

Investigação original / Investigación original / Original Research

# Eficácia da sibutramina na redução da resistência insulínica e no controle glicêmico de pacientes obesos

## Eficacia de la sibutramina en la resistencia insulínica y el control glucémico de pacientes obesos

### Efficacy of the sibutramine in the insulin resistance and glycaemic control of obese patients

Leonardo Régis Leira PEREIRA, Regina Helena Costa QUEIROZ,  
Maria de Lourdes Pires BIANCHI, Néelson Lucif JÚNIOR.

Texto em Português

Texto en español

#### RESUMEN\*

**Objetivo:** Este artículo comparó los efectos de la sibutramina y de la metformina en pacientes obesos con resistencia a insulina.

**Métodos:** Se evaluaron durante 6 meses 16 pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>. Se sometió a los pacientes, antes de iniciar al estudio, a una evaluación antropométrica, clínica y analítica.

Todos los pacientes recibieron una dieta individualizada, respetando el gasto energético total diario. Las evaluaciones antropométricas, clínicas y analíticas se repitieron cada 30 días.

**Resultados:** Al final del estudio se observó que las concentraciones plasmáticas de insulina sufrieron una reducción del 12,1% (sibutramina) y del 20,7% (metformina). Los valores de HOMA también sufrieron una reducción del 11,2% y del 23,5% respectivamente en los grupos de sibutramina y metformina. En contrapartida, los pacientes del grupo sibutramina obtuvieron resultados más satisfactorios que los de metformina en la reducción de peso corporal i el IMC.

**Conclusión:** Este estudio demostró que la sibutramina comparada con la metformina presenta buenos resultados en el control glucémico de los pacientes, principalmente en los valores de insulina y HOMA. La sibutramina, prescrita de manera racional, puede ser considerada una herramienta útil en el control de la diabetes tipo 2 y sus comorbilidades, aunque debe ser utilizada con un antidiabético oral.

**Palabras clave:** Resistencia a insulina. Control glucémico. Sibutramina. Metformina. Obesidad.

#### ABSTRACT†

**Objective:** This paper compared the effects of the sibutramine and of the metformin in the patients' obesity bearers insulin resistance.

**Methods:** They were appraised 16 subjects obese with IMC above 30 Kg/m<sup>2</sup>, during 6 months and divided in two groups. The patients, before they begin the study, they were submitted to an evaluation anthropometric, clinic and laboratorial. All the patients received an individualized alimentary plan, respecting the total energy expense daily.

\* Leonardo Régis Leira PEREIRA. Departamento de Ciências Farmacéuticas, Faculdade de Ciências Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (Brasil).

Regina Helena Costa QUEIROZ. Departamento de Análisis Clínicos, Toxicológicos y Bromatológicos, Facultad de Ciências Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (Brasil).

Maria de Lourdes Pires BIANCHI. Departamento de Análisis Clínicos, Toxicológicas e Bromatológicas da Facultad de Ciências Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (Brasil).

Néelson Lucif JÚNIOR. Departamento de Nutrición/Geriatria de Medicina, Universidad de São Paulo (Brasil).

Dirección: Rua Anselmo M. Rodrigues 801, casa 116. Residencial Jatobá, Jardim Manoel Penna. CEP. 14098-322 Ribeirão Preto – SP

† Leonardo Régis Leira PEREIRA. Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo (Brazil).

Regina Helena Costa QUEIROZ. Department of Clinical, Toxicological and Bromatological analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo (Brazil).

Maria de Lourdes Pires BIANCHI. Department of Clinical, Toxicological and Bromatological analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo (Brazil).

Néelson Lucif JÚNIOR. Department of Nutrition/Geriatrics, Medical School, University of São Paulo (Brazil).  
Address: Rua Anselmo M. Rodrigues 801, casa 116. Residencial Jatobá, Jardim Manoel Penna. CEP. 14098-322 Ribeirão Preto – SP

**Results:** At the end of the study, it was observed that the plasmatic concentrations of insulin suffered reduction of 12,1% (sibutramine) and 20,7% (metformin), and the values of HOMA also suffered reduction of 11,2% and 23,5%, respectively in the group sibutramine and metformin. In compensation, the patients of the group sibutramine obtained more satisfactory results than the group metformin in the reduction of the corporal weight and in IMC.

