

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume **42**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2004**

Artículo:

La metformina y los ácidos grasos libres.
Estudio clínico

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

La metformina y los ácidos grasos libres. Estudio clínico

**Ana Silvia
Sabido Sigler,¹
Israel
Castañeda Andrade,²
Rosaura
González Pérez,³
Margarita Isabel
Morales Guzmán,⁴
Mercedes
Cigarroa Barradas,⁵
Rafael
Figueroa Hernández⁶**

¹Médico familiar, Maestría en Investigación Clínica

²Médico familiar

Unidad de Medicina Familiar
61,

Maestría en Ciencias

³Médico familiar, Diplomado en Investigación Clínica y en Investigación Educativa

⁴Médico cirujano, Hospital de Especialidades 14, Maestría en Investigación Clínica

⁵Licenciada en Nutrición
⁶Especialista en Hematología

Autores 1, 3 y 5,
Unidad de Medicina Familiar
57

Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Veracruz, Veracruz

Comunicación con:
Ana Silvia Sabido Sigler.
Tel.: (01 229) 935 2272.
Dirección electrónica:
silviasabido@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la metformina es un medicamento que puede reducir los ácidos grasos libres, sustra-to-s implicados en las alteraciones metabólicas de la diabetes y la obesidad; en la práctica clínica mejora la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, los me-canismos por los cuales ejerce estos efectos no están completamente investigados.

Objetivo: evaluar cómo contribuye la reducción de los ácidos grasos libres que produce la metformina, a su efecto antidiabético en obesos intolerantes a la glucosa.

Material y métodos: estudio experimental, doble ciego, con 40 sujetos obesos intolerantes a la glucosa que fueron distribuidos aleatoriamente al grupo experimental ($n = 19$), tratado con 850 mg de metformina dos veces al día, y al grupo control ($n = 21$), al cual se le administró una tableta placebo cada 12 horas; en ambos du-rante seis meses. Se cuantificaron ácidos gra-sos libres, tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y funcionamiento de las células β con el modelo homeostasis.

Resultados: la metformina redujo ácidos grasos libres de 1.04 a 0.41 mEq/L, $p < 0.003$; mejoró el funcionamiento de las células β de 157 a 181, $p = 0.043$. La reducción de los ácidos gra-sos libres se correlacionó con la reducción de la glucosa ($r^2 = 0.251$), de la resistencia a la insu-lina ($r^2 = 0.628$) y la elevación del funciona-miento de las células β ($r^2 = 0.557$).

Conclusiones: la reducción de los AGL por la met-formina puede contribuir a la reducción de la glu-cosa en 25 %, de la resistencia a la insulina en 62 % y restaurar la secreción de la insulina en 55 %.

SUMMARY

Introduction: metformin can reduce free fatty acid levels (FFA), this substrates are implicated in the metabolic disturbances of diabetes mellitus and obesity; in clinical practice insulin resistance and glucose metabolism was reduced, although the mechanisms by which its effect is exerted are not completely investigated todate.

Objective: to examine the manner in which improvement in FFA plasma levels might contribute to metformin's antidiabetic activity in glucose-intolerant obese subjects.

Material and methods: forty glucose-intolerant subjects received, in the experimental group, merformin 850 mg twice a day ($n = 19$) or the control group, placebo ($n = 21$) for 6 months in a random double-blind trial. Free fatty acids, insulin resistance, and β cell function were quantified with homeostasis model.

Results: metformin reduced plasma free fatty acids from 1.04 to 0.41 mEq/L, $p < 0.003$; and β cell function improved from 157 to 181, $p = 0.043$. The free fatty acid reduction correlated with glucose reduction ($r^2 = 0.251$), insulin resistance ($r^2 = 0.628$), and with improvement in β cell function ($r^2 = 0.55$).

Conclusions: improvement in FFA plasma levels by metformin drug might contribute to glucose reduction in 25 %, insulin resistance in 62 %, and restores insulin secretion in 55 %.

