

# islotin XR<sup>®</sup> 500 750 1000

Metformina 500, 750 y 1000 mg de LIBERACIÓN PROLONGADA

## Novedades en Cardiometabolismo: Metformina



# Metformina en Comparación con la Insulinoterapia en Embarazadas con Diabetes Manifiesta

**Título:** Metformin Compared with Insulin in the Treatment of Pregnant Women with Overt Diabetes: A Randomized Controlled Trial

**Autores:** Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R

**Institución:** University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.;

**Fuente:** American Journal of Perinatology 30(6):483-490, Jun 2013

**Traducción textual:** Comparación del Tratamiento con Metformina o Insulina en la Embarazada con Diabetes Manifiesta: Ensayo Clínico Aleatorizado

Este estudio sugiere que la metformina es segura y bien tolerada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 manifiesta y la diabetes gestacional temprana. Además, las pacientes parecen preferir este fármaco en comparación con la terapia con insulina.

## Introducción

La diabetes es una comorbilidad frecuente durante el embarazo. Conlleva una variedad de complicaciones posibles tanto para la madre como para el feto. El riesgo de dichas complicaciones puede reducirse con el control glucémico estricto.

La insulina es el tratamiento de elección para alcanzar el control glucémico en la embarazada con diabetes manifiesta. Esto requiere entrenamiento e insumos específicos y existe, además, el riesgo de hipoglucemia.

La metformina es un hipoglucemiante oral de bajo costo que no se asocia con episodios de hipoglucemia. Este fármaco atraviesa la placenta, por lo que existe cierta preocupación por el riesgo potencial de teratogenicidad, la hipoglucemia neonatal prolongada y las consecuencias metabólicas a largo plazo. Recientemente, se describió la presencia de un transportador a nivel de la placenta que podría disminuir la exposición fetal al fármaco.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la metformina, en comparación con la insulina, para el tratamiento de la diabetes tipo 2 pregestacional y la diabetes gestacional A2 de diagnóstico temprano durante el embarazo.

## Materiales y métodos

Se incluyeron mujeres que tuvieron atención prenatal antes de la semana 20 de gestación y presentaron diagnóstico de diabetes tipo 2 en

tratamiento con un hipoglucemiante oral antes del embarazo. Las participantes que desconocieran su condición de diabéticas previamente y que presentaran factores de riesgo fueron evaluadas en forma rutinaria. También fueron elegibles para el estudio las embarazadas a las que se les realizó el diagnóstico de diabetes gestacional A2 antes de la semana 20 de gestación (definida como dos o más valores alterados en una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa de 100 g, de 3 horas de duración) y no alcanzaron un control glucémico adecuado con las modificaciones en la alimentación.

Fueron excluidas las pacientes que antes del embarazo requerían insulina, las menores de 18 años, las que no hablaban inglés o español, las embarazadas de trillizos o más fetos, las que presentaron una anomalía fetal conocida y ante la presencia de daño de órgano blanco o una condición clínica de importancia además de la diabetes.

Las participantes fueron asignadas en forma aleatoria a recibir metformina o un régimen de terapia con insulina según su peso (dos dosis diarias de insulina regular e insulina neutra protaminizada [NPH]). A las mujeres que no alcanzaran un control glucémico óptimo (más del 50% de los valores de glucemia en ayunas mayores de 95 mg/dl o 50% de los valores posprandiales mayores de 130 mg/dl) se les tituló la dosis de insulina o metformina. A las embarazadas tratadas con metformina en dosis máxima (2 500 mg), que no alcanzaron un con-

trol glucémico adecuado, se les agregó insulina regular o NPH, según requerimiento.

### Resultados

Se analizaron los datos de 28 mujeres, 14 pacientes por cada grupo. Las embarazadas del grupo que recibió metformina tenían una edad mayor. En el resto de las variables estudiadas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comienzo del estudio.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la media de la glucemia en ayunas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar dicho parámetro en períodos de 2 semanas a lo largo de todo el estudio. No hubo diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que alcanzó el control adecuado, ya sea en ayunas o posprandial. Tampoco se observó una diferencia significativa en los valores de hemoglobina glucosilada.

Las mujeres que recibieron metformina y requirieron el agregado de insulina fueron capaces de alcanzar un control glucémico adecuado durante una mediana de 11.5 semanas y requirieron dosis significativamente menores de insulina. Las mujeres en el grupo tratado con insulina necesitaron una mediana de 89 unidades en total al momento de su última visita antes del parto. La mediana de la dosis de insulina administrada en las 6 mujeres del grupo que recibía metformina, a las que se les indicó insulina, fue de 21 unidades.

Se observó un menor número de episodios de hipoglucemia entre las participantes que recibieron metformina. El 100% afirmó que preferiría utilizar metformina en un futuro embarazo. Las 6 mujeres a las que se les indicó agregar insulina señalaron que preferirían comenzar el tratamiento con metformina en un embarazo futuro.

