

ARTICULO

## Rosiglitazona agregada a ejercicio y dieta en el tratamiento de mujeres con sobrepeso y prediabetes

<sup>1</sup>Isaura León, <sup>2</sup>Ricardo Montoreano.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital Carabaño Tosta, IVSS, Maracay.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas (BIOMED - UC), Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Venezuela.

### Correspondencia:

R. Montoreano, BIOMED-UC.  
Calle Cecilio Acosta, La Rinconada,  
Maracay, Venezuela.  
Fax: +58-243-242.5333  
E-Mail: [rmont@net-uno.net](mailto:rmont@net-uno.net)

**Recibido:** mayo 2005      **Aprobado:** septiembre 2005

---

## RESUMEN

### Rosiglitazona agregada a ejercicio y dieta en el tratamiento de mujeres con sobrepeso y prediabetes

**Objetivo.** Determinar el efecto de rosiglitazona (RSG), agregada a cambios en el estilo de vida (dieta + ejercicio) en mujeres con sobrepeso u obesas y con prediabetes. **Métodos.** Veintiun mujeres con glucosa alterada en ayunas (GAA) y/o intolerancia a la glucosa (ITG), ubicándose 10 en el grupo Control (dieta + ejercicio) y 11 en el grupo RSG (dieta + ejercicio + RSG). Cada 30 días por 6 meses se midió peso, circunferencia cintura, presión arterial (PA) y glucosa capilar antes y después del desayuno. A 0 y 180 días, en plasma, glucosa en ayunas (GA), prueba tolerancia oral de glucosa (PTGO-2h), colesterol, triglicéridos, HDLc, LDLc, VLDL, insulina en ayunas, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), fibrinógeno y ácido úrico. **Resultados.** RSG mejoró la GA y la PTGO-2h en comparación con el control, determinando un cambio significativo en los estados prediabéticos. PCRas y PA disminuyeron significativamente en ambos grupos. No hubo cambios significativos en el IMC, la circunferencia cintura, HOMA, QUICKI, fibrinógeno o ácido úrico. **Conclusiones:** los resultados sugieren que la RSG puede ser usada en combinación con la recomendación de dieta y el ejercicio para un rápido control de los estados prediabéticos. Sería una indicación en sujetos que no alcanzan las metas con la sola recomendación de un cambio en el estilo de vida, modificando el curso hacia DM2.

**Palabras clave:** rosiglitazona, pre-diabetes, glucosa alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa, cambios en el estilo de vida.

#### **ABSTRACT**

#### **Rosiglitazone added to exercise and diet in the treatment of over-weight /obese women with pre-diabetes**

**Aims.** To determine the effects of rosiglitazone (RSG) added to changes in life style (diet + exercise) in over-weight/obese women in pre-diabetic states

**Methods.** Twenty-one women with impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) were placed into two groups: 10 in the control group (diet + exercise) and 11 in the RSG group (diet + exercise + RSG 4 mg/day). Weight, waist circumference, blood pressure (BP), capillary glucose before and after breakfast was measured every 30 days for 6 months. At the start and at the end of the study, IFG, OGTT-2h, serum cholesterol, triglycerides, HDLc, LDLc, VLDL, fasting insulin, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen and uric acid were measured. **Results.** RSG improved fasting glucose and the OGTT-2 in comparison with control leading to a favorable change in pre-diabetes states. A progressive reduction in BP and hs-CRP was observed in both groups. No significant changes were observed in body-mass index, HOMA, QUICKI, fibrinogen and uric acid. **Conclusions.** RSG can be used in pre-diabetes states along with exercise and diet for rapid control of fasting plasma glucose, glucose overload responses and pre-diabetes states, especially in subjects experiencing difficulty in achieving normal metabolic status with moderate exercise and diet alone. This treatment could alter the course to type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** rosiglitazone, pre-diabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, life-style changes.

### **INTRODUCCIÓN**

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que afecta especialmente a mayores de 40 años, sedentarios, con sobrepeso u obesos y con una cierta carga familiar para la enfermedad. Como es una enfermedad progresiva, los esfuerzos para su prevención están centrados en la prediabetes y su tratamiento.. Prediabetes es un término que involucra "glucosa alterada en ayunas" (GAA) y/o "intolerancia a la glucosa (ITG). De acuerdo a la American Diabetes Association, GAA es definida por una glucosa en ayunas entre 100 - 125 mg/dL mientras que la ITG resulta de un glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dL después de 2 horas de la ingestión de 75 g de glucosa (PTGO-2h) Se sospecha diabetes cuando la glucosa, estando el sujeto en ayunas por 8 horas, (GA) es  $\geq 126$  mg/dL ( 1 ).

