

**EFFECTOS DE LA METFORMINA DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA EN COMPARACIÓN CON LA  
FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN INMEDIATA SOBRE  
EL CONTROL Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA  
EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.**

Derosa G, D'Ángelo A, Romano D y Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design Development and Therapy*. 16th May 2017: 1481 – 1488.

¡INVESTI

# Metglucon *AP*

Metformina

# Efectos de la metformina de liberación prolongada en comparación con la formulación de liberación inmediata sobre el control y variabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo 2.

Derosa G, D'Ángelo A, Romano D y Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design Development and Therapy*. 16th May 2017: 1481 – 1488.

## INTRODUCCIÓN

Debido a su mecanismo de acción la metformina es la droga de elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

**Tabla 1. Acción de la metformina**

Reducción de la producción hepática de glucosa.
Incremento de la sensibilidad muscular a la glucosa, al mejorar la captación y la utilización de la glucosa periférica.
Enlentecimiento de la absorción intestinal de la glucosa.

Metformina se presenta en dos formulaciones: de liberación inmediata (LI) y de liberación prolongada (LP). La formulación LI, en comprimidos o polvo, debe ingerirse tres veces al día, a dosis de 500, 850 y 1.000mg. Mientras que la formulación LP se administra una o dos veces al día, lo cual proporciona una mejor tolerabilidad gastrointestinal gracias a que está diseñada para permitir una liberación más gradual en el tracto gastrointestinal superior; posee igual eficacia, una menor tasa de eventos adversos (EA) y la ventaja de mejorar la adherencia del paciente al tratamiento.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la metformina LI en comparación la metformina LP sobre el control glucémico y su tolerabilidad en el TGI.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

El estudio fue aleatorizado, controlado y se realizó en el Centro de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, IRCCS Policlinico San Mateo (Pavía, Italia). El primer paciente se enroló el 10 de septiembre de 2014 y el último el 4 de mayo de 2016. El diseño del estudio se presenta en la figura 1.

### Pacientes

En total se incluyeron 253 pacientes caucásicos,  $\geq 18$  años, de ambos sexos, con diabetes tipo 2, sin un control adecuado con dieta ( $HbA1c > 7\%$  y  $< 8,5$ ). Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de cetoacidosis o quienes presentaban una diabetes inestable o rápidamente pro-

gresiva; quienes presentaban una retinopatía, neuropatía o nefropatía, con insuficiencia hepática, renal o anemia grave; o con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular en los seis meses previos al estudio. Las mujeres embarazadas, en período de lactancia o con capacidad de gestar que no contaban con un método anticonceptivo adecuado también fueron excluidas del estudio.

### Tratamientos

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir durante seis meses la dosis máxima tolerada de metformina LI o LP. Esta fue la dosis máxima ante la cual el paciente no refirió eventos gastrointestinales. Las dosis promedio utilizadas fueron:

- Metformina LI 2000  $\pm$  1000mg/día
- Metformina LP 1000 $\pm$ 500mg/día.

### Dieta y ejercicio

Los pacientes debían llevar una dieta con calorías controladas (déficit diario  $\sim 600$ kcal), de acuerdo a las recomendaciones de la *American Heart Association*.

### Evaluaciones

Al momento del ingreso al estudio, se confeccionó la historia clínica del paciente, se realizó un examen físico general, evaluación de los signos vitales y ECG de 12 derivaciones; además de diferentes evaluaciones a los tres y seis meses de tratamiento (ver figura 1).

