

Estudio piloto sobre el efecto de la metformina en la disminución de peso corporal en personas con obesidad grado I

Pilot study on the effect of metformin in decreasing body weight in people with obesity grado 1

Rosa María Garay, Lcda1, Robys González, BSc2, Roberto Añez, MD2, Manuel Velasco, MD, FRCP Edin, PhD3, Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD2, Joselyn Rojas, MD, MSc2

1. Cursante del Máster en Obesidad. Universidad de Alcalá, Madrid, España. Director: Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.

2. Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.

3. Unidad de Hipertensión Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Recibido: 20/10/2013

Aceptado: 21/11/2013

Resumen

Introducción y objetivo: La metformina, usada para el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 o con síndrome de ovario poliquísticos, ha mostrado efectos de reducción peso corporal en dichos pacientes. Sin embargo, existe poca información sobre su uso en individuos con obesidad no diabéticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la metformina sobre el peso corporal en individuos con obesidad.

Materiales y Métodos: Estudio experimental, aleatorio y doble ciego realizado en 30 individuos, 15 en el grupo experimental y 15 en el grupo control. Se realizó en todos los participantes historia clínica, antropometría y valoración de química sanguínea, con controles quincenales hasta alcanzar 12 semanas de evaluación. El primer grupo fue tratado con Metformina a razón de 850 mg/día mientras que el grupo experimental recibió una tableta blanca con las mismas características que la anterior pero sin principio activo alguno.

Resultados: Se observó disminución en las variables antropométricas y bioquímicas en ambos grupos de estudio. Sin embargo, la reducción porcentual del peso fue mayor en el grupo placebo ($-4,18 \pm 2,69$ kg) que en el experimental ($-3,94 \pm 2,65$ kg), con diferencias significativas entre cada uno de los controles quincenales; no hubo diferencia significativa entre ellos ($p=0,652$). Además, el grupo experimental mostró disminución de la circunferencia abdominal en hombres ($112,0 \pm 7,77$ cm vs. $106,17 \pm 8,70$ cm, $p<0.001$), más no en hombres en el grupo control ($97,0 \pm 1,41$ cm vs. $95,0 \pm 7,07$ cm, $p=0.705$).

Conclusión: los resultados demuestran que la metformina a dosis de 850 mg/día no es superior al placebo en la reducción de peso luego de 12 semanas de tratamiento.

Palabras Claves: Metformina, Obesidad, Dieta Hipocalórica, Peso Corporal, Circunferencia Abdominal.

Abstract

Introduction and Objective: Metformin, used in the management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome, has proven weight loss effects. However, there is little information concerning its role weight control in non-diabetic obese individuals. The purpose of this study is to evaluate the effect of metformin over weight loss in individuals with obesity.

Materials and Methods: double-blind pilot study with 19 patients, placebo group 8 people, and experimental group 11 people. The clinical history, laboratory and anthropometric assessment were realized in a period of 12 weeks. In the control group was used a white tablet of 850mg OA as placebo, and in the experimental group was used metformin 850mg tablets OA.

Results: overall, the results show a decrease in all anthropometric and biochemical variables in both study groups. Nevertheless, the control group ($-4,18 \pm 2,69$ kg) showed a higher weight loss percentage at the end of the study than the experimental group ($-3,94 \pm 2,65$ kg), with significant differences between controls; there was no difference between both groups ($p=0,652$). Moreover, the experimental group showed reduction of waist circumference in men ($112,0 \pm 7,77$ cm vs. $106,17 \pm 8,70$ cm, $p<0.001$), compared to the control group ($97,0 \pm 1,41$ cm vs. $95,0 \pm 7,07$ cm, $p=0.705$).

Conclusion: the results show that the use of metformin at a dosage of 850 mg/day wasn't superior to placebo in weight reduction during a 12-week treatment period.

Keywords: Metformin, Obesity, Hypocaloric Diet, Body Weight, Waist Circumference.