El síndrome metabólico (SM), por su parte, está asociado a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Para la International Diabetes Federation (2) la obesidad central o abdominal (diámetro cintura > 94 cm para hombres y > 80 cm en la mujer) es un requisito para el diagnóstico de SM siempre que se sumen 2 o más de los siguientes parámetros: 1) Triglicéridos plasmáticos: > 150 mg/dL; 2) HDLc < 40 mg/dL en el hombre y < 50 mg/dL en la

mujer; 3) Presión Arterial Sistólica (PAS)  $\geq$  130 mmHg o Presión Arterial Diastólica (PAD)  $\geq$  85 mm Hg; 4) GA  $\geq$  100 mg/dL. Desde ese punto de vista, la diabetes y cualquiera de los estados prediabéticos, incluso la GAA, son factores en la definición de SM. En el estudio ATP III la aparición de DM2 se equipara a haber sufrido previamente un infarto de miocardio y el riesgo de sufrir un ataque cardíaco salta a mayor de 20% con independencia de los otros factores (3). De ese modo, la prevención de la diabetes va más allá de prevenir sus complicaciones, (retinopatía, nefropatía, pie diabético) ya que busca disminuir el riesgo de ECV.

El tratamiento de la DM2 consiste en recomendar un cambio en el estilo de vida (dieta y ejercicio), combinado o no a sensibilizantes a la insulina (metformin y tiazolidinedionas o glitazonas), estimulantes de la secreción de insulina (sulfonilureas y glinidas), inhibidores de la absorción de carbohidratos (acarbose) o a insulina misma. El aumento de casos de DM2 ha hecho que se hable de la "epidemia de diabetes" y se hagan esfuerzos para su prevención a través de acciones sobre la prediabetes.

Para el control de DM2 se intentan medidas para controlar la prediabetes que están enfocadas a la reducción del peso, el ejercicio y llevar a la glucemia a valores de 100 mg/dL o menores y la PTGO-2h a 125 mg/dL o menores. Mientras la indicación de cambios de estilo de vida está probada (4) y no puede ser obviada, la acción de drogas necesita actualmente mayor profundización. Así se ha ensayado metformin, acarbose, troglitazona y rosiglitazona, lográndose aminorar la prediabetes y retrasar la evolución hacia DM2. (5-7) En estos trabajos se comparó el efecto de la droga con un grupo placebo, sin que éste recibiera, al mismo tiempo, indicaciones para cambios en el estilo de vida. En este estudio se comparó el efecto de Rosiglitazona (RSG), agregada a la recomendación de dieta y ejercicio, con un grupo control que sólo recibió la recomendación de dieta y ejercicio.

RSG es una droga del grupo de las tiazolidinedionas o glitazonas que actúa por activación del PPAR- $\gamma$  (isoforma gamma del receptor nuclear activado del peroxisoma proliferador) que se expresa en el tejido adiposo de los mamíferos y regula la transcripción de varios genes relacionados con la diferenciación de los preadipocitos y en la captación de glucosa mediada por insulina, por lo que que aumenta la sensibilidad a la insulina (8) La RSG es usada en el tratamiento de la DM2 como monoterapia o combinado con otros hipoglucemiantes orales (9). Su predecesor fue la troglitazona, que fue retirada del mercado por sus efectos tóxicos a nivel hepático (10)

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Para conocer los cambios ocurridos en cada persona por la intervención efectuada (dieta + ejercicio o dieta + ejercicio + RSG), en ambos grupos se evaluó, al comienzo y al final de 6 meses de tratamiento, GA, PTGO-2h, perfil lipídico plasmático (Col-T, LDLc, HDLc, Tg, VLDL), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), insulina plasmática en ayunas (IP), fibrinógeno y ácido úrico. El Índice de Masa Corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC), PAS, PAD y glucemia capilar (antes y después de un desayuno) fueron determinadas cada 30 días por 6 meses. Para evaluar la droga con respecto a

sus posibles efectos adversos, se midió, en el grupo RSG, hemoglobina (Hb) y hematocrito (Ht) en sangre y Creatinina (Cr) en plasma a los 0 y 180 días del tratamiento. Las transaminasas Gultámico-Oxalacética (TSGO - AST: aspartato amino transferasa), y Glutámico-Pirúvica (TSGP - ALT: alanino amino transferasa) se midieron a intervalos variables durante la intervención .

Ingresaron al estudio 21 mujeres con GAA y/o ITG. Los criterios de inclusión fueron : edad > 40 años, IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, PAS/PAD: ≥140/ ≥ 90 mm Hg y los de exclusión: diabetes mellitus, enfermedades renales, hepáticas o cardíacas recibir tratamiento de reemplazo hormonal o con hipolipemiantes. Diez mujeres recibieron recomendaciones de dieta y ejercicio (grupo Control) y 11 mujeres recibieron recomendaciones de dieta, ejercicio y tratamientp con Rosiglitazona (Avandia® 4 mg/día) (Grupo RSG)

El estudio fue realizado de acuerdo a las normas de la declaración de Helsinki, contó con la aprobación del Comité de Etica del Hospital Carabaño Tosta y las participantes del estudio firmaron el consentimiento informado. Después de una evaluación por el Departamento de Nutrición del hospital, se les indicó una dieta baja en calorías, con 50-60% de carbohidratos, 10-20% de proteínas y 30% de grasas. Todas las participantes recibieron la indicación de iniciar un ejercicio moderado (caminar 1 hora al día). Aquellas pacientes que con medicación antihipertensiva continuaron con el tratamiento a la misma dosis

GA, PTGO-2h, Col-T, LDLc y Tg se determinaron por métodos ezimático-colorimétrico, mientras HDLc se midió con el mismo método después de la precipitación de la LDLc. Insulina plasmática en ayunas se midió por ELISA, PCRas y fibrinógeno por turbidometría. Se calculó el HOMA (homeostasis model for insulin resistance) como GA (mmol/L) x insulina plasmática en ayunas (IP - μUI/mL) / 22,5 y el QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index como  $Q = 1/\log IP + \log GA$  (mg/dL). El riesgo de tener un ataque cardíaco en los próximos 10 años fue estimado por la Calculadora de Riesgo del estudio ATP III (3).