No se produjo muerte fetal alguna, tampoco malformaciones graves en esta cohorte. No se observaron complicaciones durante el parto, como distocia de hombros o hemorragia posparto que requiriera transfusión. En el grupo que recibió metformina, una participante presentó un aborto a las 13 semanas atribuido a un gran hematoma subcoriónico observado en la ecografía a la semana 12. Un recién nacido fue grande para la edad gestacional, con presencia de líquido meconial, producto de un embarazo con solamente 4 consultas prenatales.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cifras de glucemia neonatal, el péptido C o el peso al nacer entre los recién nacidos.

### Discusión

En este estudio, señalan los autores, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el control glucémico ni en el número de mujeres que alcanzaron sus objetivos glucémicos utilizando metformina o terapia con insulina. Se observó una menor frecuencia de hipoglucemia entre las participantes que recibieron tratamiento con metformina. A pesar de la alta tasa de fracasos para alcanzar un control glucémico adecuado entre las mujeres tratadas con metformina (43%), dichas pacientes necesitaron una dosis significativamente inferior de insulina. Las participantes que recibieron metformina señalaron que la preferirían en un futuro embarazo, incluso aquellas a las que se les agregó insulina.

Entre las fortalezas de este estudio se incluye su diseño aleatorizado. El tamaño pequeño de la muestra y la limitada diversidad racial y socioeconómica impiden la generalización de los resultados.

Los autores consideran que esta investigación implicó una contribución novedosa para la bibliografía al haber evaluado, en un ensayo controlado y aleatorizado, una población con diabetes tipo 2 manifiesta y probablemente con diabetes tipo 2 no diagnosticada en forma previa.

### Conclusión

Según los autores, los resultados del presente estudio sugieren que la metformina es segura y bien tolerada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 manifiesta y la diabetes gestacional temprana. Además, las pacientes afirmaron que preferirían este fármaco en comparación con la terapia con insulina.

Los médicos que elijan prescribir metformina a las embarazadas con diabetes deben advertir sobre la posibilidad de fracaso en alcanzar el control glucémico óptimo al utilizar este fármaco como monoterapia. También se debe considerar que, si bien no se han observado reacciones adversas, los efectos a largo plazo de este fármaco sobre el recién nacido son desconocidos.

# La Metformina Reduce la Disfunción Endotelial en los Pacientes Hipertensos

**Título:** Metformin Reduces Vascular Endothelial Dysfunction Caused by an Acute Glucose Load in Patients with Hypertension

**Autores:** Zhang TX, Xu JX, Lin JX y colaboradores

**Institución:** Fujian Medical University, Fuzhou y otros centros participantes; China

**Fuente:** Blood Pressure 22(2):106-113, Abr 2013

**Traducción textual:** La Metformina Reduce la Disfunción del Endotelio Vascular Producida por una Carga Aguda de Glucosa en Pacientes con Hipertensión Arterial

La metformina podría ser una opción válida para el tratamiento de la disfunción endotelial en los pacientes con hipertensión arterial primaria.

## Introducción

La disfunción endotelial es el factor que subyace a la aparición de aterosclerosis. La hipertensión arterial, la hiperglucemia y la dislipidemia son los tres factores principales de riesgo asociados con la disfunción endotelial. Muchos estudios demostraron que la sobrecarga glucémica proveniente de la dieta se asocia con enfermedad coronaria y riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. Adicionalmente, se demostró que la hipertrigliceridemia posprandial podría llevar a alteración de la función endotelial y que la resistencia a la insulina podría ser el mecanismo principal de dicho fenómeno.

La hiperglucemia podría alterar la función vascular mediante un número de mecanismos, como por ejemplo, el incremento de los aniones superóxido y los productos de glucosilación avanzada. También esto sucede mediante la autooxidación de la glucosa, el metabolismo alterado del ácido araquidónico y la activación de la proteinquinasa C. Además, se produce una reducción de cofactores de la sintasa de óxido nítrico y la activación de la vía de la aldolasa reductasa. Se considera que el aumento en la producción intracelular de las especies reactivas de oxígeno en las células diana es el nexo entre la hiperglucemia y la activación de los mecanismos mencionados previamente.

La metformina disminuye la glucemia al aumentar la captación de glucosa a nivel muscular y disminuir su producción en el hígado. Se desconoce si la metformina puede paliar el daño transitorio inducido por el aumento agudo de los niveles de

glucosa en las células endoteliales en los pacientes con hipertensión arterial.

El objetivo del estudio fue examinar el efecto de la metformina sobre la vasodilatación mediada por el endotelio y los niveles de antioxidantes y de ácidos grasos libres en la sangre.

## Material y métodos

Se incluyeron en el estudio 62 pacientes con hipertensión arterial primaria (grados 1 a 2), sin tratamiento. Los participantes fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos. Un primer grupo recibió una dosis única de 500 mg de metformina antes de la prueba y el otro no recibió dicho fármaco. Además, se reclutaron voluntarios con registros normales de presión arterial y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial, que integraron el grupo control.

