



La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica

RESUMEN

La metformina comenzó a utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en 1957 en Europa y en 1995 en Estados Unidos. Actualmente es el antihiper glucemiante oral recetado con más frecuencia en todo el mundo. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) demostró los efectos antiaterogénicos de la metformina y más tarde se descubrió que reducía muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). El Programa de Prevención de Diabetes demostró el potencial de la metformina en la prevención de la diabetes. Su eficacia, seguridad, múltiples beneficios cardiovasculares y metabólicos y la capacidad de poder prescribirse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina, han convertido a la metformina en el fármaco oral de primera línea para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los últimos años ha surgido evidencia del papel de la metformina en pacientes con VIH y diabetes, hígado graso, así como en no diabéticos, principalmente en sujetos con síndrome metabólico, con intolerancia a la glucosa y mujeres que buscan embarazarse y padecen síndrome de ovario poliquístico. Su papel en la prevención y tratamiento del cáncer podría ser otra línea de investigación de la metformina en el futuro. El objetivo de esta revisión es actualizar acerca de las nuevas directrices de este fármaco.

Palabras clave: metformina, aplicaciones.

Metformin and its current applications in the clinical setting

ABSTRACT

Metformin began to be used in the treatment of diabetes mellitus type 2 in Europe in 1957 and in the United States in 1995. Recently this drug has been the mostly prescribed oral anti-hyperglycaemic agent all over the world. In 1998 the United Kingdom Prospective Diabetes study demonstrated the anti-atherogenic effects of metformin and later it was discovered that the components of the syndrome of resistance to insulin (metabolic syndrome) were reduced with metformin. The Diabetic Prevention Program demonstrated the potential of metformin in the prevention of diabetes. Its efficiency, safety, multiple cardiovascular and metabolic benefits and its capacity to be combined with other antidiabetic drugs, which included insulin, have converted metformin the first option for the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. In the last years it has been evident the role of metformin in patients with VIH and diabetes, fatty liver, as well as non diabetic patients mainly those with metabolic syndrome, with impaired glucose tolerance and women with desire to get pregnant, but suffer from polycystic ovarian syndrome. The role for prevention and treatment of cancer could be another development line of metformin in the future. The objective of this review is to update the new options for the use of this drug.

Key words: metformin, applications.

María Guadalupe Castro-Martínez¹
Viviana Castillo-Anaya¹
Abraham Ochoa-Aguilar¹
Sergio A Godínez-Gutiérrez²

¹ Jefatura de Posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

² Jefatura de la División de Medicina, Hospital Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 23 de enero 2014

Aceptado: 28 de mayo 2014

Correspondencia: Dra. María Guadalupe Castro Martínez
diabetesdos@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Castro-Martínez MG, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. Med Int Méx 2014;30:562-574.



ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que tienen como fenotipo común diferentes grados de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de insulina por el páncreas y aumento de la producción de glucosa por el hígado¹ como los principales defectos. La historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 va precedida por periodos variables de trastornos subclínicos del metabolismo de la glucosa, que se clasifican respectivamente como glucemia en ayuno alterada y alteración en la tolerancia a la glucosa.² Con el paso de los años se ha buscado un tratamiento contra la mayor parte de las características patológicas de la diabetes mellitus tipo 2, la metformina es uno de los fármacos más prescritos.

La principal indicación de la metformina es el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, sus efectos principales son: la reducción de la producción hepática de glucosa y el aumento de la utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina;¹ sin embargo, los efectos terapéuticos de la metformina no se limitan sólo a su capacidad para disminuir la glucosa sanguínea, sino que además tiene efectos pleiotrópicos³ en otros tejidos afectados por la resistencia a la insulina, como el músculo esquelético, el tejido adiposo, el sistema vascular y los ovarios, por lo que las aplicaciones clínicas de la administración de este fármaco se han incrementado en los últimos años (Cuadro 1). Lo anterior se debe a

que el mecanismo de acción de la metformina altera otras vías metabólicas, lo que le da capacidades terapéuticas diferentes a su función como fármaco antidiabético.³ Esta revisión describe su mecanismo de acción y las funciones que este medicamento ejerce como antidiabético y en el tratamiento de otras afecciones.

Historia

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de *Galega officinalis*, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes.^{4,5} La metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus 2.⁵ Sin embargo, las biguanidas se retiraron de su uso clínico en muchos países debido a que se demostró su relación con la acidosis láctica y en 1977, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado.^{6,7} A pesar de ello la metformina se siguió prescribiendo en Europa, Canadá y México para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁸

A lo largo de 50 años de administración, la metformina se ha convertido en el antidiabético oral recetado con más frecuencia en México y en Europa y es parte del esquema básico de tratamiento.⁹⁻¹¹ Sin embargo, su utilidad como antidiabético no es la única demostrada. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró los efectos antiaterogénicos de este fármaco,¹² más tarde se descubrió que reducía significativamente muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Otro estudio de referencia, el Programa de Prevención de Diabetes de Estados Unidos, comprobó el potencial de la metformina en la prevención de diabetes.¹³ Todos estos

Cuadro 1. Aplicaciones clínicas de la metformina

Diabetes mellitus tipo 2	Síndrome de resistencia a la insulina
Obesidad	Síndrome de ovario poliquístico
Cardioprotección	Lipodistrofia asociada con el VIH
Prevención de diabetes	Esteatosis hepática
Embarazo	Cáncer

efectos ocurren por un mecanismo de acción complejo que hasta el día de hoy no se conoce por completo.