Se usaron el test de Student para muestras independientes o pareadas, el test de Fisher, Wilcoxon o de Mann-Whitney en distribuciones no paramétricas y para su cálculo las calculadoras online <http://www.physics.csbsju.edu/stats/>

## **RESULTADOS**

La Tabla 1 describe las características de los dos grupos al inicio del estudio, compuestos por mujeres con sobrepeso u obesidad, con prediabetes, presión arterial elevada y preponderancia de una historia familiar de diabetes

**Tabla 1 Características antropométricas y bioquímicas basales (t = 0)  
de los grupos Control y RSG (medio  $\pm$  DS)**

Variable	Control	RSG
Número de mujeres	10	11
Edad (años)	63,4 $\pm$ 5,85	57 $\pm$ 9,94
Antecedentes familiares (diabetes)	7/10	8/11
Índice de masa corporal IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,7 $\pm$ 4,81	30,8 $\pm$ 2,84
Circunferencia cintura (cm)	98 $\pm$ 12,5	98,4 $\pm$ 7,35
PAS (mm Hg)	157 $\pm$ 21,8	168 $\pm$ 17
PAD (mm Hg)	93 $\pm$ 14,8	94 $\pm$ 8,4
GA - (mg/dL)	113 $\pm$ 9,10	110 $\pm$ 10,5
PTGO-2h (mg/dL)	154 $\pm$ 23	156 $\pm$ 25
Insulina ( $\mu$ U / mL)	16,2 $\pm$ 7,31	15.9 $\pm$ 11.3
HOMA	4,63 $\pm$ 2.98	3,73 $\pm$ 1.89
QUICKI	0,306 $\pm$ 0,032	0,321 $\pm$ 0,027
PCRas (mg/L)	0,855 $\pm$ 0,469	0,894 $\pm$ 0,228
Colesterol total (mg/dL)	207 $\pm$ 27,7	212 $\pm$ 45,4
Triglicéridos (mg/dL)	134 $\pm$ 43.4	153 $\pm$ 76.4
HDLc (mg/dL)	49.3 $\pm$ 19.3	41.8 $\pm$ 3.06
LDLc (mg/dL)	130 $\pm$ 26,8	152 $\pm$ 28,6
VLDL (mg/dL)	28,5 $\pm$ 9,74	33,4 $\pm$ 9,04
Fibrinógeno (mg/dL)	347 $\pm$ 82,5	310 $\pm$ 78,1
Acido úrico (mg/dL)	5,71 $\pm$ 1,89	5,5 $\pm$ 1,10

No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre los valores de cada grupo.

**Efectos adversos.** Los valores de enzimas hepáticas, creatinina, hemoglobina y hematocrito se mantuvieron dentro del rango considerado normal. (Para detalles ver Anexo) Dos pacientes mostraron hipoglucemia y otra anemia en el último mes del estudio. Ninguna requirió ser retirada del mismo. **IMC y CC:** no se observaron cambios significativos, evidenciando que la simple recomendación de dieta y ejercicio, con o sin RSG, no fue suficiente para lograr una pérdida de peso o de la circunferencia de la cintura. **GA:** en el grupo Control no hubo cambios significativos: ( $113 \pm 13,3$  mg/dL antes de la intervención y  $112 \pm 9,10$  mg/dL después). En el grupo RSG la GA fue de  $110 \pm 10,5$  mg/dL antes y  $96,8 \pm 9,46$  mg/dL después -  $p < 0,0001$ ). El no cambio en la GA del grupo Control se puede asociar con la constancia en IMC y CC, mientras el cambio en el grupo RSG con el efecto hipoglucemiante de la droga. **PTGO-2h:** la glucosa plasmática disminuyó  $7,9 \pm 22,7$  mg/dL entre los días 0 y 180 en el grupo control (ns) y  $23,5 \pm 17,2$  mg/dL en el grupo RSG ( $p < 0,001$ ) (Fig. 1).

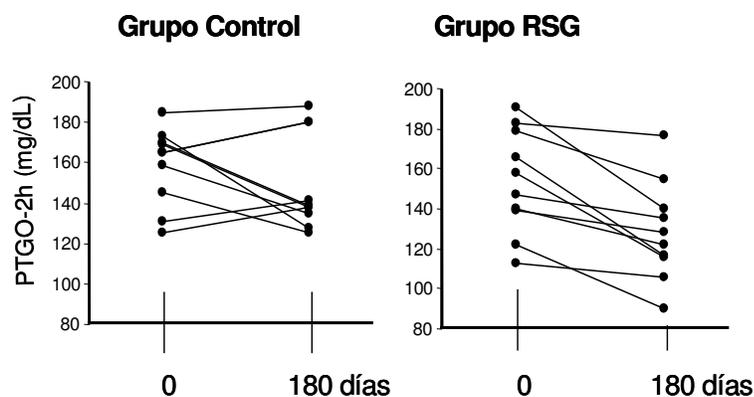


Fig. 1 Cambios en la concentración plasmáticas de glucosa después de 2 horas de la sobrecarga de 75 g de glucosa. (PTGO-2h) La diferencia entre 0 y 180 días fue significativa en el grupo RSG ( $p < 0,001$ ) y no significativa en el grupo Control

