

## ■ ARTIGOS ORIGINAIS

# Utilização da metformina como fármaco hipolipemiante em doentes não diabéticos

Metformin as a lipid-lowering drug in non-diabetic patients

Patrícia Dias\*, Rita Reis\*\*, Francisco Parente\*\*\*, J Manuel Silva<sup>§</sup>, JJ Alves Moura<sup>§§</sup>

## Resumo

**OBJECTIVO:** Avaliar o efeito da terapêutica com metformina sobre o perfil lipídico de doentes dislipidémicos, não diabéticos.

**METODOLOGIA:** Dos doentes seguidos na consulta de Lipidologia / Dislipidemias do Serviço de Medicina II dos HUC, foi estudado o subgrupo de doentes não diabéticos em que foi utilizada a metformina como primeiro fármaco hipolipemiante (n=17), tendo sido avaliado o perfil lipídico basal e 3 meses após a introdução do fármaco. Foram comparadas as características basais deste grupo com as de uma amostra de doentes dislipidémicos não diabéticos tratados de outra forma.

**RESULTADOS:** Após 3 meses de tratamento com metformina verificou-se uma redução significativa do nível de triglicéridos séricos de 41,8% (p=0,006), bem como uma redução de 10,4% no colesterol total e um aumento de 5,9% do colesterol-HDL, que não atingiram significância estatística. Os valores de colesterol-LDL não variaram significativamente.

O grupo de doentes não diabéticos medicados com metformina tinha, em média, colesterol-HDL mais baixo e triglicéridos mais elevados que os outros não diabéticos estudados.

**CONCLUSÃO:** A metformina parece confirmar-

se como um bom fármaco hipolipemiante em doentes não diabéticos, particularmente em indivíduos com hipertrigliceridémia e outras características de síndrome metabólica.

**Palavras chave:** metformina, dislipidémia, não diabetes.

## Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the effect of therapy with metformin on the lipid profile of dyslipidemic, non-diabetic patients.

**METHODS:** We studied the subgroup of non-diabetic patients from our Lipidology / Dyslipidemia outpatient clinic who were treated with metformin as first lipid lowering drug (n=17), and evaluated the lipid profile before and 3 months after introducing the drug. We compared the baseline characteristics of this group with those of a sample of non-diabetic dyslipidemic patients treated differently.

**RESULTS:** Three months after introducing metformin, there was a 41,8% significant reduction of triglycerides (p=0.006), as well as a 10.4% reduction of total cholesterol and a 5.9% raise of HDL cholesterol, which did not reach statistical significance. LDL cholesterol did not vary significantly.

The non-diabetic patients who were treated with metformin had lower mean HDL cholesterol and higher mean triglycerides than the other non-diabetics.

**CONCLUSION:** Metformin emerges as a good lipid-lowering drug in non-diabetic patients, particularly for patients with hypertriglyceridemia and other features of the metabolic syndrome.

**Key words:** metformin, dyslipidemia, non-diabetic.

## Introdução

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória predis põem a uma grande variedade de anomalias metabólicas que incluem hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia HDL, hipertensão arterial, alterações da coagulação e de parâmetros inflamatórios e disfunção endotelial, todos concorrendo no sentido do agravamento da doença aterosclerótica.

Numa fase pré-diabética, a condição clínica que melhor consubstancia o conjunto de distúrbios metabólicos interligados pela resistência à insulina é a síndrome plurimetabólica, cujos critérios de diagnóstico foram recentemente

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna e Assistente Convidada da Faculdade de Medicina

\*\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Graduado de Medicina Interna

<sup>§</sup>Assistente Graduado de Medicina Interna e Professor da Faculdade de Medicina

<sup>§§</sup>Director de Serviço e Professor da Faculdade de Medicina Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 04.02.2004

Aceite para publicação a 17.08.2004

definidos pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) nas guidelines do Adult Treatment Panel III.<sup>1</sup> Relativamente a esta síndrome, que se está a tornar uma verdadeira pandemia mundial, as guidelines recomendam que seja tratada com base em medidas de modificação do estilo de vida, nomeadamente para reduzir o risco de evolução para diabetes mellitus tipo 2.