Farmacocinética y mecanismo de acción

Para describir el mecanismo de acción debemos diferenciar sus efectos antidiabéticos y los que se han encontrado en otras vías metabólicas.

Como punto inicial definiremos a la metformina como una molécula hidrofílica básica, cuya difusión pasiva a través de la membrana celular es muy limitada. Su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina.¹⁴

Su paso al espacio intracelular se da a razón de los receptores orgánicos de cationes (OCTs) que están divididos en cinco subtipos, de éstos, los tipos OCT1 y OCT3 son los principales implicados en su función antidiabética porque están localizados principalmente en los hepatocitos.¹⁵

Durante muchos años, el blanco molecular de la metformina había sido elusivo, en 2001 Zhou y colaboradores¹⁶ reportaron que la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK) estaba asociada estrechamente con los efectos pleiotrópicos de la metformina. La AMPK es una proteína vista como un medidor del estado de energía celular y sistémica y desempeña un papel decisivo en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. Es activada por el incremento en la proporción AMP-ATP, que cambia cuando hay desequilibrio en la producción y el consumo de ATP. Cuando el AMP se une a una de las subunidades de la AMPK se genera un cambio conformacional molecular que inhibe la defosforilación de Thr en el bucle de activación de la subunidad α de esta molécula. Esta AMPK activada cambia a las células de un estado anabólico

a uno catabólico, cerrando las vías de consumo de ATP y restaurando el equilibrio energético. Como resultado de esta activación, la AMPK es capaz de regular las síntesis de glucosa, lípidos y proteínas, así como el crecimiento celular, mientras que se estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa.

A pesar de la lógica de este mecanismo, existe evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente la función de la metformina. El mecanismo exacto por el que la metformina funciona aún no se ha descubierto; sin embargo, se sabe que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos. Esto induce la disminución en la oxidación del NADH, del paso de los protones a través de la membrana interna de la mitocondria y del índice de consumo de oxígeno, todo esto lleva a la reducción del gradiente de protones y, por último, a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi.¹⁷

Prediabetes

Esta entidad clínica se distingue por una serie de alteraciones metabólicas que preceden a la diabetes en un periodo variable de años; intervenir en este periodo es una estrategia de gran importancia. Varios estudios demuestran que el mejor tratamiento preventivo de la evolución de esta entidad patológica es el cambio en el estilo de vida aunado a ciertas intervenciones farmacológicas, entre las que la metformina es una de las primeras opciones; en el paciente con prediabetes siempre es necesario considerar ambos.^{18,19}

Existe evidencia de que la administración de metformina disminuye la progresión de predia-



betes a diabetes y, a pesar de ser menos efectiva como monoterapia que los cambios en el estilo de vida, el buen perfil de bioseguridad y el bajo costo hacen de este fármaco el de elección en el tratamiento conjunto. De hecho, el estudio Biguanidas y Prevención del Riesgo de Obesidad (BIGPRO)²⁰ demostró que esta aproximación terapéutica modificó las anormalidades metabólicas asociadas con la resistencia a la insulina en individuos que no tenían diabetes, pero sí obesidad central, como: pérdida de peso, disminución de la glucosa e insulina en ayuno, del colesterol LDL, del activador tisular de plasminógeno 1 y de la proteína C reactiva.

Asimismo, otros estudios, como el Programa para la Prevención de Diabetes (DPP)¹³ y el estudio Modificaciones en el Riesgo Cardiovascular en Sujetos Obesos y con Sobrepeso (CARMOS),²¹ han demostrado efectos deseables, por ejemplo, la metformina disminuye en aproximadamente 31% la aparición de diabetes en pacientes con una curva de tolerancia a la glucosa anormal y realizar cambios en el estilo de vida en conjunto con la metformina puede ser una alternativa de tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. Además, en los pacientes con síndrome metabólico se observó aumentó del colesterol HDL, disminución de la glucosa de ayuno y del colesterol LDL. Por lo que la incidencia de diabetes en sujetos obesos y con sobrepeso disminuyó considerablemente, así como el perfil de riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico.²²

La metformina en el tratamiento de diabetes mellitus 2 en adolescentes

La prevalencia de diabetes mellitus 2 en pacientes jóvenes se ha incrementado de manera alarmante en las últimas dos décadas, lo que se relaciona con el aumento en la tasa de obesidad. A pesar del aumento mencionado en las tasas de diabetes mellitus 2 en este grupo de edad, no se

ha podido valorar la eficacia de los tratamientos antidiabéticos orales de manera adecuada debido a cambios psicológicos, emocionales y al entorno familiar y socioeconómico.