En todos los participantes se descartó la presencia de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, tolerancia alterada a los hidratos de carbono, enfermedad tiroidea, renal, hepática y pancreática. Ninguno de los pacientes tenía hipertrofia ventricular izquierda ni enfermedades crónicas u oncológicas. Ninguno de los participantes había recibido medicamentos antihipertensivos, hipoglucemiantes o hipolipemiantes y suspendieron todo tipo de fármacos entre 5 y 7 días antes del estudio. Ninguno de los participantes era fumador; tampoco consumieron alcohol ni alimentos ricos en grasas dentro de las 12 horas previas al estudio. Las mujeres posmenopáusicas no recibían estrógenos y presentaron un perfil lipídico

con un valor de colesterol total  $< 5.2$  mmol/l, triglicéridos  $< 1.7$  mmol/l, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc)  $> 0.9$  mmol/l y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)  $< 3.4$  mmol/l.

A todos los sujetos se les administró una carga de 75 g de glucosa anhidra y se les realizaron las mediciones a la hora de la ingesta y a las 2 y 3 horas posteriores.

### Resultados

Concluyeron el estudio 93 pacientes. Los grupos fueron similares con respecto al sexo, la edad, la glucemia plasmática en ayunas, el perfil lipídico y el índice de masa corporal. Los valores de presión arterial sistólica y diastólica fueron similares entre los dos grupos de pacientes hipertensos. Sin embargo, este parámetro fue significativamente mayor que en los participantes con presión arterial normal. No se registraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucemia en ayunas entre los controles sanos y los pacientes hipertensos.

Al comienzo del estudio, la vasodilatación mediada por el flujo fue menor en los pacientes con hipertensión arterial primaria que en los sujetos del grupo control. Dicho parámetro disminuyó luego de una hora de la sobrecarga de glucosa y se restauró a las 2 horas en los tres grupos. Esto sugiere que el efecto endotelial de la carga de glucosa tiene lugar principalmente durante la primera hora de la ingesta.

Las personas hipertensas que recibieron metformina presentaron cambios significativos con respecto a la vasodilatación mediada por el flujo, la capacidad antioxidante total, el nivel de antisuperóxido y los ácidos grasos libres, en comparación con el grupo control y el grupo de pacientes hipertensos que no recibió metformina. Estos resultados sugieren que la administración de metformina, inmediatamente antes de la sobrecarga de glucosa, aminoró la reducción en la función endotelial y la metformina se asoció con el aumento en la actividad antioxidante en la sangre. En el grupo control, el nivel de la capacidad antioxidante total y de antisuperóxido regresó a los valores previos de la carga a las 2 horas luego de la sobrecarga de glucosa. En la rama que recibió metformina, los niveles de antisuperóxido se incrementaron significativamente en la primera hora y luego disminuyeron a los valores previos a la sobrecarga de glucosa. Esto sugirió que el efecto de la metformina sobre el antisuperóxido es transitorio. Sin embargo, en el grupo de pacien-

tes hipertensos, los niveles de ácidos grasos libres permanecieron en niveles bajos a la tercera hora, lo que sugiere que los mecanismos de la metformina sobre la reducción de los ácidos grasos libres podrían ser diferentes de los que aumentan el antisuperóxido en el suero.

### Discusión

En este estudio se evaluaron los efectos de una dosis única de metformina sobre la función endotelial en individuos hipertensos sin diabetes. Se demostró que una única dosis de metformina evitó la disfunción de las células endoteliales resultante de una sobrecarga de glucosa. El mecanismo de acción podría estar relacionado con la recuperación de la actividad antioxidante y el descenso en los niveles de ácidos grasos libres. También se observó una disminución en la función endotelial presente al comienzo del estudio en los pacientes con hipertensión arterial. Los autores sugieren que esto podría deberse al aumento en la tensión de la pared vascular y de la fuerzas de cizallamiento del flujo circulatorio. El daño de las células endoteliales produce una disminución de la liberación de sustancias vasoactivas, especialmente de óxido nítrico. Esto produce alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. La metformina reduce el estrés oxidativo al inhibir la generación de radicales libres inducidos por la hiperglucemia. También se observó que la metformina redujo significativamente la alteración de la función endotelial inducida por la glucosa mediante la restauración de la capacidad antioxidante. La presente investigación tuvo algunas limitaciones, señalar los autores. En primer término, la sobrecarga de glucosa puede causar disfunción de las células endoteliales cardiovasculares. Otra limitación es que no se evaluó en este estudio la vasodilatación independiente del endotelio. Tampoco se midió la concentración máxima de metformina luego de la administración de una única dosis de 500 mg.

### Conclusiones

Una dosis única de metformina evitó la disfunción endotelial transitoria producida por la carga aguda de glucosa en pacientes con hipertensión arterial primaria. Este efecto podría estar relacionado con la restauración de la capacidad antioxidante y la reducción de los niveles de ácidos grasos libres. La metformina podría ser una opción valiosa para el tratamiento de la disfunción endotelial en los pacientes con hipertensión arterial primaria.

# Mecanismos de Acción de la Metformina a Nivel Molecular

**Título:** Molecular Mechanism of Action of Metformin: Old or New Insights?

**Autores:** Rena G, Pearson ER, Sakamoto K

**Institución:** University of Dundee, Dundee, Reino Unido y otros centros participantes

**Fuente:** Diabetologia 56(9):1898-1906, Sep 2013

**Traducción textual:** Mecanismos Moleculares de Acción de la Metformina: ¿Percepciones Antiguas o Nuevas?

El modelo más aceptado de la acción hipoglucemiante de la metformina es mediante la supresión de la gluconeogénesis hepática que tiene lugar principalmente como consecuencia de la inhibición mitocondrial.

