

EFECTO DE LA COMBINACIÓN ROSIGLITAZONA/METFORMIN Y DE LA MONOTERAPIA CON METFORMIN SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Antonio Pereira¹, Mariela Paoli², Valeri Lenin², Gabriela Arata-Bellabarba³

¹Unidad de Medicina Interna ²Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes. ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Comparar el efecto de la combinación rosiglitazona/metformin con el de metformin como monoterapia, sobre los componentes del síndrome metabólico (SM).

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado. Se incluyeron 25 pacientes de ambos sexos, entre 20 y 75 años que cumplían con los criterios diagnósticos de la ATP III para SM. Se les registró tensión arterial (TA), talla, peso y circunferencia abdominal (CA). Se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se les determinó antes y a los 4 meses del tratamiento glicemia e insulinemia en ayunas y 2 horas post carga y perfil lipídico. Se calculó el índice HOMA. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: Grupo A, 11 pacientes (10 mujeres y 1 hombre), edad promedio 43,45±14,98 quienes recibieron metformin (500 mg) combinado con rosiglitazona (2 mg) en una tableta dos veces al día; Grupo B, 14 pacientes (13 mujeres y 1 hombre), edad promedio 44,21±10,28 quienes recibieron metformin 850 mg en una tableta dos veces al día.

Resultados: Las variables estudiadas no fueron diferentes entre ambos grupos, antes del tratamiento. Con ambos tratamientos, el IMC y la CA disminuyeron significativamente aunque el cambio porcentual fue mayor en el grupo A (IMC: 8,1% versus 3,4%; CA: 9,7% versus 4%; p<0,05). En el grupo A hubo disminución significativa del HOMA y la insulina en ayunas y postcarga. En el grupo B se observó disminución significativa de la TA y de los niveles de insulina en ayunas y postcarga y mejoría no significativa del HOMA. No se observaron cambios significativos en el perfil lipídico. Hubo una correlación positiva de la CA con el HOMA (r=0,618; p=0,0007).

Conclusiones: Ambas terapias fueron beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con SM, observándose, una mayor reducción de la CA y del HOMA en aquellos que recibieron la combinación rosiglitazona/metformin y una mayor reducción de las cifras tensionales en los que recibieron metformin como monoterapia.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, metformin, rosiglitazona

ABSTRACT

Objective: To compare the effect of the combination rosiglitazone/metformin with the metformin as monotherapy, on the components of the metabolic syndrome (MS).

Methods: A double blind, randomized, clinical study was carried out. Twenty five patients of both sexes, between 20 and 75 years of age, with the diagnosis of MS (ATP III criteria) were included. Blood pressure (BP), height, weight and abdominal circumference (AC) were registered. Fasting and 2 hours post load plasma glucose and insulin levels and fasting lipid profile were measured. The body mass index (BMI) and the HOMA index were calculated. The patients were distributed at random in two groups: Group A, 11 patients (10 women and 1 man), average age 43,45±14,98 who received metformin (500 mg) in combination with rosiglitazone (2 mg) in a tablet two times a day; Group B, 14 patients (13 women and 1 man), average age 44,21±10,28 who received metformin 850 mg in a tablet two times a day.

Results: The studied variables were not different between both groups, before the treatment. With both treatments, the BMI and the AC diminished significantly though the percentage of change was bigger in the group A (BMI: 8,1 % versus 3,4 %; AC: 9,7 % versus 4 %; p <0,05). There was a significant decrease of the HOMA index and the fasting and post load insulin levels in the group A. In the group B was observed significant decrease of the values of BP and of the fasting and postload insulin levels and a not significant improvement of the HOMA index. Significant changes were not observed in the lipid profile. There was a positive correlation of the AC with the HOMA index (r=0,618; p=0,0007).

Conclusions: Both therapies were beneficial in the treatment of the patients with MS. A major reduction of the AC and of the HOMA index in those who received the combination rosiglitazone/metformin and a major reduction of the values of blood pressure in those who received metformin as monotherapy were observed.

Key words: Metabolic Syndrome, metformin, rosiglitazone

Artículo recibido en: Junio 2008. Aceptado para publicación en: Agosto 2008.

