

## Simposio

PRIMERA PARTE

### Hipoglicemiantes orales en el tratamiento actual de la Diabetes Mellitus tipo 2

*Oral hypoglycemic agents in the current treatment of Diabetes Mellitus type 2*

# Metformina

*Metformin*

*Fausto Garmendia-Lorena<sup>1</sup>*

#### Resumen

Se efectúa primero una revisión de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y luego del papel que tiene el hipoglicemiante oral Metformina en el tratamiento de esta enfermedad, tomando en consideración su mecanismo de acción, indicaciones, sus ventajas de no producir hipoglicemia ni incremento de peso, las consecuencias de su administración sobre los hijos de madres con diabetes gestacional, las restricciones en pacientes con riesgo a desarrollar una acidosis láctica, sus presentaciones medicamentosas y modo de utilizarla y sus efectos secundarios. Se concluye que es un hipoglicemiante oral de primera línea en el tratamiento de la DM2.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus tipo 2, tratamiento, Metformina.

#### Abstract

First, a review on of the pathophysiology of diabetes mellitus type 2 (DM2) is done and then the role of Metformin in the treatment of this disease, keeping in mind its mechanism of action, indications, its advantages of no producing hypoglycemia nor weight increase, its effects in the children of women with gestational diabetes, restrictions in patients prone to display lactic acidosis, the medicament presentations, way of dosification and side effects. It is concluded that Metformin is a first-line glucose lowering agent in the treatment of DM2.

**Keywords:** Diabetes Mellitus type 2, treatment, Metformin.

#### Introducción

En la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) están implicados varios factores que favorecen un estado de resistencia a la insulina, que se acompaña de hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL e hipertensión arterial, que fuera definido como síndrome X por Gerald Reaven en 1988<sup>(1)</sup>. Estos factores obedecen a causas primarias, usualmente genéticas que se traducen por alteraciones de la estructura y actividad de la insulina y/o de sus receptores celulares; a causas secundarias, como la obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial esencial, envejecimiento, embarazo, historia familiar de DM2, acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitomas, ovarios poliquísticos y;

finalmente, a un grupo de condiciones que transcurren con resistencia severa a la insulina como la acantosis nigricans, síndrome de Rabson-Mendelhall, leprechaunismo, lipoatrofia, entre otras<sup>(2,3)</sup>.

Se ha demostrado, así mismo, que en la hiperglicemia de la DM2 existe tanto resistencia a la acción de insulina como un incremento paradójico de la producción de glucagón<sup>(4)</sup>.

De acuerdo a las consideraciones anteriores, el tratamiento debe estar orientado a corregir las alteraciones que se han descrito, para lo cual existe el consenso en iniciar con un régimen alimenticio para conseguir un peso normal y actividad física y, en caso de no conseguir las metas de su control

<sup>1</sup> Doctor en Medicina. Docente Extraordinario Experto. Miembro Permanente, Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Investigador RENACYT, Grupo Carlos Monge Medrano, Nivel III. Académico Honorario, Academia Nacional de Medicina. ORCID: N° ID N° 0000-0002-6513-8743.

metabólico, recurrir a la administración adicional de hipoglicemiantes orales o insulina de acuerdo a un esquema personalizado.

Entre los diferentes grupos de hipoglicemiantes orales, está la Metformina perteneciente al grupo de las biguanidas, sustancias obtenidas de la *Galega officinalis*, planta herbácea original de Europa central y meridional, de la que se desarrolló primero a la Butformina y a la Fenformina que, por sus efectos secundarios, en especial la acidosis láctica, fueron retiradas del mercado<sup>(5)</sup>.

La eficacia de la Metformina en el control de la glicemia ha sido plenamente establecida desde su introducción en 1995. La Sociedad Americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad Europea de Diabetes (ESDA) han llegado al consenso que la Metformina es el medicamento de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>(6)</sup>.