## Introducción

La metformina es el agente oral de primera elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Esto se debe a que ha sido utilizada durante más de 50 años y demostró su seguridad. Se desconocen los detalles moleculares de su mecanismo de acción. Este informe revisó la información disponible sobre la acción molecular de la metformina.

## Acción molecular y objetivo de la metformina: lecciones y percepciones de los primeros estudios

Las biguanidas, como la metformina, se componen de dos grupos guanidina. Es sabido que la guanidina, las biguanidas y la fenformina disminuyen el consumo de oxígeno mitocondrial. Esto sugiere que las mitocondrias son un importante sitio de acción de los agentes basados en guanidinas.

Otra acción importante de las biguanidas es la disminución de la gluconeogénesis. Los estudios sobre derivados de la guanidina comenzaron a realizar la conexión entre la inhibición de la respiración mitocondrial con la disminución de la gluconeogénesis. La metformina tiene poco impacto sobre los niveles celulares de ATP. Se observó que la magnitud de la inhibición de la gluconeogénesis se correlaciona con el grado de inhibición de la cadena respiratoria. Esto sugiere que la depleción de energía celular que produce la metformina resulta en un flujo insuficiente de ATP necesario para llevar a cabo la gluconeogénesis hepática que requiere energía.

La inhibición mitocondrial también aporta una explicación posible para la acidosis láctica asociada con el uso de metformina. Luego de la inhibición de la cadena respiratoria se produciría acumu-

lación de lactato proveniente de la glucólisis. La acidosis láctica es mucho menos frecuente con la metformina que con la fenformina y la buformina. Esto podría deberse a que la inhibición mitocondrial producida por la metformina es limitada en el tiempo y depende de que la mitocondria esté activa.

## La vía de la LKB1-AMPK como un efector molecular clave para la metformina

La proteínquinasa activada por AMP cíclico (AMPK) es un sensor de la energía celular y regulador de la homeostasis energética. La AMPK se activa por estrés energético al aumentar la relación ADP/ATP o AMP/ATP. Esto se produce mediante la disminución de la producción catabólica de ATP (por privación de nutrientes y exposición a toxinas mitocondriales) o al promover el consumo de ATP (por ejemplo, por contracción muscular). Se considera que la AMPK podría ser un efector molecular importante de la metformina debido a que el fármaco produce una reducción de la relación ATP/ADP en los hepatocitos. También se debe tener en cuenta que el efecto de la activación de la AMPK (promover la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el músculo, inhibición de la síntesis de lípidos en el hígado) simula el efecto terapéutico de la metformina. Se demostró que la metformina estimula la AMPK y esta estimulación se asocia con la inhibición de la producción de glucosa en los hepatocitos de ratas. El tratamiento con metformina disminuye los niveles de la proteína fijadora 1 de elementos regulatorios que constituye un factor lipogénico importante. Sumado a esto, se informó que la metformina aumenta la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos.

La quinasa hepática B1 (LKB1) es una proteína supresora de tumores y una quinasa anterior a la AMPK. Se observó que la activación de la AMPK inducida por la metformina se redujo en los ratones con mutación de la LKB1 y el tratamiento con metformina no produjo un efecto hipoglucemiante en ratones carentes del gen *LKB1*.

Otros investigadores propusieron que la vía de señalización LKB1-AMPK controla la expresión de los genes de la gluconeogénesis mediante la regulación de la transcripción de coactivadores. Entre éstos se encuentra principalmente el coactivador de la transcripción regulado por la proteína fijadora del elemento de respuesta al AMPc tipo 2. En ayunas, este coactivador se encuentra desfosforilado y se localiza en el núcleo, donde estimula la transcripción de los genes de las enzimas que intervienen en la gluconeogénesis. Entre éstos se incluyen el coactivador 1alfa del receptor activado por el factor proliferador de peroxisomas gamma y la posterior activación de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la glucosa-6-fosfatasa.

#### El hígado como el sitio de acción principal de la metformina: el papel de los transportadores de cationes orgánicos

La metformina no se metaboliza y se excreta por la orina y la bilis sin modificaciones. La farmacocinética de este fármaco se determina por su transporte activo mediante transportadores de cationes orgánicos. Los miembros de esta familia de transportadores determinan la tasa de absorción, transportan la metformina dentro del hepatocito y desde el hepatocito hacia la bilis y, finalmente, hacia el epitelio del túbulo renal y hacia el túbulo. Los efectos potentes y preferenciales de la metformina sobre el hígado pueden explicarse por el hecho de que el fármaco alcanza, en la vena porta, concentraciones importantes. Esto produce que sus niveles en el hígado sean mayores que en otros órganos o tejidos.

La metformina tiene un efecto protector a nivel del endotelio vascular, lo que posiblemente explica los beneficios cardiovasculares del fármaco. Esto podría reflejar un beneficio indirecto debido a la reducción del flujo hepático de glucosa y la insulina circulante. También podría reflejar la acción directa de la metformina sobre el endotelio vascular, posiblemente al activar la AMPK, producir el aumento en la síntesis de óxido nítrico y la disminución de las especies reactivas de oxígeno.