Palabras clave

- ✓ metformina
- ✓ ácidos grasos libres
- ✓ obesidad
- ✓ intolerancia a la glucosa

Key words

- ✓ metformin
- ✓ free fatty acids
- ✓ obesity
- ✓ glucose intolerance

Introducción

La metformina es un fármaco que pertenece al grupo de las biguanidas y su efecto principal es la reducción de la resistencia a la insulina.¹⁻³ Aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, se ha propuesto que sus efectos sobre la resistencia a la insulina pudieran ser a través de reducir los ácidos grasos libres (AGL) y la oxidación de la glucosa vía ciclo de Randle.^{4,5}

Los AGL son producto de la degradación de los triglicéridos y se encuentran elevados en los sujetos obesos;⁶ al parecer, constituyen el eslabón que asocia a la obesidad con la diabetes mellitus tipo 2.⁷ La participación de los AGL en la resistencia a la insulina fue propuesta por Randle en 1960, quien informó una serie de alteraciones fisiopatológicas y bioquímicas relacionadas con la elevación de los AGL, que pueden conducir a intolerancia a la glucosa mediante disminución de la sensibilidad a la insulina, de la oxidación de piruvatos, de la conversión de glucosa a glucógeno; propuso se denominara a esta serie de alteraciones *fatty acid síndrome*.⁸ Estudios sobre los efectos de la elevación de los AGL en humanos han demostrado que interfieren en el transporte de glucosa, en la actividad del receptor de la insulina y contribuyen al deterioro del funcionamiento de las células β .^{9,10}

Los sujetos con intolerancia a la glucosa son en su mayoría obesos, presentan elevación de AGL,⁶

hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Estas alteraciones metabólicas les confieren alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y una mortalidad superior al resto de la población.¹¹⁻¹³

Los beneficios metabólicos de la metformina han sido bien investigados: mejora la resistencia a la insulina,¹⁴ el perfil de lípidos¹⁵ y reduce el peso corporal.¹⁶ *In vitro* se ha observado efecto directo en el funcionamiento de las células β ¹⁷ y reducción de la gluconeogénesis hepática.¹⁸

Una reciente investigación reportó mejoría en la utilización y oxidación de la glucosa sólo en condiciones basales pero no de hiperinsulinemia.¹⁹

El estudio que a continuación se presenta se diseñó con el objetivo de evaluar cómo contribuyen las modificaciones inducidas por la metformina sobre los AGL al efecto metabólico que produce.

Material y métodos

Se realizó ensayo clínico controlado doble ciego, con 40 sujetos intolerantes a la glucosa distribuidos aleatoriamente en dos grupos: 19 al grupo experimental y 21 al control. El tamaño de la muestra fue calculado en función de las variables independientes, ácidos grasos libres e intolerancia a la glucosa, con base en estudios publicados previamente.^{4,5} El protocolo de estudio fue autorizado por el Comité de Investigación del Centro Médico "Adolfo Ruiz Cortines" del Instituto Mexi-

Cuadro I
Características clínicas iniciales de sujetos con obesidad distribuidos en dos grupos terapéuticos

Variable	Experimental (metformina) n = 19	Control (placebo) n = 21	p
Edad (años)	44.5 \pm 10	40.7 \pm 7.4	0.087*
Sexo (mujer/hombre)	8/4	7/4	
Índice de masa corporal	31.33 \pm 2.83	33.18 \pm 2.60	0.09*
Índice cintura/cadera	0.88 \pm 0.07	0.86 \pm 0.06	0.78*
Presión sistólica (mm Hg)	128 \pm 8	132 \pm 12	0.23
Presión diastólica (mm Hg)	80 \pm 11	85 \pm 7	0.067

* Se utilizó t de Student cuando la distribución fue normal y U de Mann-Whitney en caso contrario

cano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz. Los sujetos fueron seleccionados de la Unidad de Medicina Familiar 57 del IMSS, que otorga atención médica a derechohabientes de la zona norte de la misma ciudad. A todos se les explicó e invitó a participar en el estudio; quienes aceptaron firmaron una carta de consentimiento informado. El estudio se realizó entre el 1 de marzo de 1999 al 15 de diciembre del 2001.

De los 500 sujetos con obesidad enviados al laboratorio para practicarles curva de tolerancia a la glucosa, 55 resultaron con intolerancia a la glucosa según criterios de la *Organización Mundial De la Salud*. La etapa de selección de los sujetos duró dos meses, periodo durante el cual fueron entrevistados.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico confirmado por segunda ocasión de intolerancia a la glucosa (glucemia entre 140 y 199 mg/dL a las dos horas poscarga oral de 75 g de glucosa), con índice de masa corporal mayor de 27 y menor de 40; edad entre 30 y 60 años; pruebas de función renal y hepática normales, sin hipertensión arterial, síndrome de Cushing, hipotiroidismo ni acromegalía; bajo ningún régimen terapéutico.