**Cambios en los estados prediabéticos:** como se puede ver en la Fig. 2, considerando un valor "normal" de 100 mg/dL para GA, después de la intervención, en el grupo Control, 1 persona pasó al estado normal y 9 permanecieron en de prediabetes (test de Fisher,  $p = ns$ ). En el grupo RSG, 4 pasaron a normal y 7 permanecieron en prediabetes. (test de Fisher,  $p < 0,05$ )

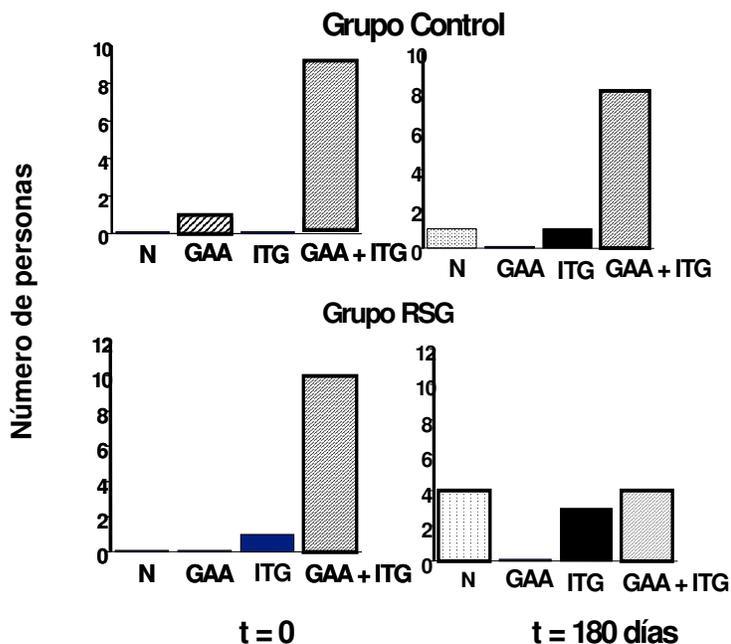


Fig. 2 Estados prediabéticos en antes ( $t=0$ ) y después ( $t=180$  días) del tratamiento. Grupo Control:: dieta + ejercicio; Grupo RSG: dieta + ejercicio + rosiglitazone. El cambio de GAA+ITG a normal fue significativo en el grupo RSG .

**Glucosa en sangre capilar antes y después de un desayuno:** la glucosa en sangre capilar fue medida por 6 meses cada 30 días, mostrando una cierta variabilidad entre muestras, por lo que prefirió ajustar los valores a una recta. La pendiente en ambos grupos no fue diferente de 0 (grupo Control  $b = -0,075$  antes y  $-0,057$  después del desayuno. (grupo RSG:  $b = -0,076$  antes y  $-0,0101$  después) Estos hallazgos sugieren que la glucosa capilar antes y después de un desayuno no controlado o libre no puede reemplazar la PTGO-2h en el diagnóstico y seguimiento de la prediabetes, al menos en el estudio de grupos pequeños.

**PAS y PAD:** Después de 6 meses de tratamiento la PAS disminuyó 16,0 mm Hg en el grupo Control ( $p = 0,014$ ) y 29 mm Hg en el grupo RSG ( $p = 0,006$ ). La PAD disminuyó 17 mm Hg en el grupo Control ( $p = 0,001$ ) y 18,4 mm Hg en el grupo RSG. El cambio porcentual al cabo de 180 días en la PAS fue de 10 % en el grupo Control y de 17,5 % en el grupo RSG. Esta diferencia entre los grupos (cambio de estilo de vida o cambio de estilo de vida más intervención farmacológica) no alcanzó significación estadística.