#### Mecanismos independientes de la AMPK

Los estudios genéticos con ratones demostraron que no se requiere la AMPK para la acción hipoglu-

cemiante de la metformina. Se propuso que existirían mecanismos independientes de dicha enzima que podrían ser los responsables del efecto terapéutico del fármaco. Se observó que un mimético del AMP suprimió la producción de glucosa en los hepatocitos de animales carentes del gen de la *AMPK*. Esto indica que es el AMP en sí mismo, pero no la enzima AMPK, el que podría desempeñar un papel importante en la inhibición de la producción hepática de glucosa. También se demostró que la metformina produce una disminución en los niveles de ATP con un aumento concomitante en los valores de AMP. Se encontró que existe una correlación fuerte entre la magnitud de la reducción de ATP y la inhibición de la producción hepática de glucosa. La gluconeogénesis es un proceso que consume energía, dado que se requieren 6 moléculas de ATP por molécula de glucosa generada.

La metformina y la fenformina antagonizan los efectos del glucagón sobre la adenilato ciclasa, por lo que disminuyen los niveles de AMPc dependiente de glucagón. Esto produce la disminución de la activación concomitante de la vía de la proteinquinasa dependiente de AMPc (conocida como proteinquinasa A). Esta es una vía fundamental que controla el programa gluconeogénico durante el ayuno.

#### Conclusiones

El modelo más aceptado de la acción hipoglucemiante de la metformina es mediante la supresión de la gluconeogénesis hepática, que tiene lugar principalmente como consecuencia de la inhibición mitocondrial. La AMPK que se activa en respuesta a los inhibidores mitocondriales, entre los que se incluye la metformina, se propuso como un efector importante del fármaco.

Sin embargo, los estudios genéticos recientes realizados con ratones indicaron que la supresión de la gluconeogénesis podría depender en forma más directa de la tasa de respiración mitocondrial y de respuestas celulares independientes de la AMPK debidas a reducciones de la disponibilidad de ATP, como los efectos recientemente descritos sobre la vía de señalización del AMPc-proteinquinasa A. Sumado a esto, la AMPK podría ejercer un papel importante en los efectos a largo plazo de la metformina al mejorar el metabolismo lipídico y la función mitocondrial en el hígado.

A partir de los conocimientos recientes sobre los mecanismos de la metformina señalados en esta revisión se está logrando una mejor comprensión de los mecanismos de acción de dicho fármaco a nivel molecular.

# La Metformina Disminuye el Riesgo de Cáncer y su Progresión

Título: Metformin and Cancer

Autores: Rizos CV, Elisaf MS

Institución: University of Ioannina, Ioannina, Grecia

Fuente: European Journal of Pharmacology 705(1-3):96-108, Abr 2013

Traducción textual: Metformina y Cáncer

La bibliografía actual sugiere que la metformina podría desempeñar un papel importante en el tratamiento del cáncer y su progresión. Esto requiere una investigación más exhaustiva.

## Introducción

Diferentes estudios mostraron una asociación entre la diabetes y el aumento de riesgo de cáncer. También se observaron resultados desfavorables en los pacientes oncológicos con diabetes. Asimismo, se verificó una asociación entre la diabetes y un incremento del riesgo de cáncer de páncreas, de endometrio, de vejiga y hepatocelular. En algunas investigaciones, la diabetes también se asoció con el cáncer renal y el colorrectal.

Por otra parte, se observó una reducción del riesgo de cáncer de próstata en los pacientes con diabetes. Es discutible el efecto de la diabetes con respecto al cáncer de mama, dado que se observó un aumento en el riesgo de esta neoplasia únicamente en las mujeres posmenopáusicas.

## Mecanismos

Se desconoce la fisiopatogenia de la asociación de la diabetes con el cáncer. Se propuso un cierto número de mecanismos para explicar dicha conexión. La resistencia a la insulina y la posterior hiperinsulinemia son los más aceptados. En los pacientes con diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina afecta la vía metabólica de los receptores de insulina. La vía de señalización asociada con la supervivencia, el crecimiento y la migración celular permanece sin alteraciones. En consecuencia, los receptores de insulina que se encuentran sobreexpresados en las células neoplásicas podrían cumplir un papel importante en la aparición del cáncer mediante el aumento en los niveles de insulina. Su activación conduciría a la proliferación y a la supervivencia de las células cancerígenas. A su vez, la insulina podría ejercer un efecto mitogénico al activar el receptor del factor de cre-

cimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Sumado a esto, la hiperinsulinemia disminuye la producción de la proteína fijadora de dicho factor. Esto genera el aumento en la forma libre del IGF-1, que tiene efectos mitogénicos y antiapoptóticos.

Además, los pacientes diabéticos por lo general reciben tratamiento con insulina exógena o sus secretagogos. Estos fármacos podrían aumentar el riesgo de cáncer al fomentar la hiperinsulinemia. Asimismo, la hiperglucemia presente en los pacientes diabéticos podría cumplir un papel en la carcinogénesis. En la diabetes se observa el aumento del estrés oxidativo, un estado de inflamación crónica y el aumento en la producción de productos de glucosilación avanzada. Todos estos factores pueden promover la carcinogénesis. Además, entre las personas con diabetes se registra el aumento de la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica y de infecciones por los virus de la hepatitis B y C. Estas comorbilidades pueden, a su vez, conducir a cirrosis y evolucionar hacia un carcinoma hepatocelular.