## RESULTADOS

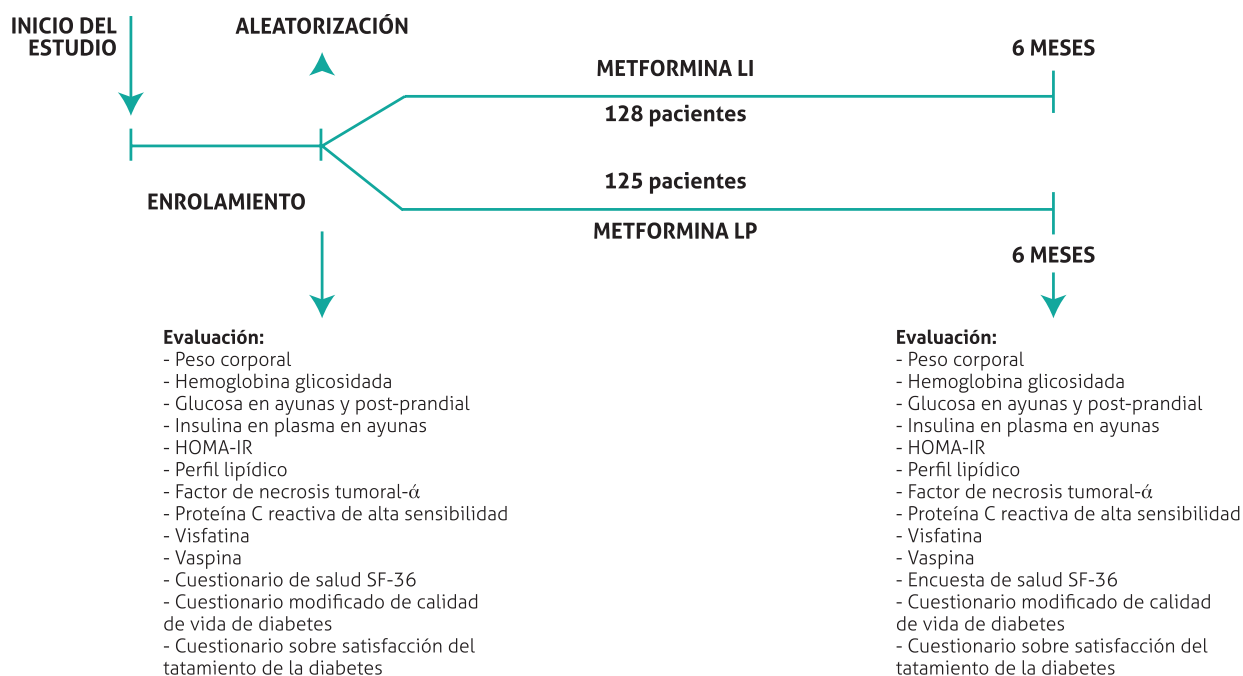
### Parámetros antropométricos

Luego de seis meses, y en comparación con los valores iniciales, ambas formulaciones presentaron una reducción similar del índice de masa corporal y de la circunferencia abdominal; la circunferencia de la cadera o de la cintura no varió.

### Control glucémico

Luego de tres meses ambas presentaciones redujeron de forma similar la HbA1c y la glucemia post-prandial (GP); mientras que solo la metformina LP disminuyó la glucemia

Figura 1. Diseño del estudio



**Abreviaturas:** HOMA-IR, índice de resistencia a la insulina; SF-36: cuestionario de salud de 36 ítems.  
**Adaptado de Derosa G, et al. Metformin extended release on glycemic control.**

en ayunas (FPG), en comparación con los valores iniciales. En la evaluación a los seis meses, la metformina LP evidenció una mayor reducción de todos estos parámetros.

### Resistencia a la insulina

A los seis meses, con ambos tratamientos, se observó una reducción importante tanto de la insulina libre en plasmas como del HOMA-IR.

### Perfil lipídico

En aquellos pacientes tratados con metformina LP, en comparación con la metformina LI, se observó una reducción del colesterol total y del LDL. Además, en este grupo también se evidenció un descenso de los triglicéridos, algo no detectado en los pacientes tratados con metformina LI. No hubo variación en los niveles de HDL con ninguno de los tratamientos.

### Niveles de citoquinas y proteína C reactiva de alta sensibilidad

Solo la metformina LP redujo los niveles del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y de la vaspina; asimismo elevó los niveles de visfatina. En los pacientes tratados con dicha formulación, en comparación con aquellos quienes recibieron la formulación LI, a los seis meses se observó que los niveles de TNF- $\alpha$  y de hs-CRP fueron más bajos y los de visfatina más altos.