A metformina é um fármaco anti-hiperglicémico eficaz, largamente utilizado na diabetes mellitus tipo 2. Actua diminuindo a produção hepática de glicose, principalmente por diminuição da gluconeogénese. Acessoriamente, estimula a captação periférica de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo e reduz a absorção intestinal de glicose.<sup>2</sup> Para além dos efeitos hipoglicémicos, tem, ainda, efeitos cardioprotectores relacionados com acções favoráveis no metabolismo lipídico, músculo liso vascular, função endotelial e actividade plaquetar.<sup>2,3,4</sup>

Em doentes com insulinoresistência, a metformina modula o metabolismo lipídico: reduz os níveis plasmáticos de ácidos gordos livres e a sua oxidação tecidual; reduz a secreção hepática de VLDL e, consequentemente, os triglicéridos plasmáticos; reduz os níveis de colesterol total e colesterol-LDL e mantém ou aumenta os de colesterol-HDL e tem, ainda, efeitos benéficos na clearance das lipoproteínas pós-prandiais (quilomícrons e remanescentes).<sup>5</sup>

Dados os efeitos demonstrados e a excelente segurança, é actualmente alvo de grande interesse e investigação a utilização da metformina em indivíduos insulinoresistentes, não diabéticos ou pré-diabéticos. É um fármaco promissor em situações como a doença do ovário poliquístico, as anomalias metabólicas da infecção por HIV sob terapêutica anti-retrovírica e a esteato-hepatite não alcoólica, em que a insulinoresistência tem um papel preponderante.<sup>2</sup> Além disso e de particular interesse para a síndrome plurimetabólica, este fármaco demonstrou ser capaz de reduzir a incidência de diabetes em indivíduos de risco.<sup>6</sup>

Os efeitos hipolipemiantes das biguanidas, em diabéticos e não diabéticos, são já conhecidos há várias décadas.<sup>7</sup> No entanto, a utilização deste fármaco como agente hipolipemiante em indivíduos não diabéticos é ainda pouco explorada, sendo poucos os trabalhos publicados sobre este assunto.

Na nossa Consulta, a metformina é já utilizada como fármaco hipolipemiante, geralmente em doentes com características de síndrome metabólica. Quisemos, assim, objectivar os resultados, subjectivamente favoráveis, dessa utilização.

## Objectivo

Avaliar o efeito da terapêutica com metformina sobre o perfil lipídico de doentes dislipidémicos não diabéticos.

## Material e métodos

População estudada: Foi seleccionado para estudo o gru-

po de doentes dislipidémicos, não diabéticos, seguidos na consulta de Lipidologia / Dislipidemias do Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra, em quem tinha sido utilizada a metformina como primeiro fármaco hipolipemiante (n=17).

Metodologia: Análise retrospectiva, tendo sido avaliado o perfil lipídico em jejum (colesterol total, colesterol - LDL, colesterol - HDL e triglicéridos) aquando da decisão de introduzir metformina e 3 meses depois. Determinou-se a variação entre os dois tempos e o significado estatístico. A dose inicial de metformina utilizada foi de 500 mg duas vezes por dia.

Foi efectuada também a comparação entre os dados basais, isto é, referentes à primeira observação do doente na consulta, do grupo estudado e os de uma amostra de doentes dislipidémicos não diabéticos, da mesma consulta (n=92), seleccionados aleatoriamente, que não foram tratados com metformina, no sentido de avaliar se a população alvo era diferente ou não dos restantes não diabéticos. Os parâmetros estudados foram a idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos basais. Entre a primeira consulta, a que se referem os valores basais, e a consulta em que se introduziu a metformina, medeia um período de tempo variável, em que todos os doentes receberam aconselhamento dietético, com a duração mínima de três meses.

Os cálculos estatísticos foram efectuados com base no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Os valores das variáveis contínuas foram expressos em média + desvio padrão. Foi utilizado o teste t de Student na comparação entre variáveis métricas (teste para pares emparelhados na evolução do perfil lipídico com metformina; teste para amostras independentes nos grupos com metformina vs sem metformina) e o teste do qui-quadrado na comparação de proporções (amostras independentes). A significância foi estabelecida para  $\alpha = 0,05$ .

## Resultados

Nos doentes dislipidémicos não diabéticos a quem foi prescrita metformina como primeiro fármaco hipolipemiante, registaram-se os seguintes valores (média  $\pm$  desvio padrão) antes da introdução do fármaco: colesterol total  $264,8 \pm 55,6$  mg/dl, colesterol - LDL  $127,1 \pm 59,4$  mg/dl, colesterol - HDL  $39,1 \pm 11,1$  mg/dl, triglicéridos  $585,4 \pm 336,5$  mg/dl.

