5 \pm 4.8	113.5 \pm 4.7	113.5 \pm 6.4
Presión arterial diastólica	82.5 \pm 4.7	74.5 \pm 3.6	72.5 \pm 3.6	72.0 \pm 4.2
A1C (%)	6.1 \pm 0.1	5.5 \pm 0.1*	5.9 \pm 0.1	5.8 \pm 0.1
Glucemia en ayuno (mg/dL)	99.9 \pm 4.1	85.9 \pm 2.2*	104.9 \pm 2.9	92.2 \pm 2.8
Colesterol total (mg/dL)	220.9 \pm 18.6	214.1 \pm 19.3	224.2 \pm 18.1	216.4 \pm 15.8
HDL colesterol (mg/dL)	42.6 \pm 4.1	43.7 \pm 4.5	38.8 \pm 1.5	39.4 \pm 2.2
LDL colesterol (mg/dL)	145.6 \pm 16.5	140.0 \pm 16.1*	149.6 \pm 15.6	148.8 \pm 13.3
VLDL colesterol (mg/dL)	32.8 \pm 4.4	30.4 \pm 3.9	35.8 \pm 5.0	28.2 \pm 3.1
Triacilglicerol (mg/dL)	163.8 \pm 22.0	152.1 \pm 19.7	179.2 \pm 25.2	140.8 \pm 15.6
Creatinina (mg/dL)	0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1
Ácido úrico (mg/dL)	6.7 \pm 0.3	6.6 \pm 0.4	6.8 \pm 0.3	6.6 \pm 0.4
ALT (UI/L)	19.6 \pm 2.0	18.5 \pm 3.2	17.3 \pm 11.8	16.4 \pm 2.6
AST (UI/L)	16.4 \pm 1.7	11.7 \pm 1.1	14.4 \pm 1.5	13.6 \pm 0.9
Glucosuria (mg/dL)	110.0	110.0	295.0	115.0
al final de la PTGO	3 sujetos	2 sujetos	6 sujetos	7 sujetos

* P < 0.05

La CTGO inicial del estudio, confirmó la existencia del estado prediabético o de intolerancia a la glucosa diagnosticado un mes antes. De los 20 sujetos: 2 tuvieron IGT, 2 PHI, 6 IGT+PHI y 10 IGA+IGT+PHI. La glucemia al minuto 0 fue de 99.9 \pm 4.1 mg/dL, al minuto 60 se presentó el PHI con una glucemia de 206.6 \pm 5.3 mg/dL 106.8% mayor que la glucemia basal, al minuto 120 la glucemia descendió a 155.6 \pm 4.9 mg/dL una disminución de 24.7% respecto al PHI y a las 3 h la glucemia fue de 89.3 \pm 9.2 mg/dL,

10.6% menor que la glucemia basal y 56.8% menor que el PHI. El ABC fue de 28582.5 ± 654.2 mg/dL·min y la CMG de 158.8 ± 3.6 mg/dL.

Al final del primer trimestre, en el Grupo 1 tratado con rosiglitazona la CTGO en el minuto 0 mostró una glucemia de 85.9 ± 2.2 mg/dL, 14.0% menor que la glucemia basal inicial; al minuto 60 mostró un PH no intolerante de 172.5 ± 5.1 mg/dL 100.8% mayor que la glucemia basal; al minuto 120 la glucemia fue 132.8 ± 3.5 mg/dL, 23.0% menor que el PH y al minuto 180 de 82.7 ± 5.9 mg/dL, 52.1 % menor que el PH y 3.7% menor que al minuto 0. El ABC de 24329.3 ± 663.1 mg/dL·min y la CMG 135.2 ± 3.7 mg/dL, 14.9% menor que al inicio del estudio. Un total de 18 sujetos presentaron una CTGO normal, en tanto que sólo 2 resultaron con IGT+PHI.

En este mismo grupo (Grupo 1), la CTGO al final del segundo trimestre con administración de placebo, la glucemia al minuto 0 fue de 104.9 ± 2.9 mg/dL, 22.1% mayor que el trimestre anterior tratado con rosiglitazona; el PHI se presentó al minuto 60 con una glucemia de 215.5 ± 7.8 mg/dL, 105.4% mayor que la glucemia basal, al minuto 120 la glucemia fue 166.6 ± 12.1 mg/dL, 22.7% menor que el PHI y la glucemia al minuto 180 decayó a 93.5 ± 12.0 mg/dL, 10.9% menor que al minuto 0 y 56.6% menor que el PHI. El ABC fue de 30386.3 ± 1358.7 mg/dL·min y la CMG de 168.8 ± 7.6 mg/dL, 6.3% superior que al inicio del estudio y 24.9% superior que el trimestre con rosiglitazona. En 2 sujetos la CTGO fue compatible con IGT, 4 con IGA + PHI, 12 con IGA+IGT+PHI y 2 con DM2.

En la CTGO correspondiente al tercer trimestre con tratamiento con metformina en el Grupo 1, la glucemia al minuto cero fue 92.2 ± 2.8 mg/dL, 12.1% menor que el trimestre anterior; al minuto 60 se presentó el PHI de 216.9 ± 10.0 mg /dL, un

incremento del 135.2% con respecto a la glucemia inicial; al minuto 120 la glucemia fue de 169.4 ± 9.5 mg/dL, 21.9% menor que al minuto 60 y al minuto 180 fue de 99.3 ± 7.1 mg/dL, 54.2% menor que al minuto 60. EL ABC fue 30270.0 ± 770.0 mg/dL·min y la CMG de 168.1 ± 4.3 mg/dL, 0.4% menor que el trimestre anterior y 24.4% mayor que el primer trimestre con tratamiento con rosiglitazona. Dos sujetos resultaron con una CTGO normal, 2 con PHI, 2 con IGT, 8 con IGT± PHI y 2 IGA+IGT+PHI y 4 con DM2 (Cuadro 4 y Figura 7).

Cuadro 4. Glucemia en mg/dL (media \pm E.E.M.) durante la PTGO en los sujetos del grupo 1 con IGT al inicio y al final de cada trimestre con tratamiento.

Tiempo (minutos)	Inicial	Rosiglitazona I trimestre	Placebo II trimestre	Metformina III trimestre
0	99.9 \pm 4.1	85.9 \pm 2.2*	104.9 \pm 2.9	92.2 \pm 2.8
30	181.4 \pm 9.5	155.9 \pm 8.8*	200.0 \pm 9.0	181.4 \pm 9.5
45	204.5 \pm 6.0	169.3 \pm 6.2*	210.0 \pm 5.6	209.3 \pm 9.1
60	206.6 \pm 5.3	172.5 \pm 5.1*	215.5 \pm 7.8	216.9 \pm 10.0
75	197.3 \pm 5.2	162.4 \pm 5.0*	211.4 \pm 11.3	207.4 \pm 9.1
90	182.0 \pm 6.1	155.0 \pm 6.7*	195.5 \pm 12.1	198.4 \pm 8.1
120	155.6 \pm 4.9	132.8 \pm 3.5*	166.6 \pm 12.1	169.4 \pm 9.5
150	125.8 \pm 7.9	108.6 \pm 5.2*	132.0 \pm 15.1	142.2 \pm 8.4
180	89.3 \pm 9.2	82.7 \pm 5.9	93.5 \pm 12.0	99.3 \pm 7.1
ABC(mg/dL·min)	28582.5 \pm 654.2	24329.3 \pm 663.1*	30386.3 \pm 1358.7	30270.0 \pm 770.0
CMG	158.8 \pm 3.6	135.2 \pm 3.7*	168.8 \pm 7.6	168.2 \pm 4.3

*P < 0.05

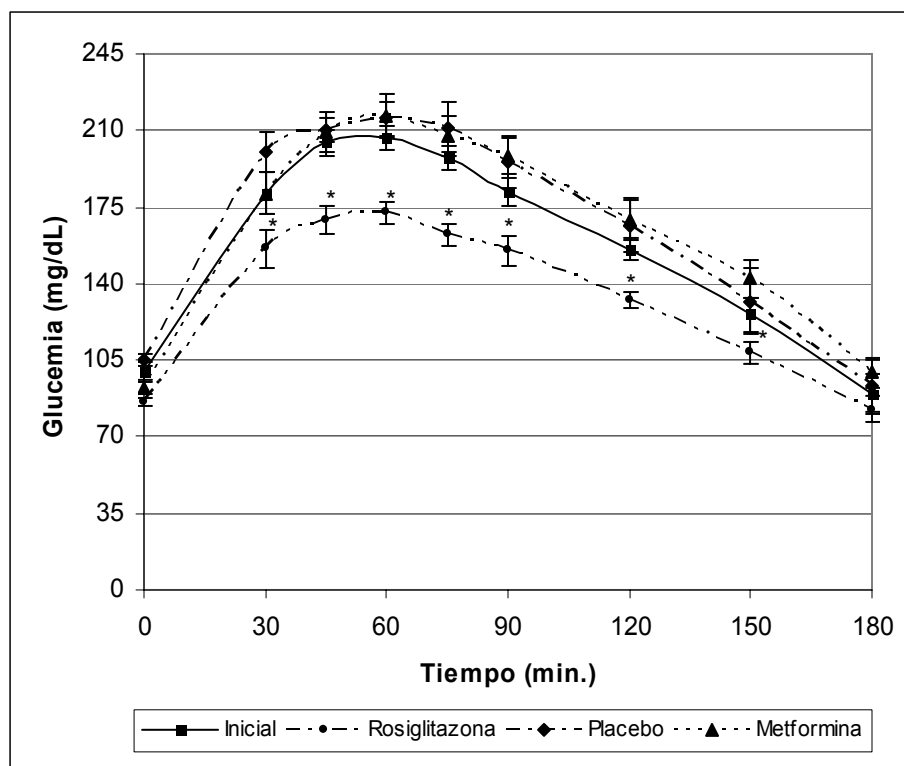


Figura 7. Curvas de tolerancia a la glucosa oral del grupo del grupo 1.

La curva insulínica inicial para el Grupo 1 presentó una insulina basal, al minuto 0, de $17.2 \pm 4.0 \mu\text{U/mL}$, el pico insulínico se estableció al minuto 60 y fue de $122.1 \pm 16.5 \mu\text{U/mL}$, 609.9% mayor que la basal; al minuto 120 descendió a $101.3 \pm 19.8 \mu\text{U/mL}$, 17.03% menor al pico insulínico y a las 3 h fue de $29.9 \pm 3.3 \mu\text{U/mL}$, 75.5% menor que el PI. El ABC fue $15636.0 \pm 2211.3 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$ y la CMI de $86.9 \pm 12.3 \mu\text{U/mL}$. Con base al método HOMA IR 5 sujetos mostraron insulinoresistencia y 6 sujetos por el índice QUICKI.

Al término del primer trimestre en el Grupo 1 tratado con rosiglitazona la insulinemia basal fue de 18.0 ± 4.1 $\mu\text{U/mL}$, el pico insulínico se ubicó al minuto 75 y fue de 82.3 ± 12.3 $\mu\text{U/mL}$, 357.2% mayor que la insulinemia basal; a las 2 h la insulinemia fue 46.0 ± 4.5 $\mu\text{U/mL}$, 44.1% menor que el pico insulínico; a las 3 h la insulinemia decayó a 21.1 ± 4.4 $\mu\text{U/mL}$, 74.4% menor. El ABC fue de 8817.9 ± 877.2 $\mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$ y la CMI de 49.0 ± 4.9 $\mu\text{U/mL}$, 43.6% menor que las del primer trimestre. Con el método HOMA IR 4 sujetos presentaron resistencia a la insulina en tanto que 5 la presentaron por el índice QUICKI.

La curva insulínica obtenida en el Grupo 1, con administración de placebo durante el segundo trimestre mostró una insulinemia basal al minuto 0 de 19.5 ± 2.8 $\mu\text{U/mL}$, el pico insulínico se ubicó en el minuto 75 y fue de 143.9 ± 12.9 $\mu\text{U/mL}$, 637.9% mayor que la insulinemia basal; a las 2 h fue 126.4 ± 12.3 $\mu\text{U/mL}$, 12.2% menor que el pico insulínico y a las 3 h fue 47.7 ± 6.6 $\mu\text{U/mL}$, 66.8% menor. El ABC fue 18219.8 ± 1097.7 $\mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$ y la CMI fue 101.2 ± 6.1 $\mu\text{U/mL}$, 106.6% mayor que los obtenidos en el primer trimestre bajo tratamiento con rosiglitazona. Un total de 8 sujetos manifestaron insulinoresistencia con el método HOMA IR y 9 con el índice QUICKI.

Al término del tercer trimestre en el Grupo 1 con tratamiento de metformina se observó que la insulinemia al minuto cero fue 20.8 ± 4.9 $\mu\text{U/mL}$, el pico insulínico se presentó al minuto 45 y fue 130.4 ± 15.8 $\mu\text{U/mL}$, 526.9% mayor que la basal; a las 2 h la insulinemia fue 98.9 ± 17.4 $\mu\text{U/mL}$, 24.1% menor que el pico insulínico y a las 3 h de 33.4 ± 6.0 $\mu\text{U/mL}$, 74.4% menor. Al ABC fue 15963.0 ± 2060.8 $\mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$. y la CMI de 88.7 ± 11.4 $\mu\text{U/mL}$, 12.4% menor que el trimestre anterior bajo tratamiento con placebo, pero 81.0% mayor con

respecto al primer trimestre tratado con rosiglitazona. Un total de 6 sujetos presentaron resistencia a la insulina con el método HOMAS IR y 7 bajo el índice QUICKI (Figura 8).

