

Debate Editorial

Metformina: Mecanismos en la Obesidad Humana y la Pérdida de Peso

Curr Obes Rep. Junio 2019; 8(2): 156–164.

doi:10.1007/s13679-019-00335-3.

Posición a favor.

Dra. María de los Milagros Rubio

Posición en contra.

Dr. Marcelo Boscaro



Metformina: Mecanismos en la Obesidad Humana y la Pérdida de Peso.

Resumen del artículo

La Metformina es la primera línea de tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) debido a su perfil de seguridad y tolerancia.

Estudios con grandes cohortes demostraron beneficios, más allá del control de la glucemia, sobre la pérdida de peso corporal.

Tradicionalmente se pensaba que los efectos metabólicos (reducción de la gluconeogénesis

hepática y de la producción de insulina) eran la causa de este efecto.

Nuevas evidencias sugieren que la pérdida de peso asociada a la Metformina estaría relacionada con la modulación de los centros hipotalámicos de control del apetito y con cambios del microbiota intestinal.

Es importante continuar con el estudio de estas vías para identificar nuevos objetivos terapéuticos para la obesidad y otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Esta revisión estudia la relación entre la Metformina y el tratamiento de la obesidad.



Debate Editorial

Farmacología aplicada:

Metformina: Mecanismos en la Obesidad Humana y la Pérdida de Peso.

Argumentos a favor

Dra. María de los Milagros Rubio

El tratamiento con Metformina se asocia a un discreto descenso de peso. The Metformin Study Group mostró un descenso estadísticamente significativo de 3,8 kg en el grupo tratado con Metformina en comparación con el grupo de pacientes tratados con Sulfonilureas luego de 29 semanas de seguimiento. Khan et al. demostraron un descenso de peso de 2,7 kg en pacientes tratados con Metformina seguidos durante 4 años, en comparación a la ganancia de peso observada en los pacientes tratados con Glibenclamida o Rosiglitazona.¹

El estudio más importante que demostró los beneficios de la Metformina sobre el peso fue el Diabetes Prevention Program (DPP), realizado en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2. Los pacientes que recibieron Metformina presentaron una disminución de 2,1 kg de peso. La pérdida de peso se asoció a la adherencia al tratamiento,



observándose una disminución del 3% del peso corporal en los pacientes con buena adherencia, que persistió a lo largo del seguimiento durante 10 años. El perímetro de cintura también disminuyó en relación directa a la adherencia al tratamiento. Este estudio demostró que la pérdida de peso con Metformina fue sostenida y segura, pero fuertemente relacionada con la adherencia al tratamiento.

Un metaanálisis reciente mostró un descenso significativo del índice de masa corporal y de la resistencia a la insulina en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y Metformina.

En el estudio HOME, se estudiaron pacientes con DM2 tratados con Metformina que intensificaron el tratamiento con Insulina. Aquellos pacientes que continuaban con Metformina no presentaron aumento de peso, en comparación con el grupo que la suspendió al iniciar tratamiento con Insulina.

A nivel celular, la Metformina regularía la producción de energía mitocondrial, disminuyendo la síntesis de adenosina trifosfato (ATP). Así, el aumento de la adenosina monofosfato (AMP) activaría a la enzima proteína quinasa AMP dependiente (AMPK), que es un inhibidor de la lipogénesis y gluconeogénesis hepática. Esta enzima es un reconocido sensor de la energía disponible a nivel hepático y del sistema nervioso central (SNC).



1- Metformina y Apetito

La Metformina está asociada a disminución del apetito en forma directamente proporcional a su dosis, sin cambios en el gasto de energía. Están descriptos efectos sobre señales que regulan el apetito como las incretinas, la leptina y metabolitos periféricos. Su efecto es complejo y dependiente de cada tejido.

El efecto sobre la respiración mitocondrial derivaría a la glucosa hacia el metabolismo anaeróbico, aumentando la producción de lactato, principalmente luego de la ingesta de alimentos. La acidosis metabólica leve mediada por el lactato produciría la disminución del apetito.