La explicación posible para la menor incidencia de cáncer de próstata observada en los pacientes con diabetes podría deberse a un menor nivel de testosterona en dichos sujetos. Sin embargo, los pacientes con diabetes y cáncer de próstata tienen mayor mortalidad.

Es importante destacar que la diabetes y los distintos tipos de cáncer comparten los mismos factores de riesgo, como la obesidad, el sedentarismo y la edad. Por lo tanto, el aumento en la prevalencia de cáncer entre los individuos diabéticos puede atribuirse a los factores de riesgo en común entre el cáncer y la diabetes, más que a los efectos metabólicos de esta enfermedad. Además del

aumento de riesgo para la aparición de algunos tipos de cáncer, en los pacientes oncológicos, la diabetes también se asocia con pronóstico desfavorable. A su vez, los individuos diabéticos con cáncer por lo general presentan mayor mortalidad en comparación con los no diabéticos. Los estudios prospectivos mostraron un incremento en la mortalidad entre las mujeres diabéticas con cáncer de mama.

Se debe considerar también que los pacientes diabéticos tienen mayor mortalidad en comparación con los no diabéticos. El aumento en la mortalidad de los sujetos diabéticos con cáncer puede asociarse con la condición de diabéticos más que con el peor pronóstico oncológico.

### Metformina

El mecanismo de acción de la metformina comprende la inhibición de la gluconeogénesis hepática mediante la activación de la vía de la quinasa de 5'AMP (AMPK) y la quinasa hepática B1 (LKB1). También se observó una inhibición de la gluconeogénesis independiente de esta vía mediante la disminución de la reserva energética hepática. Además, la metformina aumenta la sensibilidad a la insulina y produce una disminución de la hiperinsulinemia. Sumado a esto, podría retrasar la absorción intestinal de glucosa. Como resultado se observa la disminución de la glucemia.

Algunos estudios mostraron que el tratamiento con metformina se asocia con la disminución del riesgo de ciertos tipos de cáncer en las personas diabéticas. Esta observación parece ser independiente de los efectos hipoglucemiantes del fármaco. Asimismo, la metformina se asoció con mejoras en los resultados en pacientes diabéticos con cáncer. Este fármaco también podría tener efectos beneficiosos en pacientes oncológicos sin diabetes.

### Datos experimentales y de estudios clínicos

Cierto número de estudios de laboratorio demostró un efecto favorable de la metformina sobre el cáncer. Además, se demostró que la droga (utilizada en concentraciones altas, de hasta 16 mM, mientras que los niveles terapéuticos en el plasma de los seres humanos son de 2.8 a 15 mM [0.465 a 2.5 mg/l]) inhibe la proliferación de varios tipos histológicos de líneas celulares de cáncer de pulmón. La metformina también se asoció con la inhibición de células de cáncer gástrico en ratones e inhibió el crecimiento de líneas celulares de carcinoma de endometrio. El tratamiento de células de carcinoma hepatocelular con esta droga mostró una disminución de su crecimiento. Se observó que la administración intraperitoneal de 250 mg/kg de metformina en ratones expuestos al

carcinógeno hepático dietilnitrosamina redujo en un 57% el número de tumores, en comparación con los controles. Esto fue independiente de la activación de la AMPK y pareció estar mediado por la regulación de la lipogénesis que se asocia con la patogénesis del cáncer.

La metformina mostró tener un efecto antiproliferativo sobre células de leucemia mieloide aguda y leucemia promielocítica aguda.

En estudios *in vitro* se observó que la invasión endometrial de células de adenocarcinoma disminuyó con la administración de metformina en concentraciones alcanzadas normalmente en los seres humanos. Otro experimento indicó un efecto inhibitorio de la droga sobre las células del cáncer medular de tiroides.

Por otra parte, la metformina inhibió el crecimiento de células de hepatocarcinoma sin afectar el crecimiento de las células hepáticas sanas en el hígado. También se observó un efecto antineoplásico de la metformina sobre las células de carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Se observó un efecto favorable del fármaco sobre las células de cáncer de mama.

Además de disminuir el riesgo de cáncer, la metformina mejora la eficacia de la quimioterapia y aumenta la sensibilidad de distintos tipos celulares a dicha terapéutica. Asimismo, se demostró que incrementa la sensibilidad a la radioterapia. En un estudio se observó que el uso de metformina se asoció con la reducción del riesgo de cáncer de mama. También se verificó que las pacientes con cáncer de mama que recibían metformina presentaban porcentajes menores del antígeno nuclear Ki67. En las mujeres diabéticas, el uso de metformina se asoció con la disminución de la mortalidad por carcinoma de mama.

Un metanálisis mostró que el tratamiento con metformina se asocia con menor riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con diabetes tipo 2. La diabetes no se asoció con el aumento en el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, el uso de metformina se correlacionó con la disminución del riesgo de cáncer de pulmón.