Introducción

La obesidad es una de las enfermedades con mayor impacto en la salud pública de los países industrializados y en aquellos en vías de desarrollo, alcanzando proporciones epidémicas a finales del siglo XX y principios del siglo XXI¹. Es bien conocido que la obesidad se asocia con complicaciones cardiovasculares², metabólicas³, osteoarticulares⁴ y aumenta la probabilidad de aparición de algunos tipos de malignidad como el carcinoma de mama y de colon⁵. Estas entidades clínicas contribuyen significativamente a la reducción de la calidad y expectativa de vida del paciente con obesidad^{1,3}.

Las bases del tratamiento de la obesidad se orientan hacia la manipulación de la ecuación de equilibrio energético, en un intento de conseguir un balance calórico negativo que conduzca a la reducción del exceso de grasa corporal¹⁻³. En consecuencia la instauración de un plan de alimentación balanceado, aumento en la actividad física, educación nutricional y hábitos saludables conforman el tratamiento convencional de la misma^{2,3}. El frecuente fracaso de estas medidas ha generado la necesidad de buscar recursos terapéuticos adicionales que faciliten que el gasto energético sea superior a la ingesta calórica³.

Actualmente, la metformina es una de las opciones farmacológicas en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome de ovario poliquístico⁶. Dentro de los mecanismos de acción de esta droga se encuentran la activación de la enzima cinasa dependiente de AMP (AMPK), lo que en teoría contribuye a la degradación de los depósitos intracelulares de triacilglicéridos⁷, estimulación de la oxidación de biomoléculas como ácidos grasos y glucosa⁷, disminución de las señales de serinfosforilación del receptor de insulina⁷ por lo que mejora la resistencia a la insulina en órganos blanco⁸. En este sentido, numerosos estudios han comprobado papel que juega la metformina como fármaco de primera línea en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2, sin embargo, no existen estudios clínicos que demuestren de manera clara e inequívoca su papel en el control de peso¹⁻³. Por ejemplo, Mannucci y cols. en un estudio en 10 individuos con obesidad no diabéticos en el que evaluaron el efecto de la administración 2,5 gramos de metformina por 15 días sobre los niveles de leptina y GLP-1, reportaron que esta droga incrementó los niveles de GLP-1 probablemente por disminución de su degradación⁹. El efecto anorexígeno del GLP-1 es producido tanto por el efecto de plenitud gástrica como por su efecto directo sobre neuronas del sistema nervioso central involucrado en la regulación del apetito^{10,11}, y en conjunto con su efecto insulínico se ha considerado blanco terapéutico en la diabetes tipo 2¹².

Estos datos son congruentes con los reportados previamente por Lee y Morley¹³ derivados de un estudio experimental con 12 sujetos obesos no diabéticos los cuales fueron tratados con 850 mg de metformina dos veces al día por

24 semanas, reportando una importante pérdida de peso (8 kilos mayor a la observada en el grupo placebo), asociado a la disminución de la ingesta calórica de los pacientes y disminución de las porciones ingeridas en cada comida. Más aún, Stumvoll y col.¹⁴ reportan que este efecto reductor de peso también se ha observado en pacientes diabéticos tipo 2, con una pérdida ponderal promedio de 1.3 kg posterior al tratamiento. Finalmente, en el estudio del Programa de Prevención de Diabetes¹⁵ se concluyó que la metformina administrada durante un año facilita la pérdida de peso (-2.7 kg) y la reducción de circunferencia abdominal de manera dosis dependiente con un alto nivel de adherencia al tratamiento.