**Conclusion:** This study demonstrated that the sibutramine, when compared to the metformin, it presents good results in the patients' glycaemic control, mainly in the insulin values and HOMA. The sibutramine, when prescribed in a rational way, an important therapeutic tool can be considered in the control of the diabetes type 2 and others adjunct pathology, however it should always be used simultaneous with an agent antidiabetic in those patient ones.

**Keywords:** Insulin resistance Glycaemic control. Sibutramine. Metformin. Obesity

## (Português)

### RESUMO<sup>†</sup>

**Objetivo:** Esse trabalho comparou os efeitos da sibutramina e da metformina na resistência insulínica dos pacientes portadores de obesidade. **Métodos:** Foram avaliados, durante 6 meses, 16 pacientes obesos com índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 Kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes, antes de iniciarem o estudo, foram submetidos a uma avaliação antropométrica, clínica e laboratorial. Todos os pacientes receberam um plano alimentar individualizado, respeitando o gasto energético total diário. As avaliações foram repetidas a cada 30 dias. **Resultados:** Ao final do estudo, observou-se que as concentrações plasmáticas de insulina sofreram redução de 12,1% (sibutramina) e 20,7% (metformina). Os valores de HOMA também sofreram redução de 11,2% e 23,5%, respectivamente no grupo sibutramina e metformina. Em contrapartida, os pacientes do

grupo sibutramina obtiveram resultados mais satisfatórios que o grupo metformina na redução do peso corpóreo e no IMC.

**Conclusão:** Esse estudo demonstrou que a sibutramina, quando comparada à metformina, apresenta bons resultados no controle glicêmico dos pacientes, principalmente nos valores de insulina e HOMA. A sibutramina, quando prescrita de maneira racional, pode ser considerada uma ferramenta terapêutica importante no controle do DM2 e suas comorbidades, entretanto deve ser sempre utilizada concomitantemente com um antidiabético oral nesses pacientes.

**Palavras chave:** Resistência insulínica. Controle glicêmico. Sibutramina. Metformina. Obesidade

### INTRODUÇÃO

A obesidade, principalmente a visceral, tem sido descrita na literatura como responsável pelo aumento da resistência insulínica, dificultando a manutenção do controle glicêmico e elevando os riscos da ocorrência de diabetes mellitus tipo 2 em até dez vezes.<sup>1,2</sup>

Esse fato demonstra uma correlação direta entre a obesidade e o diabetes tipo 2. Além disso, o excesso de peso aliado à resistência insulínica pode promover o aparecimento de outros fatores de riscos, como hipertensão arterial, problemas cardiovasculares e dislipidemias.<sup>3</sup>

Segundo Jung<sup>4</sup> em torno de 75% dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 estão acima do peso desejável. O mesmo autor afirma que um valor de circunferência abdominal acima de 100 cm pode, isoladamente, elevar o risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2 em 3,5 vezes.

Blumenkrantz<sup>1</sup> relata que um aumento de 10% no peso corporal, pode representar uma elevação de 2mg/dL nos valores de glicemia de jejum dos pacientes.

Estudos recentes demonstram que indivíduos obesos apresentam cinco vezes mais chances de desenvolverem doenças cardiovasculares quando comparadas às pessoas com peso corpóreo normal.<sup>1,2</sup> Vários autores afirmam que a redução do peso corporal melhora significativamente o controle glicêmico dos pacientes, além de reduzir os fatores de risco cardiovasculares e outras comorbidades.<sup>5,6</sup>

A resistência periférica à insulina também pode exercer efeitos diretos nos vasos sanguíneos, aumentando a resistência vascular periférica e, por conseguinte, a pressão arterial. A hiperinsulinemia e a resistência à insulina podem promover uma série de desordens metabólicas, inclusive serem responsáveis pelo aparecimento de ovários policísticos em mulheres obesas. Dessa forma, como a metformina reduz a resistência à insulina, tende a diminuir também a resistência vascular periférica, os níveis de pressão arterial, além de auxiliar no tratamento do ovário policístico.<sup>7-9</sup>

A redução de peso pode ser alcançada através da mudança do estilo de vida, como uma alimentação saudável e balanceada aliada à prática de exercícios físicos, entretanto muitos indivíduos demonstram-se

<sup>†</sup> Leonardo Régis Leira PEREIRA. Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (Brasil).