El estudio Opciones de Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 en Adolescentes²³ (TODAY, por sus siglas en inglés) incluyó niños y adolescentes, la mayoría con obesidad, con límites de edad de 10 a 17 años y diagnóstico de diabetes mellitus 2 menor a dos años de evolución. Se incluyeron 699 pacientes, que asignaron al azar a uno de tres grupos: 1) metformina únicamente; 2) tratamiento combinado con metformina y rosiglitazona; 3) metformina más cambios en el estilo de vida basados en alimentación y actividad física. La dosis prescrita de metformina fue de 1,000 a 2,000 mg/día, el objetivo fue aumentar el porcentaje de pacientes en los que se logró un valor de HbA1c < 8. En el grupo de pacientes tratados únicamente con metformina se obtuvo una HbA1c menor a 8 en 49.3%, en el grupo con tratamiento combinado de metformina y rosiglitazona el porcentaje fue de 61.4% y en el de metformina más modificaciones en el estilo de vida fue de 53.4%, $p < 0.006$.

Sin embargo, hasta ahora, los únicos medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en este grupo de edad son la metformina y la glimepirida.²⁴ El aspecto más importante es la prevención de diabetes mellitus 2 en este grupo de edad, principalmente debido al incremento de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes que conduce al aumento de la diabetes mellitus 2.

Diabetes gestacional

La administración de fármacos antidiabéticos orales para el control de la glucemia durante el embarazo es motivo de controversia.^{25,26} A

principios del decenio de 1980 se realizaron estudios en los que la metformina se administraba a mujeres sudafricanas con diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus 2, los estudios demostraron seguridad de su administración durante el primer trimestre del embarazo, así como disminución de la mortalidad perinatal, además de que 81.4% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional y 46.2% con diabetes mellitus 2 alcanzaron buen control glucémico.^{27,28}

El estudio más importante realizado con metformina en mujeres con diabetes mellitus gestacional durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es un estudio multicéntrico realizado en Nueva Zelanda y Australia, conocido como estudio MIG (metformina en el embarazo),²⁸ que incluyó a 751 mujeres con diabetes mellitus gestacional diagnosticadas entre las semanas 20 y 33 del embarazo. Las mujeres se distribuyeron en dos grupos: metformina e insulina. El estudio demostró que la metformina, sola o combinada con insulina, no se asoció con mayor incidencia de complicaciones perinatales en comparación con la insulina sola. Se concluyó que la metformina es efectiva y segura para la madre y para el recién nacido.

La metformina y la función renal

La metformina se ha asociado desde el decenio de 1970 con la acidosis láctica, con incidencia estimada de 5 por cada 100,000 pacientes por año, principalmente relacionada con la insuficiencia renal; no obstante, como punto inicial, el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado con hipoglucemia severa durante el tratamiento con insulina o sulfonilureas sobrepasa, por mucho, el de la acidosis láctica mencionado, por lo que Zanchia y colaboradores recomiendan la administración de este fármaco a pacientes nefrópatas hasta que la tasa de filtración glomerular llegue a 45 mL/min.²⁹

Nuevos descubrimientos invitan a proponer a la metformina como el tratamiento de elección en insuficiencia renal en etapas tempranas. Se sabe que la hiperglucemia incrementa la producción de las especies reactivas del oxígeno en las células renales y hasta hace poco tiempo no se había demostrado que ningún fármaco tuviera la capacidad de evitar esta situación, hasta que en 2010 Piwkowska y su grupo demostraron que la activación de AMPK generada por la metformina disminuye la acción de oxidasa del NADPH, lo que lleva a la disminución de la producción de especies reactivas del oxígeno en podocitos renales humanos cultivados.³⁰

Asimismo, algunas investigaciones han demostrado que la metformina podría proteger al riñón de las consecuencias generadas por la hiperglucemia. En un modelo animal Takiyama y su grupo³¹ demostraron que el tratamiento con metformina a dosis elevadas disminuía el daño tubular asociado con hiperglucemia, mismo que no ocurría con la administración de insulina. En este protocolo los autores demostraron que la metformina reducía la expresión del factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1), así como los genes que regulan la expresión de su receptor específico. Lo más novedoso de este estudio fue el descubrimiento de que la metformina actuaba no sólo reduciendo la síntesis de ATP, sino por la disminución en el consumo de oxígeno en las células renales. Posteriormente intentaron reproducir los resultados con un activador de AMPK sin lograrlo y al mismo tiempo se dieron cuenta que el efecto permanecía a pesar de utilizar ratas *knock-out* que carecían de la subunidad α de la AMPK. Estos resultados sugieren que la metformina actúa, por lo menos en el tejido renal, independientemente de la AMPK disminuyendo el consumo de oxígeno de estas células.

La metformina como cardioprotector

Una de las primeras funciones demostradas por la metformina es la reducción del riesgo de



enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus 2. En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS)³² los pacientes con diabetes mellitus 2 con diagnóstico reciente y sobrepeso que recibieron metformina mostraron una reducción importante de infarto de miocardio, de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad en general en comparación con el grupo de pacientes que recibieron insulina o sulfonilureas por mecanismos que no pueden atribuirse totalmente a su efecto antihiperglucemiante porque el control glucémico fue semejante en todos los grupos (Cuadro 2 y Figura 1).