Con todo lo anteriormente expuesto, el motivo de este estudio fue evaluar el efecto de la metformina en el control de peso en pacientes con obesidad que asistieron a la consulta ambulatoria para control nutricional en el Consultorio Nutricional ROMA de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Materiales y métodos

Selección de la Muestra

Para la siguiente investigación la muestra fue obtenida mediante el reclutamiento de adultos voluntarios que acudían a la consulta ambulatoria del Consultorio Nutricional ROMA, Mérida – Venezuela. La investigación realizada fue de tipo experimental¹⁶, doble ciego controlado con placebo, en el que se seleccionaron 30 individuos, y se dividieron en dos grupos, 15 participantes para el Grupo Experimental y 15 para el Grupo Placebo; Figura 1. Durante el estudio se retiraron de forma voluntaria 12 personas en total, 8 del grupo placebo y 3 del grupo experimental; el número final de participantes que cumplieron las 12 semanas de tratamiento fueron 19 personas. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: obesidad Grado I (30-34,99 kg/m²), sin antecedentes personales de Enfermedades Cardiovasculares, Insuficiencia Renal, Enfermedad Adrenal, Enfermedad Hepática Autoinmune o tumoral, Diabetes Tipo 1 o 2. Los criterios de exclusión fueron: pacientes en tratamiento actual para el control de peso, falta de cumplimiento del tratamiento indicado en éste estudio, muerte del paciente y retiro voluntario. Para el grupo control se les entregó placebo en presentación de tableta blanca de 850 mg, mientras que al grupo experimental se les indicó Metformina en tabletas de 850 mg al 99,5% de concentración; ambas tabletas fueron administradas una vez al día antes del almuerzo y acompañadas de 1 vaso con agua. Las tabletas fueron entregadas por un ente controlador ajeno a los autores, en envases de plástico blancos mate, sin identificación específica de la droga, solo con codificación para aleatorización a doble ciego. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Todos los participantes fueron informados del protocolo de estudio y firmaron un consentimiento informado aceptando entrar en la investigación.

Evaluación Antropométrica

Se realizó historia clínica y valoración de composición corporal por Bioimpedancia usando un equipo digital analizador de la composición corporal Tanita® (Tokio, Japan), modelo TBF-300A. La talla se obtuvo utilizando un tallímetro apropiado, sobre una superficie plana y el paciente descalzado. Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) utilizando la fórmula $[\text{Peso}/\text{Talla}^2]$, aplicando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para la categorización del grado de obesidad¹⁷. La circunferencia Abdominal se midió utilizando el protocolo del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América¹⁸: se localiza el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, dibujando una circunferencia que pase a través de dichos puntos a ambos lados del abdomen. Esta valoración antropométrica se evaluó cada 15 días durante todo el protocolo.

Presión Arterial

La presión arterial fue evaluada utilizando el método auscultatorio, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Los criterios del Séptimo reporte del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial fueron utilizados para clasificar a los individuos en normotensos, hipertensos estadio 1 o hipertensos estadio 2¹⁹.

Análisis de Laboratorio

Previo ayuno de 8-10 horas se realizó toma de muestra por venopunción para realizar Perfil Lipídico, Glicemia Basal e Insulina Basal al principio y al final del estudio en todos los individuos.

Régimen Nutricional

De manera inicial, se entregaron recomendaciones nutricionales generales para todos los pacientes, incentivando el manejo de las raciones de los alimentos y las cantidades a consumir por cada uno de ellos dentro del marco de las asesorías nutricionales brindadas en cada una de las consultas de control. Los regímenes nutricionales fueron entregados a cada uno de los pacientes en los controles realizados diseñados en base a 1.800 kcal/día por paciente para ambos sexos durante todo el tratamiento; esto orientado en base a La Guía Práctica para la Identificación, Evaluación y Tratamiento de Sobrepeso y Obesidad en el Adulto²⁰. Los cálculos de consumo energético se tomaron en cuenta los valores de referencia para la población venezolana donde el total referencial de energía es de 2.300 kcal por día para ambos sexos²¹.