Três meses após a introdução da metformina os valores apresentados foram os seguintes: colesterol total  $237,2 \pm 59,4$  mg/dl, colesterol - LDL  $128,2 \pm 53,3$  mg/dl, colesterol - HDL  $41,4 \pm 11,6$  mg/dl, triglicéridos  $340,7 \pm 179,5$  mg/dl.

A evolução após três meses de terapêutica com metformina foi, assim, de uma redução média de 27,6 mg/dl no colesterol total (10,4%), sem variação do colesterol - LDL, e de 244,7 mg/dl nos triglicéridos (41,8%), com um au-

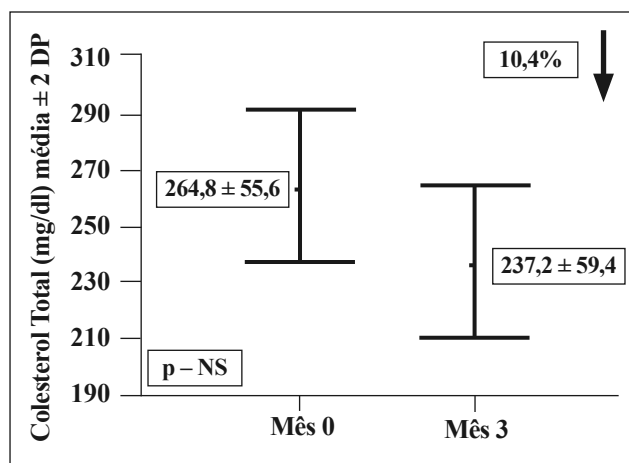


Fig. 1 – Variação dos níveis de colesterol total após metformina.

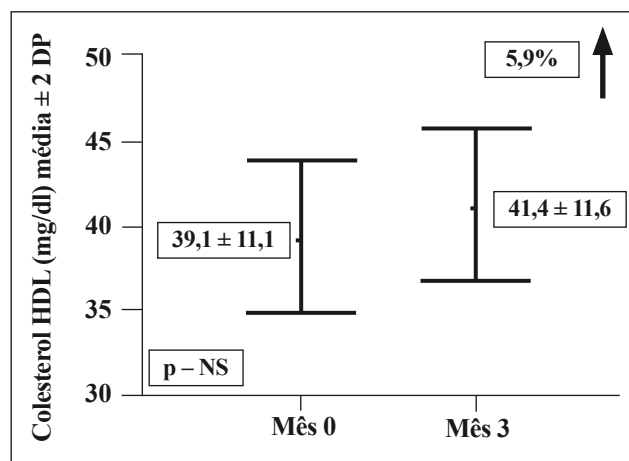


Fig. 2 – Variação dos níveis de colesterol HDL após metformina.

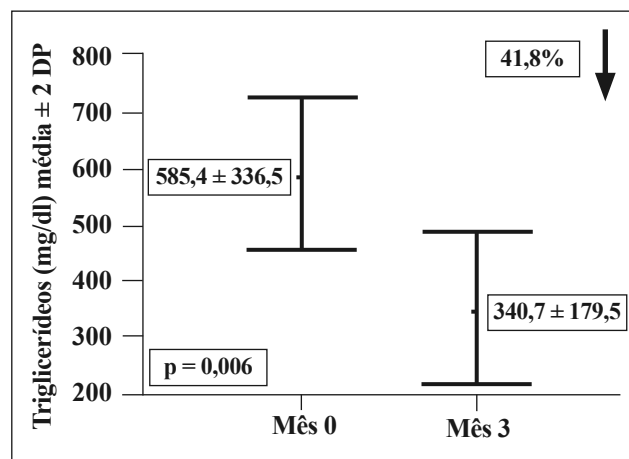


Fig. 3 – Variação dos níveis de triglicéridos após metformina.

mento de 2,3 mg/dl no colesterol – HDL (5,9%). Apenas a redução nos triglicéridos foi estatisticamente significativa ( $p = 0,006$ ). (Fig. 1, 2 e 3).