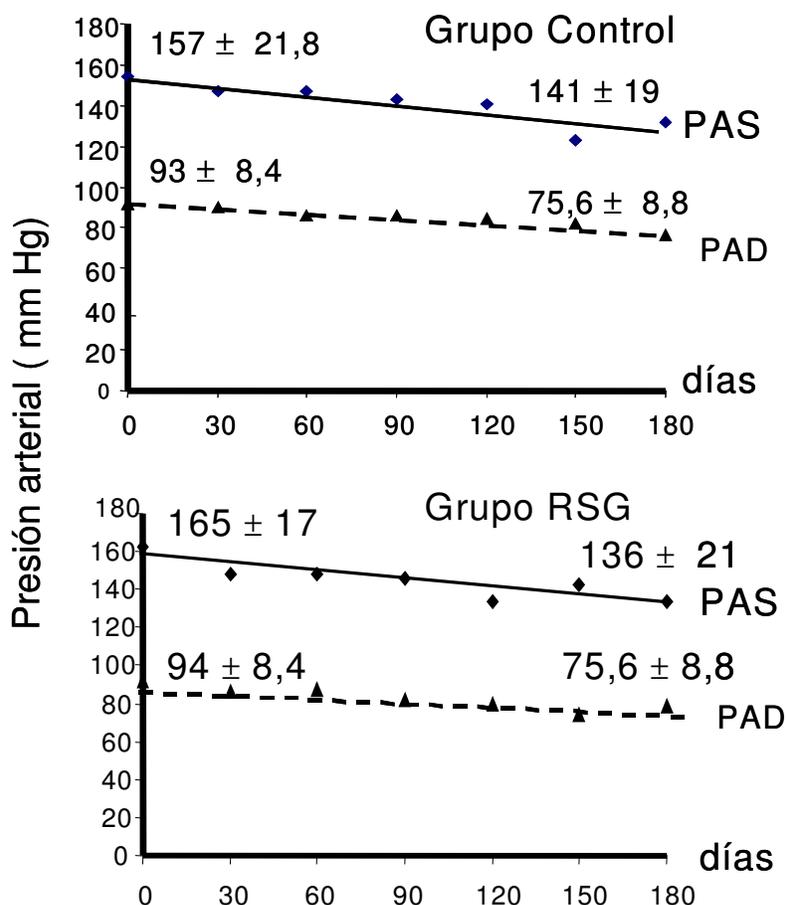


Fig. 3 Modificación en la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en pacientes que recibieron recomendación de dieta y ejercicio (Grupo Control) y en los que recibieron dieta + ejercicio + RSG.(Grupo RSG)

**PCRas:** Por razones económicas, no se pudo realizar la medición de PCRas en las últimas 3 mujeres ingresadas en el Grupo Control y las 4 últimas del grupo RSG. Se observaron cambios significativos en el remanente de ambos grupos. En el grupo Control, la PCRas (n=7) pasó de  $0,855 \pm 0,469$  mg/L a  $0,484 \pm 0,297$  mg/L ( $p = 0,008$  (test de Wilcoxon - eliminando un valor inicial muy bajo - ver gráfica) y en el grupo RSG (n = 7) de  $0,894 \pm 0,228$  a  $0,227 \pm 0,132$  . ( $p = 0.0012$  test de Wilcoxon). El porcentaje de disminución de la PCRas fue del 60 % en el grupo Control y de 75% en el grupo RSG. La diferencia entre puntos finales no alcanza el nivel de significación establecido ( $p = 0,0506$  -Test de Mann y Whittney) (Fig 4)

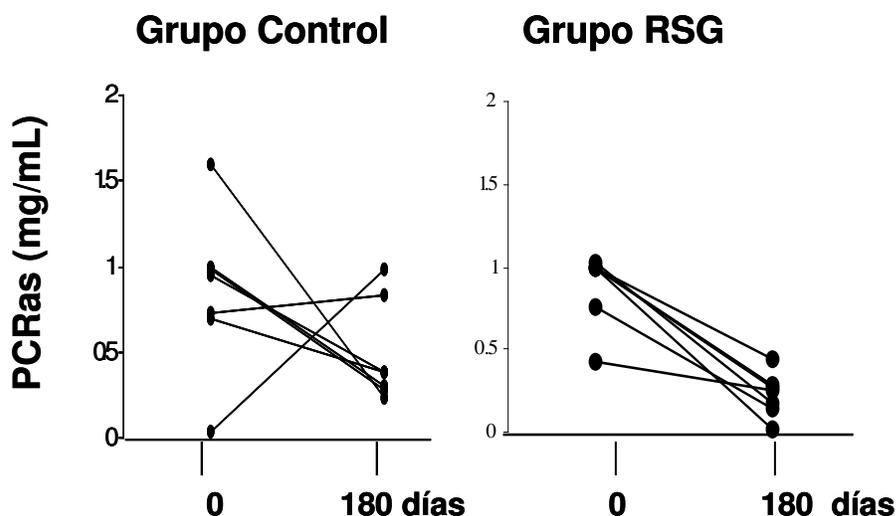


Fig. 4. Cambios en la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) en mujeres con prediabetes que recibieron recomendación de dieta y ejercicio (Grupo Control -  $n = 7$ ) y en los que recibieron dieta + ejercicio + RSG (Grupo ESG -  $n = 7$ ).