Dirigir correspondencia a: Gabriela Arata-Bellabarba. arabella@inter.net.ve

INTRODUCCIÓN

En el Síndrome Metabólico (SM), la alteración de base es la resistencia a la insulina y las principales complicaciones son el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y un incremento del riesgo para enfermedades cardiovasculares (ECV), el cual a menudo antecede a la aparición de la diabetes¹⁻³. Se ha demostrado que uno de cada cinco individuos con resistencia a la insulina eventualmente desarrollará DM2 y un porcentaje sustancial de ellos puede ser susceptible a una estrategia para prevenir o retrasar la aparición de ésta y de ECV^{4,5}.

Las recomendaciones para el tratamiento del SM se basan en la corrección de los componentes del mismo y/o la corrección de la alteración de base, la resistencia insulínica. En relación al último aspecto, entre las estrategias terapéuticas disponibles, de no mejorar el cuadro con los cambios en el estilo de vida, se encuentran las biguanidas, representadas por el metformin, y las tiazolidinedionas (TZD). La eficacia del metformin como monoterapia ha sido demostrada en pacientes con DM2; produce una disminución en la producción hepática de glucosa y un aumento en la sensibilidad a la insulina, y a diferencia de las sulfonilureas y las TZD, disminuye el peso en pacientes con y sin diabetes y produce reducción de la grasa corporal total y visceral, aportando por ende un beneficio cardiovascular adicional en individuos insulino-resistentes⁶⁻⁸. Las TZD son ligandos con alta afinidad para PPAR γ que actúan como sensibilizadores de la acción de la insulina⁹; su tratamiento en pacientes con DM2 o sin ella durante tres a seis meses incrementa la captación de glucosa estimulada por insulina en los tejidos periféricos⁹⁻¹¹. La rosiglitazona puede producir un incremento en el peso corporal y su acción sobre los triglicéridos (Tg) y el colesterol de la lipoproteína de baja densidad (c-LDL) es controvertida, según algunos autores aumenta estos lípidos^{12,13}; pero según otros, los disminuye, sobre todo las LDL pequeñas, densas y más aterogénicas, mientras que es clara la elevación del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL)^{14,15}. Fonseca y cols.¹⁶, demostraron que los niveles de hemoglobina glicosilada, la sensibilidad a la insulina y la función de la célula β mejoran con la administración combinada de metformin y una TZD (rosiglitazona). Estos efectos las hacen interesantes en el tratamiento global del riesgo cardiovascular secundario a las

situaciones de resistencia a la insulina como es el SM. El objetivo de este trabajo fue evaluar, en pacientes con SM, la eficacia del tratamiento con la combinación metformin y rosiglitazona en comparación con metformin como monoterapia, durante un seguimiento de 4 meses de tratamiento.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Institución y se rigió por la Declaración de Helsinki. Se incluyeron 25 pacientes procedentes de las consultas de Medicina Interna y de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 20 y 75 años de edad que cumplían con los criterios diagnósticos de la ATP III para SM, a saber: Obesidad abdominal (circunferencia abdominal: hombres > 102 cm y mujeres > 88 cm); Tg > 150 mg/dL; c-HDL: hombres < 40mg/dL y Mujeres < 50mg/dL; Presión arterial $\geq 130 / \geq 85$ mm Hg; Glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dL. Se realizó el diagnóstico cuando se presentaron tres de los cinco criterios⁴. Se excluyeron del estudio los pacientes con DM, hipotiroidismo, enfermedad hepática (definida como valores de aminotransferasas plasmáticas superiores al rango considerado normal), enfermedad renal clínicamente significativa (creatinina sérica >1.5 mg/dL en hombres y >1.4 mg/dL en mujeres), insuficiencia cardiaca clase funcional III-IV (NYHA), patologías respiratorias y mujeres embarazadas o en etapa de lactancia. Durante el estudio no se modificó el tratamiento convencional (hipolipemiantes orales, medicamentos antihipertensivos, antiplaquetarios, entre otros), que venían recibiendo los pacientes seleccionados.

A todos se les registró la presión arterial por el método auscultatorio, la talla y peso, para la obtención del IMC y la CA. Después de un ayuno de 12 horas, se obtuvo sangre de la vena antecubital para la determinación de: glicemia e insulina en ayunas, perfil lipídico (Tg, colesterol total-Ct, c-HDL y c-LDL). Se calculó el índice HOMA según la fórmula: Glicemia (mmol/L) x Insulina (mU/ml) / 22,5, considerando resistencia a la insulina un valor > 2,5. Además, se determinó la glicemia e insulinemia a las 2 horas post carga de 75 gr. de glucosa. Estas variables fueron cuantificadas al inicio del estudio y al culminar