### Cuerpo de trabajo

El mecanismo de la acción de la Metformina reside en su efecto activador de la kinaasa del AMP cíclico de las células, la cual es un conocido sensor del metabolismo celular que determina una disminución de la neoglucogénesis hepática y el incremento de la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos muscular, graso, hepático y pancreático<sup>(7,8)</sup> y, además, por la reducción de la activación hepática paradojal del glucagón<sup>(4)</sup>.

Las indicaciones más pertinentes para el uso de la Metformina son las personas con DM2 de reciente diagnóstico<sup>(9)</sup>; las que no normalizan la glicemia después de un período, en el que han estado en tratamiento con un régimen alimenticio y actividad física; las personas asintomáticas con glucosa anormal en ayunas para prevenir del desarrollo de la enfermedad<sup>(10)</sup> en personas con resistencia a la insulina secundaria como en los obesos inclusive en adolescentes y niños con DM2<sup>(11)</sup>, en mujeres con ovarios poliquísticos<sup>(12,13)</sup> y otras causas de resistencia a la insulina. La administración de Metformina a mujeres con diabetes gestacional en comparación a las tratadas con insulina produjo una mayor proporción de niños con menor peso al nacer, menor número de niños macrosómicos y un posterior mayor desarrollo y mayor peso en la primera infancia<sup>(14)</sup>, situaciones que pueden llevar a que esos niños desarrollen diabetes cuando lleguen a la adultez<sup>(15)</sup>.

La administración de Metformina tiene la ventaja de no producir hipoglicemia ni de incrementar el peso de los pacientes, como si lo hacen otros hipoglicemiantes orales y la insulina, por su propiedad de disminuir el apetito debido a la inducción de la producción hepática del growth differentiating factor 15 (GDF15)<sup>(16)</sup>; se lo puede prescribir en monoterapia o en combinación con otro tipo de hipoglicemiantes incluyendo a la insulina<sup>(17)</sup>.

Las metas del control metabólico y clínico son: desaparición de la sintomatología, glicemia en ayunas 70-100 mg/dl, glicemia 2 horas postprandial  $\leq$  140 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $<$  6%, colesterol total  $<$  200 mg/dl, colesterol HDL  $>$  45mg/dl, colesterol LDL  $<$  100 mg/dl; triglicéridos  $<$  150 mg/dl, presión arterial  $\leq$  130/85<sup>(18,19)</sup>. Aparte de conseguir el bienestar del paciente, se debe evitar el desarrollo de las manifestaciones crónicas mal llamadas complicaciones<sup>(20)</sup>.

Se debe restringir su uso en condiciones que predisponen a la acidosis láctica como la insuficiencia renal, exceso de la ingesta de alcohol, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, eventos cardiovasculares (infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia vascular periférica, insuficiencia respiratoria crónica); sin embargo, existe información que demuestra que la administración de metformina en tales condiciones, en una dosificación apropiada, posee una menor morbilidad y mortalidad en comparación a otros hipoglicemiantes orales, en particular con la sulfonilureas<sup>(21)</sup>.

Se expende en comprimidos de 500, 850 y 1000 mg y existen formulaciones de acción retardada (XR), el 28 de mayo del 2020 la FDA ha publicado una alerta sobre la presentación de acción retardada, en el sentido que contiene niveles de impureza con nitrosamina N-Nitrosodimethylamine (NDMA). De acuerdo a la respuesta terapéutica, la dosis debe ser incrementar en forma progresiva; encima de los 500 mg se la debe dividir en 2 tomas diarias, con la finalidad de evitar molestias gastrointestinales. Se ha demostrado que encima de la dosis de 2000 mg no se consigue un efecto aditivo por lo que no tiene sentido sobrepasar esa dosis.

En términos generales, la Metformina es bien tolerada; sin embargo, aparte de la mencionada y muy poco frecuente producción de acidosis láctica, puede ocasionar trastornos digestivos como gastritis, dolor abdominal, diarrea, producción de gases y se ha descrito que a una dosis mayor de 1500 mg diarios puede ocasionar deficiencia de vitamina B12<sup>(22,23)</sup>.