**Cambios en IP y en HOMA:** los valores iniciales promedio de la IP estuvieron en los alrededores del noveno decil de los valores encontrados en sujetos normales mientras que el HOMA fue claramente mayor. (11). La intervención no produjo cambios estadísticamente significativos en la IP o el HOMA en ninguno de los dos grupos. En el grupo Control la IP pasó de  $16,2 \pm 7,31$  a  $12,2 \pm 2,96$   $\mu\text{UI}/\text{mL}$  y en el grupo RSG de  $15,9 \pm 11,3$  a  $12,6 \pm 7,13$   $\mu\text{UI}/\text{mL}$ . Para el grupo Control los valores del HOMA fueron  $4,63 \pm 2,98$  y  $3,47 \pm 0,794$  y para el grupo RSG:  $3,73 \pm 3,03$  y  $2,74 \pm 1,89$ . **Cambios en el QUICKI:** en el grupo Control el QUICKI aumentó después de 180 días de intervención de  $0,306 \pm 0,017$  a  $0,324 \pm 0,022$ ; Wilcoxon test  $p = 0,021$ . El cambio en el grupo RSG fue de  $0,321 \pm 0,0395$  a  $0,334 \pm 0,027$ , sin significación estadística. El QUICKI usa los mismos parámetros que el HOMA pero en una relación inversa y logarítmica por lo que evalúa la sensibilidad a la insulina. **Perfil lipídico y cambios en la VLDL:** en el grupo Control la VLDL disminuyó  $9,06 \pm 1,6$   $\text{mg}/\text{dL}$  ( $p = 0,037$ ) y en el grupo RSG la disminución fue de  $6,2 \pm 14,9$   $\text{mg}/\text{dL}$ , no alcanzando significación estadística. **Triglicéridos:** los Tg disminuyeron en el grupo Control de  $134 \pm 43,4$  a  $100 \pm 21,7$   $\text{mg}/\text{dL}$  ( $p = 0,049$ ). El cambio en el grupo RSG fue de  $153 \pm 46$  a  $137 \pm 76,2$  pero no alcanzó significación estadística. **COL-T, HDLc, LDLc:** no se observaron cambios. **Fibrinógeno y ácido úrico:** no se observaron cambios significativos.

## DISCUSIÓN

La primera diferencia que se observa entre el grupo Control y el RSG es sobre la GA y la ITG-2h ya que la dieta y ejercicio por si solos no lograron modificarlos significativamente. Teniendo en cuenta la constancia de la IMC y CC en ambos grupos, habría que asociar el cambio en el grupo RSG con el efecto hipoglucemiante de la droga a través de un aumento de la sensibilidad a la insulina, como se ve en otras glitazonas (8). En el Finnish Diabetes Prevention Study (4) el cambio de estilo de vida aumentó la sensibilidad a la insulina a los 4 años de comenzada la intervención, con una fuerte correlación entre pérdida de peso y sensibilidad a la insulina. En consecuencia, todo hace pensar que las intervenciones en prediabetes tienen un más claro efecto sobre la sensibilidad a la insulina que sobre la secreción inicial de la hormona.

En este estudio, el uso de RSG agregado a dieta y ejercicio produjo un cambio favorable en los estados prediabéticos cuando se lo compara con las modificaciones vistos en el grupo Control. Considerando que el riesgo de desarrollar diabetes es mayor cuando GAA e ITG coexisten (12), el cambio de estos estados prediabéticos a normal en el grupo RSG fue superior al del grupo Control, lo que sugiere un efecto más notable sobre la evolución de prediabetes a diabetes. En un estudio sobre 51 sujetos con ITG en que se usó troglitazona o placebo se encontró que los que recibieron troglitazona por 12 semanas, el 80 % llegó a niveles normales de tolerancia a la glucosa, mientras en el grupo placebo sólo el 48% lo hizo (13).

La PCRas es un marcador de inflamación muy asociado a DM2 (14) y la intervención produjo su descenso en ambos grupos, siendo algo más pronunciada en el grupo RSG (60% vs 75%). Clasificando los valores de PCRas entre 0,7 y 1,1 mg/L como de *bajo riesgo* y a los valores entre 0,1 y 0,7 mg/L como muy *bajo riesgo* (15), las participantes en este estudio entraron en él con PCRas de *bajo riesgo* y terminaron el estudio, 6 meses después, con PCRas de *muy bajo riesgo*. Estas reducciones podrían contribuir a retrasar la aparición de DM2 (16).

El control de la presión arterial es uno de los mayores objetivos en el control del síndrome metabólico y es una indicación obligatoria en el todos los estados prediabéticos en presencia de hipertensión arterial. Los hallazgos en este trabajo demuestran que los pacientes con dieta y ejercicio, con o sin el agregado de RSG, pueden disminuir su presión arterial siempre que continúen con su medicación antihipertensiva.

Los valores del HOMA y QUICK se correlacionan con los del clamp hiperinsulinémico y tanto IP como el HOMA son variables subrogadas que intentan evaluar la resistencia a la insulina (11) mientras que QUICKI

estimaría la sensibilidad. En estos grupos de mujeres prediabéticas los valores son menores que los observados en pacientes con DM2, (17) indicando un menor grado de resistencia a la insulina. En este estudio el QUICKI aumento en el grupo Control, sin alcanzar significación estadística en el grupo RSG. Las intervenciones no lograron cambios estadísticamente significativos sobre el HOMA. En un estudio reciente en 18 sujetos con en que se usó el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, se observó una disminución en la resistencia a la insulina en el grupo tratado con RSG 4 mg/ 2 veces por día comparado con un grupo placebo (18). Aparte de la mayor sensibilidad del clamp con respecto al HOMA y al QUICKI, la más alta dosis de RSG podría explicar las diferencia entre los resultado de estos estudios. En ese estudio se comparó el efecto de RSG contra placebo cuando en este trabajo se hizo contra un grupo que recibió la indicación de cambio de estilo de vida,

Con respecto a los cambios en el perfil lipídico, al comienzo del estudio los valores de Col-T, LDLc, HDLc, Tg y VLDL estaban dentro o muy cerca del rango normal, por lo que no se debía esperar grandes cambio por efecto de las intervenciones. Sin embargo, se vio un descenso significativo en Tg y VLDL en el grupo Control.