Cuadro 2. Pacientes con diabetes mellitus 2, obesos, tratados con metformina, a 10 años de seguimiento del control intensivo de glucosa

Cualquier evento relacionado con diabetes mellitus tipo 2	↓ 21% (p=0.01)
Infarto de miocardio	↓ 33% (p=0.005)
Muerte por cualquier causa	↓ 27% (p=0.002)

Tomado de la referencia 32.

Asimismo, el efecto reductor o neutro de la metformina en el peso es un aspecto importante del perfil terapéutico global de este fármaco para todos los pacientes con diabetes mellitus en todos los estadios de la enfermedad, porque, a diferencia de las sulfonilureas, insulina y gliptazinas, la metformina no incrementa el peso corporal.^{32,33} Se ha observado también un efecto en la reducción de la grasa corporal total y de la grasa visceral,³⁴ mismas que son factores de riesgo asociados con problemas cardiovasculares.

Este efecto podría relacionarse con las diferentes funciones que la metformina ha mostrado en el sistema cardiovascular. Por ejemplo, la evidencia experimental sugiere que la metformina reduce la lesión por isquemia-reperusión. Yin y su grupo demostraron que el tratamiento con metformina mejora la función cardiaca, preserva la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reduce el tamaño del infarto posterior a un bloqueo arterial en ratas.³⁵

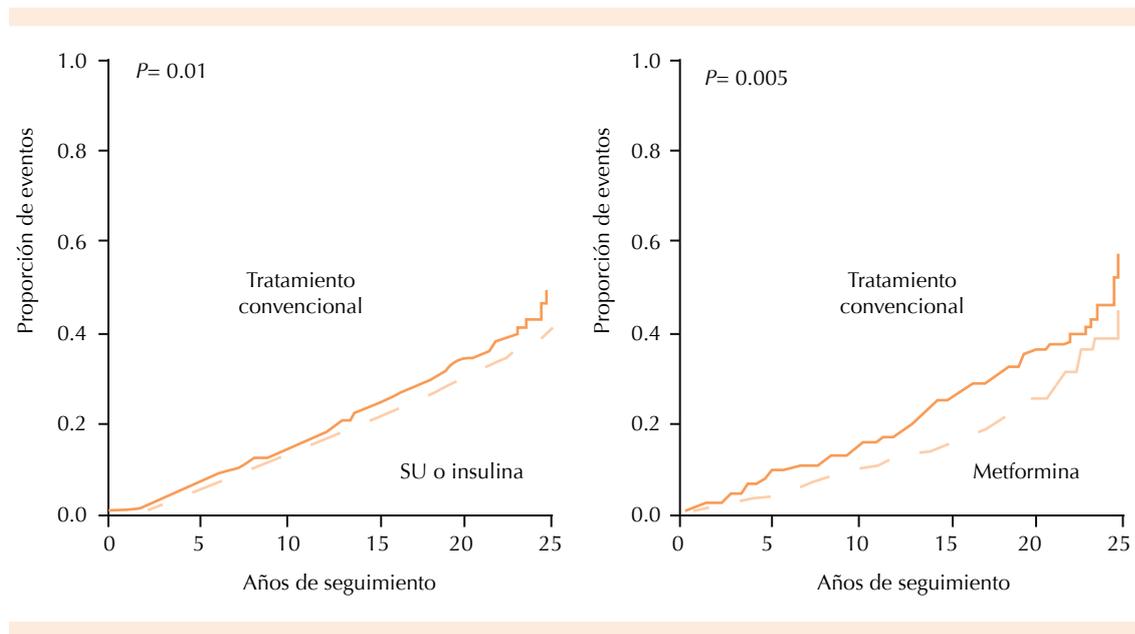


Figura 1. Infarto de miocardio en pacientes con diabetes mellitus. UKPDS. Tomada de la referencia 32.

Estos efectos cardioprotectores adicionales podrían relacionarse con las acciones de la metformina en el metabolismo de los lípidos: se ha comprobado que puede disminuirse 10 a 20% de las concentraciones de triglicéridos por acción en la síntesis hepática de lipoproteínas VLDL y por esta razón tener una proporción menor de 5 a 10% del colesterol total circulante,³⁶ disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, del factor de Von-Willebrand, así como de la adhesión y de la agregabilidad plaquetaria, incremento de la fibrinólisis y la vasodilatación del endotelio vascular (Cuadro 3).³⁷

Cuadro 3. Efectos cardiovasculares directos e indirectos de cardioprotección

Disminución de la hiperglucemia
Mejoría de la función diastólica
Mejoría de la relajación vascular
Disminución del estrés oxidativo
Disminución del colesterol total
Disminución de las lipoproteínas de baja densidad
Incremento de las lipoproteínas de alta densidad
Disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno
Disminución del factor Von-Willebrand
Disminución de la adhesión y agregabilidad plaquetaria

Tomado de: Ann Intern Med 2002;137:25-33.

