

Efecto de la Metformina en funcionamiento hepático durante la obesidad

Carlos Eduardo Hernández Sánchez(1), Dra. Clara Alba-Betancourt (2)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [eduard.2106@hotmail.com]

2 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [clalbe@yahoo.com]

Resumen

A medida que la obesidad alcanza proporciones epidémicas, se vuelve muy frecuente la presencia de hígado graso no relacionado con alcoholismo (HGNA). El HGNA se define como la acumulación de grasa en los hepatocitos que puede ocasionar un proceso de inflamación que eventualmente produce cirrosis. Además, el HGNA contribuye a las dislipidemias que junto con la resistencia a la insulina aumenta de manera significativa la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Existe una relación entre el tejido adiposo disfuncional en HGNA y condiciones comunes como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. El análisis de la función hepática comprende un conjunto de pruebas que nos permiten evaluar el daño sufrido por el hígado a causa de HGNA, como puede ser el caso del perfil de lípidos. La metformina es un anti-diabético que reduce los niveles plasmáticos de glucosa y mejora el metabolismo de lípidos durante la obesidad. En este trabajo establecimos un modelo de alimentación alta en grasa que nos permitió evaluar alteraciones en el perfil de lípidos y el probable efecto de metformina. Concluimos que es necesario una mayor duración de ambas condiciones para poder observar cambios significativos.

Abstract

As obesity reaches epidemic proportions, the incidence of nonalcoholic fatty liver (NAFL) significantly increases year by year. NAFL is defined as an excess of fat accumulation in the liver, which causes an inflammatory process that eventually leads to cirrhosis. Furthermore, NAFL contributes to dyslipidemia, which in concurrence with insulin resistance significantly increases the incidence of cardiovascular disease. There is an important relationship between dysfunctional adipose tissue in NAFL and other common conditions such as metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. The liver function analysis comprises a set of tests that allow us to assess liver damage due to NAFL, being the lipid profile one example. Metformin is an anti-diabetic drug, which reduces glucose plasma levels and improves lipid metabolism in obesity. In this work, we established a model of high-fat diet that allowed us to evaluate changes in lipid profile and the possible effect of metformin. We concluded that a longer duration of both conditions is needed to observe any significant changes.

Palabras Clave

Alimentación alta en grasa ; perfil de lípidos ; hígado graso ;

INTRODUCCIÓN

La incidencia global de hígado graso no alcohólico (HGNA) continúa incrementando, siendo actualmente reconocido como un componente del síndrome metabólico [1]. La aparición de este padecimiento está estrechamente relacionado con obesidad, insulinoresistencia, hipertensión y dislipidemia [2]. Desafortunadamente, México se encuentra entre los países con los mayores índices de obesidad (Ilustración 1).

El HGNA está definido por la deposición de grasa en los hepatocitos y cubre un rango de patologías que van desde esteatosis (hígado graso) hasta esteatohepatitis no alcohólica EHNA, que es la forma avanzada de HGNA [3].

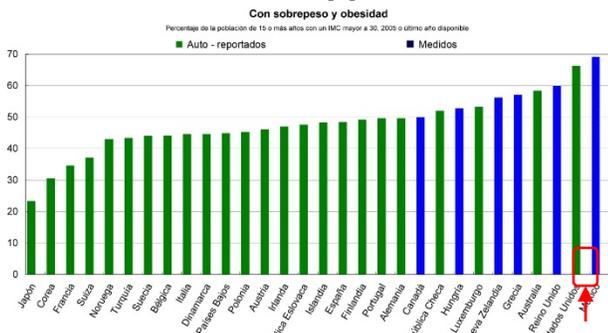


Ilustración 1: porcentaje de población con IMC 30 o más.

La esteatosis simple progresa a EHNA cuando el hígado desarrolla inflamación y daño necrótico que no están asociados con el consumo de alcohol. La esteatosis hepática se refiere a un exceso en la acumulación de lípidos y triglicéridos primarios, lo cual es característico de EHNA [4].