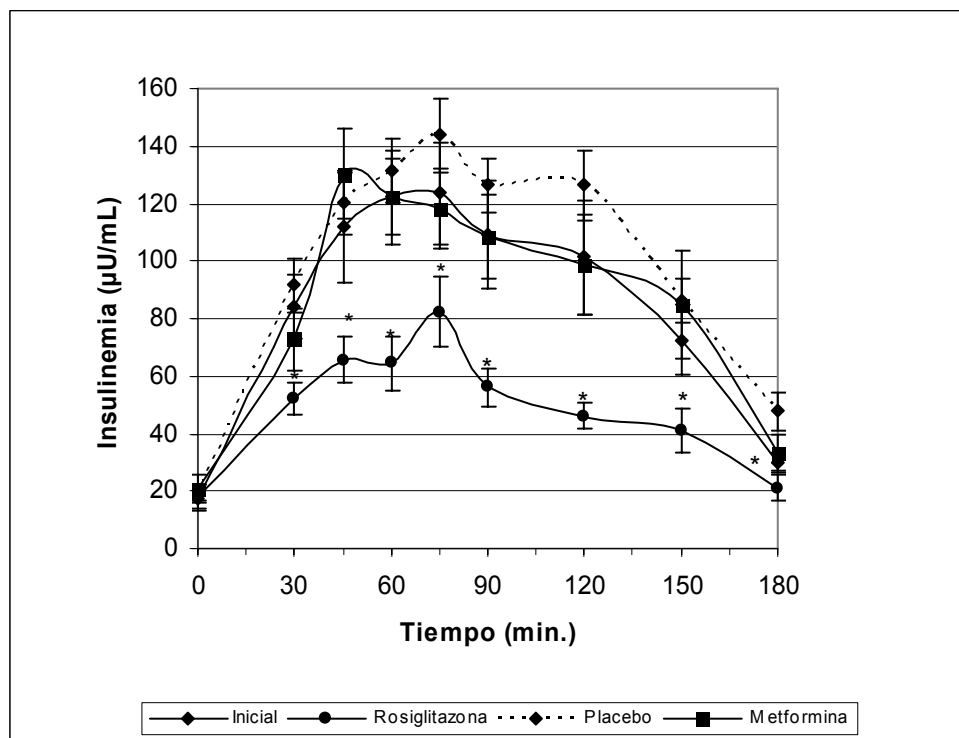


Figura 8. Curvas insulínicas del Grupo 1.
* $p < 0.05$.

El ABC de la CI con rosiglitazona fue estadísticamente menor comparado con metformina y placebo y la CMI lo fue en relación a la CI inicial, metformina y placebo. La insulinemia de la CI con rosiglitazona fue significativamente menor en el minuto 30 comparado con placebo, como también en el minuto 45 en relación al tratamiento con metformina, en los minutos 60, 90 y 120 comparado con la CI inicial, metformina y placebo y en el 75, 150 y 180 min con respecto al placebo.

Al inicio la A1C en el Grupo 1 fue de $6.1 \pm 0.16\%$, al primer trimestre con rosiglitazona de $5.5 \pm 0.09\%$, disminución del 9.8%, en el segundo trimestre de $5.9 \pm 0.11\%$ y con metformina, al final del tercer trimestre, de $5.8 \pm 0.08\%$ (Figura 9).

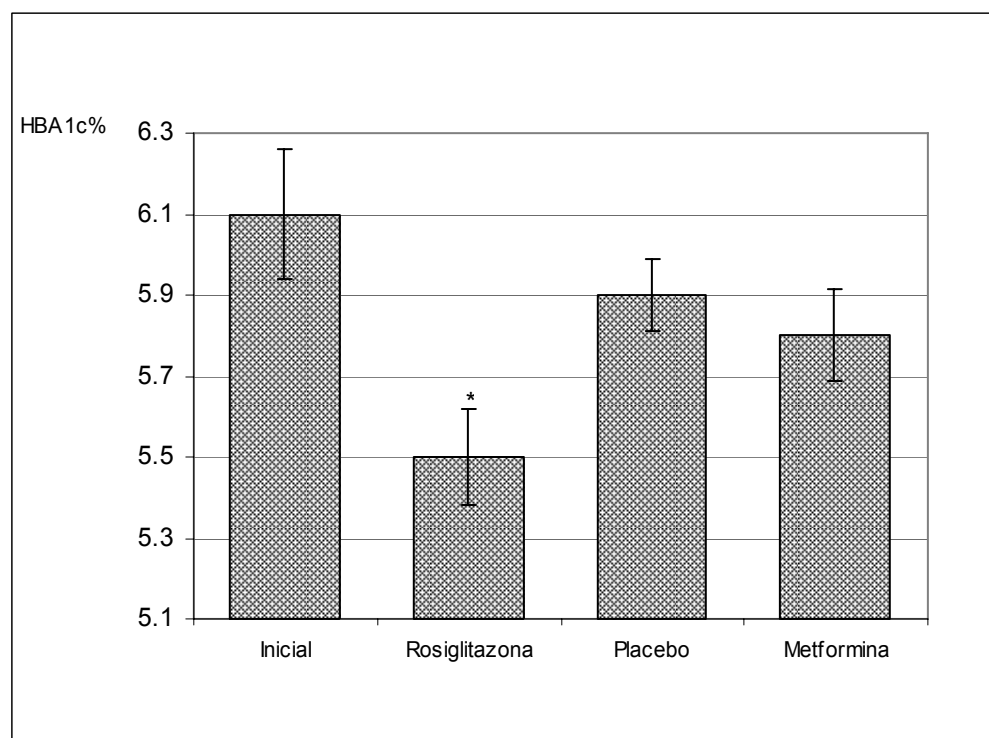


Figura 9. A1C del grupo 1.

* $P < 0.05$.

En el Grupo 1 la concentración de colesterol en sangre al inicio del estudio fue 220.9 ± 18.6 mg/dL; al final del primer trimestre con tratamiento con rosiglitazona fue de 214.1 ± 19.3 mg/dL; en el segundo trimestre con placebo fue de 224.2 ± 18.1 mg/dL y en el tercer trimestre tratado con metformina de 216.4 ± 15.8 mg/dL, sin diferencias estadísticamente significativas entre las medias.

Las trigliceridemias al inicio y al final de cada uno de los siguientes tres trimestres tratados con rosiglitazona, placebo y metformina fueron respectivamente: 163.8 ± 22.0 mg/dL, 152.1 ± 19.7 mg/dL (7.1% menor que al inicio), 179.2 ± 25.2 mg/dL (9.4% mayor que al inicio) y 140.8 ± 15.6 mg/dL (14% menor que al inicio).

La concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma al inicio fue de 42.6 ± 4.1 mg/dL y al final de cada uno de los tres trimestres fue, respectivamente, de 43.7 ± 4.5 , 38.8 ± 1.5 y 39.4 ± 2.2 mg/dL. De LDL al inicio fue de 145.6 ± 16.5 y en los tres trimestres fueron: 140.0 ± 16.1 , 149.6 ± 15.6 y 148.8 ± 13.3 mg/dL. De VLDL las concentraciones fueron 32.8 ± 4.4 , 30.4 ± 3.9 , 35.8 ± 5.0 y 28.2 ± 3.1 mg/dL (Figura 10).

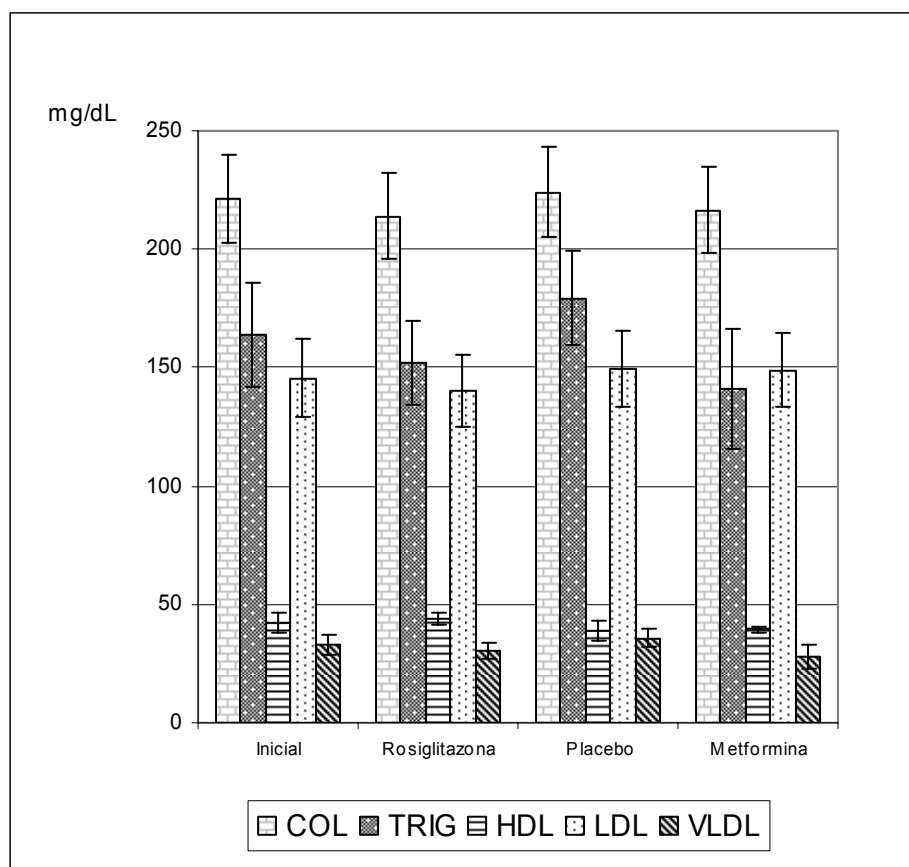


Figura 10. Perfil lipídico del Grupo 1.

La concentración de creatinina al inicio y en cada uno de los cuatro trimestres fue de 0.9 ± 0.1 . De ácido úrico fue de 6.7 ± 0.3 , 6.6 ± 0.4 , 6.8 ± 0.3 , 6.6 ± 0.4 mg/dL. Con respecto a la ALT las concentraciones al inicio y al final de cada trimestre fueron, respectivamente 19.6 ± 2.8 , 18.5 ± 3.2 , 17.3 ± 11.8 y 16.4 ± 2.6 μ U/L y de la AST al inicio de 16.4 ± 1.7 μ U/L y al final de los tres trimestres: 11.7 ± 1.1 , 14.4 ± 1.5 y 13.6 ± 0.9 μ U/L (Figura 11).

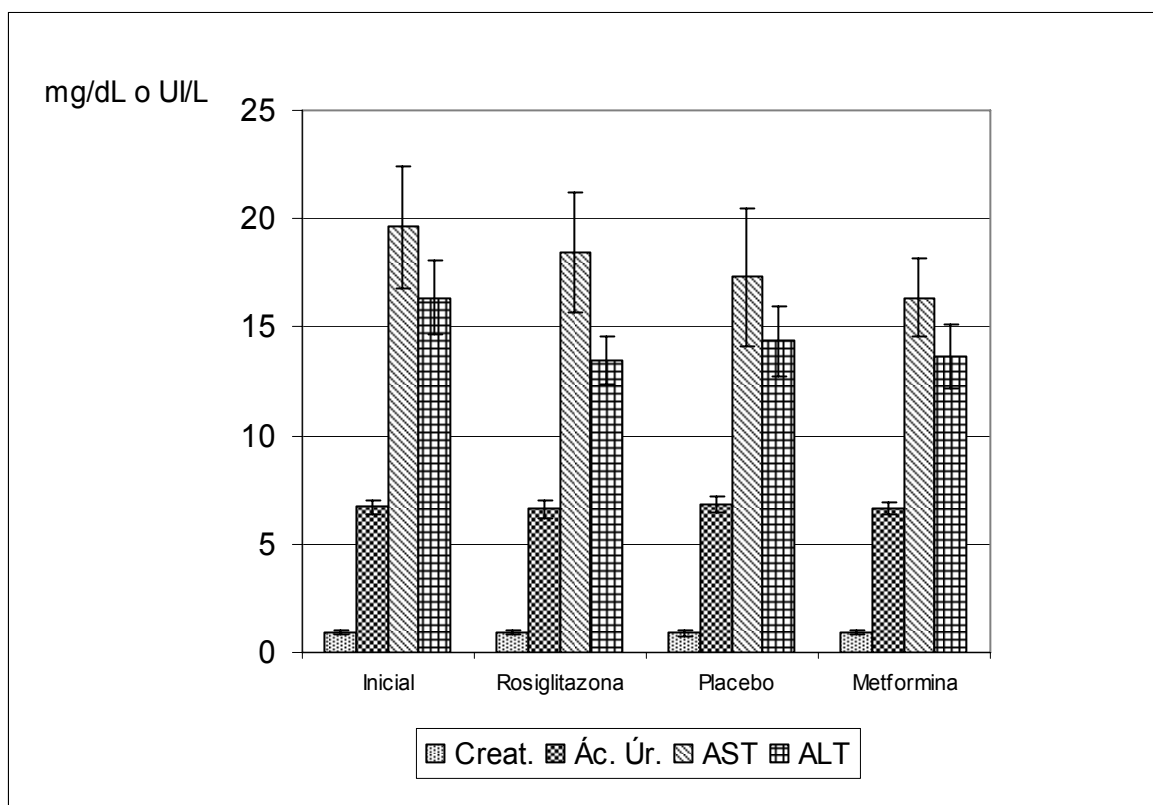


Figura 11. Valores de creatinina, ácido úrico y alanina aminotransferasa y aspartato amino transferasa en los sujetos del grupo 1.

En el Grupo 1 las concentraciones de creatinina, ácido úrico, AST y ALT no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos y placebo.

Respecto al urianálisis al final del tratamiento con rosiglitazona, 2 sujetos presentaron glucosuria, 3 con indicios de sangre y 1 con leucocituria y que en comparación con el EGO de los demás trimestres se presentaron en menos sujetos (Cuadro 5).

Cuadro 5. Urianálisis del grupo 1.

Periodo		I Trimestre	II Trimestre	III Trimestre
Determinación	Al inicio	Rosiglitazona	Placebo	Metformina
Glucosa. mg/dL	110.0 3 sujetos	110.0 2 sujetos	295.0 6 sujetos	115.0 7 sujetos
Bilirrubina. mg/dL	0	0	0	0
Cetona. mg/dL	0	0	0	0
Gravedad específica.	1.0205	1.0215	1.0235	1.019
Sangre hematíes/ μ L	6 sujetos con indicios	3 sujetos con indicios	6 sujetos con indicios	6 sujetos con indicios
pH	6.0	5.8	5.7	5.85
Proteína. mg/dL	0	0	0	0
Urobilinógeno. mg/dL	0.2	0.2	0.2	0.2
Nitritos. mg/dL	0	0	0	0
Leucocitos. Leu/dL	64.0 3 sujetos	15.0 1 sujeto	42.5 2 sujetos	42.5 2 sujetos

GRUPO 2

El Grupo 2, n = 20, estuvo integrado por 10 mujeres y 10 varones con las características antropométricas, fisiológicas y clínicas resumidas en la Cuadro 6, durante el inicio del estudio así como al final de cada trimestre con tratamientos de metformina, placebo o rosiglitazona.

Cuadro 6. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas de los sujetos del grupo 2 al inicio y al final de cada trimestre.