Los efectos mencionados confieren un puesto de importancia superlativa a la metformina para su administración en la prevención y el tratamiento de los eventos isquémicos cardiovasculares.

Tratamiento de otros estados de resistencia a la insulina

La enfermedad de hígado graso no alcohólico^{38,39} y el síndrome de lipodistrofia asociado con la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAA) contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se distinguen por mayor gravedad y prevalencia de la resistencia a la insulina y de factores de riesgo metabólico y cardiovascular. Las evaluaciones clínicas con distribución al azar con metformina han demostrado mejoras signi-

ficativas a largo plazo en los índices de función hepática y reducción de los factores de riesgo asociados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y en los sujetos con lipodistrofia asociada con el VIH.⁴⁰

Enfermedad de hígado graso no alcohólico

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es un término muy amplio que abarca una serie de diferentes trastornos hepáticos, desde el hallazgo relativamente benigno de esteatosis (infiltración leve o moderada de depósitos de triglicéridos) hasta la enfermedad hepática grasa avanzada con inflamación: esteatohepatitis no alcohólica. En estudios clínicos se ha mostrado que la administración de metformina puede causar una respuesta favorable en el tratamiento de pacientes con hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis.^{41,42}

Un análisis Cochrane en el que se incorporaron tres evaluaciones clínicas con distribución al azar de metformina en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica registró cocientes de probabilidades de 7.75 (IC 95%: 2.37-25.35) a favor de la metformina frente al control (dieta de reducción, vitamina E) para la normalización de transaminasas ($p=0.0007$).⁴³ En dos de estos ensayos evaluados^{44,45} el tratamiento se asoció con tasas mayores de la respuesta bioquímica mediada por la disminución de la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) en los grupos de tratamiento con metformina logrando que una proporción mayor de los pacientes alcanzara la normalización de la ALT en comparación con los grupos de control tratados con vitamina E o con una dieta para disminuir el peso. Además, en un número limitado de pacientes a los que se realizó biopsia hepática se observó disminución de la infiltración grasa, aunque no fue estadísticamente significativa. Finalmente, el ensayo de Uygun y su grupo informó una disminución



significativamente mayor a la media del grado de esteatosis por la ecografía de abdomen superior en los pacientes tratados con metformina.⁴⁴

Lipodistrofia y VIH

La lipodistrofia por VIH se asocia con resistencia a la insulina y los pacientes con esta entidad suelen padecer una serie de alteraciones cardiometabólicas, como dislipidemia, disglucemia y alteraciones de la coagulación.⁴⁶ Estos factores de riesgo cardiometabólico incrementan el riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio, como ocurre en otros estados de resistencia a la insulina.⁴⁷

Varios estudios con distribución al azar han evaluado la administración de metformina en pacientes con lipodistrofia, como se muestra en el Cuadro 4.

El tratamiento con metformina en pacientes con lipodistrofia VIH+ incrementa las concentraciones de HDL₃-c, disminuye la presión sanguínea, el peso, la circunferencia de cintura y la grasa subcutánea, por lo que este fármaco es una opción terapéutica para prevenir enfermedades cardiovasculares en esta población.⁵¹

Síndrome de ovario poliquístico

Este síndrome es una endocrinopatía común que afecta a por lo menos 5 a 15% de las mujeres en edad reproductiva. Desde 1980 se ha señalado la

relación que existe entre el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo en pacientes obesas con síndrome de ovario poliquístico.⁵²

El hiperinsulinismo, como reflejo de la resistencia a la insulina, contribuye a la excesiva producción de testosterona por los ovarios y las glándulas adrenales, disminuyendo la producción de la globulina hepática transportadora de hormona sexual e incrementando las concentraciones de testosterona libre y total.⁵³ El exceso de andrógenos deteriora la acción de la insulina creándose un círculo vicioso cuyo inicio es difícil identificar. La metformina, al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir sus concentraciones, reduce la producción de andrógenos y aumenta el estradiol en el síndrome de ovario poliquístico.⁵⁴

Recientemente se realizó un metanálisis de 31 protocolos clínicos que demostraron que el tratamiento con metformina incrementa la ovulación, mejora el control del ciclo menstrual y reduce las concentraciones de andrógeno en suero de las pacientes tratadas.⁵⁴ Aparentemente, estos efectos benéficos se basan en la mejoría de las concentraciones de insulina en el ovario por una acción directa de la metformina en esa área. De hecho, otros estudios han mostrado que la metformina suprime la producción de androstenediona por un efecto directo en las células de la teca en los ovarios y disminuye la actividad de la aromatasas de las células granulosas de ratas y de mujeres con androstenediona mediadas

Cuadro 4. Metformina en pacientes VIH positivos con lipodistrofia

Pacientes	Duración	Tratamiento	Hallazgos importantes
Lipodistrofia asociada con el VIH ⁴⁸	6 meses	Metformina y rosiglitazona	Efectos superiores en los lípidos y la función endotelial con metformina
Lipodistrofia asociada con el VIH ⁴⁹	3 meses	Metformina vs metformina y ejercicio	Efectos superiores en los factores de riesgo cardiometabólico con metformina + ejercicio
Lipodistrofia asociada con el VIH con redistribución de la grasa y disglucemia ⁵⁰	3 meses	Metformina vs placebo	Mejoría con metformina en las concentraciones de insulina y la presión arterial

por hormona folículo estimulante (FSH), lo que resulta en la disminución de las concentraciones de progesterona y estradiol localmente en las células de la granulosa.⁵⁵

Las vías metabólicas por las que la metformina actúa directamente en el ovario aún no se han descrito. Se sabe que la metformina aumenta la actividad de la AMPK en las células de la granulosa de ratas, lo que reduce la síntesis de esteroides;⁵⁶ sin embargo, los aspectos farmacocinéticos no se han aclarado.