Análisis Estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas utilizando la prueba del χ^2 y la prueba Z, para estudiar la asociación o no entre ellas y diferencias entre las proporciones respectivamente. Para estudiar normalidad o no en la distribución de las variables cuantitativas se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables con distribución no normal fueron sometidas

a transformación logarítmica para su normalización. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media aritmética y desviación estándar (DE), evaluando la diferencia entre dichas medias (entre dos grupos) mediante la prueba t de Student. La evaluación de la pérdida de peso intra-grupos se realizó utilizando ANOVA de Medidas Repetidas (MGL), expresados en forma de porcentaje de reducción de peso. Los datos fueron analizados mediante el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v.19 (SPSS IBM Chicago, IL), considerándose resultados significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Características generales

El grupo placebo estuvo constituido por 7 personas, 4 del sexo femenino (57,14%), 3 del sexo masculino (42,86%), en edades comprendidas entre 25 y 37 años de edad con un promedio de $31,0 \pm 4,97$ años de edad. El grupo experimental estuvo constituido por 12 personas, 6 del sexo femenino (50%), 6 del sexo masculino (50%), en edades comprendidas entre 23 y 46 años de edad con un promedio de $33,50 \pm 8,23$ años de edad.

Efecto de la Metformina sobre las variables antropométricas

El índice de masa corporal inicial para el grupo placebo y el experimental fue de $32,06 \pm 1,68$ kg/m² y $32,67 \pm 2,98$ kg/m² respectivamente, $p = 0.621$; mientras que el peso fue de $85,89 \pm 10,69$ kg y $93,72 \pm 14,61$ kg/m² respectivamente, $p = 0.240$; el resto de las variables se describen en Tabla 1.

El comportamiento del IMC a lo largo de la intervención se observa en la Tabla 2, donde se evidencia que hubo diferencias significativas intra-grupales en todos los controles quincenales en ambos grupos de estudio: El grupo control obtuvo una reducción significativa entre el IMC inicial ($32,06 \pm 1,68$ kg/m²) vs. IMC final ($30,73 \pm 2,13$ kg/m²); $p = 0.006$, observando el mismo comportamiento en el IMC del grupo experimental antes y al final de la intervención ($32,67 \pm 2,98$ kg/m² vs. $31,90 \pm 3,27$), $p < 0.004$). Al comparar ambos grupos se evidenció que no hay diferencia significativa entre los resultados iniciales ($p = 0,621$) y finales ($p = 0,273$).

En relación al comportamiento del peso corporal, la Tabla 3 exhibe la reducción porcentual del peso durante las evaluaciones quincenales. Cabe destacar que no hubo diferencia significativa entre grupo control y experimental en peso ($85,89 \pm 10,69$ kg vs. $93,72 \pm 14,61$ kg respectivamente, $p = 0,240$) e IMC ($32,06 \pm 1,68$ kg/m² vs. $32,67 \pm 2,98$ kg/m² respectivamente, $p = 0,621$) al inicio del estudio. Se evidencia que hubo disminución de peso en ambos grupos, de manera que la reducción total del peso fue de $-4,18 \pm 2,69$ kg en el grupo placebo y $-3,94 \pm 2,65$ kg en el grupo experimental, sin diferencia significativa entre ellos ($p = 0,652$). Cabe destacar que se observaron diferencias intergrupales en todos los controles quincenales, pero solo en este grupo experimental se observó diferencia entre el control inicial y final, con Inicial

0 kg vs. Quinto $-3,94 \pm 2,65$ kg; $p=0,006$. El resto de los controles se describen en la Tabla 3.

Con respecto a la circunferencia abdominal, los pacientes fueron distribuidos de acuerdo al sexo y los resultados se muestran en la Tabla 4. En los hombres, solo se observaron diferencias intragrupalas en el grupo farmacológico, con diferencias significativas entre todos los controles quincenales (ver Tabla 4), principalmente entre el control Inicial $112,0 \pm 7,77$ cm vs. Final $106,17 \pm 8,70$ cm, $p < 0,002$. Mientras que en las mujeres no hubo diferencias intragrupalas o intergrupales en los grupos placebo y experimental. Con respecto a los resultados finales de bioimpedanciometría, hubo diferencias en el Metabolismo Basal en el grupo experimental $1806,21 \pm 316,26$ kcal/día vs. Final $1835,82 \pm 303,05$ kcal/día, $p < 0,015$. El resto de las variables no obtuvieron cambios durante 12 semanas de estudio (Tabla 5).