Característica (n=20)	Inicio	Metformina I trimestre	Placebo II trimestre	Rosiglitazona III trimestre
Edad (años)	46.3±2.9	46.5±2.9	46.8±2.9	47.0±2.9
Estatura (m)	1.62±0.03	1.62±0.03	1.62±0.03	1.62 ±0.03
Peso (kg)	78.1±3.4	77.6±3.4	78.1±3.3	78.0±3.2
IMC (kg/m ²)	29.7±0.9	29.5±0.7	29.7±0.7	29.7±0.9
Cintura / Cadera	0.89±0.02	0.90±0.02	0.93±0.02	0.92±0.02
Frecuencia cardiaca	70.8±3.0	69.6±2.8	69.2±2.5	70.8±2.5
Presión arterial sistólica	115.0±3.2	112.0±2.7	115.0±4.3	111.0±5.0
Presión arterial diastólica	78.0±2.4	73.5±2.2	74.5±3.8	72.0±3.4
A1C (%)	6.02±0.09	5.86±0.12	6.04±0.1	5.55±0.08*
Glucemia en ayuno (mg/dL)	101.7±3.4	98.6±3.0	100.0±2.3	96.0±3.1
Colesterol Total (mg/dL)	236.4±11.7	242±9.7	249.1±10.1	217.2±9.2*
HDL colesterol (mg/dL)	35.4±3.0	37.5±2.2	36.1±1.7	37.5±3.6
LDL colesterol (mg/dL)	147.9±15.1	163.0±7.6	170.6±10.8	146.9±9.0
VLDL colesterol (mg/dL)	42.5±2.8	41.9±5.6	42.3±5.1	32.8±3.2*
Triacilglicerol (mg/dL)	212.4±13.9	209.4±27.8	211.7±25.7	164.2±16.3*
Creatinina (mg/dL)	0.9±0.1	1.2±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1
Ácido úrico (mg/dL)	6.6±0.8	7.7±0.5	6.8±0.5	7.4±0.6
AST (UI/L)	18.7±2.3	17.4±2.0	14.6±1.9	17.3±2.9
ALT (UI/L)	13.6±1.7	10.7±1.2	10.8±1.2	12.1±1.9
Glucosuria (mg/dL)	260.0	175	55.5	75.0
al final de la PTGO	6 sujetos	6 sujetos	6 sujetos	4 sujetos

(Media ± EEM)

* P < 0.05.

La CTGO inicial confirmatoria para el Grupo 2, mostró una glucemia basal de 101.7 ± 3.4 mg/dL; el pico hiperglucémico alterado se presentó al minuto 75 y fue 216.3 ± 11.7 mg/dL, un incremento del 112.7% respecto a su basal, a las 2 h la glucemia fue 169.2 ± 10.4 mg/dL, un descenso del 21.8% respecto al PHI, a las 3 h la glucemia decayó 53.5% respecto al PHA y fue de 100.5 ± 8.9 mg/dL. El ABC fue de 30436.5 ± 1284.8 mg/dL·min y la CMG de 169.1 ± 7.1 mg/dL. Sólo dos sujetos resultaron con una CTGO compatible con IGT, 2 con PHI, 2 con IGA+IGT, 2 con IGA+PHI, 4 IGT+PHI y 8 IGA+IGT+PHI

Al final del primer trimestre el Grupo 2 con tratamiento de metformina mostró una glucemia al minuto 0 durante la CTGO de 98.6 ± 3.0 mg/dL, 3.0% menor que la glucemia basal inicial; al minuto 45 se obtuvo el PHI y fue de 218.1 ± 8.5 mg/dL, un incremento del 121.2% respecto a la glucemia basal, a las 2 h la glucemia fue de 168.2 ± 12.6 mg/dL 22.9% menor que el PHI, y a las 3 h de 91.5 ± 8.9 mg/dL 58.0% menor que el PHI y 7.2% menor que la glucemia basal. El ABC fue de 29871.8 ± 1439.8 mg/dL min y la CMG de 165.9 ± 8.0 mg/dL, 1.8% menor que la inicial. dos sujetos resultaron con una CTGO compatible con PHI, 2 con IGT, 10 con PHI+IGT y 6 sujetos resultaron con IGA+IGT+PHA.

Al término del segundo trimestre en el Grupo 2 con administración de placebo, la glucemia al minuto 0 de la CTGO fue de 100.0 ± 2.3 mg/dL, 1.4% mayor que la glucemia basal al final del trimestre con metformina; el PHI se presentó en el minuto 45 y fue de 207.3 ± 4.3 mg/dL, incremento del 107.3% respecto a la glucemia inicial, a las 2 h la glucemia fue de 167.1 ± 8.5 mg/dL, un descenso de 19.4%, y a las 3 h fue de 95.5 ± 10.0 mg/dL, 53.9% menor que el PHI y 4.5% menor que la glucemia basal. El ABC fue de 28873.5 ± 748.8 mg/dL·min y la CMG de 160.4 ± 4.2 mg/dL, 3.3% mayor

que el segundo trimestre. Dos sujetos presentaron una CTGO alterada compatible con IGT, 2 con PHI, 4 con IGA+PHI, 4 con IGT + PHI, 4 con IGA+ÍG+PHI, y 4 con DM2.

El Grupo 2 al término del tercer trimestre tratado con rosiglitazona mostró una glucemia al minuto 0 de 96.0 ± 3.1 mg/dL, 4% menor que la glucemia basal del trimestre anterior con placebo, el pico hiperglucémico no intolerante se presentó al minuto 45 y fue de 179.7 ± 4.7 mg/dL, 87.2% mayor que la glucemia al minuto 0, a las 2 h la glucemia fue de 138.2 ± 6.1 mg/dL, 23.1% menor que la glucemia al minuto 45, a las 3 h la glucemia fue de 86.9 ± 9.3 mg/dL, 51.6% menor que el PH y 9.5% menor que la basal. El ABC fue 25291.5 ± 743.3 mg/dL·min y la CMG de 140.5 ± 4.1 mg/dL, 12.4% menor que el segundo trimestre con administración de placebo. En 4 sujetos la CTGO fue normal, 2 con IGA, 10 con IGT y 4 con IGA+IGT+PHI (Cuadro 7 y Figura 12).

Cuadro 7. Glucemia en mg/dL (media \pm E.E.M.) durante la PTGO en los sujetos del grupo 2 con IGT al inicio y al final de cada trimestre con tratamiento.

Tiempo (minutos)	Inicial	Metformina I trimestre	Placebo II trimestre	Rosiglitazona III trimestre
0	101.7 \pm 3.4	98.6 \pm 3.0	100.0 \pm 2.3	96.0 \pm 3.1
30	182.3 \pm 12.2	187.9 \pm 6.0	177.6 \pm 4.3	158.0 \pm 5.4*
45	206.3 \pm 9.7	218.1 \pm 8.5	207.3 \pm 4.3	179.7 \pm 4.7*
60	214.6 \pm 8.6	214.2 \pm 13.8	206.5 \pm 7.4	178.9 \pm 4.7*
75	216.3 \pm 11.7	208.7 \pm 11.9	198.5 \pm 10.4	166.5 \pm 4.5*
90	199.9 \pm 10.8	195.4 \pm 12.5	184.2 \pm 9.3	163.0 \pm 4.3*
120	169.2 \pm 10.4	168.2 \pm 12.6	167.1 \pm 8.5	138.2 \pm 6.1*
150	139.0 \pm 9.2	124.5 \pm 11.8	120.1 \pm 8.9	110.1 \pm 8.5*
180	100.5 \pm 8.9	91.5 \pm 8.9	95.5 \pm 10.0	86.9 \pm 9.3*
ABC(mg/dL·min)	30436.5 \pm 1284.8	29871.8 \pm 1439.8	28873.5 \pm 748.8	25291.5 \pm 743.3*
CMG	169.1 \pm 7.1	165.9 \pm 8.0	160.4 \pm 4.2	140.5 \pm 4.1*

*P < 0.05.

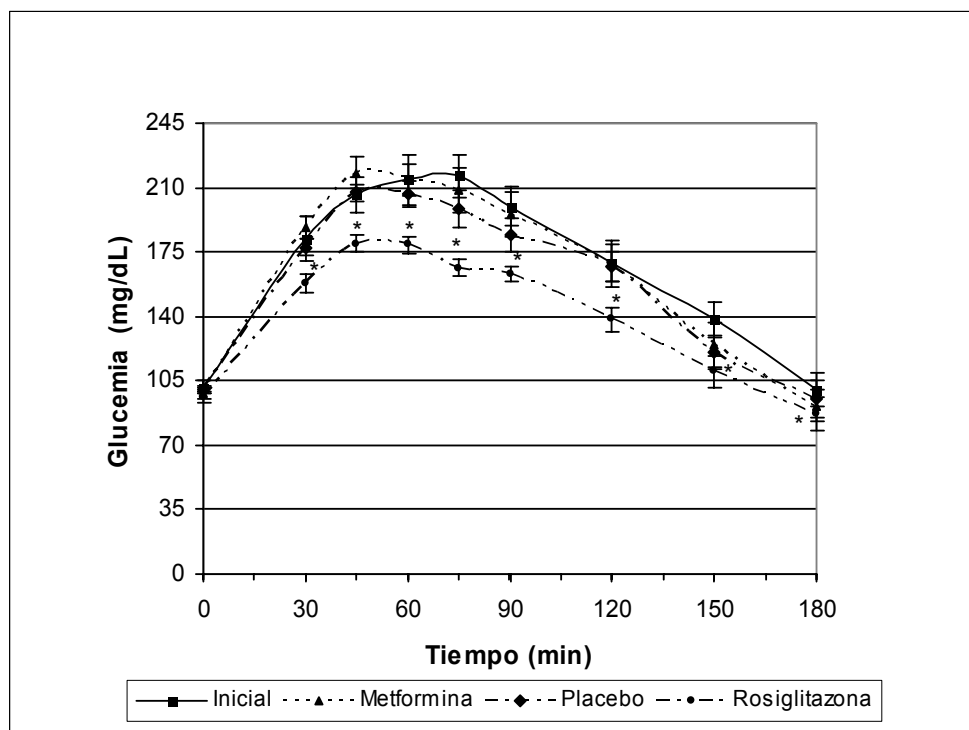


Figura 12. Curvas de tolerancia a la glucosa del grupo 2.

* $P < 0.05$.

En el Grupo 2 la curva insulínica, inicial realizada al mes, mostró una insulinemia basal en el minuto 0 de $12.2 \pm 2.5 \mu\text{U/mL}$; el pico insulínico se observó al minuto 75 y fue de $142.5 \pm 21.3 \mu\text{U/mL}$, un aumento del 1068.0% con respecto a su valor inicial a las 2h fue de $101.2 \pm 15.0 \mu\text{U/mL}$, descenso del 29.0% con respecto al pico insulínico a las 3 h la insulinemia fue de $30.6 \pm 5.2 \mu\text{U/mL}$, 78.5% menor al PI. El ABC fue de $14913.0 \pm 1882.2 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$ y la CMI de $82.9 \pm 10.5 \mu\text{U/mL}$. Con base al método HOMA IR 3 sujetos mostraron resistencia a la insulina y 5 con el método QUICKI.

Después del primer trimestre con tratamiento de metformina en el Grupo 2 se observó que la insulinemia basal fue de 19.8 ± 2.7 ; el PI se presentó al minuto 75 y fue de $123.4 \pm 19.5 \mu\text{U/mL}$, 523.2% mayor que la insulinemia basal, a las 2h de 87.4 ± 8.6

$\mu\text{U/mL}$, 29.2% menor que el PI, y a las 3 h decayó a $35.4 \pm 6.2 \mu\text{U/mL}$, 71.5% respecto al PI. El ABC fue de $14154.0 \pm 1417.4 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$ y la CMI de $78.6 \pm 7.9 \mu\text{U/mL}$, 5.1% menor que el trimestre anterior. Con base al método HOMA IR 6 sujetos mostraron valores compatibles con insulinoresistencia y 8 con el índice QUICKI.

Al final del segundo trimestre con administración de placebo (Grupo 2), la insulinemia basal fue $18.6 \pm 4.2 \mu\text{U/mL}$, el pico insulínico se presentó al minuto 60 y fue de $135.8 \pm 16.2 \mu\text{U/mL}$, 630.1% mayor que la basal, al minuto 120 la insulinemia fue de $100.8 \pm 18.4 \mu\text{U/mL}$, 25.8% menor que el PI, y a las 3 h descendió 71.1% a $39.2 \pm 6.5 \mu\text{U/mL}$. El ABC fue de $16066.5 \pm 1807.3 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$. y la CMI de $89.3 \pm 10.0 \mu\text{U/mL}$ incremento del 13.5% con respecto al trimestre anterior. Con base al método HOMA IR 4 sujetos mostraron valores compatibles con insulinoresistencia y 6 con el índice QUICKI.

La insulinemia observada en el Grupo 2 al término del tercer trimestre con tratamiento de rosiglitazona fue de $10.8 \pm 2.5 \mu\text{U/mL}$ al minuto cero, el pico insulínico se presentó al minuto 60 y fue de $94.0 \pm 8.2 \mu\text{U/mL}$, 770.4% mayor que la insulinemia al minuto 0, al minuto 120 la insulinemia decae a $53.0 \pm 6.1 \mu\text{U/mL}$, 43.6% respecto al PI, y a los 180 minutos termina con $26.4 \pm 5.3 \mu\text{U/mL}$, 71.9% menos que el PI. El ABC fue de $9900.0 \pm 702.1 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$. y la CMI de $55.0 \pm 3.9 \mu\text{U/mL}$ 38.4% menor que el trimestre anterior con administración de placebo y 30.0% menor que con administración de metformina. Con base al método HOMA IR 2 sujetos mostraron valores compatibles con insulinoresistencia y 3 con el índice QUICKI (Figura 13).

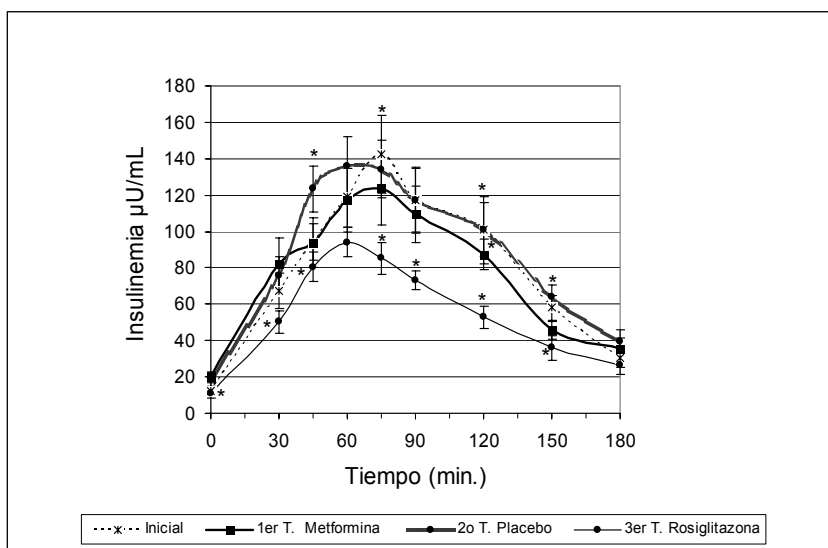


Figura 13. Curvas insulínicas del Grupo 2.