Los criterios de selección fueron corroborados mediante un interrogatorio intencionado, exploración física y exámenes de laboratorio:

creatinina en sangre, examen general de orina, transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica, bilirrubina directa e indirecta.

Los siguientes nueve meses se llevó a cabo la maniobra experimental.

En los tres primeros meses se seleccionó la población, a la cual se le dio la instrucción de no realizar modificaciones en su alimentación ni cambios en la actividad física que pudieran sesgar el estudio. A todos los pacientes se les indicó registrar diariamente los alimentos ingeridos y la actividad física realizada, mediante un cuestionario validado previamente (*Food frequency questionnaire*²⁰). Al grupo experimental se le indicó tomar una tableta de metformina (850 mg) cada 12 horas; al grupo control se le prescribió una tableta de placebo cada 12 horas; en ambos durante seis meses. La metformina y el placebo tenían igual presentación y estaban etiquetados de manera similar, en frascos proporcionados por el laboratorio Eli Lily de México; la clave de identificación fue revelada al final del estudio.

Todos los pacientes fueron citados a la consulta externa de medicina familiar, cada dos semanas, para practicarles interrogatorio, exploración física y registrar índice de masa corporal, índice cintura/cadera, tensión arterial y sintomatología.

Los sujetos de estudio fueron valorados por un médico familiar y una licenciada en nutri-

**Ana Silvia
Sabido Siglher et al.
El efecto metabólico
de la metformina**

Cuadro II
Parámetros químicos iniciales y después de seis meses en pacientes obesos distribuidos en dos grupos terapéuticos

Variable	Inicio n = 19	Experimental (metformina)			Valor p	Inicio n = 21	Control (placebo)			Valor p
		Seis meses n = 18	Valor	Seis meses n = 21			Seis meses n = 21	Valor		
AGL ayuno (mEq/L)	1.04 ± 0.33	0.41 ± 0.08	0.003*	0.91 ± 0.29	0.9 ± 0.33	0.56*				
Insulina ayuno (μUI/mL)	19.0 ± 7.34	7.7 ± 4.42	0.03	15.3 ± 4.5	13.2 ± 3.79	0.23				
Insulina 2 h (μUI/mL)	75. ± 33.4	38.6 ± 20.10	0.04	84.8 ± 44.9	90.3 ± 24.3	0.76				
Glucosa ayuno (mg/dL)	102 ± 6.15	88.6 ± 7.45	0.01	106 ± 10.1	101 ± 3.35	0.87				
Glucosa 2 h (mg/dL)	163.5 ± 18.43	99.1 ± 8.35	0.02*	156.3 ± 7.85	154 ± 23.70	0.73*				
Resistencia a la insulina	4.0 ± 1.86	2.1 ± 0.27	0.01	4.3 ± 0.88	4.2 ± 0.95	0.93				
Fβ	157.4 ± 40.8	181 ± 35.2	0.04	175.6 ± 32.2	146.5 ± 40.5	0.02				

Los valores son presentados como promedios y desviación estándar

* Se utilizó t de Student pareada cuando la distribución fue normal y Wilcoxon en caso contrario

AGL = ácidos grasos libres

Fβ = función de las células β

ción quien calculó las calorías ingeridas y la actividad física realizada, con la finalidad de identificar cambios importantes en el régimen de alimentación y de actividad física. Se practicó curva de tolerancia a la glucosa al inicio, tres y seis meses de tratamiento con la siguiente técnica: por la mañana y después de ayuno nocturno de 10 horas se tomaron muestras de sangre venosa, se administró una carga de oral de 75 g de glucosa, y se tomaron muestras nuevamente a las dos horas. La glucosa fue procesada inmediatamente, los sueros fueron congelados a -20°C y a las 72 horas fueron cuantificadas la insulina y los AGL. Para la medición de la glucosa, insulina y AGL se utilizaron las técnicas glucosa oxidasa, Elisa y fotometría, respectivamente. La resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células β se cuantificaron con el modelo homeostasis (HOMA), una fórmula matemática sencilla que utiliza la glucemia y los niveles de insulina en ayuno. Este modelo tiene la ventaja de no requerir equipo sofisticado y costoso, la resistencia a la insulina con este método tiene una correlación alta con el clamp hiperinsulinémico euglucémico ($r = 0.98$), que hasta el momento se considera el método estándar para medir la resistencia a la insulina, aún no utilizado cotidianamente en la práctica clínica.²¹ El modelo HOMA²² en individuos sanos y delgados ha dado un resultado igual a uno, que se toma como referencia de normalidad, además, ha sido ya validado en población mexicana en estudios previos:^{23,24}