También afectaría el eje intestino-cerebral, aumentando la producción del Péptido Similar al Glucagon (GLP-1), una incretina con reconocido efecto sobre la pérdida de peso, y del péptido YY (PYY) que tiene efecto anorexígeno.

A nivel del SNC, activa las aferencias al Núcleo del Tracto Solitario, que recibe aferencias viscerales, mediada por AMP, y participa en la integración de funciones como la ingesta y el gusto. Además, disminuye la actividad del gyrus parahipocámpico, la corteza prefrontal paramedial y del gyrus fusiforme, áreas relacionadas con la memoria perceptiva y los mecanismos de recompensa, influyendo en la relación entre comida y recompensa.

Existe evidencia de que la membrana hemato-encefálica es permeable a la Metformina. En estudios realizados en roedores que recibieron Metformina intratecal, se observó disminución del neuropéptido orexígeno Y (NPY) a nivel hipotalámico y disminución de la acción orexígena de la grelina exógena.

Se observó también que presenta efectos sobre la expresión del receptor de Leptina y disminuye la resistencia hipotalámica a esta hormona.

2- Efecto en el Tracto Gastro intestinal (TGI)

Al ser absorbida por los enterocitos, aumenta la captación de glucosa por estas células que es derivada al metabolismo anaerobio, con el consecuente incremento de la producción local de lactato. Esto es responsable de algunos de los efectos adversos de la Metformina como

diarrea y distensión abdominal. La disgeusia es otro efecto adverso que podría asociarse a la disminución del apetito. La relación entre los efectos adversos gastrointestinales y la pérdida de peso no está demostrada.

3- Metformina y Microbiota

La acumulación de Metformina en el tracto GI afecta también la flora intestinal. Múltiples bacterias entéricas demostraron una correlación negativa con el fenotipo obeso/síndrome metabólico. En estudios realizados en roedores, se observó un aumento de la cantidad de *Akkermansia* en aquellos tratados con Metformina, así como cambios en la concentración de *Bacteroides* y *Firmicutes*, favoreciendo el aumento de las primeras. En humanos también se demostró un impacto positivo de la Metformina sobre la microbiota intestinal, pudiendo ser esta otra vía por la cual esta droga tiene efectos sobre el peso.

Más allá de su impacto en el peso corporal, en un sub-estudio del DPP/DPP outcome Study, se cuantificó el score de Calcio Coronario (CAC) en hombres y mujeres, observándose menor presencia y severidad del CAC en hombres. El beneficio fue independiente de la edad, IMC y la progresión a DM o uso de estatinas.

Debate Editorial

Farmacología aplicada:

Metformina: Mecanismos en la Obesidad Humana y la Pérdida de Peso.

Argumentos en contra

Dr. Marcelo Boscaro

La metformina se ha convertido en un pilar en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debido a su excelente tolerabilidad, perfil de seguridad, eficacia y falta de hipoglucemia. Es considerada primera línea en el tratamiento de DM2 en combinación con modificaciones de estilo de vida.

En los últimos años aparecieron estudios epidemiológicos y preclínicos en donde la metformina tiene efectos favorables más allá de sus efectos sobre la glucemia. Particularmente, se ha demostrado un efecto en la reducción del peso corporal, en la reducción de la incidencia y mortalidad de cáncer, y en retraso del envejecimiento.

Metformina y reducción de Peso



Los metaanálisis de estudios comparativos (Kahn y Cochrane) entre diferentes agentes, mostraron que, en comparación con las sulfonilureas, la metformina mostró diferencias significativas en el peso final. Sin embargo, estos metaanálisis fueron incapaces de mostrar diferencias estadísticamente significativas con el placebo.