* $P < 0.05$.

La A1C inicial en el Grupo 2 fue de $6.02 \pm 0.09\%$, al final de primer trimestre con metformina fue $5.86 \pm 0.12\%$, en el segundo trimestre con administración de placebo fue de $6.04 \pm 0.10\%$ y del tercer trimestre bajo tratamiento con rosiglitazona fue de $5.55 \pm 0.08\%$ (Figura 14).

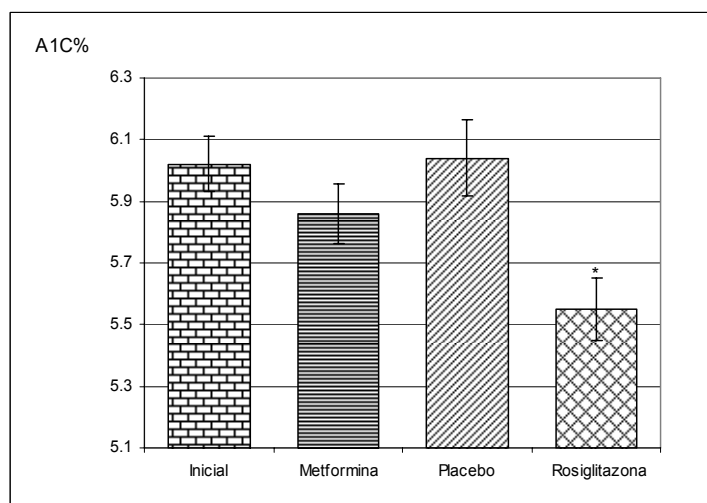


Figura 14. A1C al mes y al final de los trimestres con tratamiento en el Grupo 2. La A1C con rosiglitazona fue significativamente menor * $p < 0.05$.

La concentración de colesterol en sangre en el Grupo 2 al mes fue de 236.4 ± 11.7 mg/dL; al final del primer trimestre con metformina fue de 242.4 ± 9.7 mg/dL; en el segundo trimestre con placebo fue de 249.1 ± 10.1 mg/dL y en el tercer trimestre con rosiglitazona de 217.2 ± 9.2 mg/dL valores estadísticamente significativos en comparación con placebo y metformina ($p < 0.05$).

Las trigliceridemias al inicio y al final de los siguientes tres trimestres tratados con metformina, placebo y rosiglitazona fueron respectivamente: 212.4 ± 13.9 mg/dL, 209.4 ± 27.8 mg/dL (menor en 1.4% en comparación al inicio), 211.7 ± 25.7 mg/dL (0.33% menor que al mes) y 164.2 ± 16.3 mg/dL (22.7% menor que al inicio y 22.4% menor que en el segundo trimestre con administración de placebo, descensos estos últimos estadísticamente significativos).

La concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma, al inicio fue de 35.4 ± 3.0 mg/dL y al final de cada uno de los tres trimestres fueron, respectivamente, 37.5 ± 2.2 , 36.1 ± 1.7 , 37.5 ± 3.6 mg/dL. De LDL al inicio fue de 147.9 ± 15.1 y en los tres trimestres fueron: 163.0 ± 7.6 , 170.6 ± 10.8 , 146.9 ± 9.0 mg/dL. De VLDL la concentración al inicio fue de 42.5 ± 2.8 , 41.9 ± 5.6 , 42.3 ± 5.1 y 32.8 ± 3.2 mg/dL (Figura 15).

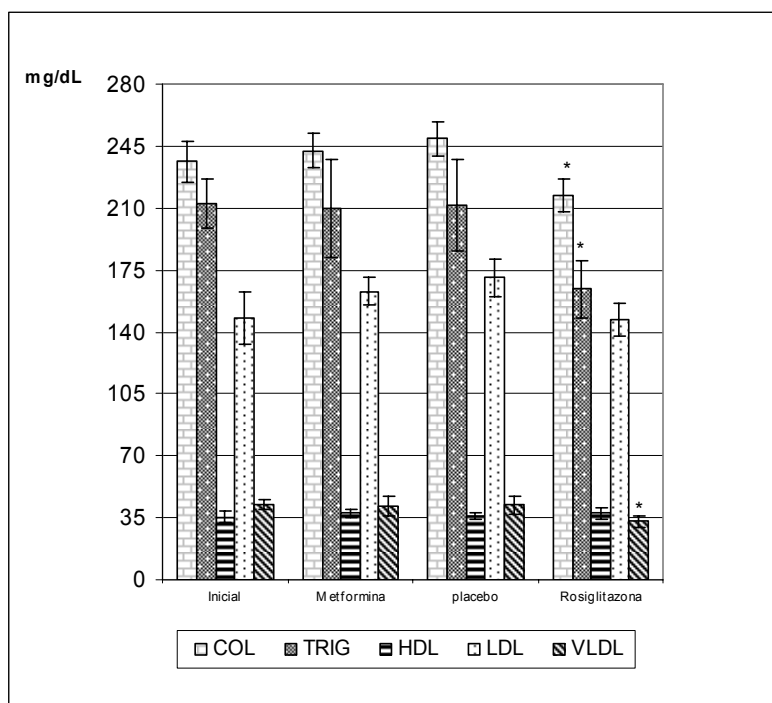


Figura 15. Perfil lipídico del Grupo 2 al mes y al final del tratamiento con placebo, metformina, placebo y RGZ: colesterol total, triacilgliceroles, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL.

* $P < 0.05$.

La concentración de creatinina al inicio y en cada uno de los tres trimestres fue respectivamente de 0.94 ± 0.1 , 1.2 ± 0.1 , 1.0 ± 0.1 y 1.1 ± 0.1 mg/dL. De ácido úrico fue de 6.6 ± 0.8 , 7.7 ± 0.5 , 6.8 ± 0.5 , 7.4 ± 0.6 mg/dL. Con respecto a la ALT las concentraciones al inicio y al final de cada trimestre fueron, respectivamente 18.7 ± 2.3 , 17.4 ± 2.0 , 14.6 ± 1.9 y 17.3 ± 2.9 μ U/L y de la AST fueron, al inicio de 13.6 ± 1.7 μ U/L y al final de los tres trimestres fueron de: 10.7 ± 1.2 , 10.8 ± 1.2 y 12.1 ± 1.9 μ U/L (Figura 16).

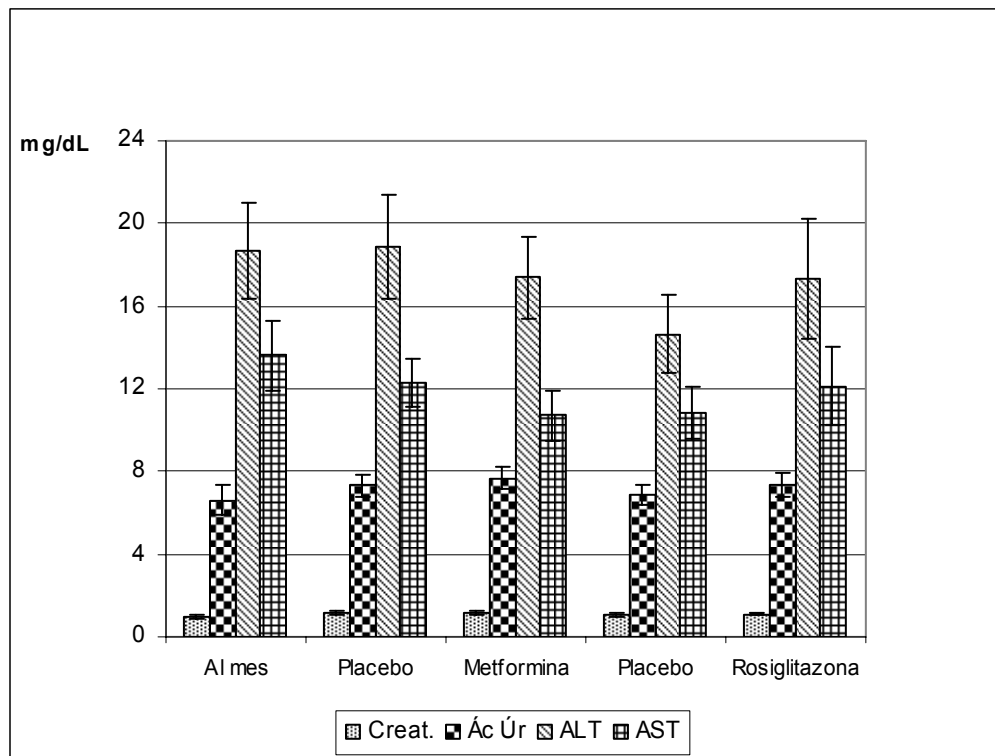


Figura 16. Concentraciones de creatinina, ácido úrico, ALT y AST en el grupo 2.

El urianálisis en el Grupo 2 mostró que en el 33.3%, o menos, de los sujetos en estudio tuvo glucosuria, hematuria o leucocituria mientras que el resto de los parámetros fue negativo o normal (Cuadro 8).

Cuadro 8. Urianálisis del grupo 2

Periodo	Al inicio	I Trimestre Metformina	II Trimestre Placebo	III Trimestre Rosiglitazona
Determinación				
Glucosa. mg/dL	260.0 6 sujetos	175.0 6 sujetos	55.5 6 sujetos	75.0 4 sujetos
Bilirrubina. mg/dL	0	0	0	0
Cetona. mg/dL	0	0	0	0
Gravedad específica.	1.02	1.02	1.02	1.02
Sangre hematíes/ μ L	13 6 sujetos	4 sujetos con indicios	6 sujetos con indicios	6 sujetos con indicios
pH	5.5	5.3	5.3	5.2
Proteína. mg/dL	0	0	0	0
Urobilinógeno. mg/dL	0.2	0.2	0.2	0.2
Nitritos. mg/dL	0	0	0	0
Leucocitos. Leu/dL	7 2 sujetos	4.5 3 sujetos	10 6 sujetos	15 2 sujetos

GRUPO 3

El grupo 3, n=20, estuvo integrado por 13 mujeres y 7 varones con las características antropométricas, fisiológicas y clínicas resumidas en la Cuadro 9 al inicio del estudio, así como al final de cada uno de los tres trimestres con administración del placebo.

Cuadro 9. Características antropométricas, fisiológicas y clínicas (media \pm E.E.M.) de los sujetos estudiados (Grupo 3) al inicio y al final de cada trimestre.

Característica (n=20)	Inicio	Placebo I Trimestre	Placebo II Trimestre	Placebo III Trimestre
Edad (años)	36.8 \pm 2.8	37.1 \pm 2.8	37.3 \pm 2.8	37.6 \pm 2.8
Estatura (m)	1.62 \pm 0.02	1.62 \pm 0.02	1.62 \pm 0.02	1.62 \pm 2.8
Peso (kg)	76.7 \pm 3.2	76.2 \pm 3.5	76.7 \pm 3.5	77.3 \pm 3.4
IMC (kg/m ²)	29.6 \pm 1.0	28.9 \pm 1.1	29.2 \pm 1.1	29.4 \pm 1.1
Cintura / Cadera	0.89 \pm 0.02	0.89 \pm 0.02	0.89 \pm 0.02	0.88 \pm 0.02
Frecuencia cardiaca	71.6 \pm 1.5	66.0 \pm 1.8	70.0 \pm 1.8	69.5 \pm 1.5
Presión arterial sistólica	121.0 \pm 5.7	115.8 \pm 5.2	114.8 \pm 3.6	116.0 \pm 5.2
Presión arterial diastólica	78.3 \pm 3.3	76.3 \pm 2.3	76.3 \pm 3.2	75.3 \pm 3.1
A1C (%)	5.6 \pm 0.1	5.7 \pm 0.1	5.8 \pm 0.1*	5.9 \pm 0.1*
Glucemia en ayuno (mg/dL)	87.1 \pm 2.6	96.2 \pm 3.2	99.1 \pm 3.0	102.7 \pm 2.7
Colesterol total (mg/dL)	209.3 \pm 10.5	206.5 \pm 13.5	218.9 \pm 10.5	227.3 \pm 15.1
HDL colesterol(mg/dL)	44.6 \pm 2.5	44.2 \pm 3.1	42.0 \pm 1.7	41.1 \pm 2.1
LDL colesterol(mg/dL)	131.3 \pm 8.2	129.5 \pm 11.0	145.7 \pm 9.1	154.3 \pm 14.3
VLDL colesterol (mg/dL)	33.4 \pm 3.7	32.9 \pm 3.3	31.2 \pm 2.4	32.0 \pm 3.4
Triacilglicerol(mg/dL)	167.0 \pm 18.5	164.4 \pm 16.6	156.2 \pm 11.9	159.8 \pm 16.9
Creatinina (mg/dL)	0.9 \pm 0.1	1.0 \pm 0.04	0.9 \pm 0.05	0.9 \pm 0.04
Ácido úrico (mg/dL)	6.1 \pm 0.4	6.7 \pm 0.3	6.4 \pm 0.3	6.2 \pm 0.3
ALT (UI/L)	17.5 \pm 3.7	20.7 \pm 2.5	20.0 \pm 3.0	16.9 \pm 2.9
AST (UI/L)	16.3 \pm 2.0	15.1 \pm 1.6	14.4 \pm 1.7	13.2 \pm 1.2
Glucosuria (mg/dL)	40.0	87.5	47.5	125.0
al final de la PTGO	5 sujetos	3 sujetos	4 sujetos	7 sujetos

* P < 0.05.

