

# Boletín CAIPaDi

## Metformina: un fármaco que resiste la prueba del tiempo

La metformina es el fármaco de mayor uso para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aún en la actualidad, a pesar de que el fármaco se conoce desde mediados del siglo pasado, se ha colocado como el fármaco de primera elección para el tratamiento.

La metformina pertenece a una familia de fármacos conocidos como biguanidas, donde el otro representante es la fenformina, fármaco prácticamente en desuso en la actualidad.

Las biguanidas derivan de un compuesto que se presenta en la naturaleza en una planta conocida como *galega officinalis*, cuyos efectos sobre la glucosa fueron identificados desde 1920. En 1957 el Dr. Jean Stern realiza el primer estudio clínico sobre la metformina.

La metformina es un fármaco que ha resistido la prueba del tiempo, y aún en la actualidad continua siendo objeto de escrutinio intenso para lograr identificar todos los efectos que sobre el metabolismo, fertilidad y crecimiento celular tiene.

Recientemente fué establecido el “Consortio sobre la Farmacogenómica de la Metformina” patrocinado por el “National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases” de los NIH de Estados Unidos de América, cuyo objetivo fue la revisión el estado actual de la investigación en la farmacogenómica de la metformina.

La iniciativa parte de las observaciones de la variable respuesta de los diferentes individuos al tratamiento con metformina; cerca de 35% de los pacientes con diabetes tipo 2 no responden adecuadamente al tratamiento o pierden efecto posteriormente. Se espera que los resultados de este consorcio permitan, primero, el incremento en el conocimiento que sobre la metformina se tiene, y segundo, permita un tratamiento dirigido específico basado en las características genéticas individuales del paciente con diabetes tipo 2.

La metformina no sufre de metabolismo hepática ni renal, es excretado intacto en la orina. Es absorbido desde el tracto intestinal por PMAT (trans-

portador de monoaminas plasmáticas) y por OCT3 (transportador de cationes orgánicos 3), y posteriormente transportado hacia el torrente sanguíneo por OCT1. La vida media del fármaco es de 4 a 8 horas, tiempo que se prolonga en sujetos con deterioro de la función renal.

El mecanismo de acción de la metformina es una de las áreas de mayor interés para el Consorcio. Se considera que actúa como un fármaco “sensibilizador” de la acción de la insulina en el hígado, el resultado de esta sensibilización es la inhibición de la gluconeogénesis (proceso metabólico en el cual se sintetiza glucosa a partir de sustratos no carbohidratos tales como ácidos grasos y aminoácidos), este proceso ocurre como resultado de la interferencia que sobre el “complejo mitocondrial I” tiene la metformina. El resultado de esta interferencia es la alteración de la relación AMP/ATP y ADP/ATP; lo anterior se traduce como una alteración en la energética celular, misma que es sensada por AMPK (proteína cinasa activada por AMP), sin embargo, este modelo de mecanismo de acción

es cuestionado por observaciones en ratones en quienes se elimina la expresión de AMPK, y en humanos que son portadores de raras mutaciones en AMPK, quienes a pesar de esta alteración conservan la capacidad de responder a la metformina.

En un estudio reciente publicado en la revista *Nature*, se propone un nuevo mecanismo de acción. Los autores partieron de la observación de que en ratones así como en humanos, la administración aguda de metformina provoca un incremento en los niveles de lactato. Esta elevación de lactato se puede interpretar como un cambio en el estado de oxidoreducción celular, el cambio oxidoreducción puede provenir de fuentes citosólicas (medido como relación [lactato]:[piruvato]) o de fuentes mitocondriales (medido como relación [b-hidroxibutirato]:[acetoacetato]). La administración de metformina mostró un incremento en el estado oxidoreducción citosólico y disminución en el mitocondrial. En paralelo con esto se determinaron niveles elevados de glicerol en plasma, lo que sugiere inhibición de la conversión glicerol a glucosa, es decir inhibición de la gluconeogénesis. No se observó cambios en los niveles de AMP, ATP, AMPK, y tampoco en enzimas de la gluconeogénesis tales como PEPCK-C (Fosfoenol piruvato carboxinasa citosólica) y piruvato carboxila-

sa. Los autores posteriormente evaluaron los efectos crónicos de la administración de metformina, los hallazgos fueron idénticos a los observados con la administración aguda, sin embargo en este caso se encontró que AMPK y ACC (acetil-coenzima A carboxilasa) se encontraron fosforilados y activos.

Para tratar de explicar este cambio en el estado oxidoreducción había que buscar en las fuentes originales del propio estado oxidoreductivo: la translocación malato-aspartato y la translocación glicerofosfato. El análisis de la translocación malato-aspartato no mostró cambios, sin embargo la translocación glicerofosfato mostró cambios que ocurrieron mediante la inhibición de la enzima mGDP (glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial) hasta 50%, efecto mediado por la metformina.

La inhibición de mGDP por metformina se traduce en incapacidad de utilizar el glicerol como sustrato para la gluconeogénesis. La conversión de glicerol a glucosa implica cambios en la molécula: el glicerol es convertido a glicerol-3-fosfato por acción de la enzima glicerol cinasa, y posteriormente glicerol-3-fosfato es convertido a dihidroacetona fosfato por mGDP, siendo este un paso necesario para la conversión final a glucosa. Al mismo tiempo la inhibición de mGDP impide la conversión de lactato a piruvato como otra fuente gluconeogénica.

La identificación de mGDP como blanco de acción de la metformina, abre la posibilidad de modelar fármacos con efecto específico sobre mGDP que pudieran ser mejor tolerados para los pacientes intolerantes a la metformina.

La metformina es un fármaco muy versátil, sus efectos sobre el metabolismo también influyen sobre la capacidad replicativa de las células, proceso directamente relacionado con la transformación neoplásica.

El interés renovado en este fármaco permitirá identificar sus sitios de acción así como una mejor comprensión de la propia fisiología al mostrar que procesos bioquímicos de antaño conocidos juegan en realidad un papel muy importante en el metabolismo intermedio.

*Eduardo González Flores*

## Referencias

- Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, Shuldiner AR, Florez JC. Metformin Pharmacogenomics: Current Status and Future Directions. *Diabetes* 2014; 63: 2590-2599.
- Mandiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; (510) 26 June 2014.