El Estudio de Prevención de la Diabetes (DPP) examinó los impactos preventivos de la metformina en los parámetros metabólicos en individuos con alto riesgo de DM2. Demostró que la iniciación de metformina redujo la Incidencia de diabetes en un 31% en un período de 3 años para pacientes de alto riesgo (IMC ≥ 24 , glucemia anormal en ayunas {GAA}, e Intolerancia Oral a la Glucosa {IOG}), no siendo superior a los cambios de estilo de vida (reducción de la incidencia de DM2 en un 58%)

Los estudios de seguimiento examinaron los efectos sobre el peso y la circunferencia de la cintura. Los pacientes aleatorizados a metformina experimentaron una pérdida de peso de 2,1 kg en promedio.

El tema clave es la adherencia: la reducción de peso se asoció con la adherencia a la medicación. Pacientes altamente adherentes presentaron una reducción de peso del 3,5% (en el índice de masa corporal). Los pacientes con baja adherencia no lograron cambios en el peso a los 2

años de seguimiento. La pérdida de peso persistió en el grupo de pacientes con alta adherencia en un período de seguimiento prolongado durante 10 años.

Debido a los efectos modestos e inconsistentes de la pérdida de peso la FDA no ha aprobado metformina como un agente de pérdida de peso.

Las directrices de AACE/ACE 2016 sobre el manejo de la obesidad recomiendan el uso de metformina en pacientes obesos con evidencia de prediabetes o intolerancia oral a la glucosa que no responden a cambios en el estilo de vida u otros medicamentos contra la obesidad.

Metformina en prevención de aumento de peso frente al uso de drogas antipsicóticas.

La metformina se ha evaluado como una herramienta de prevención de aumento de peso en múltiples enfermedades.²

Los fármacos antipsicóticos y los moduladores del estado de ánimo generan un aumento significativo en el peso, y con trastornos metabólicos como la hiperglucemia. Múltiples estudios valoraron la utilidad de la metformina en la prevención de aumento de peso en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos.

Un reciente metaanálisis (De Silva, BMC Psychiatry, 2016 16 (1): p. 341) que engloba 12 estudios con un total de 743 pacientes tratados con metformina y antipsicóticos mostraron una reducción significativa en el índice de masa corporal (IMC) y la resistencia a la insulina, pero no en la glucemia en ayunas.

Metformina y disminución de la tasa de cáncer relacionada con el envejecimiento.

Los estudios epidemiológicos también han demostrado una disminución de la tasa de desarrollo del cáncer relacionado con el envejecimiento en individuos que toman metformina.

Múltiples vías contribuyen a estos efectos potenciales. Se sabe que la metformina suprime la función del complejo mTOR, cuyo aumento de la actividad está directamente relacionada con el envejecimiento y las múltiples enfermedades relacionadas con el mismo. A la vez, otros estudios sugieren que la metformina modula el envejecimiento afectando la actividad de la AMPK o a través de efectos sobre el microbiota intestinal.

En los seres humanos, sigue sin estar claro cómo la metformina modula el envejecimiento.

También se ha sugerido la posibilidad, que la elevación de la relación insulina/IGF-1 (Insulin like Growth Factor)

esté relacionada con la progeria, y que la metformina, al mejorar la sensibilidad a la insulina, promovería el envejecimiento saludable. Hasta el momento, falta evidencia relevante que confirmen estos datos.

Metformina, eventos cardiovasculares y aterosclerosis.

Un metaanálisis de Lamana y Col (Diabetes Obes Metab 2011; 13 (3):221-8 incluyó 35 ensayos clínicos con una duración media de 112 semanas. La terapia con Metformina no se asoció ni con daños ni con beneficios en lo relacionado con los episodios cardiovasculares, cociente de riesgo (odds ratio) de Mantel-Haenszel (OR-MH) de 0,94 (IC del 95 %: 0,82-1,07) y $p = 0,34$.

