

# EFFECTO DE LA METFORMINA SOBRE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA DURANTE LA OBESIDAD

C. Martínez Magaña Lissett Esther (1), Dra. Contreras Romo Martha Citlalli (2), Dra. Deveze Álvarez Martha Alicia (2), Dra. Mendoza Macías Claudia Leticia (2), Dr. Zapata Morales Juan Ramón (2), Dra. Alba Betancourt Clara (2)

<sup>1</sup> Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato. lissett\_mm@outlook.com

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. c.albabetancourt@ugto.mx

## Resumen

**Introducción:** Existen reportes que han relacionado la obesidad y un aumento en la concentración de triglicéridos con procesos de pancreatitis aguda determinados por hiperamilasemia. **Objetivo:** Determinar el efecto de metformina sobre las alteraciones ocasionadas por una alimentación alta en fructosa, grasa y colesterol (AAFGC) en la concentración sérica de amilasa y triglicéridos. **Material-métodos:** Durante 7 semanas, conejos macho Nueva Zelanda fueron sometidos a AAFGC. Terminado este tiempo, se midieron las concentraciones séricas de amilasa, triglicéridos y la variación en el peso y se sometieron tres conejos a tratamiento con metformina (300mg/kg/día). **Resultados:** Con la AAFGC los niveles de amilasa aumentaron un 20.6 +/- 6.7 %, los triglicéridos un 29.6 +/- 4.7 %; y el peso un 8.5 +/- 2.6 %, todos comparado con el control. Los conejos AAFGC con tratamiento de metformina murieron después de dos tomas. **Discusión-conclusiones:** El aumento de la concentración sérica de triglicéridos debido a AAFGC provoca una alteración en la funcionalidad del páncreas al establecer una condición de pancreatitis aguda que a su vez conduce a un estado de hiperamilasemia, favoreciendo así el desarrollo de otras patologías relacionadas con la obesidad. La muerte de los conejos pudo deberse a una acidosis causada por AAFGC y metformina.

## Abstract

**Introduction:** Several studies have related acute pancreatitis processes with obesity and high triglycerides levels. **Objective:** To assess the effect of metformin on the alterations in triglycerides and amylase serum levels caused by a high fructose, fat and cholesterol diet (HFFCD). **Materials and methods:** For 7 weeks, male New Zealand rabbits were subjected to HFFCD. The body weight variation was measured as well as amylase and triglycerides serum levels at the end of HFFCD. Three rabbits were treated with metformin (300mg/kg/día). **Results:** The HFFCD group showed a gain of 8.5 +/- 2.6 % in the body weight, as well as an increase of 20.6 +/- 6.7% and 29.6 +/- 4.7 % in the serum levels of amylase and triglycerides, respectively, compared to control. The two HFFCD rabbits were dead after two doses of metformin. **Discussion-conclusion:** The triglycerides levels observed in the HFFCD group, suggest an alteration in the pancreatic activity due to the establishment of an acute pancreatitis, which leads to an increase in amylase levels, facilitating the conditions that contribute to the development of other diseases related to obesity. We suspect a HFFCD and metformin associated acidosis as the cause of death.

## Palabras Clave

Obesidad; Amilasa; Triglicéridos; Metformina.

## INTRODUCCIÓN

### Obesidad:

Se habla de obesidad cuando el organismo contiene una acumulación anormal o en exceso de grasa que puede ser perjudicial para la salud. En las personas obesas se reconoce un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad que provoca lesiones en diversos órganos y sistemas.<sup>[1]</sup>

Existen reportes que han relacionado la obesidad con procesos de pancreatitis aguda. De manera tradicional, se han medido los niveles de amilasa sérica para determinar la presencia de pancreatitis aguda.<sup>[2]</sup>

### Enzimas pancreáticas:

Las enzimas pancreáticas son químicos naturales que ayudan a descomponer grasas, proteínas y carbohidratos. Un páncreas saludable secreta diariamente cerca de 8 tazas de jugo pancreático en el duodeno. Este fluido contiene las enzimas pancreáticas y también ayuda a neutralizar el ácido producido por el estómago en el momento en que entra en el intestino delgado.<sup>[3]</sup>

La amilasa es una enzima que se produce, sobre todo, en las glándulas salivales y el páncreas, y que ayuda a descomponer los carbohidratos complejos y los almidones. Cuando la cantidad de esta enzima es elevada, significa que el páncreas tiene una lesión, está inflamado o bloqueado.<sup>[4]</sup>

Existen reportes que relacionan niveles bajos de amilasa con alteraciones del síndrome metabólico.<sup>[2]</sup> Es por ello que es necesario establecer modelos animales de estudio que permitan evaluar el papel de esta enzima y sus repercusiones en patologías relacionadas con la obesidad.