Química Sanguínea

La Tabla 5 muestra los valores iniciales y finales de ambos grupos concernientes a antropometría, presión arterial, valores séricos basales glicemia, insulina, triglicéridos y colesterol total. Se observa disminución de glicemia (Inicial $83,62 \pm 10,40$ mg/dL vs. Final $70,23 \pm 15,80$ mg/dL, $p < 0,049$) y colesterol (Inicial $185,50 \pm 44,66$ mg/dL vs. Final $139,18 \pm 52,81$ mg/dL, $p < 0,018$) en el grupo experimental. Al final del estudio no hubo diferencias intergrupales en las variables analizadas.

Figura 1. Diagrama de Flujo

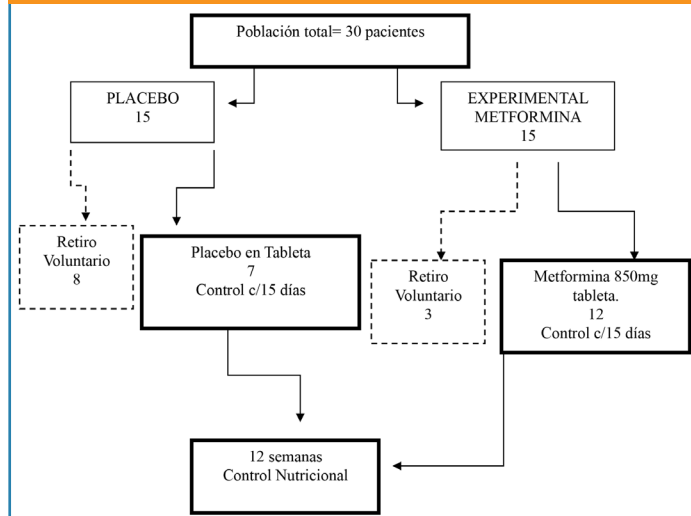


Diagrama de flujo: fases del estudio, durante el proceso de selección y control de pacientes. El fármaco se administró a pacientes con sobrepeso y obesidad no diabéticos como un auxiliar en la reducción de peso corporal.

Tabla 1. Características Generales de la población en estudio.

Variables al inicio del estudio	PLACEBO		EXPERIMENTAL		p*
	Media	DE	Media	DE	
Edad	31,00	4,97	33,50	8,23	0,472
Talla (cm)	1,63	0,08	1,66	0,09	0,621
Peso (kg)	85,89	10,69	93,72	14,61	0,240
IMC (kg/m ²)	32,06	1,68	32,67	2,98	0,621
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	129,00	14,59	136,57	11,13	0,200
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	83,57	5,88	84,50	11,94	0,814
Porcentaje de Grasa (%)	31,99	5,28	36,29	5,18	0,091
Masa Muscular (kg)	48,91	9,13	55,34	13,53	0,273
Agua (kg)	35,83	6,69	41,99	7,99	0,096
Metabolismo Basal (Kcal/día)	1567,14	203,23	1806,21	316,26	0,051
Índice de Grasa Corporal	30,54	4,23	32,91	4,86	0,287
Glicemia basal (mg/dL)	83,29	7,57	83,62	10,40	0,941
Insulina basal (uUI/mL)	14,40	5,39	13,80	4,77	0,796
Triacilglicéridos (mg/dL)	106,57	54,21	132,71	44,05	0,249
Colesterol (mg/dL)	160,71	22,86	185,50	44,66	0,187

* T de Student

Tabla 2. Controles de Índice de Masa Corporal (kg/m²) quincenales durante la duración del estudio.

	Primero		Segundo		Tercero		Cuarto		Quinto	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
IMC (Kg/m ²)										
Placebo	32,06	1,68	31,20	1,83	31,08	1,95	30,77	2,22	30,73	2,13
Experimental	32,67	2,98	32,07	2,97	32,12	3,05	31,95	3,00	31,90	3,27

ANOVA con medidas repetidas, post hoc de Bonferroni.