El metaanálisis de Boussageon y Col (PLoS Med 2012; 9(4): e1001204. Epub 2012 Apr 10) no encontró beneficios con el uso de Metformina, respecto a la mortalidad cardiovascular $RR = 1,05$ (IC del 95 %: 0,67-1,64), ni con la incidencia de infarto de miocardio (IM) $RR = 0,90$ (IC del 95 %: 0,74- 1,09), accidente cerebrovascular (ACV) $RR = 0,76$ (IC del 95 %: 0,51-1,14), insuficiencia cardíaca $RR = 1,03$ (IC del 95 %: 0,67-1,59), enfermedad vascular periférica $RR = 0,90$ (IC del 95 %: 0,46-1,78) o amputaciones de extremidades inferiores $RR = 1,04$ (IC del 95 %: 0,44-2,44).

Metformina en pacientes con enfermedad coronaria preexistente.

El metaanálisis de Yechen Han (Cardiovasc Diabetol. 2019; 18: 96.) demostró que la metformina redujo la mortalidad por todas las causas en el infarto de miocardio (IAM) (HR ajustado {HRa} 0,79) y en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) (HRa 0,84), cuando se presentan como eventos combinados. Cuando se separan los grupos, existe una disminución de eventos cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HRa 0,83), y en los DM2 (HRa 0,83), pero no tuvieron ningún efecto significativo en los pacientes con IAM (HRa 0,87) y en los no diabéticos (HRa: 0,92).

Metformina y cambios en el score de calcio

El trabajo de Golberg y colaboradores (Circulation 2017 Jul 4; 136(1):52-64) demostró que la severidad del score de calcio (CAC) fue significativamente menor entre los hombres que recibían metformina frente al grupo placebo (severidad media del CAC ajustada por edad, 39,5 frente a 66,9 unidades de Agatston, P=0,04; presencia de CAC, 75% frente a 84%, P=0,02), pero no se vio ningún efecto de la metformina en mujeres.

Metformina y cambios en el espesor intima media

El estudio REMOVAL, (Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(8):597-609) realizado en DM1 con Metformina, no demostró diferencias significativas entre metformina y placebo respecto del espesor intima media carotideo (EIM), y

aunque hubo una disminución significativa de HbA1c en el grupo de metformina a los 3 meses, esta diferencia no se presentaba a los 3 años.

Conclusiones

- La metformina genera una pérdida de peso, que dependerá del grado de adherencia a la medicación. En pacientes con baja adherencia no existe diferencia respecto al placebo.
- En pacientes con alta adherencia a la metformina, los cambios se mantienen durante un periodo prolongado.
- Debido a los efectos modestos e inconsistentes de la pérdida de peso la FDA no ha aprobado metformina como un agente de pérdida de peso.
- Las directrices de AACE/ACE 2016 sobre el manejo de la obesidad recomiendan el uso de metformina en pacientes obesos con evidencia de prediabetes o intolerancia oral a la glucosa que no responden a cambios en el estilo de vida u otros medicamentos contra la obesidad.
- La metformina prevendría el aumento de peso en paciente tratados con drogas antipsicóticas, aunque no modifica el nivel de la glucemia en ayunas.

- La metformina podría modular el envejecimiento a través de sus efectos sobre la microbiota.
- La metformina no se asocia ni con daños ni con beneficios relacionados con eventos cardiovasculares.
- En los pacientes con enfermedad coronaria preexistente existiría una disminución de los eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes con IAM e insuficiencia cardiaca, existiendo esta asociación solamente en aquellos pacientes diabéticos tipo 2, y en los pacientes que, con antecedentes de IC, cuando se analizan los grupos por separados.

- La metformina reduce el score de calcio en hombres, pero este efecto no se halla reflejado en mujeres.
- Con respecto al espesor intima media no se encontró diferencias significativas, cuando se utilizó metformina en un ensayo con diabetes tipo 1.

1. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep.* 2019;8(2):156-164. doi:10.1007/s13679-019-00335-3

2. Petrie JR, Rossing PR, Campbell IW. Metformin and cardiorenal outcomes in diabetes: A reappraisal. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(6):904-915. doi:10.1111/dom.13984