### Triglicéridos:

Son un tipo de lípidos que se encuentran en determinados alimentos y también se producen en el hígado. Los triglicéridos circulan en la sangre mediante unas lipoproteínas que se producen en el intestino y en el hígado y se transportan a los tejidos donde se utilizan como una reserva de

energía para cubrir las necesidades metabólicas de los músculos y el cerebro.

Las condiciones más frecuentes de aumento de los triglicéridos son el sobrepeso y la obesidad.<sup>[5]</sup>

### Pancreatitis aguda:

La pancreatitis aguda es una grave enfermedad inflamatoria, de carácter no bacteriano que resulta de la autodigestión del páncreas por las enzimas que secreta el propio órgano.

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda exhibe una evolución clínica autolimitante y relativamente libre de complicaciones mayores; pero alrededor de una quinta parte de los casos degenera en pancreatitis necrotizante, entidad de elevada morbilidad y muy alta mortalidad.

La mayoría de las pancreatitis agudas son de etiología biliar; el segundo factor etiológico más común es el alcohol.

El diagnóstico lo establece un cuadro de dolor abdominal (que no tiene patrón patognomónico) acompañado de elevados niveles de amilasemia y amilasuria.<sup>[6]</sup>

### Metformina:

La metformina (1,1-dimetilbiguanida), es un derivado de biguanida, y es el medicamento más prescrito para tratar la hiperglicemia en individuos con diabetes tipo 2 y obesidad. Recientemente se ha descubierto que previene varios tipos de cáncer y disminuye la agresividad de algunos tumores.

Uno de los mecanismos principales de acción de la metformina es la disminución de la producción de glucosa en el hígado, principalmente por medio de inhibir la gluconeogénesis.<sup>[7]</sup> El fármaco se acumula en la matriz mitocondrial y logra la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria; este efecto genera una reducción en la oxidación de NADH y finalmente, la disminución de las concentraciones celulares de ATP, con la consiguiente activación de la AMPK (de las siglas en inglés de adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase).<sup>[8]</sup>

### Modelo de estudio:

Los conejos tienen varias ventajas sobre los ratones como un modelo animal para el estudio de varias anormalidades metabólicas asociadas a la

obesidad, como pueden ser dislipidemias, arterioesclerosis, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, ya que su perfil de lípidos y su metabolismo es similar al de los humanos (mamíferos LDL) y difiere del de ratones y ratas (mamíferos HDL). Además, tienen niveles altos de lipoproteínas que contienen ApoB y proteínas que transfieren ésteres de colesterol y son muy susceptibles al desarrollo de arterioesclerosis con lesiones que se parecen a las de los humanos. [9]

El objetivo de la investigación fue conocer los efectos y repercusiones de la metformina en el páncreas cuando se tiene problemas de obesidad con ayuda de un modelo en conejos que se engordaron por 7 semanas en las que se llevó un registro del aumento de los pesos y la variación de concentración tanto de amilasa como de triglicéridos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Durante 7 semanas, 20 conejos macho Nueva Zelanda fueron sometidos a una alimentación alta en fructosa, grasa y colesterol (AAFGC), preparada a partir de alimento base para conejo (grupo AAFGC). La composición de AAFGC consistió de 30% de fructosa, 10% grasa animal y 5% de colesterol, extra a los valores normales contenidos en el alimento base para conejo (conejina turbo, marca purina, grupo control). Por otro lado 15 conejos se mantuvieron durante el mismo tiempo y con la misma cantidad de alimento base para conejo. Durante el estudio, se dio seguimiento a la variación de peso y de manera aleatoria se seleccionaron 5 conejos de cada grupo a los cuales se les midieron las concentraciones séricas de amilasa y triglicéridos. Posterior a esto se seleccionaron 1 conejo control y 2 de AAFGC, los cuales fueron sometidos a tratamiento de metformina de 300 mg/kg/día de peso, por vía oral, utilizando una cánula especial.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los niveles de amilasa sérica en los animales del grupo AAFGC aumentaron un 20.6 +/- 6.7% comparado con el control, mostrando diferencias significativas ( $p < 0.005$ ). Esto correlacionó con un aumento del 29.6 +/- 4.7% de los niveles séricos

de triglicéridos en el grupo AAFGC, comparado con el control. No se observaron diferencias significativas en estos niveles debido al traslape de las desviaciones estándar. Los niveles elevados de amilasa sugieren el establecimiento de una pancreatitis aguda y hay reportes que sugieren que niveles elevados de triglicéridos están más relacionados con esta condición, y no con una pancreatitis crónica, [10] lo cual es de suponerse debido al corto tiempo de la AAFGC.