Grupo Placebo: Diferencias estadísticamente significativas entre grupo Primero vs. Segundo ($p=0,009$) y Primero vs. Tercero ($p=0,006$).

Grupo Experimental: Diferencias estadísticamente significativas entre grupo Primero vs. Segundo ($p=0,002$); Primero vs. Tercero ($p=0,008$); Primero vs. Cuarto ($p=0,001$); y Primero vs. Quinto ($p=0,004$).

Tabla 3. Controles de Porcentaje de cambio de peso corporal (%) quincenales durante la duración del estudio.

Porcentaje de Cambio de peso (%)	Primero		Segundo		Tercero		Cuarto		Quinto	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Placebo	0	0	-2,68	1,19	-3,09	1,31	-4,08	2,67	-4,18	2,69
Experimental	0	0	-1,83	1,88	-2,83	2,20	-3,40	1,88	-3,94	2,65

ANOVA con medidas repetidas, post hoc de Bonferroni.

Grupo Placebo: Diferencias estadísticamente significativas entre grupo Primero vs. Segundo (p=0,010) y Primero vs. Tercero (p=0,008).

Grupo Experimental: Diferencias estadísticamente significativas entre grupo Primero vs. Segundo (p=0,006); Primero vs. Tercero (p=0,009); Primero vs. Cuarto (p=0,001); y Primero vs. Quinto (p=0,006).

Tabla 4. Controles de circunferencia abdominal (cm) quincenales durante la duración del estudio.

Circunferencia Abdominal (cm)	Primero		Segundo		Tercero		Cuarto		Quinto	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Masculino										
Placebo	97,00	1,41	97,50	3,54	94,50	4,95	95,50	6,36	95,00	7,07
Experimental	112,00	7,77	108,67	7,97	107,33	8,64	106,33	8,73	106,17	8,70
Femenino										
Placebo	88,00	8,43	84,40	7,89	84,80	9,09	83,40	6,77	83,00	6,48
Experimental	98,25	6,73	96,13	7,12	96,00	6,42	96,40	5,41	94,60	7,40

ANOVA con medidas repetidas, post hoc de Bonferroni.

Hombres

Grupo Placebo: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Grupo Experimental: Diferencias estadísticamente significativas entre grupo Primero vs. Segundo (p=0,019); Primero vs. Tercero (p=0,021); Primero vs. Cuarto (p=0,005); y Primero vs. Quinto (p=0,002).

Mujeres

Grupo Placebo: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Grupo Experimental: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Tabla 5. Característica bioquímicas entre grupo placebo y experimental tanto al principio como al final del estudio.

	Placebo					Experimental					A vs C	B vs D
	Control Inicial (A)		Control Final (B)		p*	Control Inicial (C)		Control Final (D)		p*		
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE			
IMC (kg/m²)	32,06	1,68	30,73	2,13	0,007	32,67	2,98	31,90	3,27	<0,001	0,621	0,273
Peso (kg)	85,89	10,69	82,53	12,75	0,008	93,72	14,61	90,00	14,11	<0,001	0,525	0,417
Circunferencia Abdominal (cm)												
Hombres	97,0	1,41	95	7,07	0,705	112,0	7,77	106,17	8,70	<0,001	0,004	0,157
Mujeres	88,0	8,43	83,0	6,48	0,017	98,25	6,73	94,60	7,40	0,046	0,045	0,060
PAS (mmHg)	129,00	14,59	133,57	22,17	0,495	136,57	11,13	132,91	9,51	0,040	0,200	0,931
PAD (mmHg)	83,57	5,88	77,29	3,59	0,051	84,50	11,94	87,82	13,49	0,672	0,814	0,063
Porcentaje de Grasa	31,99	5,28	25,49	10,68	1,000	36,29	5,18	35,43	6,48	1,000	0,102	0,054
Masa muscular (kg)	48,91	9,13	48,50	9,68	1,000	55,34	13,53	58,15	10,94	1,000	0,273	0,070
Metabolismo Basal (kcal/día)	1567,14	203,23	1538,29	218,89	0,382	1806,21	316,26	1835,82	303,05	0,015	0,086	0,028
Glicemia basal (mg/dL)	83,29	7,57	76,43	6,40	0,010	83,62	10,40	70,23	15,80	0,049	0,941	0,342
Insulina basal (uUI/mL)	14,40	5,39	11,59	2,72	<0,001	13,80	4,77	19,35	22,59	<0,001	0,796	0,384
Triacilglicéridos (mg/dL)	106,57	54,21	75,00	38,61	0,075	132,71	44,05	93,61	39,40	0,054	0,249	0,340
Colesterol (mg/dL)	160,71	22,86	97,86	19,48	<0,001	185,50	44,66	139,18	52,81	0,018	0,187	0,067

PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; * T de Student para muestras relacionadas. † Control inicial (Comparación placebo vs. Experimental; prueba T de Student); & Control Final(Comparación placebo vs. Experimental; prueba T de Student)..

La obesidad es una de las alteraciones metabólicas más importantes en la actualidad, ampliamente reconocida como factor predisponente de muchas enfermedades crónico-degenerativas²⁻⁵, por lo que su prevención y tratamiento están enfocados en modificar los hábitos hacia un estilo de vida saludable²² e intervención farmacológica en aquellos sujetos con alto riesgo cardiovascular o que no alcanzasen las metas metabólicas con la terapia no farmacológica inicial²³. Los agentes antiobesidad disponibles en el mercado farmacéutico son una herramienta que apoya a la dieta en el tratamiento de la obesidad, y están orientados a controlar la ingesta de alimentos al actuar sobre la saciedad, a disminuir la absorción gastrointestinal de grasas y carbohidratos, o inclusive, incrementar el gasto energético²³.

Si bien hace 5 años existía una amplia gama de medicamentos para el apoyo farmacológico en obesidad, han surgido una serie de publicaciones que cuestionan la seguridad de dichos fármacos²⁴, especialmente de Defenfluramina (Diomeride®) que fue retirada en 1997 por daño en válvulas cardíacas e hipertensión pulmonar²⁵, Sibutramina (Reductil®) retirada por incremento de eventos cardiovasculares como se reportó en el estudio SCOTUS²⁶ y Orlistat (Xenical®) la cual ha llamado la atención por su reciente asociación con casos de cáncer colónico²⁷. Existe un número de fármacos en espera de aprobación final y comercialización²⁸, pero la evaluación a largo plazo aún es tema de discusión, y requerirán de la prueba del tiempo para probar su seguridad en terapias a largo plazo. Es por ello, que drogas que se han asociado con reducción de peso, como la metformina, son medicamentos de elección en este momento, pero no existen estudios prospectivos a largo plazo que confirmen su efectividad y alcance.

Este es un estudio piloto, en el cual se evalúa el efecto de la Metformina 850 mg en personas con obesidad. Los resultados obtenidos demuestran una disminución progresiva en los parámetros antropométricos en los pacientes, independientemente del grupo asignado, pero se observa diferencia significativa en la reducción porcentual de peso al compararse con el grupo experimental. Debe recordarse que ambos grupos además del fármaco recibieron dieta hipocalórica previamente calculada, siendo esta probablemente uno de los factores que influyó en dicha disminución de los medidas antes mencionados.

Varios autores han publicados sobre su experiencia utilizando metformina para la reducción de peso en estudios prospectivos a corto¹³, mediano^{13,14,29} y largo plazo^{15,30,31}. En el último estudio publicado recientemente con respecto a la eficacia de la metformina en el tratamiento de la obesidad, Seifarth y col.²⁹ evaluaron el efecto de 2.550 mg de metformina en 154 pacientes obesos no diabéticos en un plazo de 6 meses, reportando que la pérdida de peso en el grupo experimental fue de -5.8 ± 7.0 kg, independientemente de

la edad, sexo o IMC. Glueck y col.³⁰ reportaron su estudio prospectivo a 28 semanas con 2.550 mg de metformina, donde se observó disminución de peso, índice cintura/cadera, obesidad centrípeta, colesterol, insulina y leptina durante el período de estudio. Más aún, se ha reportado que la aplicación de cambios en el estilo de vida (incluyendo modificaciones nutricionales) junto al uso de metformina (850 mg dos veces al día) reduce el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2³¹, mejorando el perfil cardiovascular de dichos pacientes³².