el período de investigación. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: Grupo A, formado por 11 pacientes (10 mujeres y 1 hombre), con edad promedio de $43,45 \pm 14,98$ quienes recibieron Metformin (500 mg) combinado con Rosiglitazona (2 mg) en una tableta (Avandamet®) administrada dos veces al día; Grupo B, formado por 14 pacientes (13 mujeres y 1 hombre) con edad promedio de $44,21 \pm 10,28$ quienes recibieron Metformin 850 mg también en una tableta dos veces al día (Glucophage®). El producto fue entregado en envases especiales marcados A y B cuyo contenido no era conocido por el investigador directo ni por el paciente. En todos los casos el tratamiento se inició con la mitad de la dosis estipulada y se realizaron aumentos progresivos, con el objeto de evitar efectos colaterales gastrointestinales. Se les instruyó para seguir durante el estudio una dieta Paso 1, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), distribuida de la siguiente manera: 50% de las calorías provenientes de carbohidratos, 30% de lípidos (<10% de grasas saturadas), con un máximo de 300 mg/día de colesterol, y el restante 20% de las calorías aportadas por proteínas y 35 g/día de fibra. Se proporcionó información y consejo nutricional a cada paciente al momento de su inclusión en el estudio y a los 2 meses. Además se incentivó a incrementar el nivel de actividad física a sesiones de 20 – 30 minutos de ejercicio aeróbico 3 a 5 veces por semana.

La determinación de la glicemia, Tg, Ct y c-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Boehringer Mannheim Diagnostica y auto analizador Technicon. El c-HDL se separó de las otras lipoproteínas presentes en el suero mediante la precipitación de las LDL, VLDL y quilomicrones con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotungstico e iones de magnesio, quedando en el sobrenadante solo el c-HDL. El cLDL se calculó por la fórmula de Friedewald: $c\text{-LDL} = Ct - (Tg/5 + c\text{-HDL})$. La insulina se determinó por quimioluminiscencia con reactivos de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, USA) con un coeficiente de variación inter e intraensayo de 6,5 y 5,4 respectivamente.

La significancia estadística de las diferencias entre las variables continuas de un mismo grupo, antes y después del tratamiento se realizó mediante la aplicación del test de t de student

para datos pareados; el análisis entre los grupos se realizó mediante el test de t de student para datos no pareados. Las variables categóricas fueron analizadas mediante el chi cuadrado. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

El 36,4% de los pacientes del grupo A y el 21,4% de los pacientes del grupo B presentaban HTA, recibiendo tratamiento con IECA, betabloqueantes y diuréticos tiazídicos. El 63,6% de los pacientes del grupo A y el 85,5% de los pacientes del grupo B presentaban algún tipo de dislipidemia, la mayoría tratados con estatinas. Las variables antropométricas, clínicas y metabólicas no fueron diferentes entre ambos grupos, antes de iniciar el tratamiento (Tabla I). Es notoria en ambos grupos la elevación en las concentraciones promedio de Tg y la disminución en las de c-HDL, criterios para el diagnóstico de SM, así como la elevación del HOMA (>2,5).

En la tabla I, se muestra el comportamiento de las variables al inicio y luego de cuatro meses de tratamiento. En el grupo A, quienes recibieron la combinación de metformin/rosiglitazona se observó una disminución significativa en el peso corporal ($p=0,001$), en el IMC ($p=0,001$) y la CA ($p=0,001$). La insulina en ayunas disminuyó ($p=0,001$), al igual que el HOMA ($p=0,009$). En lo que concierne a la tensión arterial sistólica y diastólica, Tg y c-HDL, hubo cambios beneficiosos aunque no llegaron a ser estadísticamente significativos. El Ct y el c-LDL aumentaron levemente pero la diferencia no fue significativa. En lo que respecta al grupo B, tratados con Metformin como monoterapia, también se obtuvo una disminución significativa en el peso ($p=0,004$), el IMC ($p=0,009$) y la CA ($p=0,03$). En este grupo se observó una disminución significativa de la presión arterial ($p < 0,01$). La insulina en ayunas ($p < 0,01$) y post-carga ($p < 0,001$) disminuyeron significativamente, y el HOMA mejoró, aún cuando la diferencia no fue significativa. El colesterol total y el c-LDL mostraron una ligera elevación, no significativa, y el resto de las variables (c-HDL, glicemia en ayunas y glicemia 2 horas post-carga) no tuvieron diferencias al comparar sus valores al final del tratamiento con los valores registrados al inicio del mismo. Cabe destacar que en el Grupo A, el 81,8% de los pacientes presentaron una reducción del valor de HOMA y en el Grupo

Tabla I. Efecto del tratamiento combinado (grupo A) y de la monoterapia (grupo B) sobre las variables clínicas y metabólicas.