En conclusión, esta biguanida puede administrarse para el tratamiento de ciertos rasgos del síndrome de ovario poliquístico, como el hiperandrogenismo, las irregularidades menstruales, la resistencia a la insulina, la disminución de ovulación y la infertilidad.^{53,55}

Metformina y cáncer

Los mecanismos que son hipotetizados como los responsables del efecto inhibitor del crecimiento celular en el cáncer se relacionan con su función como antihiperglucemiante (Figura 2).^{56,57}

La proteína LKB1 se ha identificado en varios estudios como una proteína supresora tumoral, al tener una unión con la metformina interrumpe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que conduce a la disminución de la síntesis de ATP y al aumento del cociente AMP-ATP en el espacio intracelular. Cuando este cociente se ve alterado, la AMPK es regulada en tres formas distintas.^{58,59} En primer lugar, AMP se une a los sitios reguladores de AMPK llamadas subunidades γ , lo que conduce a cambios conformacionales que alostéricamente activan AMPK. En segundo lugar, facilita la fosforila-

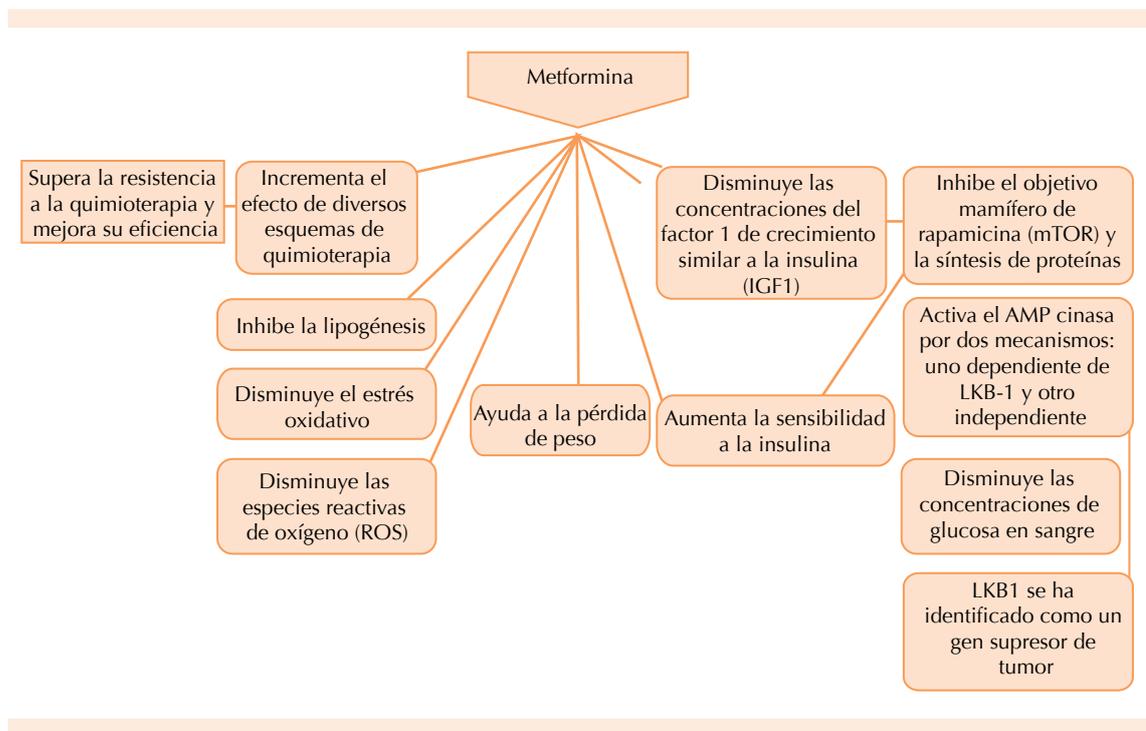


Figura 2. Mecanismos de acción de la metformina.



ción AMP de la subunidad α en un residuo de treonina específico (Thr172) que resulta en la activación de 50 a 100 veces de AMPK. En tercer lugar, la unión de AMP a AMPK previene la desfosforilación de Thr172 por fosfatasa.⁶⁰ A razón de todos estos mecanismos se realizaron estudios de diferentes líneas celulares de cáncer para encontrar la función de la metformina en las células neoplásicas. Se ha descrito que la metformina modula la vía de LKB1/AMPK, misma que ha demostrado inhibir la activación del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), una proteína que comúnmente se encuentra en varias líneas celulares de cáncer y que les confiere un peor pronóstico, así como la disminución de la formación de proteínas.⁶¹ Asimismo, esta biguanida también ha demostrado una vía independiente de AMPK, que inhibe mTOR, reflejando la disminución de las concentraciones de IGF-1.^{60,62}