En líneas generales, las limitaciones presentadas en el presente estudio estuvieron relacionadas con la asistencia de los pacientes a los controles y efectos adversos comentados por los mismos, lo cual influenciaron en la adherencia al medicamento. Siendo éste un estudio piloto de efectividad a bajas dosis de metformina, los resultados avalan la planificación y ejecución de un trabajo a mayor escala a mediano plazo con dosis entre 1.700 y 2.550 mg diarios como tratamiento farmacológico de pacientes con obesidad tipo I no diabéticos.

Conclusión

Podemos concluir que la metformina a dosis de 850 mg diarios por 12 semanas no es superior al placebo para la reducción de peso en obesos grado I.

Referencias

1. Braguinsky, J. Obesidad: saberes y conflictos. Editorial Mediterráneo Ltda. Segunda Edición. 2007. 1:3-27. 42:673-696.
2. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989;110: 867-872.
3. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
4. Jones DG. Articular cartilage degeneration: etiology association with obesity. *Ochsner J* 2009;9:137-139.
5. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
6. Raptis SA, Dimitriadis GD. Oral hypoglycemic agents: insulin secretagogues, alpha-glucosidase and insulin sensitizers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S265-S287.
7. Rojas J, Arraiz N, Aguirre M, Velasco M, Bermúdez V. AMPK as target for intervention in childhood and adolescent obesity. *J Obesity* 2011;2011:252817.
8. Violette B, Lantier L, Devin-Leclerc J, Hébrard S, Amouyal C, Mounier R, et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes.
9. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24: 489-494.
10. Kappe C, Patrone C, Holst JJ, Zhang Q, Sjöholm A. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1 producing cells. *J Gastroenterol* 2013;48:322-332.
11. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998;68:525-530.

12. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handshin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C: Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999;44:81-86.
13. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with Diabetes type II non-insulin-dependent. *Obesity Research*. 1998;6: 47-53.
14. Stumvoll M, Nurjhan N, et al. Metabolic effects of metformin in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *NEJM* 1995; 333:550-554.
15. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 731-737.
16. Landeau R. Elaboración de Trabajos de Investigación. Primera Edición. 2007;1:86-98
17. World Health Organization. The World Health Report 2003. Available at: <http://www.who.int/whr/2003/en/>
18. Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports (CDROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NHCS/MANUALS/ANTHRO.pdf>
19. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-2571.
20. Morales J, Obesidad un enfoque multidisciplinario. Universidad autónoma del estado de Hidalgo. Primera Edición. 2010;12:187-200.
21. España M, Landaeta M, Meza C, Bengoa J, Chavez F. Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana, instituto nacional de nutrición. Revisión 2000;53:11-24
22. Wadden TA, Berkowitz RI, Wonble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-2120.
23. Bermúdez V, Rodríguez M, Valdelamar L, Luti Y, Ciszek A, et al. Pharmacologic treatment of obesity: pitfalls and new promises. *Rev Latinoamericana Hipertensión* 2008;3:137-147.
24. Cheung BM, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Therapeutics Adv Drugs Safety* 2013 doi: 10.1177/2042098613489721.
25. FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm> Accessed October 27th, 2013.
26. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
27. Garcia SB, Barros LT, Turatti A, et al. The anti-obesity agent Orlistat is associated to increase in colonic preneoplastic markers in rats treated with a chemical carcinogen. *Cancer Lett* 2006;240:221-4.
28. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JPH. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5:621-626.
29. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:27-31.
30. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MTR, Weber K, 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.
31. 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.
32. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systemic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obesity* 2005;29:1153-1167.

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
UCV

Aumenta la visibilidad de tus investigaciones
Ingresa a saber.ucv.ve