Variables	Grupo A Antes	Grupo A Después	Grupo B Antes	Grupo B Antes
Peso (kg.)	91,68±25,31	84,36±24,13****	86,62±60	83,51±16,26***
IMC (kg/m ²)	36,40±9,23	33,55±9,15****	33,78±5,88	32,71±6,26**
CA (cm)	115,91±16,45	104,36±14,59****	106,86±14,90	102,79±17,56*
TAS (mmHg)	126,73±15,80	121,82±10,79	137,43±10,29	128,71±9,53***
TAD (mmHg)	80,45±13,68	75,45±5,22	84,29±5,14	77,86±5,79**
Colesterol total (mg/dL)	178,36±71,50	180,70±36,43	160,64±49,70	173,58±54,10
Tg (mg/dL)	215,09±160,04	162,90±50,90	190,07±83,41	162,74±39,07
c-HDL (mg/dL)	36,69±7,24	38,36±13,13	39,93±11,55	39,63±12,19
c-LDL (mg/dL)	98,65±64,59	109,71±37,01	88,83±45,54	100,87±46,23
Glicemia ayunas (mg/dL)	94,45±24,83	91,09±21,54	89,36±12,82	88,93±24,53
Glicemia 2 hs (mg/dL)	112,82±37,66	108,73±31,09	107,29±30,23	105,14±34,72
Insulina Ayunas (mU/ml)	13,66±3,99	7,92±4,20****	16,24±7,26	10,59±6,49**
Insulina 2 hs (mU/ml)	41,03±21,87	25,60±17,75	56,27±27,95	24,59±15,76****
HOMA	3,29±1,63	1,87±1,30**	3,53±1,49	2,49±2,09

IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; TAS: tensión arterial sistólica;

TAD: tensión arterial diastólica, TG: triglicéridos. c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad. c-LDL: lipoproteína de baja densidad. HOMA: Homeostasis Assessment Model

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,005 ****p<0,001 Frente a antes del tratamiento

B fue del 71,4%. Es de hacer notar que no se encontraron diferencias significativas en relación a efectos colaterales de ambos tratamientos y en pocos casos solo se reportaron leves molestias gastrointestinales al inicio de la terapia. Tampoco se observaron variaciones significativas en los niveles de las aminotransferasas.

En la Figura 1 se muestra el porcentaje de cambio observado en las variables antropométricas y clínicas en cada uno de los grupos. Se evidencia una mejoría clara con ambos tratamientos. El porcentaje de disminución del IMC y la CA fue significativamente mayor con la combinación rosiglitazona/metformin (Grupo A) ya que el primero disminuyó 8,1% versus 3,4% con metformin (Grupo B) y la CA disminuyó 9,7% versus 4% (p<0,05 para ambos). El porcentaje de disminución de la TAS y TAD fue mayor con el tratamiento con metformin (Grupo B), aunque no llegó a ser diferente significativamente. El porcentaje de mejoría en los niveles de insulina en ayunas, insulina a las 2 horas post-carga de glucosa y en el HOMA fueron significativos con ambos tratamientos; no hubo diferencias entre ambos tipos de tratamiento (Fig 2).

Después del tratamiento se obtuvieron correlaciones positivas y altamente significativas de la CA con la insulina en ayunas (r=0,696;

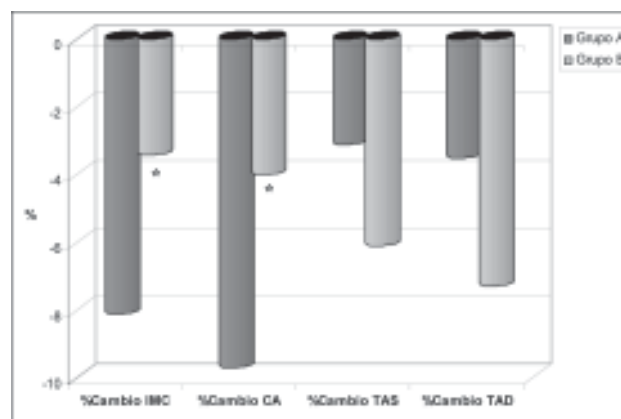


Fig. 1. Porcentaje promedio de cambio del índice de masa corporal (IMC), de la circunferencia abdominal (CA), de la tensión arterial sistólica (TAS) y de la tensión arterial diastólica (TAD) con el tratamiento, en el grupo A (rosiglitazona/metformin) y en el grupo B (metformin). *p<0,05

p=0,0001), el HOMA (r=0,618; p=0,0007), y el cambio porcentual del HOMA (r=0,513; p=0,007).