Regina Helena Costa QUEIROZ. Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (Brasil).

Maria de Lourdes Pires BIANCHI. Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (Brasil).

Nélson Lucif JÚNIOR. Departamento de Nutrologia/Geriatria do Curso de Medicina da Universidade de São Paulo (Brasil).

Endereço: Rua Anselmo M. Rodrigues 801, casa 116. Residencial Jatobá, Jardim Manoel Penna. CEP. 14098-322 Ribeirão Preto – SP

impotentes frente a essa recomendação. Portanto, quando houver indicação, aconselha-se prescrever um fármaco anorexígeno que promova a redução do peso corpóreo, favorecendo o controle da resistência à insulina.<sup>2</sup>

Na literatura, vários trabalhos descrevem os bons resultados apresentados pelos agentes anorexígenos, quando prescritos em associação com os antidiabéticos orais, auxiliando na redução do peso corporal e favorecendo o controle glicêmico dos pacientes com diabetes tipo 2.<sup>5,6</sup>

Esse trabalho tem a finalidade de comparar os efeitos da sibutramina (anorexígeno) e da metformina (antidiabético) na resistência insulínica dos pacientes portadores de obesidade.

## MÉTODOS

Foram avaliados 16 pacientes obesos com IMC acima de 30 Kg/m<sup>2</sup>, sendo 12 mulheres e 4 homens (divididos em dois grupos contendo 6 mulheres e 2 homens), com idades entre 19 e 51 anos. Dos dezesseis pacientes incluídos no estudo, um admitiu ser fumante.

Durante os seis meses em que receberam o tratamento farmacológico, os pacientes foram proibidos de consumir bebida alcoólica. Além disso, etilistas, gestantes, lactantes, diabéticos, portadores do HIV/AIDS e pacientes com infecções virais hepatotrópicas ou alterações de função hepática também foram excluídos do estudo.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto. Os pacientes foram incluídos após serem informados, em detalhes, sobre o estudo e

preencherem corretamente o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes, antes de iniciarem o estudo, foram submetidos a uma avaliação antropométrica. Além disso, o mesmo foi avaliado clinicamente e laboratorialmente, realizando os exames de glicemia de jejum e insulina. Os resultados desses dois exames foram utilizados para calcular o HOMA (homeostasis model assessment), que é o produto das duas razões: glicemia (mg/dL) dividido por 18 e insulina (μUI/mL) dividido por 22,5. Todos os pacientes selecionados foram avaliados por um nutrólogo e receberam um plano alimentar individualizado, respeitando o gasto energético total diário.

Após serem considerados aptos, 8 (oito) pacientes foram selecionados para receberem a sibutramina (15 mg/dia de Reductil® , lote 901308F01) e outros 8 (oito) pacientes selecionados para receberem a metformina (1700 mg/dia de Glifage®, lote 1021133). O tratamento farmacológico teve duração de 6 meses, sendo que os pacientes, durante esse período, foram monitorados clinicamente todas as semanas e realizaram exames laboratoriais mensalmente.

## RESULTADOS

Os resultados do presente estudo encontram-se na tabela 1, entretanto gostaríamos de destacar que mesmo o grupo sibutramina apresentando um resultado mais satisfatório na redução de peso dos indivíduos, o grupo metformina apresentou uma redução mais significativa dos valores de insulina e HOMA, quando comparado ao grupo sibutramina.

Tabela 1: Compara os resultados alcançados pelos grupos de estudo e de referência antes e depois da utilização dos medicamentos.