### Eventos adversos

Los EA fueron más frecuentes con la formulación de metformina LI que con la de liberación prolongada, tanto a los tres como a los seis meses de tratamiento.

### Cuestionarios

En el cuestionario de salud SF-36, hubo un incremento de dos puntos en las dos preguntas relacionadas con la percepción de la salud general; esto refleja una mejor percepción de la salud luego de la introducción de la formulación de liberación prolongada en comparación con la de liberación inmediata. A los seis meses de tratamiento con metformina LP el puntaje en el cuestionario modificado de calidad de vida fue menor, esto significa que los pacientes percibieron un impacto inferior de la diabetes sobre su calidad de vida. La satisfacción con el tratamiento de la diabetes fue mayor en los pacientes tratados con metformina LP, de acuerdo al puntaje obtenido en el cuestionario sobre satisfacción del tratamiento de la diabetes.

### DISCUSIÓN

El estudio evidenció un efecto superior de la metformina LP sobre la formulación de liberación inmediata, en relación al control glucémico y al perfil lipídico. Hubo una mejoría del colesterol total y del LDL, estos resultados habían sido observados en estudios con ratas y se confirmaron en humanos.

Se observó una mejoría de la visfatina en los pacientes

tratados con metformina LP y no con la formulación de liberación inmediata. Esta es una proteína que se expresa en los adipocitos, en el hígado, en el músculo, en la médula ósea y en los linfocitos; demostró efectos simil insulina en cultivos de adipocitos, hepatocitos y miotubos, y disminuyó la glucemia en ratones. La visfatina se une al receptor de insulina con una afinidad similar, pero en un sitio diferente al de la insulina y ejerce efectos sensibilizantes a esta.