Con respecto a los antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

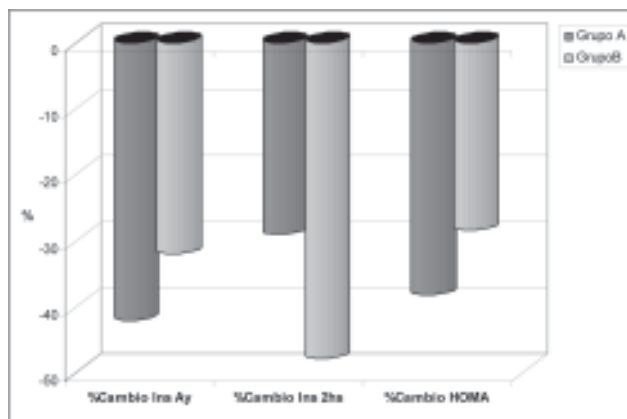


Fig. 2. Porcentaje promedio de cambio en la concentración de insulina en ayunas (Ins Ay), insulina a las dos horas postcarga (Ins 2 hs) y en el valor de HOMA con el tratamiento, en el grupo A (rosiglitazona/metformin) y el grupo B (metformin).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demostraron que ambas estrategias terapéuticas son efectivas para el tratamiento del SM. Está demostrado que el metformin disminuye el peso en pacientes con diabetes o sin ella, además reduce la grasa corporal total y visceral¹⁷. En nuestro estudio, la combinación rosiglitazona/metformin fue más efectiva en la reducción de la CA y el IMC que la monoterapia. Esto contrasta con lo reportado por Lebovitz y cols.¹⁸ y Gómez y cols.¹⁹ quienes obtuvieron un aumento del peso corporal al suministrar TZD, tanto en forma de monoterapia como en combinación con metformin. Fonseca y cols¹⁶, en pacientes con DM2 observaron aumento del peso corporal sin afectar de forma significativa la CA, empleando la combinación de rosiglitazona/metformin. En este trabajo todos los pacientes recibieron recomendaciones generales sobre la dieta y el ejercicio a seguir, sin embargo fueron variables no controladas.

En nuestro estudio no se observaron cambios significativos sobre el metabolismo lipídico con ninguno de los dos tratamientos. Otros autores^{13,20}, han reportado, con la administración de la rosiglitazona, un incremento de los Tg, ácidos grasos libres y de c-LDL de mayor tamaño. La combinación rosiglitazona/metformin ha mostrado ser efectiva y bien tolerada en pacientes con DM2, mejorando los niveles de hemoglobina glucosilada, la resistencia a la insulina y la masa grasa total y visceral²¹. De igual manera, el metformin ha sido ampliamente estudiado en la DM2 mostrando efectos beneficiosos tanto en el

metabolismo lipídico como glucídico; en un estudio reciente se demostró reducción de los niveles de glicemia, insulinemia, Tg, colesterol y ácidos grasos libres tanto pre como postprandiales en pacientes con DM2 sin obesidad²². En los pacientes con resistencia a la insulina, el metformin reduce la oxidación de ácidos grasos en un 10 a un 30%, de modo que al disminuir las concentraciones de ácidos grasos libres se incrementa, no solamente la sensibilidad a la insulina, sino también ayuda a corregir la alteración en la secreción de la insulina por la célula beta pancreática y el perfil lipídico⁶. En la revisión de la literatura no se encontraron estudios del uso de estos medicamentos en pacientes con SM, sin DM2, que sirvan de comparación a nuestros resultados, pero nos llamó la atención la ausencia de cambios significativos en las variables lipídicas, lo cual debe revisarse en otros estudios al respecto.