HOMA-resistencia a la insulina:

$$\text{insulina} \times \text{glucosa} / 22.5$$

HOMA-funcionamiento de las células β :

$$20 \times \text{insulina} / \text{glucosa} - 3.5$$

El apego al tratamiento se comprobó mediante el número de tabletas ingeridas y con la detección en suero sanguíneo del medicamento por cromatografía líquida de alta precisión.²⁵ Los resultados se analizaron con estadística paramétrica y no paramétrica, medidas de tendencia central, t de Student, Wilcoxon, U de Mann-Whitney y coeficiente de correlación de Pearson, con el paquete estadístico SPSS.

Resultados

En ambos grupos (experimental y control) predominó el sexo femenino (75 y 80 % respectivamente); la edad, la presión arterial, el índice cintura/cadera y el índice de masa corporal fueron similares. El valor promedio del índice de masa corporal superó los 30 kg/m², además predominó la obesidad central (cuadro I).

Las concentraciones de AGL, glucosa, insulina, la resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células β fueron similares al inicio del estudio en ambos grupos; predominó la hiperinsuli-

Cuadro III
Parámetros clínicos y nutricionales iniciales y después de seis meses de intervención experimental en pacientes obesos

Variable	Experimental (metformina)		Valor <i>p</i>	Control (placebo)		Valor <i>p</i>
	n = 19 Antes	n = 18 Después		n = 21 Antes	n = 21 Después	
Índice de masa corporal	31.33 ± 2.8	27.7 ± 1.4	0.03*	33.18 ± 2.6	32.0 ± 1.6	0.47*
Calorías/día	2.242 ± 554	2.029 ± 408	0.09*	2.633 ± 408.0	2.189 ± 704.0	0.067*
Actividad física/hora	7.3 ± 1.5	6.7 ± 0.05	0.45	6.4 ± 2.3	6.2 ± 1.2	0.89

Los datos son presentados en valores promedio y desviación estándar.

* Se utilizó *t* de Student pareada cuando la desviación estándar fue homogénea y Wilcoxon en caso contrario

nemia y todos tenían concentraciones elevadas de AGL. Después de seis meses de tratamiento en el grupo experimental con metformina se redujeron significativamente los AGL, la insulina y la resistencia a la insulina; el funcionamiento de las células β se elevó en el grupo experimental y se redujo en el grupo control significativamente (cuadro II).

Las calorías ingeridas y la actividad física después de seis meses de tratamiento con metformina no tuvieron modificaciones significativas. El índice de masa corporal se redujo en ambos grupos sin alcanzar significancia estadística (cuadro III).

Se correlacionó la variable ácidos grasos libres con la glucemia, la resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células β . Para calcular qué tanto se redujeron las variables, se restó el valor final al inicial en cada sujeto y se correlacionó la reducción de los AGL con la reducción de la glucemia, la resistencia a la insulina con la elevación del funcionamiento de las células β . La correlación resultó positiva con la reducción de la glucosa ($r^2 = 0.251$) y de la resistencia a la insulina ($r^2 = 0.628$), así como con la elevación del funcionamiento de las células β ($r^2 = 0.557$) (figuras 1, 2 y 3). La correlación no se observó en el grupo control.

En el grupo experimental (bajo tratamiento con metformina) ninguno de los pacientes progresó a diabetes, mientras que el grupo control (placebo) dos de 20 (10 %) progresarán a esta enfermedad.

Los efectos adversos reportados por el grupo experimental fueron principalmente diarrea y sabor metálico, los cuales desaparecieron en la tercera y cuarta semana iniciales; un sujeto abandonó el estudio por los síntomas y fue eliminado del análisis estadístico.

Qualitativamente se corroboró la presencia de la metformina en sangre.