El ácido úrico has sido redescubierto como un marcador de riesgo para ECV. El valor de 4 mg/dL ha sido colocado como marca o "red flag" (19) y las mujeres estudiadas tenían un ácido úrico plasmático ligeramente superior a ese valor y no se observó un cambio significativo después de 6 meses de tratamiento.

Nuestros valores de fibrinógeno en plasma están dentro del rango señalado para sujetos con GAA (264 - 468 mg/dL) (20), apoyando la idea de que la GAA significa un estado pro-coagulate con disminución del fibrinógeno. Pese a que en nuestro estudio la RSG agregada al cambio en estado de vida mejoró la GAA y la ITG, no se observaron cambios significativos en los niveles de fibrinógeno.

El puntaje de riesgo (*risk score*) es usado para calcular la probabilidad de tener un infarto de miocardio o ACV en los próximos 10 años (21). En este estudio el grupo Control tenía, en promedio, 7 % de riesgo al comienzo y 6% a los 6 meses, mientras el grupo RSG tenía 6 y 4% respectivamente. Desde ese punto de vista, la intervención podría ser considerada de poca importancia, pero el puntaje de riesgo salta a mayor de 20% cuando se establece la DM2, lo que resalta la necesidad de prevenir la enfermedad y con ello las ECV.

Durante los 6 meses que duró este estudio ninguno de las personas desarrollaron DM2, pero, por el tiempo de observación, sería aventurado hablar de una prevención de la diabetes. Sin embargo, los cambios en GAA e IGT han sido propuestos para aminorar la epidemia de DM2. Así el DA Qing IGT and Diabetes Study (22) demostró que la resistencia a la

insulina es un predictor de DM2. El Diabetes Prevention Program (DPP) (23) fue un estudio aleatorizado en el que se ensayó, en 4 brazos distintos, cambios en el estilo de vida, metformin, troglitazona o placebo. La incidencia de diabetes fue de 58 % menor en el grupo de cambio de estilo de vida y de 31% en el grupo metformin, comparados con placebo. El brazo de estudio en se usaba troglitazona fue discontinuada por sus efectos adversos sobre la función hepática.

En un estudio realizado en China sobre 675 personas no diabéticas, GAA + ITG fue un predictor de DM2 en hombres y mujeres mientras ITG lo fue para hombres (24). Los cambios observados en nuestro estudio con el pasaje de IGT + IFG a normal fue más acentuado en el grupo RSG que en el grupo Control. Extrapolando, se puede pensar que la RSG agregada a dieta y ejercicio tiene un mayor efecto sobre la prevención de la DM2 que la dieta y ejercicio solos.

En un estudio ya citado (18) en 18 sujetos con IGT persistente en se encontró que la RSG mejora la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa y la presión arterial, la comparación se hizo contra placebo;. En nuestro estudio la comparación se hizo con personas a las que, además de RSG, recibían la indicación de dieta y ejercicio, una indicación que no debe ser omitida en sujetos con prediabetes.

La debilidad mayor de este estudio fue, por razones de costos, el número limitado de personas que se pudo incorporar al estudio. La consecuencia más directa fue haberse obviado una posible aleatorización de los pacientes en los dos grupos y, quizás, la no significación estadística ante cambios favorables en algunos parámetros estudiados. Sin embargo, como se vio en la Tabla 1, no hubo un desbalance entre los grupos, ya que ninguno de los parámetros medidos mostró diferencias significativas entre ellos, por lo que los grupos Control y RSG fueron comparables.

El reducido número de personas que fue posible incorporar a nuestro estudio hace imposible generalizar estos hallazgos a la creciente población de personas pre-diabéticas. Está en curso el estudio DREAM (*Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications*) ( 25) que incorporó 5269 personas con ITG o GAA, su punto final es ver la aparición de DM2 y se espera concluirlo en el año 2007.