Parâmetros (N=8)	Grupo Referência (metformina)		Grupo Estudo (sibutramina)	
	Antes / Depois	Antes / Depois	Antes / Depois	Antes / Depois
Glicemia de jejum (mg/dL)	90,5 (± 12,88)	91,1 (± 10,33)	91,2 (± 4,833)	94,9 (± 9,804)
Insulina (uUI/mL)	12,57 (± 5,705)	9,97 (± 2,819)	7,38 (± 2,768)	6,49 (± 2,428)
HOMA	2,98 (± 1,737)	2,28 (± 0,837)	1,70 (± 0,633)	1,51 (± 0,542)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,2 (± 5,821)	35,7 (± 5,556)	32,0 (± 2,415)	29,8 (± 2,701)
Pressão Arterial (mmHg)	148 / 96	139 / 94	118 / 75	117 / 80

## DISCUSSÃO

Os 8 (oito) indivíduos que utilizaram metformina foram considerados como o grupo de referência, pois esse fármaco está consolidado na literatura mundial como antidiabético oral, sendo prescrito para pacientes que apresentam resistência à insulina ou são portadores de diabetes tipo 2.

O grupo de estudo foi constituído por 8 (oito) indivíduos que receberam sibutramina, que é classificado farmacologicamente como anorexígeno. Entretanto, esse medicamento foi selecionado para o estudo, pois segundo Scheen et al.<sup>2</sup>, esse fármaco tem apresentado na literatura mundial uma eficácia satisfatória na redução do peso corpóreo, e através

desse resultado ele tem permitido, indiretamente, um melhor controle glicêmico, através da redução da resistência à insulina, tanto em pacientes obesos diabéticos como em não diabéticos.

A sibutramina, no presente estudo, foi prescrita na dose de 15 mg/dia, sendo administrada todos os dias por volta das 9 horas da manhã. Esse horário foi considerado seguro para evitar episódios de insônia nos pacientes. A dose inicial usual de sibutramina é de 10 mg/dia, entretanto optamos por 15 mg/dia, pois segundo Gokcel et al.<sup>3</sup> pacientes que receberam 10 mg/dia relataram fome durante a noite.

A dose de metformina prescrita aos pacientes deste estudo foi de 1700 mg/dia, divididos em duas administrações de 850 mg, sendo a primeira, logo após o almoço e a segunda, após o jantar. Essa dosagem tem sido descrita na literatura como segura e eficaz na promoção dos efeitos farmacológicos.<sup>10,11</sup> Entretanto, as doses terapêuticas desse fármaco situam-se entre 500 e 2550 mg/dia.

Apesar da metformina ser reconhecidamente um fármaco classificado como antidiabético oral, algumas evidências descritas na literatura demonstram que esse medicamento pode ter um leve efeito anorexígeno, atuando diretamente na célula alvo do hipotálamo, alterando a regulação da saciedade, com possível envolvimento do neuropeptídeo y. Entretanto esse fármaco não demonstrou ser dotado de atividade termogênica.<sup>12</sup>

De acordo com os resultados, a glicemia do grupo sibutramina elevou-se 4,06%, enquanto que a do grupo metformina aumentou 0,66%. Essa ligeira elevação nos valores de glicemia sanguínea de ambos os grupos, não foi considerada estatisticamente ou clinicamente significativa.

Em contrapartida, as concentrações de insulina dos indivíduos sofreram redução de 12,1% e de 20,7% no grupo sibutramina e metformina respectivamente. Em relação ao HOMA, que representa a resistência à insulina dos indivíduos, pode-se observar através dos resultados demonstrados na tabela 1, que o grupo de pacientes que receberam a metformina apresentaram uma redução de 23,5% nos valores de HOMA, enquanto que o grupo sibutramina teve uma redução mais discreta de 11,2%.

Essa diferença apresentada nas concentrações de insulina e nos valores de HOMA pode ser explicada através dos diferentes mecanismos de ação que os fármacos apresentam, pois a metformina aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina, melhorando a captação da glicose sanguínea e interferindo diretamente na redução da resistência à insulina.<sup>13</sup>

Entretanto a sibutramina é um fármaco anorexígeno que impede a recaptção de noradrenalina e serotonina (neurônios 5-HT), portanto esse medicamento pode promover o aumento da sensibilidade à insulina de forma indireta, através da redução do peso corpóreo dos indivíduos, pois já foi descrito na literatura que cerca de 80% dos pacientes que possuem diabetes tipo 2 ou resistência à insulina são obesos ou portadores de sobrepeso, demonstrando uma relação estreita entre obesidade, resistência à insulina e hipertensão arterial.<sup>2</sup>