Discusión

En sujetos obesos con intolerancia a la glucosa existe resistencia a la insulina, originada en parte por la elevación de los ácidos grasos libres (AGL), resultado del elevado intercambio entre éstos y los triglicéridos en el tejido adiposo, sobre todo a nivel abdominal.⁶⁻⁸ En el estudio presentado,

la metformina redujo significativamente el nivel de AGL, la resistencia a la insulina y mejoró el funcionamiento de las células β .

Las investigaciones en este campo de estudio han reportado también el efecto que la metformina ejerce reduciendo los AGL en pacientes diabéticos y puntualizan que uno de los principales mecanismos de este fármaco sobre la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa podría ser a través de la reducción de estos sustratos.^{4,5,14,17,18}

**Ana Silvia
Sabido Sigler et al.
El efecto metabólico
de la metformina**

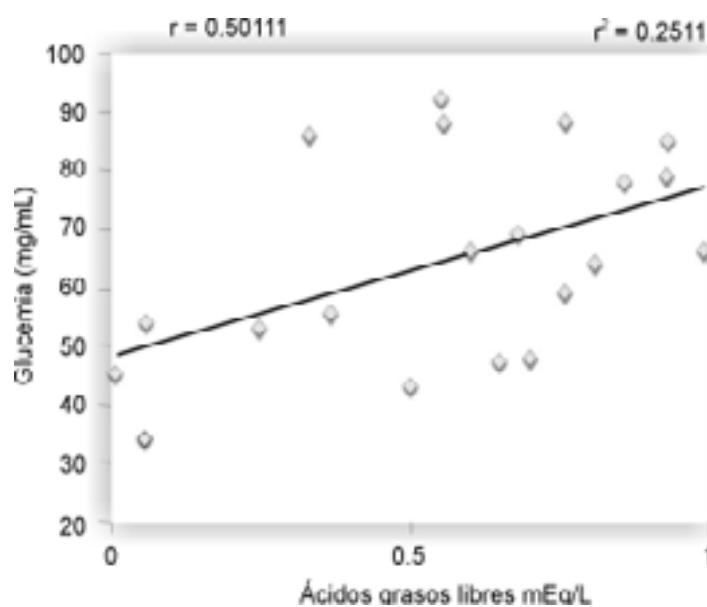


Figura 1. Reducción de los ácidos grasos libres relacionados con la reducción de la glucemia después del tratamiento con metformina, en pacientes con obesidad

Los sujetos estudiados tenían cifras muy elevadas de resistencia a la insulina que predicen la aparición de la diabetes en corto tiempo, similares a las encontradas en población mexicana por otros investigadores.^{23,24}

Los niveles plasmáticos de insulina se redujeron considerablemente con el tratamiento y mejoró el índice de función de las células β calculado con el modelo HOMA. Aunque se sabe que la metformina no actúa directamente estimulando la función de las células β , puede tener un efecto indirecto a través de reducir los AGL, que en concentraciones elevadas deterioran la función pancreática.⁹

Aunque no existen evidencias clínicas en la literatura sobre los beneficios de la metformina en la función pancreática, sí sobre los daños que ocasionan los AGL en las células β .¹⁰ En un estudio reciente *in vitro* en islotes de células β

se observó que la exposición de estas células a la metformina revertía las alteraciones bioquímicas ocasionadas por la exposición a concentraciones elevadas de AGL y glucosa.¹⁷

Además, los ácidos grasos libres en concentraciones elevadas disminuyen el aclaramiento (degradación) hepático de la insulina, mecanismo que contribuye a la hiperinsulinemia;¹⁰ al reducir los ácidos grasos libres, la metformina puede indirectamente mejorar el aclaramiento hepático, reducir la hiperinsulinemia y mejorar de esta manera también la función pancreática.

Los resultados obtenidos de la correlación después del tratamiento con metformina entre la reducción de los AGL y la reducción de la glucosa (25 %), la reducción de la resistencia a la insulina (60 %) y la elevación de la función de las células β (55 %), muestran en qué proporción puede actuar la metformina vía AGL en cada variable estudiada. Un estudio en sujetos intolerantes a la glucosa reportó resultados similares: la metformina mejoró la oxidación de la glucosa en 20 % y el resto de su efecto fue a través de los AGL.²⁶ Otro estudio clínico en sujetos diabéticos tratados con metformina encontró una correlación significativa entre la reducción del área bajo la curva de tolerancia a la glucosa y la reducción de los AGL; la correlación fue más significativa en sujetos con elevado índice cintura/cadera.²⁷