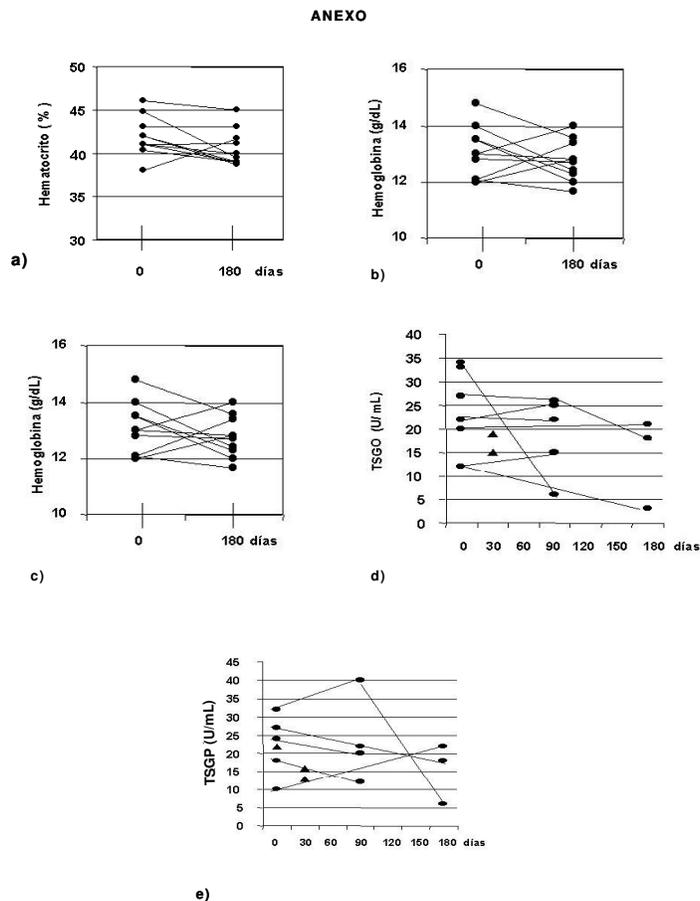
En resumen, nuestro estudio mostró, una vez más, la gran importancia que tiene la indicación de dieta y el ejercicio en sujetos prediabéticos, quizás la única fase de la DM2 en que la enfermedad puede ser revertida. Además, indicó que la RSG, agregada a dieta y ejercicio tiene una acción superior que el cambio de estilo de vida aislado sobre la GA, la PTGO-2h y posiblemente la PCRas, pudiendo se indicada en sujetos en que se requiere una rápida normalización de los valotres de glucemia o no los alcancen con la indicación de solamente el cambio de estilo de vida.

**Financiamiento.** El laboratorio Glaxo SmithKline proveyó la droga usada en este estudio y financió las pruebas de laboratorio realizadas en el "Laboratorio de Bodiagnóstico", Maracay, pero no tuvo papel alguno en el diseño del estudio, el análisis de los datos o su interpretación

**Agradecimientos:** a E. Artahona, M. Chapellín, S. Martínez, estudiantes de la Escuela de Medicina "Dr. Witremundo Torrealba" de la Universidad de Carabobo por su valiosa ayuda en el reclutamiento inicial de las participantes del estudio. A la Lic.. Laurinda Pérez por su cooperación en el Servicio de Nutrición del Hospital Carabaño Tosta y a la Dra. Angelika Hoffmann por sus comentarios sobre el manuscrito.

## ANEXO

### Control de los posibles efectos adversos de la RSG sobre parámetros hemáticos y renales



**Grupo RSG:** detección de posibles efectos adversos a lo largo del estudio. a) cambios en el hematocrito; b) cambios en la hemoglobina; c) cambios en la creatinina plasmática; d) cambios en la PTGP (rango normal : 5 - 45 U/L) Los círculos cerrados pertenecen a personas en que se les midió PTGP dos o más veces y los triángulos a personas en que sólo se les midió una vez durante el estudio. e) cambios en la PTGO (rango normal: 9 - 48 U/L). Círculos y triángulos: idem figura d)

### BIBLIOGRAFIA

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Position Statements American Diabetes Association *Diabetes Care* 2004; 27: S5-S10.
2. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 2005. Disponible en: [http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF\\_Backgrounder\\_1.pdf](http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Backgrounder_1.pdf)
3. Grundy SM, Brewer BH Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C for the Conference Participants. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433 - 438.
4. Unsitupa M, Lindi V, Louheranta A. Long-Term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with Impaired Glucose Tolerance. 4-Year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003; 52: 2532-38.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyles intervention or metformin. *N. Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laasko. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet* 2002; 359: 2072-77.
7. Durbin RJ Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 280-5.
8. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 510-515.
9. Wysowski DK, Armstrong G, Governale L. Rapid Increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States, 1990–2001 *Diabetes Care* 2003; 6:1852–1855,
10. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone (Letter) *N Engl J Med* 1998; 338: 916-917.
11. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23: 171-175.
12. Unwin N, Shaw J, Zimmet P. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. International Diabetes Federation IGT/IGF Consensus Statement. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2002; 19: 708-23.
13. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D, Norris RM. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care*. 1997; 20: 188-93.
14. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome : The Insulin

Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Circulation*, 2000; 102: 42 - 47.

15. Lab Corporation of America. Disponible en:

<http://www.labcorp.com/datasets/labcorp/html/chapter/mono/sc033900.htm>

16. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk score. *Circulation* 2004; 109: 1955-1959.

17. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1087-92.

18. Bennett SMA, Agrawal A, Elasha HH, Heise M, Jones NP, Walker M, Wilding JPH. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine* 2004; 24: 415-422.

19) Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Met (Lond)* 2004; 1: 10.

20. Coban E, Sari R, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 35-37.

21. Framingham National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-95. Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack. Disponible en: <http://hin.nhlbi.nih.gov/atpIII/calculator.asp?usertype=pub>

22. Guangwei L, Yinghua H, Wenying Y. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard development of type 2 diabetes mellitus: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 58: 193-200.

23. Wang JJ, Yuan SY, Zhu LX, Li HB, Hu G, Taumilhetto J. Effect of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on predicting incident type 2 diabetes in Chinese population with high post-prandial glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 183-194.

24. Oxford Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Disponible en <http://www.ocdem.com/>

25. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial. Protocolo disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00095654>