Este grupo de doentes a quem foi prescrita metformina tinha uma média de idades de  $50,1 \pm 10,5$  anos, sendo 12 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. O IMC médio era de  $29,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>, o colesterol total basal de  $289,2 \pm 73,4$  mg/dl, o colesterol – LDL basal de  $135,3 \pm 62,0$  mg/dl, o colesterol - HDL basal de  $40,5 \pm 13,6$  mg/dl e os triglicéridos basais de  $594,6 \pm 377,2$  mg/dl.

O grupo de dislipidémicos não diabéticos que não fez metformina ( $n=92$ ) tinha uma média de idades de  $49,8 \pm 13,9$  anos, sendo 47 do sexo feminino e 45 do sexo masculino. O IMC médio era de  $28,1 \pm 3,8$  Kg/m<sup>2</sup>, o colesterol total basal de  $289,8 \pm 69,2$  mg/dl, o colesterol – LDL basal de  $175,9 \pm 61,3$  mg/dl, o colesterol – HDL basal de  $49,9 \pm 15,7$  mg/dl e os triglicéridos basais de  $361,3 \pm 502,6$  mg/dl.

Na comparação basal entre os grupos as diferenças foram estatisticamente significativas para o colesterol HDL ( $p=0,018$ ), mais baixo no grupo com metformina, e para os triglicéridos ( $p=0,035$ ), mais elevados nesse mesmo grupo (Quadro I).

## Discussão

Em diabéticos, a metformina tem efeitos hipolipemiantes, em grande medida relacionados com a diminuição da concentração plasmática de triglicéridos, resultante da melhoria do metabolismo glucídico e da diminuição da síntese hepática de VLDL.<sup>8</sup>

Numa revisão sobre os efeitos da metformina nos factores de risco cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2, referem-se reduções significativas da trigliceridemia de 20 a 45% em relação aos valores basais, bem como a redução do colesterol total até 17% e do colesterol – LDL de 9 a 24%, e elevação do colesterol – HDL até 15 a 20%.<sup>9</sup> Uma outra revisão sobre o efeito do fármaco no perfil lipídico e na tensão arterial, publicado em 2002, incluindo 32 estudos controlados e randomizados, com um total de 2452 doentes, refere, no grupo tratado com metformina em relação aos tratamentos controlo, reduções significativas dos triglicéridos (0,12 mMol/L;  $p=0,03$ ), do colesterol total (0,2 mMol/L;  $p=0,0002$ ) e do colesterol – LDL (0,25 mMol/L;  $p=0,00001$ ).<sup>10</sup> De salientar que, nesta revisão, a redução dos triglicéridos só foi significativa nos doentes em que houve melhor controlo glicémico com metformina, ao passo que os efeitos sobre o colesterol total e LDL se verificaram mesmo quando tal não ocorreu.

Em não diabéticos os resultados são menos consistentes, parecendo haver uma tendência, na maior parte dos estudos publicados, para redução do colesterol, total e LDL, com efeitos modestos ou mesmos nulos nos triglicéridos.<sup>11,12,13,14</sup> As reduções no colesterol total e colesterol-LDL variam entre 5 e 9%<sup>11,12,13,14</sup> e 9,6 e 12%,<sup>11,12,14</sup> respecti-

**Quadro I – Comparação entre os dados basais dos dois grupos**

Parâmetros	Não diabéticos da amostra (n=92)	Não diabéticos medicados com metformina (n=17)	Comparação (p)
Idade (anos)	49,8 ± 13,9	50,1 ± 10,5	NS
Sexo	F=47 ; M=45	F=5 ; M=12	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,1 ± 3,8	29,9 ± 4,7	NS
Colesterol Total basal (mg/dl)	289,8 ± 69,2	289,2 ± 73,4	NS
Colesterol LDL basal (mg/dl)	175,9 ± 61,3	135,3 ± 62,0	NS
Colesterol HDL basal (mg/dl)	49,9 ± 15,7	40,5 ± 13,6	0,018
Triglicerídeos basais(mg/dl)	361,3 ± 502,6	594,6 ± 377,2	0,035

vamente, com reduções da relação LDL/HDL de 10% a 12%.<sup>11,12</sup> Um estudo em mulheres obesas hipertensas, não diabéticas, contra placebo, mostrou, no entanto, reduções significativas dos triglicerídeos, de 27%, bem como do colesterol total (18%), e uma elevação de 28% do colesterol – HDL.<sup>15</sup> Estes efeitos da metformina sobre o perfil lipídico parecem ser independentes da variação do peso corporal e relacionar-se com a acção sobre a insulinoresistência.<sup>12,16</sup>