Durante el periodo de seguimiento (seis meses) se pudo valorar que ningún paciente tratado con metformina se convirtió en diabético, en comparación con los pacientes bajo placebo en los cuales la proporción alcanzó 10 %. En un estudio realizado en Beijing, el índice de conversión a diabetes en pacientes tratados con metformina y placebo durante un año fue de 3 y 16.2 %, respectivamente.²⁸ Un estudio más reciente con seguimiento mayor (2.8 años) reportó una incidencia de diabetes de 11, 7 y 4.8 personas-años, respectivamente, en tratados con placebo, metformina y cambio del estilo de vida.²⁹

Si bien estos resultados son similares a los de otras investigaciones, la contribución de este trabajo es reportar que el mecanismo de acción de la metformina a través de reducir los AGL, es de 25 % sobre la glucemia, 60 % sobre la resistencia a la insulina y 55 % mejorando el funcionamiento de las células β en sujetos obesos con intolerancia a la glucosa.

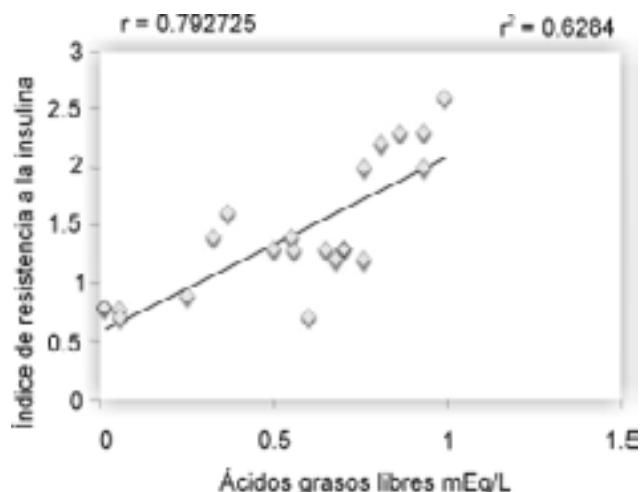


Figura 2. Reducción de los ácidos grasos libres relacionado con la reducción de la resistencia a la insulina después del tratamiento con metformina, en pacientes con obesidad

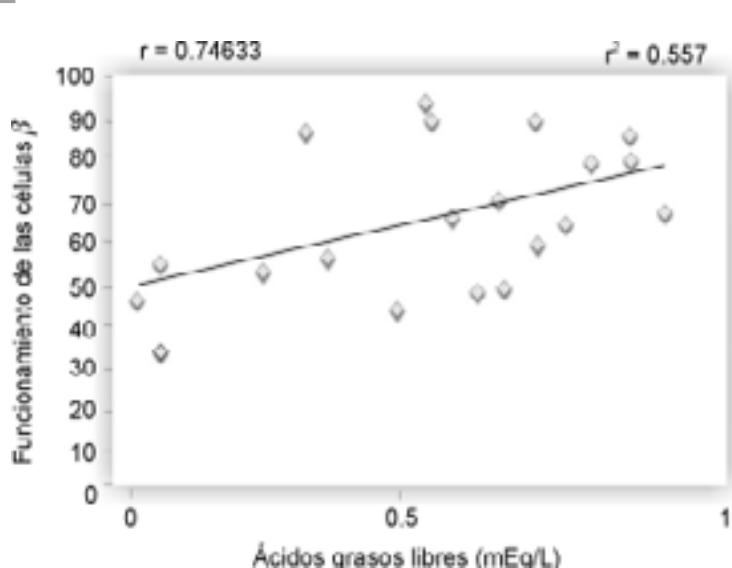


Figura 3. Reducción de los ácidos grasos libres relacionado con el incremento en el funcionamiento de las células β después de tratamiento con metformina, en pacientes con obesidad

El peso durante el tratamiento se redujo en el grupo con la metformina, sin embargo, no fue estadísticamente significativo; se ha reportado una reducción de peso similar, de 3 kg promedio durante el tratamiento.²

Actualmente los criterios de diagnóstico de la diabetes han sido reducidos a una glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dL confirmada y se establece un grupo intermedio con cifras entre 110 y 126 mg/dL de glucosa,³⁰ estos casos pueden incluir algunos sujetos intolerantes a la glucosa y otros con diabetes bien establecida; en ellos el régimen dietético y la reducción de peso son medidas acertadamente recomendadas e indispensables para el manejo del síndrome, sin embargo, los efectos benéficos de la metformina, sobre todo la reducción de AGL, pueden coadyuvar a corregir esas alteraciones metabólicas que constituyen factores de riesgo para la presentación temprana de complicaciones crónicas de este grave padecimiento.