Por otro lado, se ha implicado al tejido adiposo disfuncional en el desarrollo de HGNA, ya que contribuye a la esteatosis hepática aumentando el flujo de ácidos grasos hacia el hígado y al alterar la señalización de la insulina hepática. Una serie de tratamientos que permiten mejorar la sensibilidad a la insulina y las funciones del tejido adiposo para el manejo de HGNA, han sido propuestos en diversos estudios, los cuales incluyen la pérdida de peso, tratamiento con metformina y sensibilización a la insulina por las tiazolidinedionas [5].

La metformina es un medicamento antidiabético ampliamente utilizado que reduce eficazmente los niveles de glucosa en plasma principalmente por la

disminución de la producción de glucosa hepática y mejorando el metabolismo lipídico, tanto en hígado y tejido muscular [6].

Estudios recientes han reportado que la metformina es capaz de mejorar EHNA; sin embargo, el mecanismo de acción no se conoce con exactitud.

Se ha observado que HGNA da lugar a frecuentes alteraciones en el metabolismo lipídico y a un incremento del riesgo cardiovascular con aceleración de la arteriosclerosis y de los eventos a ella vinculados [7].

En el presente trabajo, se estandarizó una alimentación alta en grasas (AAG) para provocar una alteración en el perfil de lípidos de conejos Nueva Zelanda para poder medir el efecto de la metformina sobre las mismas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

- Tubos al vacío con gel separador de suero
- Equipo alado marca Bd Vacutainer calibre 23Gx19mm
- Torundas de algodón
- Centrífuga y microcentrífuga
- Equipo para química seca "Vitros DT60"
- Micropipeta de 1000 μ L
- Puntas para micropipeta de 1000 μ L
- Tubos eppendorf de 1 mL
- Balanza analítica
- Parrilla eléctrica

Métodos

Durante 9 semanas, 4 conejos hembras Nueva Zelanda fueron sometidos a AAG conteniendo las siguientes proporciones de grasa añadida a la alimentación normal:

- 12.6% manteca vegetal
- 11.2% mantequilla comercial sin sal
- 4.2% manteca de cerdo
- 2.1% azúcar

Por otro lado, 2 conejos se mantuvieron con alimentación normal (AN, conejina Turbo, marca Purina) durante todo el periodo de estudio, consistente en:
16% de proteína

3% Grasa
17% Fibra

Se extrajeron muestras sanguíneas de la vena central presente en la oreja de los conejos (según se observa en la ilustración 2); se obtuvo la muestra basal y después de la tercera, sexta y novena semana de AAG.

Las muestras se centrifugaron para la obtención del suero, y se realizaron las determinaciones por medio de química seca para obtener los niveles de perfil de lípidos, evaluándose el daño debido al



Ilustración 2 extracción de muestra sanguínea en conejo

sobrepeso. Una vez obtenidas las determinaciones, con base a los valores, en lo que podemos considerar el daño hepático, se comenzó el tratamiento con metformina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A las 9 semanas de AAG, se pudieron observar cambios significativos en los niveles que corresponden a perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL) en conejos hembra Nueva Zelanda, con la finalidad de causar daño hepático.

Con base a los niveles de colesterol (tabla 1), HDL (tabla 3), y LDL (tabla 4), obtenidos durante las semanas de AAG, se determinó que los conejos 5AAG y 6AAG eran los que presentaban los niveles

adecuados para recibir el tratamiento de metformina (0.25mg/kg/día)

Tabla 1 colesterol

Conejo	Basal (%)	Semana 3 (%)	Semana 6 (%)	Semana 9 (%)	Metformina
1 AN	100	172.73	92.73	61.81	-----
2 AN	100	75.69	59.72	39.35	-----
3 AAG	100	156.07	121.03	95.31	-----
4 AAG	100	134.55	121.82	106.45	-----
5 AAG	100	182.57	102.75	115.22	176.05
6 AAG	100	122.13	106.56	103.72	115.85