La CTGO realizada al inicio del estudio confirmó la existencia del estado prediabético en los 20 sujetos del Grupo 3, ya que 3 presentaron PHI, 6 IGT, 1 IGA+IGT, 1 IGA+PHI, 8 IGT+PHI y 1 IGA+IGT+PHI. La glucemia basal fue de 87.1 \pm 2.6 mg/dL al minuto 45 se presentó el PH con una concentración de 187.3 \pm 4.7 mg/dL, incremento de 111.2% respecto a la basal, y al minuto 120 de 153.7 \pm 5.3 mg/dL, 25.3% menor que el PH. Al minuto 180 la glucemia fue de 93.4 \pm 7.4 mg/dL, 60.0% menor que

el PH y 15.5% por debajo de la glucemia basal. El ABC fue de 26934.0 ± 596.1 mg/dL·min y la CMG de 149.6 ± 3.3 mg/dL.

La CTGO del primer trimestre se caracterizó por presentar una glucemia basal de 96.2 ± 3.2 ; al minuto 45 un PH de 188.0 ± 9.1 mg/dL con un incremento del 95.4% respecto a la basal, a las 2 h de 159.6 ± 10.3 , 15.1% menor que el PH; a las 3 h la glucemia fue de 106.2 ± 6.7 mg/dL, 43.5% menor que el PH. El ABC fue de 27617.6 ± 1384.5 mg/dL·min y la CMG de 153.4 ± 7.7 mg/dL, 2.5% mayor que el ABC y CMG al inicio del estudio. Un total de 4 sujetos resultaron con una CTGO normal, 2 con IGA, 3 con PHI, 1 con IGT, 1 con IGA+PHI, 2 con IGT+PHI, 2 con IGA+IGT y 5 de los sujetos resultaron con una CTGO compatible con DM2.

Durante la CTGO del segundo trimestre se observó una glucemia basal de 99.1 ± 3.0 mg/dL, al minuto 45, el PH fue de 195.5 ± 7.5 mg/dL es decir 97.3% mayor que la glucemia basal, al minuto 120 de 171.4 ± 11.4 mg/dL, 12.3% menor al PH, y al minuto 180 de 116.4 ± 8.1 mg/dL, para una glucemia menor en 40.5 % respecto al PH. El ABC fue de 29595.8 ± 1462.7 mg/dL·min y la CMG de 164.4 ± 8.1 mg/dL, 7.2% mayor respecto al trimestre anterior. Dos sujetos resultaron con una CTGO normal, 4 sujetos mostraron una CTGO compatible con IGT, 1 con PHI, 2 con IGA+PHI, 1 con IGA+IGT, 3 con IGT+PHI, 3 con IGA+IGT+PHI, y 4 de los sujetos mostraron valores de glucosa en sangre compatibles con DM2.

La CTGO del Grupo 3 al final del tercer trimestre presentó una glucemia basal de 102.7 ± 2.7 mg/dL; al minuto 45 un PH de 213.6 ± 9.0 mg/dL, incremento del 108.0% con respecto a la glucemia del minuto 0, al minuto 120 de 169.9 ± 10.5 mg/dL, 20.5% menor respecto al PH, y a las 3h de 106.9 ± 7.5 mg/dL, 49.9% menor que el PH. El ABC fue 30364.9 ± 1287.4 mg/dL·min y la CMG de $168.7 \pm$ mg/dL, 2.6% mayor

respecto al segundo trimestre. Un sujeto mostró una CTGO con IGA, 1 con PHI, 2 con IGT, 2 con IGA+IGT, 1 con IGA+PHI, 2 con IGT+PHI, 5 con IGA+IGT+PHI y 6 de los sujetos mostraron valores de glucosa en sangre compatibles con DM2, (Cuadro 10 y Figura 17).

Cuadro 10. Glucemia en mg/dL (Media \pm E.E.M.) durante la PTGO en sujetos con IGT al inicio del estudio y al final de cada trimestre con administración de placebo en el grupo 3.

Tiempo (minutos)	Inicial	Placebo I trimestre	Placebo II trimestre	Placebo III trimestre
0	87.1 \pm 2.6	96.2 \pm 3.2	99.1 \pm 3.0	102.7 \pm 2.7
30	175.9 \pm 5.4	178.9 \pm 7.2	182.1 \pm 6.2	190.4 \pm 6.7
45	187.3 \pm 4.7	188.0 \pm 9.1	195.5 \pm 7.5	213.6 \pm 9.0
60	186.8 \pm 7.7	182.0 \pm 11.5	193.7 \pm 9.6	206.9 \pm 9.9
75	180.6 \pm 9.1	171.2 \pm 11.6	194.1 \pm 11.8	197.1 \pm 10.0
90	166.5 \pm 7.8	167.8 \pm 11.7	186.0 \pm 11.6	194.6 \pm 11.0
120	153.7 \pm 5.3	159.6 \pm 10.3	171.4 \pm 11.4	169.9 \pm 10.5
150	119.9 \pm 6.5	129.4 \pm 8.4	139.8 \pm 9.8	140.1 \pm 10.8
180	93.4 \pm 7.4	106.2 \pm 6.7	116.4 \pm 8.1	106.9 \pm 7.5
ABC(mg/dL·min)	26934.0 \pm 596.1	27617.6 \pm 1304.5	29595.8 \pm 1462.7	30364.9 \pm 1287.4
CMG	149.6 \pm 3.3	153.4 \pm 7.7	164.4 \pm 8.1	168.7 \pm 7.2

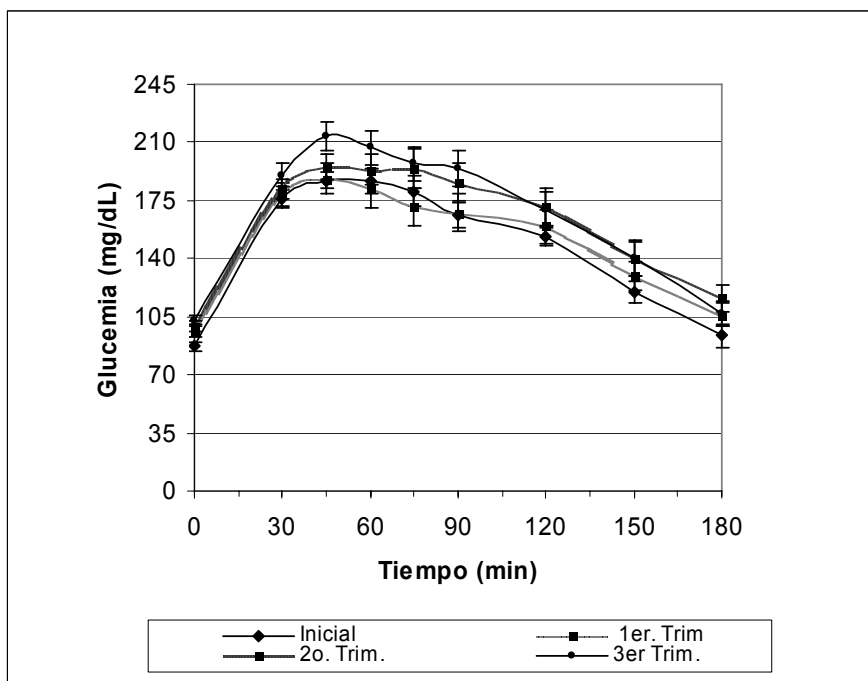


Figura 17. Curvas de tolerancia a la glucosa del grupo 3 tratado con placebo durante 3 trimestres.

Al Grupo 3 también se le realizó la CI y se determinó la insulinemia en cada uno de los minutos de la CTGO inicial y al final de los trimestres con administración de placebo.

Durante la curva insulínica al inicio del estudio la insulinemia al minuto 0 fue de $13.9 \pm 2.4 \mu\text{U/mL}$; el pico insulínico se estableció a los 60 minutos y fue de $124.8 \pm 14.4 \mu\text{U/mL}$, 798% mayor que la insulinemia basal, a las 2 h decayó a $89.3 \pm 9.0 \mu\text{U/mL}$, 28.4% respecto al PI, y a las 3 h fue de $29.8 \pm 3.5 \mu\text{U/mL}$, 76.1% menor que el PI. El ABC fue de $14575.8 \pm 1438.5 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min}$. Siete sujetos mostraron resistencia a la insulina cuyo valor HOMA IR fue ≥ 3.5 y con base al índice Quicki 9 sujetos manifestaron resistencia a la insulina con un valor ≤ 0.331 .

Al final del primer trimestre la curva insulínica mostró una insulinemia, al minuto 0, de $19.4 \pm 2.5 \mu\text{U/mL}$, al minuto 60 se observó el pico insulínico de $123.7 \pm 9.7 \mu\text{U/mL}$, 537% mayor que la concentración basal, al minuto 120 de $86.4 \pm 8.4 \mu\text{U/mL}$,

30.1% menor que el PI, y a las 3 HR de $37 \pm 4.8 \mu\text{U/mL}$, 56.7% menor que el PI. El ABC fue de $15273.8 \pm 946.9 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min.}$, 4.8% mayor que el trimestre anterior. Un total de 12 sujetos mostraron HOMA IR compatible con resistencia a la insulina en tanto que 15 sujetos lo fueron por el método *Quicki*.

La CI insulínica al final del segundo trimestre mostró que la insulinemia correspondiente al minuto 0 fue de $20.9 \pm 3.0 \mu\text{U/mL}$; el pico insulínico se presentó al minuto 60 siendo de $115.8 \pm 16.1 \mu\text{U/mL}$, 454% mayor que la insulinemia basal, al minuto 120 descendió a $99.8 \pm 13.3 \mu\text{U/mL}$, 13.8% menor que el PI y al minuto 180 decayó a $47.4 \pm 8.4 \mu\text{U/mL}$, 59.1% menor que el PI. El ABC fue de $15723.8 \pm 1756.1 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min.}$, 2.9% mayor que la correspondiente al primer trimestre. También 12 sujetos mostraron un HOMA IR ≥ 3.5 , es decir, compatible con resistencia a la insulina y 15 sujetos lo fueron por el método *Quicki*.

Al final del tercer trimestre, la insulinemia basal fue de $14.8 \pm 1.7 \mu\text{U/mL}$, el pico hiperinsulínico se estableció al minuto 60 y fue de $87.2 \pm 7.6 \mu\text{U/mL}$, 489.2% mayor que al minuto 0, al minuto 120 desciende a $68.1 \pm 6.7 \mu\text{U/mL}$, 20.9% menor que el PI, y a las 3 h decae a 29.7 ± 3.2 , 65.9% menor que el PI. El ABC es de $11083.8 \pm 832.9 \mu\text{U/mL}\cdot\text{min.}$, 29.5% menor que el trimestre anterior. Sin embargo, 12 sujetos mostraron resistencia a la insulina por el método de HOMA IR y 14 por el método de *Quicki* (Figura 18).

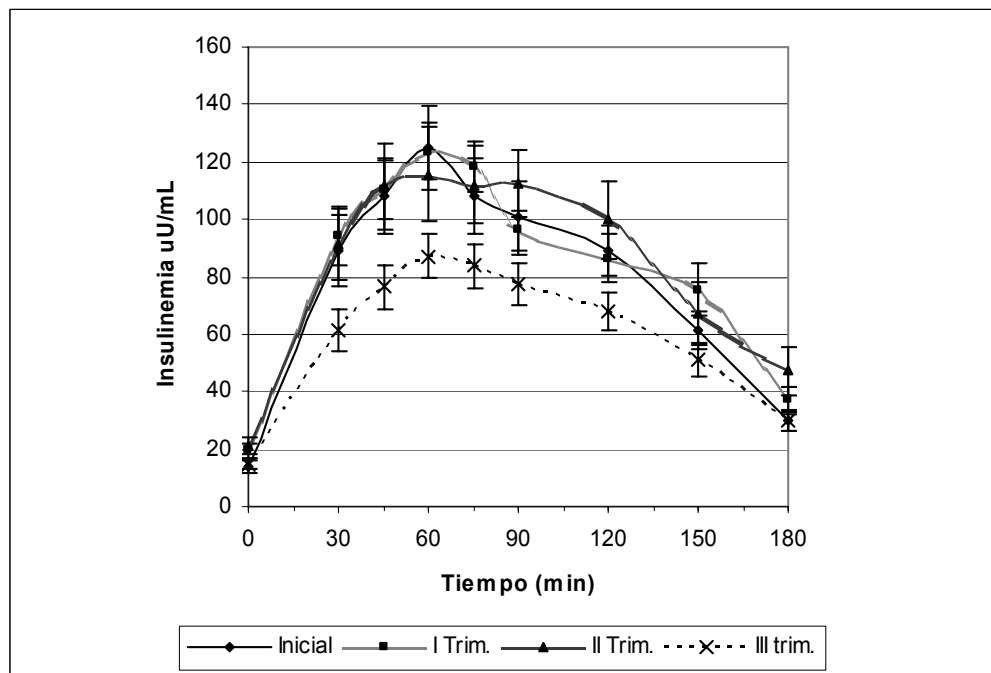


Figura 18. Curvas insulínicas del Grupo 3.

La A1C del Grupo 3 al inicio del estudio fue de 5.6 ± 0.1 , y al final de cada uno de los tres trimestres correspondió a $5.7 \pm 0.1\%$, $5.8 \pm 0.1\%$, $5.9 \pm 0.1\%$ respectivamente. Se observa un incremento significativo, $p < 0.05$, en los dos últimos trimestres (Figura 19).

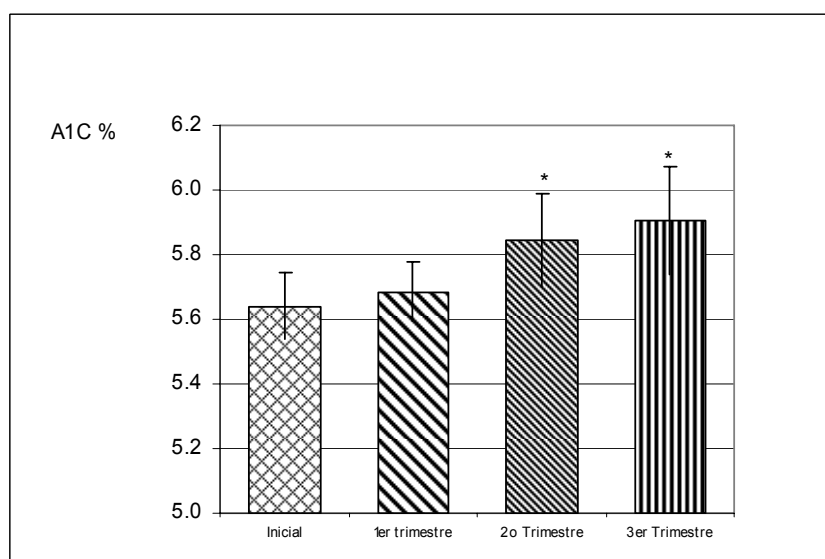


Figura 19. A1C en el grupo 3. $p < 0.05$.