Apesar da sibutramina não ser um fármaco que atua diretamente no controle glicêmico, a redução na produção de insulina e a conseqüente melhora do HOMA já eram esperadas, pois segundo Scheen et al.<sup>2</sup>, os pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 que receberam a adição da sibutramina ao antidiabético oral, demonstraram um aumento significativo na sensibilidade à insulina quando comparados à monoterapia. Ainda segundo os mesmos autores, esse fato deve-se à redução de peso apresentada por estes pacientes, que foi em média de 5 kg. Com isso tornou-se possível confirmar que a redução do peso corpóreo pode

favorecer o controle do metabolismo da glicose, demonstrando uma relação entre obesidade e diabetes tipo 2.<sup>2</sup>

No presente estudo pode ser evidenciado a redução do IMC, que foi mais significativa nos indivíduos que utilizaram sibutramina, com cerca de 6,86%. Enquanto que os pacientes do grupo referência (metformina) apresentaram uma redução de 4,03% no IMC.

A redução de peso dos pacientes do grupo sibutramina foi mais acentuada, quando comparada ao grupo metformina. Portanto pode-se visualizar na tabela 1 que essa redução de peso foi suficiente para promover redução nos valores de insulina e de HOMA, confirmando que a simples redução do peso corpóreo pode favorecer o controle desses parâmetros.

Além da redução do peso corpóreo, foi evidenciada também uma diminuição dos valores da circunferência abdominal dos indivíduos de ambos os grupos, sendo de 7,91% e 6,92% para os grupos sibutramina e metformina, respectivamente.

Em relação à pressão arterial, os dois grupos demonstraram uma redução nos valores de pressão arterial sistólica, sendo mais significativa a redução do grupo metformina, com cerca de 6,0%. Em contrapartida, quando observa-se os valores de pressão arterial diastólica, percebe-se que o grupo sibutramina elevou esse parâmetro em 6,7%, enquanto que o grupo metformina reduziu em 2,1% essa pressão arterial.

O mecanismo de redução da pressão arterial, promovido pela metformina, tem sido proposto através do efeito vasodilatador nos pequenos vasos, por um suposto aumento da concentração de potássio no endotélio.<sup>14</sup>

Estudos epidemiológicos têm apresentado que a melhora no controle glicêmico reduzem as complicações micro e macrovasculares dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 ou resistência à insulina.<sup>15</sup>

Dessa forma, esse estudo demonstrou que a sibutramina, quando comparada à metformina, apresenta bons resultados no controle glicêmico dos pacientes, principalmente nos valores de insulina e HOMA. Ficou evidenciado também que esses resultados estão relacionados com a redução do peso corpóreo dos pacientes.

A sibutramina, quando prescrita de maneira racional, pode ser considerada uma ferramenta terapêutica importante no controle do diabetes tipo 2 e suas principais comorbidades, como hipertensão arterial, problemas cardiovasculares e dislipidemias.

## (Espanol)

### INTRODUCCIÓN

La obesidad, principalmente la visceral, ha sido descrita en la literatura como responsable del aumento de la resistencia insulínica, dificultando el mantenimiento del control glucémico y elevando el

riesgo de aparición de diabetes mellitus tipo 2 hasta 10 veces.<sup>1,2</sup>

Este hecho demuestra una correlación directa entre la obesidad y la diabetes tipo 2. Además, el exceso de peso, aliado a la resistencia insulínica, puede promover la aparición de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, los problemas cardiovasculares y las dislipemias.<sup>3</sup>

Según Jung<sup>4</sup> alrededor del 75% de los pacientes diabéticos tipo 2, están por encima del peso deseable. El mismo autor afirma que un valor de circunferencia abdominal superior a 100 cm puede, aisladamente, elevar el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en hasta 3,5 veces.

Blumenkrantz<sup>1</sup> relata que un aumento del 10% en el peso corporal puede representar una elevación de 2mg/dL de glucemia en ayuno en los pacientes.