Tabla 2 triglicéridos

Conejo	Basal (%)	Semana 3 (%)	Semana 6 (%)	Semana 9 (%)	Metformina
1 AN	100	101.14	142.05	107.95	-----
2 AN	100	84.75	101.69	93.22	-----
3 AAG	100	101.96	98.04	103.92	-----
4 AAG	100	45.52	134.13	38.92	-----
5 AAG	100	136.15	124.62	89.23	87.69
6 AAG	100	101.05	115.79	116.84	108.42

Tabla 3 HDL

Conejo	Basal (%)	Semana 3 (%)	Semana 6 (%)	Semana 9 (%)	Metformina
1 AN	100	82.14	78.57	96.43	-----
2 AN	100	90.48	90.48	76.19	-----
3 AAG	100	67.35	65.31	42.86	-----
4 AAG	100	146.67	100	100	-----
5 AAG	100	143.48	147.83	78.26	9
6 AAG	100	121.05	105.26	68.42	15

Tabla 4 LDL

Conejo	Basal (%)	Semana 3 (%)	Semana 6 (%)	Semana 9 (%)	Metformina
1 AN	100	219.62	156.05	56.59	-----
2 AN	100	55.30	41.77	9.90	-----
3 AAG	100	197.22	147.53	129.24	-----
4 AAG	100	53.37	140.24	41.88	-----
5 AAG	100	194.83	113.11	108.50	108.96
6 AAG	100	118.61	119.84	129.20	72.66

No se observaron cambios significativos en los niveles de perfil de lípidos después de una semana de tratamiento con metformina. Esto debido a que el tratamiento se inició con una dosis sumamente

baja, debido a que el modelo biológico con el que se trabajó es muy susceptible a problemas gastrointestinales, pudiendo ocasionar diarrea por la administración de metformina, y con ello la muerte del animal.

CONCLUSIONES

Los efectos adversos ocasionados por la AAG, no son observables de manera inmediata, caso similar al observado en humanos, por lo que se propone mantener la AAG por más tiempo, al menos, durante tres semanas más y evaluar la progresión de la alteración en el perfil de lípidos.

De igual manera, para poder observar efectos positivos a causa del tratamiento con metformina, este debe administrarse por más tiempo y probar diferentes dosis.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto se realizó con financiamiento del programa de Jóvenes Investigadores del CONCYTEG. Agradecemos la colaboración de Juan Pedro Galván Chía, auxiliar del bioterio, Dra. Martha Alicia Deveze Álvarez, Dra. Claudia Leticia Mendoza Macías, Dr. Eduardo Durán Castro, Dr. Juan Ramón Zapata Morales, profesores de tiempo completo del Departamento de Farmacia de la División de Ciencias Naturales y Exactas. Ma. De los Ángeles Rodríguez Salazar, técnico académico.

REFERENCIAS

1. Rector, R.S., Thyfault, J.P., Wei, Y. & Ibdah, J.A. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol*, 14(2), 185-192. doi: 10.3748/wjg.14.185.
2. Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M., McCullough, A.J., Natale, S., Forlani, G. & Melchionda, N. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50(8), 1844-1850. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1844.
3. Farrell, G.C. & Larter, C.Z. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43 (2 Suppl 1): S99-S112. doi: 10.1002/hep.20973

4. Liu, F., Wang, C., Zhang, L., Xu, Y., Jang, L., Gu, Y., Cao, X., Zhao, X., Ye, J. & Li, Q. (2014). Metformin prevents hepatic steatosis by regulating the expression of adipose differentiation-related protein. *International Journal of Molecular Medicine*, 33(1): 51-58. doi: 10.3892/ijmm.2013.1560

5. Tilg, H. & Kaser A. (2005). Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2(3): 148-155. doi: 10.1038/ncpgasthep0116

6. Woo, S.L., Xu, H., Li, H. & Hu, X. (2014). Metformin Ameliorates Hepatic Steatosis and Inflammation without Altering Adipose Phenotype in Diet-Induced Obesity. *PLOS One*, 17(9 Suppl 3), e91111. doi: 10.1371/journal.pone.0091111

7. Brea-Hernando, A. & Puzo-Foncillas, J. (2010). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arterioesclerosis*, 22(6), 259-271. doi: 10.1016/j.arteri.2010.10.004.