La concentración del colesterol plasmático inicial fue de 209.3 ± 10.5 mg/dL, y al final de cada uno de los tres trimestres con placebo fue de 206.5 ± 13.5 , 218.9 ± 10.5 , 227.3 ± 15.1 mg/ dL. Se observa un incremento del 4.5% y 8.6% en el segundo y tercer trimestre, respectivamente.

Las concentración de triacilgliceroles al inicio del estudio fue de 167.0 ± 18.5 mg/dL y en los siguientes tres trimestres de: 164.4 ± 16.6 , 156.2 ± 11.9 , 159.8 ± 16.9 mg/ dL con un decremento del 1.6%, 6.5% y 4.3% de manera respectiva.

La concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma al inicio fue de 44.6 ± 2.5 mg/dL y al final de cada uno de los tres trimestres fue, respectivamente, de 44.2 ± 3.1 , 42.0 ± 1.7 , 41.1 ± 2.1 mg/dL. De LDL al inicio fue de 131.3 ± 82.2 y en los tres trimestres fueron: 129.5 ± 11.0 , 145.7 ± 9.1 , 154.3 ± 14.3 mg/dL. Por su parte, la concentración de VLDL al inicio fue de 33.4 ± 3.7 mg/dL y en los tres trimestres siguientes, con administración de placebo, las concentraciones fueron: 32.9 ± 3.3 , 31.2 ± 2.4 y 32.0 ± 3.4 mg/dL (Figura 20).

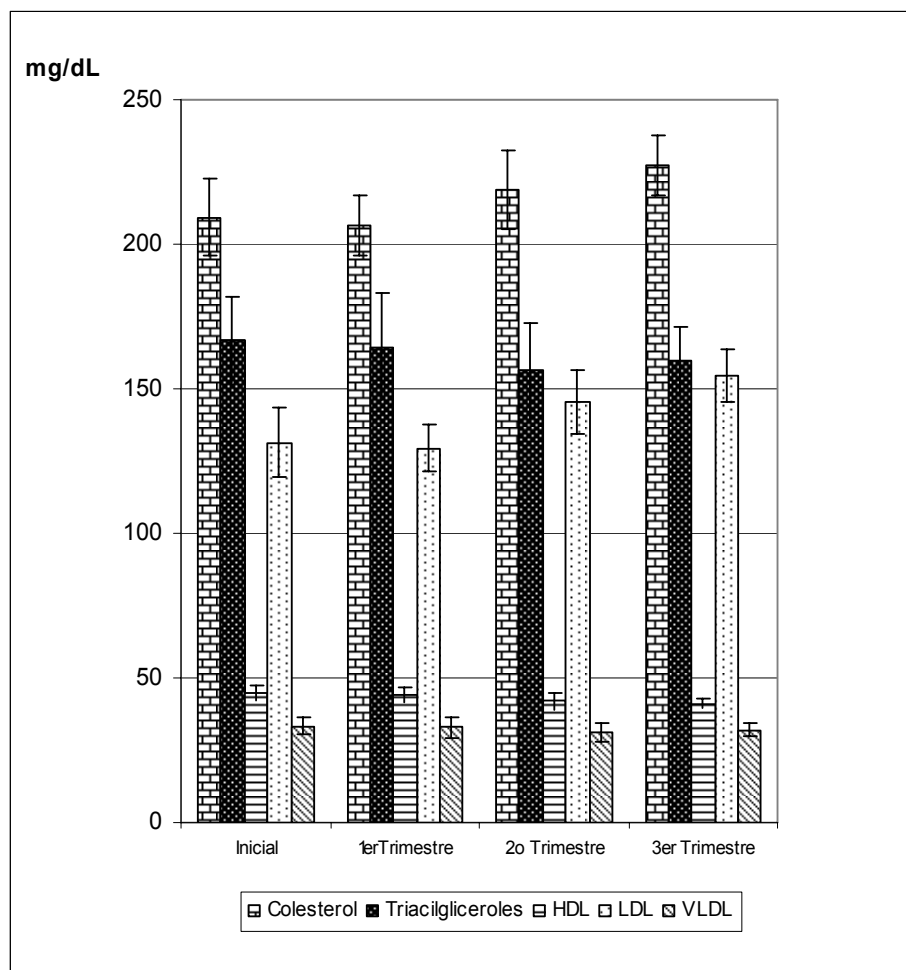


Figura 20. Perfil lipídico en los sujetos del grupo 3.

Las concentraciones de creatinina al inicio del estudio y en cada uno de los tres trimestres con administración de placebo fueron de 0.9 ± 0.1 , 1.0 ± 0.04 , 0.9 ± 0.05 , 0.9 ± 0.04 mg /dL. De ácido úrico fueron de 6.1 ± 0.4 , 6.7 ± 0.3 , 6.4 ± 0.3 y 6.2 ± 0.3 mg/dL. Con respecto a la ALT las concentraciones al mes y al final de cada trimestre fueron, respectivamente 17.5 ± 3.7 , 20.7 ± 2.5 , 20.0 ± 3.0 , 16.9 ± 2.9 U/L y de la AST fueron, al mes, de 16.3 ± 2.0 U/L y al final de los siguientes tres trimestres fueron 15.1 ± 1.6 , 14.4 ± 1.7 , 13.2 ± 1.2 U/L (Figura 21).

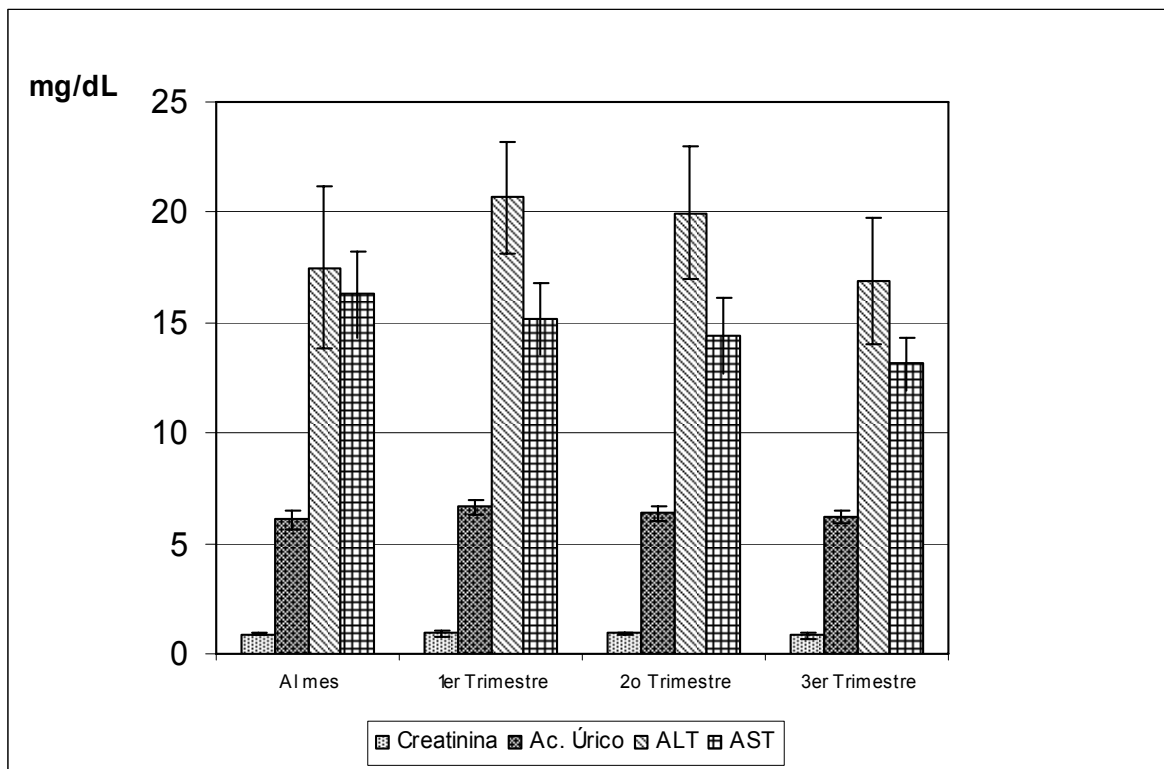


Figura 21. Concentraciones en el grupo 3 de creatinina, ácido úrico, ALT y AST.

Durante las PTGO, el examen general de orina evidenció la presencia de glucosuria, proteinuria, leucocituria y hematuria (Cuadro 11).

Cuadro 11. Urianálisis del grupo 3.

Periodo	Al inicio	I Trimestre Placebo	II Trimestre Placebo	III Trimestre Placebo
Determinación				
Glucosa. mg/dL	40 5 sujetos	87.5 3 sujetos	47.5 4 sujetos	125 7 sujetos
Bilirrubina. mg/dL	0	1 sujeto con indicios	0	0
Cetona. mg/dL	1 sujeto con indicios	1 sujeto con indicios	0	0
Gravedad específica.	1.0177	1.0168	1.018	1.018
Sangre hematíes/ μ L	6 sujetos con indicios	4 sujetos con indicios	4 sujetos con indicios	5 sujetos con indicios
pH	5.95	6.13	5.83	5.9
Proteína. mg/dL	0	2 sujetos con indicios	1 sujeto con indicios	2 sujetos con indicios
Urobilinógeno. mg/dL	0.2	0.2	0.2	0.2
Nitritos. mg/dL	0	1 sujeto con indicios	0	0
Leucocitos. Leu/dL	8.5 4 sujetos	0.75 1 sujeto	1.5 2 sujetos	0.75 1sujetos

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el efecto de la rosiglitazona sobre la tolerancia a la glucosa, en sujetos con algún estado preclínico de diabetes o de intolerancia a la glucosa (glucemia en ayuno superior a 99 mg/dL hasta 125 mg/dL y/o glucemia entre 140 y 199 mg/dL en el minuto 120). Estos estados fueron diagnosticados un mes antes de iniciar el estudio a través de una PTGO. El diagnóstico fue confirmado, a su vez, con otra PTGO al inicio del estudio con administración de rosiglitazona, metformina o placebo, determinando las características antropométricas, fisiológicas y clínicas de los pacientes antes y después de estos tratamientos.

La rosiglitazona es un agente sensibilizador de los receptores de insulina, utilizado clínicamente en el control de pacientes con DM2 (92,93); en esta investigación se demuestra que también actúa en sujetos con intolerancia a la glucosa, aminorando el deterioro del metabolismo de la glucosa en estos sujetos. La rosiglitazona, administrada en dosis de 2 mg dos veces al día redujo la glucemia en ayuno en los sujetos con intolerancia a la glucosa. Sin embargo, este descenso sólo fue significativo en el Grupo 1 después de tres meses de tratamiento. En el Grupo 2 el descenso fue de 4% respecto al trimestre anterior con administración de placebo. La actividad como sensibilizador de insulina de la rosiglitazona fue confirmada por la disminución significativa de la insulinemia y de la A1C en los Grupos 1 y 2.

La rosiglitazona en el Grupo 1 normalizó la CTGO en el 90% de los sujetos con IGT y el 20% permaneció con RI que en comparación con la metformina, sólo en 10% de los sujetos normalizó la CTGO y el 30% se mantuvo con RI.

En el Grupo 2 la rosiglitazona normalizó la CTGO en 20% de los pacientes mientras que, sólo, el 10% de los sujetos presentó RI.

Para el Grupo 3 la CTGO alterada se presentó en todos los sujetos durante el tercer trimestre y el 60% de los sujetos presentaron RI.

Por otra parte los factores de riesgo cardiovascular, según la definición adoptada por el Nacional Cholesterol Education Program (ATPIII) (31,33) y que caracterizan al síndrome metabólico por la presencia de al menos tres factores ($GPA \geq 110$ mg/dL, Presión arterial $\geq 130/85$ mm/Hg, colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres y obesidad abdominal (cintura ≥ 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres) se atenuaron cuando los sujetos de los Grupos 1 y 2 recibieron rosiglitazona excepto el peso corporal y la obesidad abdominal, que se incrementaron como probable consecuencia del edema producido por este fármaco.

En la presente investigación, ninguno de los sujetos en estudio mostró signos de hepatotoxicidad, ya que no se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de ALT y AST con los diferentes tratamientos. Esto es especialmente importante en el caso de los derivados de las tiazolidinedionas ya que se conoce que la troglitazona, la primera tiazolidinediona usada en el tratamiento de la DM2 causó daño hepático en pacientes con DM2 severa, por lo fue retirada de mercado mundial. Sin embargo, aún existe el riesgo que cualquiera de sus derivados, como la pioglitazona y la misma rosiglitazona sean hepatotóxicos (87,92). A este respecto, los resultados de la presente investigación indican que la rosiglitazona puede ser prescrita, al igual que en pacientes con DM2, en sujetos con prediabetes (IGA, IG o PHI) fase previa de la DM2, sin riesgo de hepatotoxicidad.

Por su parte, la metformina es uno de los agentes antihiper glucémicos más empleados, alrededor del mundo en el control de los pacientes con DM2 (86). En la presente investigación la administración de metformina a sujetos con IGA o IGT causó decrementos no estadísticamente significativos de la glucemia en ayuno y durante la PTGO en los Grupos 1 y 2, reducciones claramente menores a las causadas por rosiglitazona. Esta ausencia de significancia estadística en la disminución de la glucemia en ayuno y durante la PTGO por metformina puede explicarse con base en la dosis empleada, 425 mg dos veces al día, la cual pudo ser insuficiente para abatir la insulinoresistencia presente en los sujetos con IGT o algún estado preclínico de DM2.

Es necesario realizar estudios con dosis mayores de metformina con la finalidad de evaluar su utilidad en la disminución del riesgo de desarrollar DM2 en sujetos con algún deterioro de la tolerancia a la glucosa.

El PHI en las PTGO con administración de placebo fue igual o mayor a 200 mg/dL, incremento estadísticamente significativo respecto al valor basal, lo cual, indica que estos sujetos frecuentemente presentan hiperglucemia después de cada comida, situación que al repetirse continuamente, contribuye a la generación de cambios morfológicos en las paredes de los vasos sanguíneos y desarrollo prematuro de complicaciones vasculares características de DM2 (37).