Dos resultados do nosso estudo, condicionados pelo facto de ser retrospectivo e não ser controlado com placebo, salienta-se uma redução do colesterol total de cerca 10% que, embora não tenha atingido significado estatístico na nossa população, correspondem a uma redução média de cerca de 28 mg/dl, que pode ser importante no contexto dos indivíduos dislipidémicos de risco. Mais significativa e, face aos resultados da maioria dos estudos em não diabéticos, inesperada, foi a redução impressionante dos triglicerídeos de cerca de 40% nos indivíduos tratados com metformina. De facto, estes resultados são mais aparentados aos obtidos nos indivíduos diabéticos. Os nossos doentes a quem foi prescrito metformina como primeiro fármaco hipolipemiante tinham, em média, triglicerídeos mais elevados e colesterol–HDL inferior em relação aos restantes não diabéticos; o IMC era também, em média, superior, mas não significativamente. Esta redução poder-se-ia explicar pelo facto de estes indivíduos terem, à partida, triglicerídeos mais elevados. No entanto, no estudo BIGPRO1.2,<sup>13</sup> desenhado especificamente para avaliar o efeito da metformina (850 mg 2id) na trigliceridemia em jejum, e que seleccionou homens com triglicerídeos elevados (150 a 575 mg/dl), obesidade central e hipertensão arterial moderada, não se observou qualquer efeito significativo no nível de triglicerídeos, mas os seus valores basais eram muito mais baixos do que os da nossa amostra. Noutro estudo já referido<sup>15</sup> em mulheres obesas e hipertensas, verificou-se uma redução de triglicerídeos de 27%; o sexo não parece também ser aqui o factor determinante uma vez que, no nosso estudo, a proporção de homens para mulheres foi de 12:5.

A sugestão da metformina como potencial fármaco hipolipemiante não é nova,<sup>7,11</sup> mas a grande utilização na diabetes mellitus tipo 2, com benefícios comprovados tanto nas complicações micro como macrovasculares, e a falta de grandes estudos em não diabéticos, levam a que esta indicação ainda esteja pouco explorada, embora seja de interesse promissor, como demonstrado pelos resultados do trabalho presente e pelo facto da metformina reduzir a evolução para diabetes mellitus dos doentes com factores de risco para a doença.<sup>6</sup>

**Bibliografia**

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-2497.
- Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. New understandings, new uses. Drugs 2003; 63: 1879-1894.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 25-33.
- Ginsberg H, Plutzky J, Sobel BE. A review of metabolic and cardiovascular effects of oral antidiabetic agents: beyond glucose-level lowering. J Cardiovasc Risk 1999; 6: 337-346.
- Grosskopf I, Ringel Y, Charach G, Maharshak N et al. Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in nondiabetic mildly overweight glucose-intolerant subjects. Diabetes Care 1997; 20: 1598-1602.
- Knowler WC et al for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
- Fedele D, Tiengo A, Nosadini R, Marchiori E et al. Hypolipidemic effects of metformin in hyperprebetalipoproteinemia. Diabetes & Metabolism (Paris) 1976; 2: 127-134.
- Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13: 1-8.
- Palumbo PJ. Metformin: effects on cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications 1998; 12: 110-119.
- Wuffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 549P-550P.
- Pentikäinen PJ, Voutilainen E, Aro A, Uusitupa M et al. Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia: placebo controlled double blind trial. Ann Med 1990; 22: 307-312.
- Carlsen SM, Rossvoll O, Bjerve KS, Folling I. Metformin improves

- blood lipid pattern in nondiabetic patients with coronary heart disease. *J Intern Med* 1996; 239: 227-233.
13. Charles MA, Eschwège E, Grandmottet P, Isnard F et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 2-7.
  14. Glueck CJ, Fontaine PW, Wang P, Subbiah MTR et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; 50: 856-861.
  15. Giugliano D, de Rosa N, Di Mario G, Marfella R et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993; 16: 1387-1390.
  16. Carlsen SM, Grill V, Folling I. Evidence for dissociation of insulin- and weight-reducing effects of metformin in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 47-54.