Recientes estudios demuestran que los individuos obesos presentan 5 veces más de probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares en comparación con las personas con peso corporal normal.<sup>1,2</sup> Varios autores afirman que la reducción de peso corporal mejora significativamente el control glucémico de los pacientes, además de reducir los factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades.<sup>5,6</sup>

La resistencia periférica a la insulina también puede ejercer efectos directos en los vasos sanguíneos, aumentando la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, la presión arterial. La hiperinsulinemia y la resistencia a insulina pueden promover una serie de desordenes metabólicos, e incluso ser responsables de la aparición de ovarios poliquísticos en mujeres obesas. De esa forma, como la metformina reduce la resistencia a insulina, tiende a disminuir también la resistencia vascular periférica, los valores de presión arterial, además de ayudar en el tratamiento del ovario poliquístico.<sup>7-9</sup>

La reducción de peso puede alcanzarse mediante el cambio en los hábitos de vida, como una alimentación saludable y equilibrada, asociada a el ejercicio físico; mientras que otros individuos se demuestran impotentes ante esa recomendación. Por tanto, cuando hubiese indicación, se aconseja prescribir un fármaco anorexígeno que promueva la reducción del peso corporal favoreciendo el control de la resistencia a la insulina.<sup>2</sup>

En la literatura hay varios trabajos que describen los buenos resultados alcanzados por agentes anorexígenos cuando se asocian a antidiabéticos orales, ayudando en la reducción del peso y favoreciendo el control glucémico en diabéticos tipo 2.<sup>5,6</sup>

Este trabajo tiene la finalidad de comparar los efectos de la sibutramina (anorexígeno) y la metformina (antidiabético) en la resistencia insulínica de los pacientes obesos.

## MÉTODOS

Se evaluaron 16 pacientes obesos con IMC superior a 30Kg/m<sup>2</sup>, de los que 12 eran mujeres y 4 hombres (divididos en dos grupos de 6 mujeres y 2 hombres), con edades entre 19 y 51 años. De los 16 pacientes, uno admitió ser fumador.

Durante los 6 meses en que recibieron tratamiento farmacológico, a los pacientes se les prohibió consumir bebidas alcohólicas. Además, se excluyeron del estudio a los enólicos, gestantes, lactantes, diabéticos con HIV/SIDA y pacientes con infecciones virales hepáticas o alteraciones de la función hepática.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Ribeirão Preto. Los pacientes fueron incluidos después de ser informado en detalle sobre el estudio y de cumplimentar correctamente el consentimiento informado.

Los pacientes, antes de iniciar el estudio, fueron sometidos a una evaluación antropométrica. Además de eso, se evaluaban clínica y analíticamente, realizando las pruebas de glucemia en ayuno e insulina. Los resultados de esos dos análisis se utilizaron para calcular el HOMA ((homeostasis model assessment), que es el producto de las dos razones: glucemia (mg/dL) dividido por 18 e insulina (μUI/mL) dividido por 22,5. Todos los pacientes seleccionados fueron evaluados por un nutrólogo y recibieron una dieta individualizada, respetando el gasto energético total diario.

Después de ser considerados aptos, se seleccionaron 8 pacientes para recibir sibutramina (15 mg/día de Reductil®, lote 901308F01) y otros 8 pacientes seleccionados para recibir la metformina (1700 mg/día de Glifage®, lote 1021133). El tratamiento farmacológico tuvo una duración de 6 meses, monitorizando clínicamente cada semana a los pacientes durante ese periodo y realizando los análisis clínicos cada semana.

## RESULTADOS

Los resultados del presente estudio se encuentran en la tabla 1, aunque nos gustaría destacar que el grupo sibutramina presentó un resultado más satisfactorio en la reducción de peso de los individuos, el grupo metformina presentó una reducción más significativa en los valores de insulina y HOMA.

## DISCUSIÓN

Los ocho individuos que utilizaron metformina fueron considerados como grupo de referencia, ya que ese fármaco está considerado en la literatura mundial como antidiabético oral, y se prescribe para pacientes que presentan resistencia insulínica o son diabéticos tipo 2.

Tabla 1: Resultados alcanzados por los grupos de estudio y de referencia antes y después de la utilización de los medicamentos.