Las glucemias en la PTGO, así como la insulina plasmática después del tratamiento con rosiglitazona fueron menores que las obtenidas con placebo. Esto muestra que este fármaco disminuye la hiperglucemia posprandial y la insulinoresistencia en sujetos con IGT. Después de tres meses de tratamiento con rosiglitazona, la mayoría de los sujetos mostraron una CTGO normal acompañada de un descenso significativo de los niveles plasmáticos de insulina, es decir, mostraron una

tolerancia a la glucosa normal y menor índice de RI; sin embargo, después del tratamiento con placebo, la CTGO fue nuevamente patológica y se incrementó la insulinoresistencia. Por tanto, el tratamiento con rosiglitazona debe ser implementado prácticamente durante toda la vida de los pacientes.

El descenso de la A1C observado en los Grupos 1 y 2 con rosiglitazona, se explica por la disminución de los niveles hiperglucémicos después de la ingesta de alimento, como se demuestra por el decremento del PH, la normalización de la CTGO y la disminución de la insulinoresistencia.

Las tiazolidinedionas reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de glucosa en los pacientes con DM2, sin estimular la producción de insulina por el páncreas debido a que son fármacos sensibilizadores a la insulina (93). Así, la aminoración de la hiperglucemia poscarga por administración de rosiglitazona es el resultado de un incremento en los transportadores de glucosa, principalmente GLUT 4, del músculo estriado esquelético, tejido adiposo y hepático.

Existen también estudios que indican que la rosiglitazona puede promover la supervivencia de las células β de los islotes pancreáticos, su regranulación, la conservación de su masa y la reducción del depósito de material amiloide (94). Sin embargo, los resultados obtenidos con placebo después del tratamiento con rosiglitazona, contradicen esta hipótesis ya que se observó que los efectos benéficos observados con esta tiazolidinediona desaparecen al discontinuar el tratamiento.

Las relaciones entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la DM2 son ampliamente reconocidas y el efecto de estas condiciones médicas sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular constituye una gran preocupación mundial, particularmente por la alta tasa de DM2 no diagnosticada. El desarrollo de la DM2

generalmente está precedido por un periodo prolongado en que se deteriora la homeostasis de la glucosa, durante el cual los individuos transitan a través de una etapa de deterioro de la glucosa en ayuno y/o de deterioro de la tolerancia a la glucosa. En los estadios tempranos, la resistencia a la insulina es un factor subyacente temprano en el desarrollo de DM2 pero, en última instancia, la incapacidad de las células β para mantener la hipersecreción compensatoria de insulina desencadena esta enfermedad. Además, la función de estas células continúa disminuyendo y condicionan a un deterioro progresivo en la capacidad del páncreas para secretar insulina y mantener el control glucémico aumentando el riesgo de daño vascular (108)

El estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido (UKPDS) demostró una correlación directa entre la disminución de la función de las células β y un aumento gradual de la A1C mediante tratamientos con sulfonilureas, metformina e insulina. Estos hallazgos nos orientan a que para detener, o al menos retardar, la progresión de la DM2 es necesario tratar la fisiopatología de esta enfermedad y mejorar el conocimiento sobre la disfunción de las células β . En el estudio clínico prospectivo de pioglitazona en eventos macrovasculares (PROactive) se encontró que esta tiazolidinediona redujo significativamente el riesgo cardiovascular y se asoció con una disminución en el requerimiento de insulina. En el estudio eficacia y seguridad de rosiglitazona combinada con metformina en pacientes mexicanos con DM2, Gómez Pérez y colaboradores (98), evaluaron la eficacia y la seguridad de la rosiglitazona, 2 mg y 4 mg dos veces al día en combinación con metformina, 2.5 g/día encontrando que rosiglitazona agregado al tratamiento con metformina mejoró el control de la glucemia en los pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con metformina sola. Asimismo, la combinación fue bien tolerada, aunque en el estudio RECORD (Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes

and regulation of glicemia in diabetes) se observaron significativamente más casos de insuficiencia cardiaca en el grupo tratado con rosiglitazona que en el grupo control. En el estudio DREAM (Evaluación de la reducción de diabetes con tratamiento a base de ramipril y rosiglitazona) se demostró que la rosiglitazona, en dosis de 8 mg diarios, reduce el riesgo de progresión de prediabetes a DM2 en un 62% en relación con placebo acompañado de dieta y ejercicio (108). En el estudio ADOPT (A diabetes outcome progresión trial) se demostró que el tratamiento con rosiglitazona (4 mg dos veces al día) reduce el riesgo de fallo de la monoterapia en pacientes con DM2 en un 32% en comparación con metformina (1 g dos veces al día) y en un 63% en comparación con gliburida (7.5 mg dos veces al día) a los 5 años. La rosiglitazona es más eficaz en el retraso de la pérdida progresiva del control glucémico, medición realizada a través de la GPA y de la A1C disminuyendo la RI y el deterioro de las células β de los islotes pancreáticos(82) datos que concuerdan con los obtenidos en la presente investigación en relación a la normalización de la CTGO, de la disminución significativa de A1C y de la RI.

CONCLUSIONES

- La rosiglitazona (RGZ) es un fármaco que normaliza la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) en sujetos con algún estado preclínico de DM2.
- Disminuye el pico hiperglucémico intolerante en la CTGO en sujetos con hiperglucemia poscarga de glucosa.
- Actúa como sensibilizador a la insulina disminuyendo la resistencia a la insulina.
- Normaliza la A1C alterada y corrige la hiperglucemia a las 2 h en la CTGO.
- Es una droga que no altera la ALT y la AST, por lo que resultó carecer de hepatotoxicidad dentro del periodo de estudio.

Por lo tanto, se puede proponer la administración de RGZ para la prevención o el retraso del desarrollo de la DM2 en sujetos con deterioro de la tolerancia a la glucosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. Did You Know? <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=3B96906B-C026-2FD3-87B73F80BC22682A>.
2. Hossain P, et al. Obesity and Diabetes in the Developing World-A Growing Challenge. *N Engl J Med* 2007;356:3.
3. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290:(14):1884-90.
4. Call for Papers: Primary Care Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009;83:145-6.
5. Narayan KM, Zhang P, Kanayana AM, et al. Diabetes: The Pandemic and potential solutions. In: Jamison DT, Breman JG. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press;2006:691-604.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
7. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21(2):296-09.
8. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23(9):1278-83.
9. American Diabetes Association. Economic cost of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008;31(3):596-615.
10. Vasquez-Martinez JL, Gomez-Dantes S, Fernandez-Canton Sonia. Diabetes Mellitus en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(1):13-26.
11. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Rios-Torres JM, Gomez-Perez FJ, Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 2005;36(3):188-96.
12. Coordinador General: Jaime Sepúlveda Amor. Responsables: Olaíz G, Rivera J, Hernández M. Encuesta Nacional de Salud 2006:16-108.
13. Arredondo A, Zuniga A. Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries. The Mexican case. *Diabetes Care* 2004;27(1):104-9.

14. Propuesta de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología para la reducción de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005;13(1):47-50.
15. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomiletho J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160-7.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(S1); s55-s60.
17. Bloomgarden ZT. Type 1 diabetes and hypoglycaemia. *Diabetes Care* 2009;32(1):e1-e4.
18. Howson JM, Walker NM, Clayton D, Todd JA. Type 1 diabetes genetics consortium. confirmation of HLA class II independent type 1 diabetes associations in the major histocompatibility complex including HLA-B and HLA-A. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(S1): 31-45.
19. Mastrandrea L, Yu J, Behrens J, Albini C, Fournier S, Quattrin T. Etanercept treatment in children with new-onset type diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1244-1249.
20. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005;36:197-209.
21. Mancillas Adame LG, Gómez Pérez FJ, Rull Rodrigo JA. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10(2):63-68.
22. Miranda Garduño LM, Reza Albarrán A. Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Méd Méx* 2008; 144(1):39-46.
23. Bloomgarden ZT. Topics in Type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 2009;32(2):e13-e19.
24. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de la insulínirresistencia con valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clín* 2001; 117:530-533.

25. Fleitas Estévez AS. Síndrome X. Alto riesgo de enfermedad arterial. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2002;3(1):68-74.
26. Alonso Chamorro M, Nieto Vazquez I, Lorenzo M. Resistencia a la insulina en el músculo esquelético: ejercicio y actuación de receptores nucleares como estrategias terapéuticas. *Real Academia de Farmacia* 2009: 1279-308.
27. Bastarrachea RA, Cole SA, Comuzzie AG. Genómica de la regulación del peso corporal: Mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clín* 2004;123(3):104-17.
28. Eriksson F, Lindgärde F. Prevention of Type 2 (non-insulin –dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; (34):891-898.
29. Shulman GJ, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantification of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1990;322:223-228.
30. Reaven G. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico: Nombres, metas y conceptos diferentes. XVI Congreso Panamericano de Endocrinología 2005; República Dominicana.
31. Lerman Garber I, Aguilar Salinas CA, Gómez Pérez FJ, Reza Albarrán A, Hernández Jiménez S, Vázquez Chávez C, Rull J. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004;12(3):109-122.
32. Méndola J, Gomis R. Diabetes mellitus tipo 2: Nuevo enfoque terapéutico para una nueva epidemia. *Endocrinología y Nutrición* 2000;47(8):215-220.
33. Gómez Pérez FJ, Rios Torres JM, Aguilar Salinas C, Lerman Garber I, Rull J. Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2ª parte). *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005;13(1): 9-23.
34. American Diabetes association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32(S1): s13-s61.

35. Roman RR, Flores SJL, Alarcon AFJ, Contreras WCC, Rivas VJF, Trujillo HM. Normalización de la tolerancia a la glucosa con Rosiglitazona. *Investigación Médica Internacional* 2000;27(1):9-13.
36. DeFronzo RA, tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(5):s157-s163.
37. Trujillo Arriaga H, Román Ramos R. The impaired hyperglycemic peak as an additional indicator of type 2 diabetes developments is misdetected. *Medical Hypotheses* 2004; 62:268-274
38. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C Assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1-8.
39. Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervoden F, Thibault N. Revision of diagnostic criteria for diabetes (Letter), *Lancet* 1996;38:1657-1658.
40. Charles MA, Landsman PB, Davidson Mayer. Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit. *Diabetes Care* 2003;26(12):3329-3330.
41. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52(12):2867-2873.
42. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007;30(3):753-759.
43. Ferranini E, Nannipierini, Williams K, Gonzales C, Haffner M, Stern M. Mode of Onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004; 53(1):160-165.
44. Fleitas-Estévez A. Síndrome X. Alto riesgo de enfermedad arterial. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*; 2002;3(1):68-74.
45. Fuster V, Ibáñez B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2008; 8:35C-44C.
46. Bloomgarden ZT. American College of Endocrinology. Pre-diabetes Consensus Conference: Part one. *Diabetes Care* 2008; 31(10): 2062-2068.
47. Bloomgarden ZT. American College of Endocrinology. Pre-diabetes Consensus Conference: Part Two. *Diabetes Care* 2008; 31(11):2222-2229.

48. Bloomgarden ZT. American College of Endocrinology. Pre-diabetes Consensus Conference: Part Three. *Diabetes Care* 2008; 31(12):2404-2409.
49. Manual de Diabetes: Fármacos no insulínicos en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. 2007:19-31.
- 50.- Magge MF, Isley WL. BARI 2D Trial Investigators. Rationale, design, and methods for glycemic control in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Am J Cardiol* 2006;97:206-306.
51. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al; Accord Study Group. Glycemia treatment strategies in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99:34i-343i.
52. Doyle ME, Egan JM. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev* 2003; 55:105-131.
53. Mesa-Pérez JA, Licea-Puig M, Hernández-Yero A, Perich-Amador P. Reguladores prandiales de la glucemia. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12(1):45-57.
- 54.-Bloomgarden ZT. Diabetes treatment. *Diabetes Care*; 2009; 32(3):e25-e30.
55. Ganong WF. Fisiología médica. Manual Moderno. 16ed. México. 1998.
56. Bonner-Weir S, O'Brien TO. Islets in type 2 diabetes; In honor of Dr. Robert C. Turner. *Diabetes* 2008; 57:2899-2904.
57. Insulin/Insulin-like growth factor I Hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *The journal of Biological Chemistry* 2002;277(42):39684-39695.
58. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoform and insulin receptor/insulin-like growth factor hybrids in physiology and disease. *Endocrine Reviews* 2009;30(6):586-623.
59. Davis SN, Granner KL. Insulina, hipoglucemiantes orales, y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Décima ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003.p.1697-1734.
60. Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Machado Dominguez I, Kent J, López Alvarenga I, Comuzzie A. El receptor de insulina como objetivo farmacogenómico:

potenciando su señalización intracelular. *Revista de Endocrinología y Nutrición*; 2005; 13(4):180-189.

61. Uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2: proyecto de modificación a la norma oficial mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México 2007. *Revista de Endocrinología y Nutrición*;2007;15(2);75-103.

62. Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez SR, Cadavid I. *Farmacología Fundamental*. McGraw-Hill Interamericana 2003.p.695-707.

63. Zhou H, Walter YH, Smith H, Devinemi D, McLeod J. El nateglinide, un nuevo regulador de la glucosa para la hora de la comida. *Clin Drug Invest* 2000;19(6):465-471.

64. Hansen AK, Christensen IT, Bondo JH, Carr RD, Ascroft FM, Wahl P. Differential interactions of nateglinide and repaglinide on the human β -cell sulphonylurea receptor 1. *Diabetes* 2002; 51(9): 2789-2795.

65. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ascroft F. Sulphonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:s368-s376.

66. Langtry HD, Balfour J. Glimepirida. Revisión de su empleo en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Drug* 1998;55(4):563-586.

67. Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG, A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:165-171.

68. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(11):1660-1665.

69. Jhon Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, Patel J, Freed M, for Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(11):2058-2064.

70. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare D, Trautmann M, Fineman M, Taylor K. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1487-1493.

71. Amori RE, Lau J, Pittas AG, efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
72. Hoist JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47:1663-1670.
73. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:784-790.
74. Bailey Clifford. Biguanidas y DMNID. *Diabetes Care* 1992;15(6):755-772
75. Balfour J, Clissold S. Management of non-insulin-dependent. Diabetes mellitus. Defining the role of metformin. *Drug in disease management Health Outcomes* 1997;1(1):149-159.
76. Stang M, Wysowski D, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes care* 1999; 22(6): 925-927.
77. Bailey C, Path M, Turner R. Drug Therapy. Metformin. *New Engl J Med* 1996: 574-579.
78. Hirschberg Y, Karakara A, Pietri A, McLeod J. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000;23(3):349-353.
79. Hundal R, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi S, Schumann W, Petersen K, Landau B, Shulman G. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 2063-2069.
80. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose. A direct metformin effect on pancreatic β -cell. *Diabetes* 2000; 49: 735-740.
81. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24(3):489-494.
82. Viberti G, Khan S, Greene D, Herman W, Zinman B, Holman R, Haffner S, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1737-1743.

83. Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, Gaillard R, Pralong F. Metformin inhibits adenosine 5'monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2007;148(2):507-511.
84. DeFronzo RA, Goodman AM, and Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Massachusetts Medical Society* 1995; 33(9):541-549.
85. Nathan MD, Buse BJ, Davidson BM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
86. Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the Diabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2009; 32 (4):726-32.
87. Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J et al. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertens Res* 2007; 30 (1):23-30.
88. 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* 2005; 28(4):888-894.
89. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4):759-64.
90. Spiller HA, quadrani DA. Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):776-80.
91. Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren-Boulton E. Management of type 2 diabetes in youth: an update. *Am Fam Physician* 2007;76(5):658-64.
92. Gale E. Lesson from the glitazones: a story of drug development. *The Lancet* 2001; 357: 1870-1875.
93. Owens D. Thiazolidinediones. A Pharmacological overview. *Clin Drug Invest* 2002; 22(8): 485-505.

94. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazona. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drug* 2002; 62(12):1805-1837.
95. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357:28-38.
96. Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Annu Rev Med* 2006; 57:265-81.
97. Wijk vJPH, Koning EJP, Castro CM. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:844-849.
98. Gómez-Pérez FJ, Fanghanel-Salmón G, Barbosa JA, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G, Gould EM. Eficacia y seguridad de Rosiglitazona combinada con metformina en pacientes mexicanos con diabetes tipo 2. *Diabetes/Metabol Res Rev* 2002; 18:127-134.
99. Rosentock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neil MC, Porter LE, Heise MA, Kravitz B, Dirani RG, freed MI. Efecto de la adición temprana de Rosiglitazona a la terapia con sulfonilurea en pacientes de edad avanzada (>60 años) con diabetes tipo: Estudio de Rosiglitazona en uso temprano vs. Ajuste de sulfonilurea (RESULT). *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 2006; 8:49-57.
100. Rosak C, Petzoldt R, Wolf R, Reblin T, Dehmel B, Seidel D. Rosiglitazona más metformina es eficaz y bien tolerada en la práctica clínica: resultados de los estudios de observación a gran escala en personas con diabetes tipo 2. *J Clin Pract* 2005; 59(10):1131-1136.
101. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viverti G. Duración del control glucémico de la monoterapia con Rosiglitazona, metformina o gliburida. *New Engl J of Med* 2006; 355:2427-43.
102. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1574-1576.
103. Lebovitz H, Kreider M, and Fredd M. Evaluation of Liver Function in Type 2 Diabetic Patients During Clinical Trials. Evidence rosiglitazone dose not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care*. 25(5): 815-821, 2002.

104. Kim, H., M. Haluzik, et al. (2004). Thiazolidinediones improve insulin sensitivity in adipose tissue and reduce the hyperlipidaemia without affecting the hyperglycaemia in a transgenic model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 47(12): 2215-25.
105. van Wijk, J. P., E. J. de Koning, et al. (2005). Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28(4): 844-9.
106. Rosenstock, J., B. J. Goldstein, et al. (2006). Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the rosiglitazone early vs. sulphonylurea titration (result) study. *Diabetes Obes Metab* 8(1): 49-57.
107. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE. Rosiglitazone improves exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (12):2877-83.
108. Leiter LA. Can thiazolidinediones delay disease progression in type 2 diabetes? *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6):1193-201.
109. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356 (24):2522-4.
110. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373 (9681):2125-35.
111. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006; 355 (23):2477-80.
112. Guerrero Romero F, Rodríguez-Morán M. Lowered criterion for normal fasting plasma glucos: Impact on the detection of impaired glucos tolerance and metabolic syndrome. *Arch Medical Res* 2006; 37:140-144.
113. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 2002. Vol 25:S112-S115.
114. Sinha DP, Ahmed S, Baneerjee AK, Das M, Hassan H. Significance of an index of insulin resistance in non-diabetic patients whit impaired fasting glucose with acute myocardial infarction and its correlation to short term outcome. *Indian Heart J* 2009; 61(1):40-43.

115. Keskin M, Kurtuglu S, Kenderici M, Atabek E, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescent. *Pediatrics* 2005;115(4):e500-e503.

116. Skrh J, Haas Y, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, Svacina S. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and Quicki Indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89(1):135-141.

Y. Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-1495.

117. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-2410.
Fórmula de lípidos.

118. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin* 2001; 117:530-533.

119. Parra OI, Jonguitud DV. La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados. *Rev Mex Patol Clín* 2007; 54(3): 112-115.

120 Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin* 2001; 117:530-533.

121. Warnick GR, Knoop RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *clin chem* 1990;36(1); 15-19

122 Juárez MI, Anaya FM, Mejía AJ, Games EJ, Sciandra RM, Nuñez TF, Herrera MJ, González SH, Miranda GD. Niveles séricos de colesterol y lipoproteínas y frecuencia de hipercolesterolemia en un grupo de adolescentes de la Ciudad de México. *Boletín Médico Hospital Infantil de México* 2006;162-168.

ANEXO: Fundamentos de reacción para las determinaciones bioquímicas en sangre y orina.

Insulina. La técnica de determinación se basa en un enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA por sus siglas en inglés) recubiertas de anticuerpos monoclonales anti-insulina de ratón en 150µL de plasma del sujeto en estudio, para la formación de complejos anticuerpo-insulina, transfiriéndose un alícuota a una matriz de fibra de vidrio, se lava y se le adiciona fosfatasa alcalina, que se une al complejo antígeno-anticuerpo se repite el lavado y se le agrega 4-metilumbeliferil fosfato el cual forma un producto fluorescente que el sistema óptico MEIA del aparato IMx de Abbot mide automáticamente.

A1C. La determinación de la A1C se basa en la inhibición de la inmunoaglutinación de látex, lo que disminuye la absorbancia de forma proporcional a su concentración. El porcentaje A1C es calculado de la siguiente manera: $\% A1C = [A1C / Hb \text{ total}] 100$. Los cálculos y determinaciones fueron hechos con el Analizador DCA 2000.

Glucosa. La glucemia se determinó en una muestra de 32 µL de sangre capilar, obtenida por punción con lanceta en la yema del dedo medio de su mano libre con un capilar heparinizado, depositándose en la zona de aplicación de la tira reactiva para la separación de los eritrocitos, lo que permite que fluya el plasma al interior de la zona reactiva. La d-glucosa es oxidada por el oxígeno del aire, mediante la glucosa-oxidasa, en δ-D-gluconolactona más peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno en presencia de peroxidasa oxida al indicador 3,3',5,5'-tetrametilbencidina generando un

color, cuya intensidad es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra. El proceso se realiza a 37 °C y se mide con una longitud de onda de 642 nm.

Colesterol total. Se obtuvo el mismo volumen de sangre y se procedió de la misma forma que para la glucosa, depositándose en la zona de aplicación de la tira reactiva para la separación del plasma al interior de la zona reactiva. Los ésteres de colesterol sanguíneos por la acción del enzima colesteroesterasa produce ácido graso mas colesterol, el cual en presencia de oxígeno y colesterooxidasa lo transforma en, su forma oxidada, colestenona más H₂O₂. Éste oxida bajo el efecto catalítico de la peroxidasa, un indicador redox (3,3',5,5'tetrametilbencidina), generándose un color azul proporcional a la concentración de colesterol de la muestra y que es medido por el Reflotron a la misma longitud de onda, 642 nm, y a 37 °C.

HDL Colesterol. Previa centrifugación de 1 mL de sangre venosa a 2500 rpm durante 7 minutos, se toma una muestra de 32 µL de plasma la cual es depositada en la zona portorreactiva de la tira, donde las lipoproteínas LDL, VLDL y los quilomicrones son precipitados por el sulfato de dextrano/Mg²⁺ contenido en esta zona. La concentración de colesterol de las HDL es determinada enzimáticamente tal y como se describe para el colesterol total a la misma temperatura y longitud de onda.

Triacilgliceroles. Con el mismo procedimiento, arriba descrito, El plasma de la muestra sanguínea fluye a través de la zona de contacto de la tira reactiva, realizándose su separación de los eritrocitos. Los triacilgliceroles plasmáticos son hidrolizados, por una esterasa, en ácidos grasos y glicerol, el cual se fosforila en presencia de ATP y una glicerocinasa, rindiendo ADP+Pi y glicerol-3-fosfato, en presencia de oxígeno y la enzima glicerol-fosfato-oxidasa se oxida transformándose en dihidroxiacetona fosfato más peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno en

presencia de peroxidasa oxida al indicador 3,3',5,5'-tetrametilbencidina generando un color cuya intensidad es proporcional a la concentración de triacilgliceroles en la muestra. El proceso realiza a 37 °C y se mide con una longitud de onda de 642 nm.

Alanina aminotransferasa. Con el mismo procedimiento se depositan 32 µL de sangre en la zona de aplicación y el plasma fluye hacia la zona reactiva. En presencia de ALT, se transforman el α -cetoglutarato y la alanina en glutamato y piruvato. El piruvato en presencia de fosfato, oxígeno y agua, reacción catalizada por la piruvato oxidasa, produce acetilfosfato más bióxido carbono y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno, en presencia del enzima peroxidasa, oxida al indicador, 4-(4-dimetilaminofenil)-5-metil-2-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)-imidazol-dihidrocloruro, dando una coloración azul proporcional a la concentración de ALT en la muestra. El proceso se realiza a 37 °C y se mide con una longitud de onda de 567 nm.

Aspartato aminotransferasa. De la misma forma, la AST del plasma, en la zona reactiva de la tira, transforma al α -cetoglutarato y alaninsulfinato en glutamato, piruvato y sulfato. El piruvato continúa las reacciones catalizadas enzimáticamente por los enzimas piruvato oxidasa y peroxidasa, como se describe para la ALT. La coloración azul es proporcional a la concentración de AST en la muestra. El proceso se realiza a 37 °C y se mide con una longitud de onda de 567 nm.

Ácido úrico. El ácido úrico del plasma, separado de la muestra sanguínea en presencia de oxígeno, agua y la enzima uricasa es transformado a alantoína, bióxido de carbono y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno, en presencia del enzima peroxidasa, oxida al indicador, 4-(4-dimetilaminofenil)-5-metil-2-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)-imidazol-dihidrocloruro, continuando el proceso en la forma ya descrita a 37 °C y se mide con una longitud de onda de 642 nm.

Creatinina. Bajo la acción catalítica de la creatininiminohidrolasa, la creatinina es hidrolizada a N-metilhidantoína más NH_3 . En presencia de H_2O , ATP y la enzima N-metilhidantoinasa, la N-metilhidantoína se transforma en N-carbamoilsarcosina más ADP y Pi. En el paso siguiente la N-carbamoilsarcosina es hidrolizada a CO_2 , NH_3 y sarcosina la que es transformada en glicina, por una sarcosinoxidasa, más formaldehído y peróxido de hidrógeno y éste a través de una peroxidasa oxida un indicador redox (2-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)-4-(5)-(9-julolidino)-5-(4)-metil-(1H)-imidazol, dando un color azul cuantificable. El proceso se realiza a 37°C y se mide con una longitud de onda de 642 nm.

Urinoanálisis. Se realizó empleando tiras reactivas Ames-Bayer y leídas en el analizador Clinitek 50. Las tiras reactivas son bases plásticas en las que hay adheridas diversas áreas reactivas para determinar glucosa, bilirrubina, cetona (ácido acetoacético), gravedad específica, sangre, pH, proteína, urobilinógeno, nitrito y leucocitos en orina.

Glucosa. Esta prueba se basa en una doble reacción secuencial de enzimas. La glucosa oxidasa cataliza la formación de ácido glucónico y peróxido de hidrógeno a partir de la oxidación de la glucosa. El peróxido de hidrógeno con un cromógeno, yoduro de potasio, es oxidado por la peroxidasa produciendo colores que van desde el verde al café.

Bilirrubina. Se basa en el acoplamiento de la bilirrubina con la dicloroanilina diazotizada en un medio fuertemente ácido. El color es crema para resultados negativos y varía dentro de distintos tonos claros de color café para resultados positivos.

Cetona. Esta prueba se basa en la reacción del ácido acetoacético con el nitroprusiato de sodio, no reacciona con acetona o ácido β -hidroxibutírico,

produciéndose un color que va desde el café claro para las negativas hasta un color rosa a púrpura para las positivas.

Gravedad específica. Se basa en el cambio aparente de pKa de ciertos polielectrolitos pretratados en relación con la concentración iónica. En presencia de un indicador, los colores varían desde un verde-azul oscuro hasta tonalidades verde-amarillas dependiendo de la concentración.

Sangre. Se fundamenta en la similitud entre la actividad de la peroxidasa y la actividad de la hemoglobina, las cuales catalizan la reacción del di-hidroperóxido de di-isopropilbenceno y la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina. El color resultante varía del amarillo naranja hasta el verde oscuro o azul dependiendo de los niveles de sangre.

pH. Se basa en un principio de doble indicador, rojo de metilo y azul de bromotimol, que produce una amplia gama de colores, que cubren los límites de pH urinario por completo.

Proteína. Esta prueba se basa en el principio de error proteínico de los indicadores. A un pH constante el desarrollo de cualquier color verde es debido a la presencia de proteína

Urobilinógeno. Esta prueba se basa en una modificación de la reacción de Ehrlich, en la cual el p-dietilaminobenzaldehído en combinación con un intensificador de color reacciona con el urobilinógeno en medio fuertemente ácido. Los colores van desde un rosa pálido hasta un rosa intenso.

Nitritos. Depende de la conversión de nitratos a nitritos por la acción de bacterias Gram negativas en la orina. A pH ácido del área reactiva, los nitritos de la orina reaccionan con ácido arsanílico para formar un compuesto de diazonio. Este

compuesto a su vez se acopla con el 1,2,3,4-tetrahidrobenzo(h) quinolin -3-ol para producir un color rosa.

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco y la División de Ciencias Naturales e Ingeniería de la Unidad Cuajimalpa de la UAM, aprobó la

Tesis que presentó:

JOSÉ LUIS EDUARDO FLORES SÁENZ

el 09 de diciembre del 2009

Sinodales:

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS



DR. FRANCISCO JAVIER ALARCÓN AGUILAR



DR. JOSÉ DOMINGO MÉNDEZ FRANCISCO



DR. MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA



DR. JOSÉ FEDERICO RIVAS VILCHIS