Conclusiones

Con los resultados de este estudio se concluye que gran parte del efecto antidiabético de la metformina se ejerce vía ácidos grasos libres, sustratos cuyos niveles elevados desencadenan toda una serie de alteraciones fisiopatológicas que conducen a la intolerancia a la glucosa y a diabetes mellitus tipo 2.

La investigación y el conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos que se pueden usar en estos pacientes son indispensables en la práctica clínica del médico, sobre todo aquel de primer contacto.

Referencias

1. Bayley C. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15(6):755-771.
2. Kilp A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1993;13:696-704.
3. Galuska D, Zierath J, Thorne A, Sonnenfeld, Walberg-Henriksson H. Metformin increase insulin stimulated glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes Meta* 1991;17:159-163.
4. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM.
5. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994;43:929-928.
6. Abbas F, Carantoni M, Kamath V, Rizvi A, Chen Y-D, Reaven G. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effect of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care* 1997;20 (12)1863-1869.
7. Gordon ES. Non-esterifies fatty acids in blood of obese and lean subjects. *Am J Clin Nutr* 1960;8: 740-789.
8. Boden G. Role of fatty acids in the patogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1996;45:3-10.
9. Randle OJ, Hales CN, Garland PV, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin insensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;I:785-789.
10. Sakao Y, Dua VE. A 48 hours lipid infusion in the rat time dependently inhibits glucose induced insulin secretion and β cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 1990;127:1582-1589.
11. Hanes M, Dua A, Kaissebah AH. Effect of free fatty acid and glucose on splanchnic insulin dynamic. *Diabetes* 1997;46:57-62.
12. Lioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al. Impaired glucose tolerance as disorder of insulin action. *N Engl J Med* 1988;318:1217-1225.
13. Keen H, Jarrett RJ, MacCartney P. Then-year follow-up of the Bedford Survey (1962-1997): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982; 22:76-78.
14. Harrett RJ, MacCartney P, Keen H. The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosis diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;22:79-84.
15. Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, Hagglom M, Eriksson JG, Taskinen MR, Groop L. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18(7):578-83.
16. Grosskope I, Ringel Y, Charach G, Mahershak N, Mor R, et al. Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in nondiabetic mild overweight glucose-intolerant subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1598-1602.
17. Fontbonne A, Charles MA, Vague J, André P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19:920-926.
18. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta cells. *Diabetes* 2000;49(5):735-740.
19. Song S, Andrikopoulos S, Filippis C, Thorburn AW. Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(2):E275-E282.

**Ana Silvia
Sabido Sigler et al.
El efecto metabólico
de la metformina**

19. Morel Y, Golay A, Perneger T, Lehmann T, Vadas L, et al. Metformin treatment leads to an increase in basal, but not insulin-stimulated, glucose disposal in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1999;16(8):650-655.
20. Dietary Assessment Resource Manual. American Institute of Nutrition. 1994;(Suppl 1):224S- 232S.
21. Rabasa-Lhoret R, Laville M. How to measure insulin sensitivity in clinical practice? *Diabetes Metab* 2001;27(2 Pt 2):201-208.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
23. Haffner SM, González C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model (The Mexico City Diabetes Study). *Diabetes Care* 1996;19(10):1138-1141.
24. Vázquez CC, Salinas OS, Gómez DRA, Rosso JMM, et al. ¿Cuál es el nivel de insulina en una población mexicana en peso ideal? *Rev Endocrinol Nutr* 2003; 11(1):22-27.
25. Huopponen R. Determination of metformin in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992;583:270-273.
26. Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, Hagglom M, Eriksson JG, Taskinen MR, Groop L. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18(7):578-583.
27. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, Santucci A, Filipponi P. Metformin, plasma glucose and free fatty acids in type II diabetic out-patients: results of a clinical study. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;37(1):21-33.
28. Li CI, Pan CI, Lu JM, Zhu Y, Wang JH, Deng XX, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1999;16(6):477-481.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6): 393-403.
30. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1283-1197. 