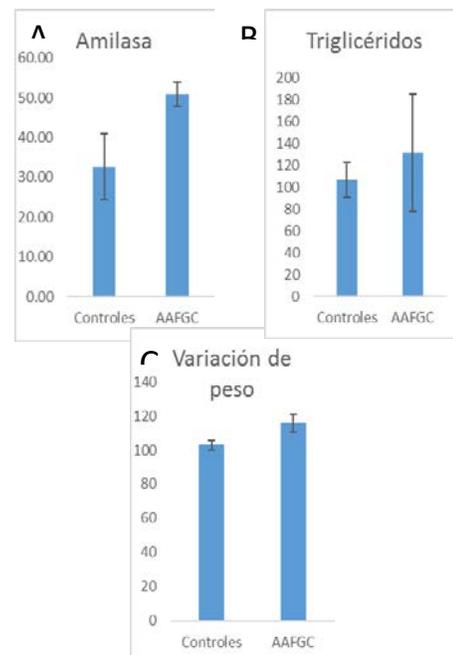


Figura 1. Gráficas de barras con desviación estándar, correspondientes a las medias de los niveles séricos de amilasa (A), triglicéridos (B) y variación de peso corporal (C). Comparación entre el grupo control y grupo AAFGC por 7 semanas. A y B con  $n=5$ . C con  $n=10$ .

Con respecto al peso corporal, en los animales con AAFGC aumentó un 8.5 +/- 2.6% comparado con el control. La variación de peso entre los grupos AAFGC y control resultó no significativo, aunque en la gráfica se observa una tendencia del grupo AAFGC a aumentar. Los valores medidos de los pesos del grupo AAFGC van del rango del 15 al 20% de aumento con respecto al peso inicial. Existen reportes que confirman que un animal se considera con sobrepeso cuando tiene un 10 – 20% por encima de su peso ideal, y obesos cuando su peso excede el 20% del ideal. [11]

Por otro lado, los dos conejos del grupo AAFGC que recibieron el tratamiento con metformina, murieron posterior a dos tomas de este medicamento, imposibilitando la medición de los niveles séricos de amilasa y triglicéridos. Esto pudo ser debido a la presencia de una acidosis láctica producida por la metformina que, aunque rara, es una condición que reporta hasta el 50% de mortalidad en los pacientes que la padecen. La metformina reduce la actividad de la piruvato deshidrogenasa y el transporte mitocondrial de agentes reducidos, favoreciendo el metabolismo anaeróbico. Este cambio a dicho metabolismo, en presencia de insulina reducida, aumenta la producción de precursores del ciclo de Krebs. Consecuentemente, se presenta una habilidad disminuida para canalizar dichos precursores al metabolismo aeróbico, lo que resulta en un metabolismo aumentado de piruvato a lactato aumentando la producción neta de ácido láctico. [12] Esto aunado a las posibles alteraciones causadas por la AAFGC, ya que se ha visto que los conejos alimentados con dietas altas en grasa desarrollan alteraciones de arterioesclerosis y de presión arterial elevada desde las 3 semanas de dicha alimentación. [13]

La reducción de los niveles de triglicéridos puede prevenir de manera efectiva episodios de pancreatitis. El objetivo principal de los tratamientos debe ser una restricción de grasa en la dieta así como medicamentos que disminuyan la concentración de lípidos.

## CONCLUSIONES

La concentración sérica de triglicéridos debido a una alimentación alta en fructosa, grasa y colesterol sugiere una alteración en la funcionalidad del páncreas, lo que conlleva a un aumento en la concentración de amilasa sérica, favoreciendo así otras patologías relacionadas con la obesidad como la pancreatitis aguda, acidosis metabólica, entre otros, que tienen una sintomatología que afecta de manera directa el páncreas. Es necesario realizar un ajuste en la dosis probada de metformina para poder observar los efectos deseados de disminución de concentración de triglicéridos y su posible regulación en las funciones pancreáticas.