El tratamiento con metformina se asoció con una tendencia a menor riesgo de cáncer de ovario. Con dicho fármaco también se observó una menor incidencia de cáncer de próstata entre los sujetos que recibían estatinas.

### Mecanismos

La metformina activa la vía de la AMPK y la LKB1. La LKB1 es una proteína supresora de tumores. La metformina, al interrumpir el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, conduce a la disminución de la síntesis de ATP y al aumento de la relación AMP/ATP. La AMPK se activa por el

aumento de dicha relación y esto se antagoniza con el aumento del ATP. Además, se observó, mediante el estudio de varias líneas celulares cancerígenas, que la activación de la vía de LKB1-AMPK inhibe la activación de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) y la síntesis de proteínas. Además, la metformina inhibe la mTOR al disminuir los niveles de IGF-1. La mTOR tiene un papel principal en la carcinogénesis: su activación se relaciona con la progresión del cáncer y con un resultado adverso.

Por otra parte, se observó un efecto proapoptótico de la metformina en líneas celulares de cáncer de pulmón. Esto se produjo mediante la activación de la vía de la quinasa aminoterminal Jun/proteinquinasa activada por mitógenos p38, la detención del crecimiento y el aumento de la expresión del gen 153 inducible por daño al ADN. La metformina, al disminuir los niveles circulantes de insulina, reduce el efecto negativo de la hiperinsulinemia en los pacientes diabéticos. A su vez, este fármaco puede asociarse con disminución de peso. La obesidad es un factor de riesgo asociado con la aparición de cáncer. La metformina reduce la síntesis de especies reactivas de oxígeno en forma independiente de la activación

de la AMPK. También disminuye el estrés oxidativo y la lipogénesis, la cual se asocia con la aparición de cáncer.

### Conclusiones

La diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de neoplasias y se asocia con una evolución menos favorable de los pacientes oncológicos. La metformina tiene efectos beneficiosos promisorios en cuanto al riesgo de cáncer y su progresión. En algunos estudios, la droga demostró disminuir el riesgo de cáncer y la mortalidad en la población diabética a valores propios de los sujetos no diabéticos.

La mayoría de los estudios realizados a nivel experimental utilizaron mayores concentraciones de metformina de las que se alcanzan en forma terapéutica.

Se requieren estudios específicamente diseñados para apreciar el riesgo de cáncer y su progresión, así como también para la evaluación de la supervivencia. Los datos disponibles deben considerarse hipotéticos. La bibliografía disponible en la actualidad sugiere que la metformina podría desempeñar un papel importante en el tratamiento del cáncer y su progresión. Esto requiere de una investigación más exhaustiva.

# Evaluación de la Seguridad y la Eficacia de la Metformina en Pacientes con Diabetes e Insuficiencia Cardíaca

**Título:** Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: Systematic Review of Observational Studies Involving 34 000 Patients

**Autores:** Eurich DT, Weir DL, McAlister FA y colaboradores

**Institución:** University of Alberta, Edmonton y otros centros participantes; Canadá

**Fuente:** Circulation. Heart Failure 6(3):395-402, May 2013

**Traducción textual:** Comparación acerca de la Seguridad y la Eficacia de la Metformina en Pacientes con Diabetes Mellitus e Insuficiencia Cardíaca: Revisión Sistemática de Estudios de Observación con 34 000 Pacientes

Los datos disponibles indican que, en comparación con otros tratamientos, la metformina es una opción segura para el control glucémico en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca es una comorbilidad grave y frecuente en los pacientes con diabetes tipo 2. Las personas diabéticas tienen una incidencia de insuficiencia cardíaca de entre 2 y 5 veces mayor que la población general, con una mortalidad significativamente mayor.

Por el riesgo de acidosis láctica se consideraba que la metformina estaba absolutamente contraindicada en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Las autoridades de salud de los EE.UU. y Canadá modificaron esta contraindicación absoluta acerca del empleo de metformina en los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque persisten advertencias sobre su uso. Esto sucedió en respuesta a los estudios de observación y a la experiencia clínica, que sugieren que el riesgo de acidosis láctica es mínimo.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.

## Materiales, métodos y resultados

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis sobre el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca. Se evaluaron los datos de dos subpoblaciones: sujetos con una baja fracción de eyección del ventrículo

izquierdo y pacientes con enfermedad renal crónica concomitante.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad general, en tanto que los criterios secundarios de valoración fueron la hospitalización, así como también la morbilidad y la mortalidad asociadas con la insuficiencia cardíaca.

Se incluyeron 9 estudios. No se encontraron ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre el uso de la metformina en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.

Se evaluaron los datos de 34 054 pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. De ellos, 6 624 (19%) utilizaron metformina. La mayoría de los estudios evaluó el uso de metformina en combinación con otro agente hipoglucemiante o con insulina. Dos investigaciones analizaron específicamente el uso de metformina como monoterapia. En 3 trabajos se comparó la metformina con una sulfonilurea (n = 4 605). Un estudio utilizó un grupo que no recibió medicamentos para la diabetes (sólo tratamiento con plan alimentario y cambios en el estilo de vida, n = 1 306). Dos estudios compararon el uso de metformina con las sulfonilureas, otros secretagogos distintos de las sulfonilureas, los inhibidores de la alfa glucosidasa y la insulina (n = 14 253). Los otros 3 estudios utilizaron una variedad de terapias dis-

ponibles, incluidas las tiazolidindionas y la insulina (n = 7 716). Ninguno estudio incluyó la terapéutica basada en incretinas.