Parámetros (N=8)	Grupo Referencia (metformina)		Grupo Estudio (sibutramina)	
	Antes / Después		Antes / Después	
Glucemia en ayuno (mg/dL)	90,5 (± 12,88)	91,1 (± 10,33)	91,2 (± 4,833)	94,9 (± 9,804)
Insulina (uUI/mL)	12,57 (± 5,705)	9,97 (± 2,819)	7,38 (± 2,768)	6,49 (± 2,428)
HOMA	2,98 (± 1,737)	2,28 (± 0,837)	1,70 (± 0,633)	1,51 (± 0,542)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,2 (± 5,821)	35,7 (± 5,556)	32,0 (± 2,415)	29,8 (± 2,701)
Presión Arterial (mmHg)	148 / 96	139 / 94	118 / 75	117 / 80

El grupo de estudio estaba constituido por 8 individuos que recibieron sibutramina, que es clasificado farmacológicamente como anorexígeno. Este medicamento fue seleccionado para este estudio porque según Scheen y col.<sup>2</sup>, ese fármaco se ha presentado en la literatura una eficacia satisfactoria en la reducción del peso corporal, y gracias a ese resultado, ha permitido indirectamente un mejor control glucémico mediante la reducción a la resistencia insulínica, tanto en obesos diabéticos como en no diabéticos.

En el presente estudio, la sibutramina fue prescrita a dosis de 15 mg/día, administrándose a todos los pacientes alrededor de las 9 de la mañana. Ese horario fue considerado seguro para evitar episodios de insomnio en los pacientes. La dosis inicial de sibutramina es de 10 mg/día, aunque nosotros optamos por 15 mg/día, ya que según Gokcel y col.<sup>3</sup>, los pacientes que recibían 10mg/día relataban hambre durante la noche.

La dosis de metformina prescrita a los pacientes de este estudio fue de 1700 g/día, divididos en dos administraciones de 850 mg, siendo la primera después del desayuno y la segunda después de la cena. Esta dosis aparece descrita en la literatura como segura y eficaz en la consecución de los efectos farmacológicos.<sup>10,11</sup> Las dosis terapéuticas de este medicamento están entre 500 y 2550 mg/día.

A pesar de que la metformina es conocido como un fármaco antidiabético oral, hay algunas evidencias en la literatura que demuestran que ese medicamento puede tener un leve efecto anorexígeno, actuando directamente en la célula diana del hipotálamo, alterando la regulación de la saciedad con posible intervención de neuropépticos. Este medicamento no ha demostrado actividad termogénica.<sup>12</sup>

De acuerdo con los resultados, la glucemia del grupo sibutramina se elevó un 4,06%, mientras que la del grupo metformina aumentó un 0,66%. Esa ligera elevación de los valores de glucosa sanguínea de ambos grupos no fue considerada estadística o clínicamente significativa.

En contrapartida, las concentraciones de insulina de los individuos sufrieron una reducción del 12,1% y del 20,7% en los grupos de sibutramina y metformina respectivamente. En relación al HOMA,

que representa la resistencia de los individuos a la insulina, se puede observar (tabla 1) que el grupo de pacientes que recibieron metformina presentaron una reducción del 23,5% de esos valores del HOMA, mientras que los del grupo sibutramina tuvieron una reducción más discreta, del 11,2%.

Esa diferencia presentada en las concentraciones de insulina y en los valores del HOMA puede explicarse mediante los mecanismos de acción de los fármacos, ya que la metformina aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina, mejorando la captación de glucosa sanguínea e interfiriendo directamente en la reducción de la resistencia insulínica.<sup>13</sup>

Mientras tanto, la sibutramina es un medicamento anorexígeno que impide la recaptación de noradrenalina y serotonina, y por tanto este medicamento puede promover el aumento de la sensibilidad a la insulina de forma indirecta, a través de la reducción del peso corporal de los individuos; ya que se ha descrito en la literatura que cerca del 80% de los pacientes diabéticos tipo 2 o con resistencia insulínica, son obesos o tienen sobrepeso, demostrando una relación estrecha entre la obesidad, la resistencia insulínica y la presión arterial.<sup>2</sup>