Se han realizado diversos estudios de ciencia básica y clínicos que muestran los efectos de la metformina en varios tipos de cáncer.⁶³ Los estudios experimentales de líneas celulares en diversas especies animales han demostrado efecto con dosis altas de metformina superiores a 16 mM, las concentraciones terapéuticas en humanos son de 0.465-2.5mg/L en la inhibición de la proliferación en diferentes tipos histológicos de líneas celulares de cáncer de pulmón⁶³ y de cáncer de endometrio.^{64,65} También se ha encontrado función anticancerígena con cifras séricas normales en humanos, por ejemplo, en cáncer hepatocelular, este último se evaluó con ratas que fueron expuestas a un carcinógeno hepático, se observó un desarrollo 57% menor que en el grupo control ($p < 0.001$).⁶⁶

La metformina, *in vitro*, se asocia con la inhabilitación de células de cáncer gástrico en dosis mayores de 10 mM e *in vivo* con la administración intraperitoneal de 2 mg/día en modelos de ratas.⁶⁷

Se encontró un efecto benéfico en células humanas con cáncer de mama y en células de rata con fibrosarcoma con dosis equiparables a las plasmáticas en humanos.⁶⁸ Con esta línea se realizó un estudio que valoró los efectos de la metformina (mayor a 10 mM) y el trastuzumab, solos y en combinación, en el tratamiento de tumores en crecimiento con el modelo animal xenoinjerto JIMT-1 (que es resistente al trastuzumab); se observó que en el grupo control y el tratado con el anticuerpo monoclonal no hubo una respuesta positiva en la disminución significativa en el tamaño del tumor, en comparación con el grupo tratado con metformina. De manera interesante se observa que el tamaño del tumor tuvo mayor reducción en el grupo que recibió la combinación de metformina y trastuzumab.⁵⁸

La administración prolongada de metformina se ha asociado, además, con la disminución significativa del riesgo de cáncer de mama en mujeres con diabetes mellitus 2, de próstata, de colon y pancreático. Con respecto a padecimientos hematológicos, también se ha demostrado su actividad contra leucemia mieloide aguda, debido a la inhibición de mTOR por AMPK.⁶⁹ Estos efectos antitumorales hacen de este agente un fármaco potencial para el tratamiento del cáncer.⁷⁰

Nuevos efectos: ciclo circadiano

La metformina sigue siendo motivo de estudio en diversas partes del mundo y cada día se le descubren nuevas funciones útiles. Una de ellas es, por ejemplo, la regulación del ciclo circadiano. Estos ciclos son regulados por la acción alternativa de activadores y supresores de transcripción (CLOCK, BMAL1, PER y CRY).⁷¹

En 2007, Um y colaboradores propusieron que la metformina puede causar un cambio importante en la fase circadiana de tejidos periféricos al promover la fosforilación de Scr⁷¹ de la caseína

cinasa 1 (CK1), uno de los reguladores clave del ciclo circadiano, a través de la activación de la AMPK. La relación de esto con el ciclo circadiano tiene lugar porque la fosforilación de CK1 permite la fosforilación de PER2, llevando a su degradación y, por último, a la disminución de su tiempo de vida.⁷² A pesar de la poca relación directa para el clínico en general con este nuevo descubrimiento, la evidencia reciente indica que la desregulación del ciclo circadiano, principalmente por parte de PER2, puede ser la causante, por lo menos en parte, de la resistencia a la insulina generada por la obesidad y se cree que podría ser parte de las funciones de la metformina en el tratamiento de estas entidades.

REFERENCIAS

- Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic for type 2 diabetes. Scientific Review. JAMA 2002;287:360-372.
- Rosas J, Calles J, Friege F, Lara E, et al. Consenso de pre-diabetes. Documento de posición de la ALAD. Rev ALAD 2009;146-158.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou CHD, Kandaraki E, Economou N. Metformin: and old medication of new fashion: involving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2010;162:193-212.
- Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. Diabetes Care 1989;12:553-564.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574-579.
- Natras M, Alberti KGMM. Biguanides. Diabetologia 1978;14:71-74.
- Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med. 1989;321:1231-1245.
- Silvio E. Inzucchi. Oral antihyperglycemic for type 2 diabetes. Scientific Review JAMA 2002;287:360-372.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 200;32:193-203.
- Inzucchi SE, Bergenstal RD, Buse GB, Diamant H, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-Center Approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1-16.
- Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance 2009;338:1668.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865.
- Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamn R, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Graham GG, Punt J, Arora M, ODay R, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 2011;50:81-98.
- Shu Y, Sheardown SA, Brown C, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. J Clin Invest 2007;117:1422-1431.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001;108:1167-1174.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clinical Science 2012;122:253-270.
- AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocrine practice 2013;19:227-236.
- Bloomgarden Z. American College of Endocrinology pre-diabetes consensus conference: part 1;346:393-403.
- Fontbonne A, Charles M, Juhan-Vague I, Bard J, et al. The effect on metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution: BIGPRO Study Group. Diabetes Care 1996;19:920-926.
- Adreadis E, Katsanou D, Georgiopoulos G, Tsouros G, et al. The effect of metformin on the incidence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese subjects-the Carmos study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117:175-180.
- Barrio R. Diabetes tipo 2 en la edad pediátrica. Pediatr Integral 2003;504-511.
- Giampatzis V, Tziomalos K. Management of type 2 diabetes mellitus in youth. World J Diabetes 2012;3:182-185.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. Diabetes Care 2000;23:381-389.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
- Langer O. Management of gestational diabetes: Pharmacologic treatment options and glycemic control. Endocrinol Metab Clin N Am. 2006;35:53-78.
- Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 1985-1986;1:281-287.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for