### Referencias bibliográficas

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance. Mechanisms, syndromes and implications. *N England J Med* 1991;325:398-348.
3. Garmendia F. Relación de la resistencia a la insulina con la obesidad, diabetes, hiperlipoproteinemia e hipertensión arterial. *Rev Med Peruana* 1996;68:38-40.
4. Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alfa-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N England J Med* 1970;283:109-115.
5. Witters LA. The blooming of French lilacs. *J Clin Invest* 2001; 108(8):1105-1107. <https://doi.org/10.1172/JVI14178>
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2012) 55:1577-1596 DOI 10.1007/s00125-012-2534-0.
7. Sheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in an at-risk patients with type 2 diabetes.

- Diabetes Metab (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.02.006>
8. Ferrannini E, Iozzo P, Virtanen KA, Honka M-J, Bucci M, Nuutila P. Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2018;108:749-758.
  9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*. 1998;352:854-865.
  10. 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.
  11. Sadeghi A, Mohammad Mousavi S, Mokhtari T, Parohan M, Milajerdi A. Metformin therapy reduces obesity indices in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Childhood Obesity* 2020;10(10):1-18. DOI:10.1089/chi.2019.0040.
  12. Cenk Sayin N, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, Yüce MA, Yardim T. Insulin resistance and lipid profile in women with polycystic appearing ovaries: implications with regard to polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2003;17(5):387-396. DOI: 10.1080/09513590312331290278
  13. Ebrahimi-Mamaghani M, Saghafi-Asl M, Pirouzpanah S, Aliasgharzadeh A, Aliashrafi S, Rezaei N, Mehrzad-Sadaghiani M. Association of Insulin Resistance with Lipid Profile, Metabolic Syndrome, and Hormonal Aberrations in Overweight or Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Health Popul Nutr* 2015;33(1):157-167.
  14. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16(8):e1002848. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>
  15. Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Type 2 Diabetes and Low Birth Weight The Role of Paternal Inheritance in the Association of Low Birth Weight and Diabetes. *Diabetes* 2000;49:445-449.
  16. Day EA, Ford RJ, Smith BK, Mohammadi-Shemirani P, Morrow MR, Gutgesell RM, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nature Metabolism* 2019;1:1202-1208.
  17. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602-613. DOI:10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336.
  18. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1999;22(suppl 1):S32-S41.
  19. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. *JAMA*. 1993;269:2015-3023.
  20. Consoli A, Gomis R, Halimi S, Home PD, Mehnert H, Strojek K, Van Gaal LF. Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients: an evidence-based strategy to reduce the burden of late-developing diabetes complications. *Diabetes Metab* 2004;30:509-516. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70148-9](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70148-9).
  21. Wooley AC, Kerr JL. Monitoring Patients on Metformin: Recent Changes and Rationales. *Journal of Pharmacy Technology* 2018; 34(1):28-36. DOI:10.1177/8755122517747295 [journals.sagepub.com/home/pmt](https://journals.sagepub.com/home/pmt)
  22. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, and the Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-1761. DOI:10.1210/jc.2015-3754.
  23. Kim J, Woo Ahn Ch, Fang S, Sun Lee H, Suk Park J. Association Between Metformin Dose and Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ;98(46):e17918. DOI:10.1097/MD.00000000000017918.

**Contribución de autoría:** Fausto Garmendia-Lorena ha sido el autor del estudio, contribuyendo con concepción, búsqueda electrónica, revisión inicial, el diseño de estudio, redacción, y revisión final.

**Conflicto de interés:** El autor no tiene conflictos de interés con la publicación de este trabajo.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Citar como:** Garmendia-Lorena F. Metformina. *Diagnóstico* (Lima). 2020;59(1):13-15.

**DOI:** <http://doi.org/10.33734/diagnostico.v59i1.202>

**Correspondencia:** Fausto Garmendia Lorena. **Correo electrónico:** [garmendiafausto@gmail.com](mailto:garmendiafausto@gmail.com)

**Nueva Central Telefónica**



**ALAFARPE**

**FUNDACIÓN  
INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE**

**(01) 350-5200**