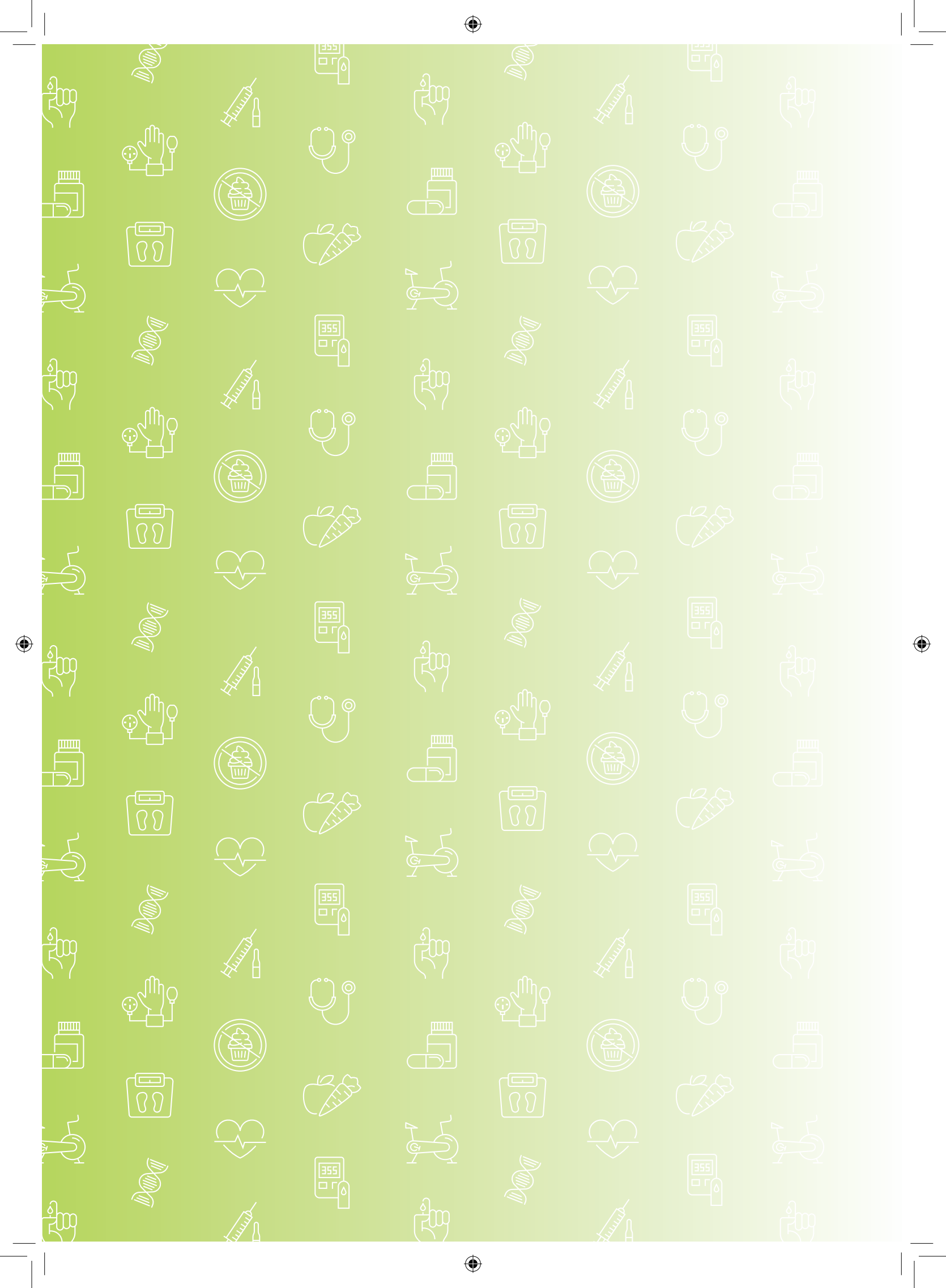
La mejoría detectada en el control glucémico en el caso de la metformina LP podría deberse a un mejor control sostenido de la glucemia, en comparación con el control intermitente que se obtiene con la formulación de liberación inmediata. La mejoría de los lípidos y otros niveles puede estar relacionados con los niveles de la glucemia. Asimismo, el efecto superior de la metformina LP puede explicarse por una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente, uno de los factores que afectan al control de la glucemia. Esta adherencia se relaciona directamente con la complejidad del tratamiento, la cantidad de comprimidos al día y su tamaño, la dificultad para la deglución, los EA y el costo del tratamiento. La tasa de EA notificados fue levemente diferente al reportado por Timmins *et al*, quienes informaron que los EA con la metformina LI fueron similares que con la de liberación prolongada; sin embargo ellos no realizaron una comparación directa entre ambas formulaciones y los participantes de aquel estudio eran sujetos sanos.

Los niveles de los marcadores inflamatorios (TNF- $\alpha$  y hs-CRP) fueron más bajos con la metformina LP en comparación con la metformina LI, probablemente debido a un mejor control glucémico con la primera. Se conoce que la hiperglucemia induce daño endotelial, mientras que la glucemia post-prandial induce una inflamación aguda pero repetida que podría influenciar el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El mejor control glucémico de la metformina LP resulta en un menor daño endotelial y una reducción de los marcadores inflamatorios.

Una de las limitantes del estudio sería el uso de diferentes dosis de metformina LP y LI en cada paciente, según su tolerancia gastrointestinal; no obstante, ambas formulaciones se utilizaron en un promedio de  $\pm 50\%$  de la dosis.

## CONCLUSIÓN

En comparación con la metformina LI, la formulación de liberación prolongada sería más efectiva para el control glucémico, del perfil lipídico y de los niveles de algunas adipocitoquinas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



# Metglucon *AP*

Metformina

# Metglucon AP

## Metformina



DESCARGUE LA APLICACIÓN



TABLA DE VALORES GLUCEMICOS

 App Store

 Google play

 Windows Phone

**INVESTI**

Investi Farma S.A. | Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Bs. As.  
Tel: (54.11) 4346.9913 - 0810.333.5431 | info@investi.com.ar  
www.investi.com