Este proyecto fue apoyado por recursos PROMEP (Oficio No. DSA/103.5/15/7007).

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo técnico brindado por M.A. María de los Ángeles Rodríguez Salazar, el Tec. Juan Pedro Galván Chía y el Ing. Víctor Hugo Rangel Picón.

## REFERENCIAS

- [1] Texas Heart Institute. (Octubre 2015). Obesidad y sobrepeso. Julio 2016, de Centro de Información Cardiovascular del Texas Heart Institute. Recuperado de: [http://www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/HSmart/obesity\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/HSmart/obesity_sp.cfm)
- [2] Nakajima K. Low serum amylase and obesity, diabetes and metabolic syndrome: A novel interpretation. *World J Diabetes*. 2016, 7(6): 112-21
- [3] PANCREATIC CANCER ACTION NETWORK. (2016). ENZIMAS PANCREÁTICAS. 2016, de PanCAN®, PurpleStride®, PurpleRide®, PurpleBowl®, TeamHope®. Recuperado de : [https://www.pancan.org/section\\_en\\_espanol/learn\\_about\\_pan\\_cancer/diet\\_and\\_nutrition/Pancreatic\\_enzymes.php](https://www.pancan.org/section_en_espanol/learn_about_pan_cancer/diet_and_nutrition/Pancreatic_enzymes.php)
- [4] Kids Health. (Mayo 2015). Análisis de sangre: amilasa. Julio 2016, de Nemours. Recuperado de: <http://kidshealth.org/es/parents/test-amylase-esp.html>
- [5] FUNDACIÓN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. (2015). Colesterol y triglicéridos. Julio 2016, de © Fundación Hipercolesterolemia Familiar C/ General Álvarez de Castro, 14 - 1ºE 28010 Madrid (Spain). Recuperado de: <https://www.colesterolfamiliar.org/hipercolesterolemia-familiar/colesterol-y-trigliceridos/>
- [6] Patiño-Restrepo, J.F. MD,FACS (Hon). (Febrero 2014). PANCREATITIS AGUDA. Julio 2016, de Oficina de Recursos Educativos - FEPAFEM Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Recuperado de: <http://www.aibarra.org/Guias/5-10.htm>
- [7] Hundal, R.S.; Krssak, M.; Dufour, S.; Laurent, D.; Lebon, V.; Chandramouli, V.; Inzucchi, S.E.; Schumann, W.C.; Petersen, K.F.; Landau, B.R.; Shulman, G.I. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000, 49: 2063-69.
- [8] García-García, J.A; Lara-Padilla, E.; Álvarez-Hernández, E.; Ocharán-Hernández, M.E.; Gutiérrez-Iglesias, G.; Melendro-Lozano, E.I.; Amancio-Chasin, O.; Sánchez-Pedraza, V.; Hernández-Ruiz, J.; López-Alvarenga, J.C. (2014). La metformina incrementa la concentración sérica de adiponectina de alto peso molecular (adiponectina-HMW) en obesos no diabéticos. 2016, de Gaceta Médica de México. Recuperado de: [http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n4/GMM\\_150\\_2014\\_4\\_324-333.pdf](http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n4/GMM_150_2014_4_324-333.pdf)

- [9] Fan, J.; Uhoki, H.; Kojima, N.; Sun, H.; Shimoyamada, H.; Deng, H.; Okazaki, M.; Shikama, H.; Yamada, N.; Watanabe, T. Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits inhibits diet induced hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Biol Chem*, 2001, 276: 40071-79.
- [10] Yadav, D.; Pitchumoni, C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(1): 54-62.
- [11] Burkholder, W. J. & Toll, P. W. (2000) Obesity. In: *Small Animal Clinical Nutrition*. 4th edn. Eds M. S. Hand, C. D. Thatcher, R. L. Remillard and P. Roudebush. Walsworth Publishing for Mark Morris Institute, Marcelline, MO, USA. pp 401-426.
- [12] Dumisani, N.; Rhea Mae, R.S.; Krishnaswamy S. Metformin-Associated Lactic Acidosis Presenting as an Ischemic Gut in a Patient Who Then Survived a Cardiac Arrest. *J Med Case Reports*, 2014, 8(159).
- [13] Barzel, B.; Weir, J.M.; Meikle, P.J.; Burke, S.L.; Armitage, J.A.; Head, G.A. Short term fat feeding rapidly increases plasma insulin but does not result in dyslipidaemia. *Front Physiol*. 2014, 2(5): 1-8.