En ambos grupos el tratamiento mejoró las cifras promedio de TAS y TAD, pero los cambios fueron significativos solo en el grupo que recibió metformin en monoterapia. Un estudio experimental recientemente demostró en ratas diabéticas que el tratamiento con metformin disminuyó significativamente la presión arterial y restauró la función endotelial, sin efecto significativo sobre el nivel de glucosa sanguínea²³. Por otro lado, Parulkar y cols.²⁰ han descrito que las TZDs reducen las cifras tensionales en pacientes con DM2 e HTA, en pacientes diabéticos no hipertensos, obesos sin diabetes mellitus, e hipertensos no diabéticos. Aunque diversas líneas de investigación sugieren que los agonistas PPA γ pueden ejercer efectos directos sobre el tono vascular (a través del bloqueo de la actividad de los canales de calcio en el músculo liso o de la inhibición de la liberación de endotelina o por el incremento de la liberación del péptido natriurético tipo C), es difícil diferenciar los efectos indirectos del PPA γ mediados por la sensibilización a la insulina, de su efecto vascular directo²⁰.

Ambos tratamientos fueron efectivos para mejorar la sensibilidad a la insulina, aunque la disminución del HOMA fue significativa solo con la combinación rosiglitazona/metformin. Al tomar en cuenta la CA como variable clínica sugestiva de resistencia a la insulina y considerando la correlación obtenida con insulina en ayunas y HOMA al final del cuarto mes de tratamiento, se podría concluir que una

mejoría de la resistencia a la insulina en el SM, se puede ver perfectamente expresada en una reducción de la CA. El efecto beneficioso obtenido sobre la resistencia a la insulina (HOMA), sustrato fisiopatológico del SM, podría verse reflejado en una reducción de la mortalidad global y el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, sin embargo se requiere de un estudio que incluya mayor número de pacientes, durante mayor período de tiempo para confirmar esta aseveración.

Como bien mencionan Carella y Conte²⁴ en su revisión sobre las opciones terapéuticas para el SM en pacientes obesos, si los cambios en estilo de vida no son suficientes para mejorar los componentes del síndrome, es necesario adicionar tratamiento con medicamentos, entre los cuales el metformin y las TZDs son buenas opciones. Sin embargo, con las evidencias actuales, que demuestran que la rosiglitazona en DM2, no tiene efecto o puede aún aumentar los problemas cardiovasculares²⁵⁻²⁷, no se recomienda como primera opción.

En resumen, se puede concluir que ambas terapias son beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico y sus diferentes componentes, definido según los criterios del ATP III, observándose, en este grupo de pacientes, una mayor reducción de la CA y del HOMA en aquellos que recibieron la combinación rosiglitazona/metformin y una mayor reducción de las cifras tensionales en los que recibieron metformin como monoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doelle GC. The clinical picture of metabolic syndrome: an update on this complex of conditions and risk factors. *Postgrad Med* 2004;116:30-38.
2. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. 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.
3. Batsis JA, Nieto-Martínez RE, López-Jimenez F. Metabolic Síndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 509-524.
4. NIH Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National

Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002.

5. Prisant LM. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J clin pharmacol* 2004;44:406-413.
6. Patanè 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 beta-cells. *Diabetes* 2000; 49:735-740.
7. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 157-167.
8. Strack T. Metformin: a review. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 303-314.
9. Wilson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR, Beck KD, Moore LB, Kliewer SA, Lehmann JM. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor α agonism and the anti-hyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 1996;39:665-668.
10. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331:1188-1193.
11. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210-2219.
12. Doggrel SA. Clinical trials with thiazolidinediones in subjects with type 2 diabetes – is pioglitazone any different from rosiglitazone? *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 405-420.
13. Vergès B. Effects of glitazones in the treatment of diabetes and/or hyperlipidaemia: glycaemic control and plasma lipid levels. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 2: 15-18.
14. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25:708-711.
15. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*. 2007;30:217-223.
16. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 283:1695-702.
17. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;102:99-110.
18. Lebovitz, H. Clinician's manual on insulin resistance. Science press. 2004.

19. Gómez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:127-34.
20. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001. 134:61-71.
21. Hamann A, García-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 6-13.
22. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Smidt UM, Pedersen O, Parving HH, Vaag AA. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158:35-46.
23. Majithiya JB, Balaraman R. Metformin reduces blood pressure and restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2006; 78: 2615-2624.
24. Carella AM, Conte M. Therapeutic options for metabolic syndrome in obese patients. *Clin Ter* 2007; 158: 457-464.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
26. Robinson JG. Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk? *PPAR Res* 2008; 2008: 891425.
27. Duan SZ, Usher MG, Mortensen RM. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma-mediated effects in the vasculature. *Circ Res* 2008; 102: 283-294.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, código M-827-05-07-B.