- the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
29. Zanchia A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13629.
 30. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak M, et al. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes. *Biochem. Biophys. Res Commun* 2010;393:268-273.
 31. Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, Fujita Y, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 2011;60:981-992.
 32. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
 33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared either conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-853.
 34. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, et al. Metformina y el peso corporal. En: *Metformina, el tratamiento de referencia*. Ed. Wiley, 2008;93-104.
 35. Kurukulasurlya R, Banerji MA, Chaiken R, Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in Africa Americans with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:315.
 36. Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, Qian C, et al. Metformin improves cardiac function in a non-diabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol* 2011;301:459-468.
 37. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
 38. Chan JCN, Davidson JA. Mecanismos de protección vascular con metformina. En: *Metformina, el tratamiento de referencia*. Ed. Wiley, 2008;141-148.
 39. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Rom J Gastroenterol* 2005;14:43-51.
 40. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
 41. Davidson JA, Chan JCN. Potencial de metformina en el tratamiento de los estados resistentes a la insulina. En: *Metformina, el tratamiento de referencia*. Ed Wiley 2008:141-158.
 42. Blaszyk H, Ferrentino N, Forsell S, et al. A pilot study of metformin as treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2005;128:769.
 43. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, et al. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
 44. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Fármacos que mejoran la resistencia insulínica para el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis (Revisión Cochrane traducida). En: *la Biblioteca Cochrane Plus* 2008;4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 45. Uygun A, Kadayifci A, Isik At. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
 46. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin *versus* vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
 47. Braz Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *J Infect Dis* 2010;14:256-263.
 48. Sweet DE. Metabolic complications of antiretroviral therapy. *Topics in HIV Medicine* 2005;13:70-74.
 49. Van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:337-346.
 50. Distrocoll SD, Meininger GE, Ljungquist K. Differential effects of metformin and exercise on muscle adiposity and metabolic indices in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2171-2178.
 51. Discroll SD, Meininger GE, Laureau MT. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:465-473.
 52. Handigan C, Corcoran C, Bazgoz N, Davis B, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-477.
 53. Moghetti P. Insulin resistance: what is its role in the polycystic ovary syndrome? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:444-450.
 54. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361:1894-1901.
 55. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio Jr F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50.
 56. Tosca L, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Metformin-induced stimulation of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (PRKA) impairs progesterone secretion in rat granulosa cells. *Biol Reprod* 2006;75:342-351.
 57. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science* 2012;122:253-270.
 58. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK the metabolic syndrome and cancer. *Trends in Pharmacology Sciences* 2005;26:69-76.
 59. Rizo CV, Elisaf MS. Metformin and cancer. *Eur J Pharmacol* 2013;705:96-108.
 60. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect

- effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-228.
61. Pollak M. Insulin and insulin like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;9:15-928.
 62. Hawley SA, Davidson M, Woods A, Davies SP, et al. Characterization of the AMO-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMO-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1996;271:27879-27887.
 63. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Soonenberg M. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-10812.
 64. Memmott RM, Dennis PA. LKB1 and mammalian target of rapamycin as predictive factors for the anticancer efficacy of metformin. *J Clin Oncol* 2009;27:226.
 65. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, et al. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2012;28:8-14.
 66. Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, Malloy KM, et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation-implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116:92-98.
 67. Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddell W, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:544-552.
 68. Kato K, Gong J, Iwama H, Kitanaka A, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2012;11:549-560.
 69. Cufi S, Corominas-Faja B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, et al. Metformin-induced preferential killing of breast cancer initiating CD44⁺CD24⁻/low cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2⁺ human breast cancer xenografts. *Oncotarget* 2012;3:395-398.
 70. Dowling RJ, Goodwin J, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Medicine* 2011;9:33.
 71. Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab* 2011;13:125-137.
 72. Um JH, Yang S, Yamazaki S, Kang H, et al. Activation of 5-AMP-activated kinase with diabetes drug metformin induces casein kinase 1 ϵ (CK1 ϵ)-dependent degradation of clock protein Per2. *J Biol Chem* 2007;282:20794-20798.