Murieron 1 487 (23%) sujetos de los 6 624 pacientes que recibieron metformina, en comparación con 10 221 (37%) de los 27 880 en el grupo control. Todos los estudios sugirieron una disminución del riesgo de mortalidad general en los regímenes basados en metformina, aunque en 2 investigaciones no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

Luego de realizar un ajuste estadístico, el empleo de metformina se asoció con una reducción del 20% del riesgo relativo en la mortalidad general, en comparación con otros tratamientos. Esta diferencia se mantuvo también al analizar en forma separada los estudios que evaluaron la mortalidad a 1 y 2 años, como los que estimaron dicho parámetro en un seguimiento mayor de 4 años. Sólo un estudio evaluó la mortalidad por causa cardiovascular, con resultados similares a los obtenidos en la mortalidad general.

La metformina también se asoció con la reducción en la mortalidad general en los 2 estudios en los que se utilizó dicho fármaco como monoterapia y en los ensayos en los que se evaluó específicamente su uso como terapia combinada.

Dos investigaciones analizaron específicamente el uso de metformina en los pacientes con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En uno de estos estudios no se observó aumento de la mortalidad en el subgrupo de pacientes con fracción de eyección menor del 30%. De forma similar, en un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección menor del 40% con el 87% de la cohorte con insuficiencia cardíaca de grados III o IV), el tratamiento con metformina se asoció con la mejora de la supervivencia, aunque no fue significativa.

Con excepción de los 2 estudios realizados a partir de una base de datos, todas las investigaciones efectuaron el ajuste estadístico por los potenciales factores de confusión de la alteración renal. El tratamiento con metformina se utilizó en pacientes con todos los niveles de función renal. Sólo 2 estudios realizaron un análisis específico del subgrupo de enfermos con alteración en la función renal. En una investigación no se observaron diferencias en la mortalidad general entre los sujetos con creatinemia menor de 133  $\mu\text{mol/l}$  o por encima de este valor. Se observaron resultados similares en cuanto a la hospitalización. Sin embargo, se encontró una tendencia a una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en el

grupo que recibió metformina y que presentaba un valor de creatinemia menor de 133  $\mu\text{mol/l}$ . En otra investigación se observó una tendencia a la mejoría en las personas que utilizaron metformina con un filtrado glomerular menor de 60 ml/min. Dicho fármaco no se asoció con el aumento de la mortalidad.

El tratamiento con metformina se asoció con una disminución estadísticamente significativa de la hospitalización, en comparación con otros tratamientos. Se halló un resultado similar en las 2 investigaciones que evaluaron las internaciones asociadas con la insuficiencia cardíaca.

La presencia de acidosis láctica fue baja y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con metformina y otros regímenes terapéuticos.

### Discusión

De acuerdo con sus autores, esta revisión sistemática indicó que el 27% de los pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca muere dentro de los 2 años. También se observó que el 37% fallece a lo largo del seguimiento y que presenta un aumento del doble de las tasas de hospitalización. La metformina se asoció con la mejora en los resultados clínicos en comparación con otros agentes. Este fármaco es seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se observó una reducción significativa de la mortalidad general y reducciones pequeñas en la hospitalización general y la relacionada con la insuficiencia cardíaca. No se observó riesgo de acidosis láctica con el tratamiento con metformina. El 10% de los pacientes que utilizaron metformina en estas investigaciones tenía alteración moderada a grave de la función renal. En estos sujetos, la metformina se asoció con una reducción del 19% de la mortalidad. Probablemente, esto no alcanzó significación estadística por el tamaño pequeño de la muestra.

Se debe considerar que toda la información disponible sobre el uso de metformina en pacientes con insuficiencia cardíaca proviene de estudios de observación.

En ensayos realizados con animales, la metformina demostró mejorar la función cardíaca mediante la disminución de la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por el estrés oxidativo. También se observó que disminuye la resistencia a la insulina y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. A su vez, mejora la estructura cardíaca, su función y la supervivencia en ratones con isquemia cardíaca. Se observó también que disminuye el remodelado ventricular e incrementa la eficiencia mecánica y los índices sistólicos y

diastólicos. Se desconoce si estos mecanismos se producen en los seres humanos.

### Conclusiones

La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca es alta y continúa en aumento. Los sujetos con insuficiencia cardíaca,

por lo general, son excluidos de los ensayos controlados y aleatorizados que evalúan la metformina en comparación con otros agentes. Los datos disponibles indican que, en comparación con otros tratamientos, la metformina es una opción segura para el control glucémico en los enfermos con diabetes e insuficiencia cardíaca.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siicsalud.com

**Investigación+Documentación S.A.**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
i+d@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por CRAVERI S.A.I.C. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).  
Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.  
**Craveri en Cardiometabolismo** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.  
Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones de CRAVERI S.A.I.C. ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.  
Colección **Craveri en Cardiometabolismo**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.