A pesar de que la sibutramina no es un fármaco que actúe directamente en el control glucémico, eran de esperar la reducción en la producción de insulina y la consecuente mejora en el HOMA, ya que según Scheen y col.<sup>2</sup>, los pacientes obesos diabéticos tipo 2 que utilizaron sibutramina asociada al tratamiento antidiabético oral, demostraron un aumento significativo en la sensibilidad a la insulina cuando se comparaban con los que recibían monoterapia. Según los mismos autores, este hecho se debe a la reducción de peso que presentaron estos pacientes, que fue de 5 kg de media. Con esto es posible confirmar que la reducción de peso corporal puede favorecer el control del metabolismo de la glucosa, demostrando una relación entre obesidad y diabetes tipo 2.<sup>2</sup>

En el presente estudio puede evidenciarse la reducción del IMC, que fue más significativa en los individuos que utilizaron sibutramina, con cerca del 6,86%. Mientras que los pacientes del grupo de

referencia (metformina) presentaron una reducción del 4,03% del IMC.

La reducción de peso de los pacientes del grupo sibutramina fue más acentuada en que los del grupo metformina. Se puede ver en la tabla 1 que esa reducción de peso fue suficiente para producir la reducción en los valores de insulina y de HOMA, confirmando que la simple reducción del peso corporal puede favorecer el control de esas variables.

Además de la reducción del peso, se evidenció también una disminución de los valores de la circunferencia abdominal de los individuos de ambos grupos, siendo del 7,91% y del 6,92% para los grupos sibutramina y metformina, respectivamente.

En relación a la presión arterial, los dos grupos demostraron una reducción en los valores de presión arterial sistólica, siendo más significativa la reducción en el grupo metformina, con cerca del 6,0%. Por el contrario, en cuanto a los valores de presión arterial diastólica, en el grupo sibutramina se elevó en un 6,7%, mientras que en el grupo metformina se redujo en el 2,1%.

El mecanismo de reducción de la presión arterial producido por la metformina se ha sugerido que se debe al efecto vasodilatador de los pequeños vasos, por un supuesto aumento de potasio en el endotelio.<sup>14</sup>

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la mejora del control glucémico reduce las complicaciones micro y macrovasculares de los pacientes diabéticos tipo 2 o con resistencia insulínica.<sup>15</sup>

Este estudio demostró que la sibutramina, comparada con la metformina, presenta buenos resultados en el control glucémico de los pacientes, principalmente en valores de insulina y HOMA. También quedó evidenciado que esos resultados están relacionados con una reducción en el peso y el IMC de esos pacientes.

La sibutramina, prescrita de modo racional, puede considerarse una herramienta terapéutica importante en el control de la diabetes tipo 2 y sus principales comorbilidades, como la hipertensión arterial, problemas cardiovasculares y dislipemias.

## Bibliografía / References

- 1 Blumenkrantz M. Obesity: the world's metabolic disorder. www. quantumhpc.com 1997.
- 2 Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. *Diabetes Metab.* 2002; 28(6 Pt 1): 437-45.
- 3 Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, BascilTutuncu N, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(1): 49-55.
- 4 Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997;53(2):307-21.
- 5 Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care.* 1994; 17(5): 372-5.
- 6 Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7(5): 477-484.
- 7 Cornwell TL, Lincoln TM. Regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> levels in cultured vascular smooth muscle cells. Reduction of Ca<sup>2+</sup> by atriopeptin and 8-bromo-cyclic GMP is mediated by cyclic GMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 1989; 264(2): 1146-55.
- 8 Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(3 Suppl):563S-72S.
- 9 Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 123(5): 647-52.
- 10 Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2767-74.
- 11 Rouru J, Huupponen R, Pesonen U, Koulu M. Subchronic treatment with metformin produces anorectic effect and reduces hyperinsulinemia in genetically obese Zucker rats. *Life Science* 1992; 50(23): 1813-20.
- 12 Rouru J et al. Anorectic effect of metformin in obese Zucker rats: lack of evidence for the involvement of neuropeptide y. *Eur J Pharmacol* 1995; 273: 99-106.
- 13 Hundal HS, Ramlal T, Reyes R, Leiter LA, Klip A. Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. *Endocrinology* 1992; 131(3): 1165-73.
- 14 Bhalla RC, Toth KF, Tan E, Bhatta RA, Mathias E, Sharma RV. Vascular effects of metformin. *Am J Hypert* 1996; 9(6): 570-6.
- 14 Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1957-60.