

TRATAMIENTO IDEAL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y PREDIABETES; ¿METFORMINA O EJERCICIO?

¹Castellón, F., ¹Meza, A., ¹Cancino, J., ¹Bahamondes, C. (amprams@gmail.com)

¹Universidad Mayor, Facultad de Medicina, Santiago, Chile

Recibido: enero 2016; aceptado: mayo, 2016.

RESUMEN

La presente revisión bibliográfica surge en base a la necesidad de conocer cuál es la postura actual en relación al tratamiento óptimo de la resistencia a la insulina (RI), la cual se define como una respuesta subóptima de esta hormona, y prediabetes (preDT2), definida como una alteración de la glucosa a nivel sanguíneo, conocido como el paso previo a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DT2). Se comparó específicamente la actividad física con el fármaco más ampliamente usado y estudiado del mercado, la Metformina. Para este estudio se accede a las bases de datos de artículos afines, con el fin de recolectar, resumir y presentar las opciones terapéuticas y los resultados que han tenido los diferentes grupos de trabajo, y de tal forma conocer la mejor estrategia de trabajo y planificación para este tipo de pacientes. Como resultado se obtuvo que el cambio de los estilos de vida, principalmente la realización de actividad física sobre 150 minutos semanales presenta buenos resultados disminuyendo la transición desde preDT2 hacia DT2, en comparación al uso exclusivo de metformina. El ejercicio también disminuye el peso corporal, lo que se asocia a una disminución del paso de preDT2 a DT2. Por otro lado, se observa que al combinar ambas terapias, metformina y ejercicio, no se logran mejorías estadísticamente significativas en comparación al ejercicio por sí solo. Además, se describe que el uso de metformina en prediabéticos tiene como consecuencia una reducción estadísticamente significativamente sobre el consumo de oxígeno, frecuencia cardíaca máxima y duración del ejercicio. **PALABRAS CLAVES:** hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 2, drogas hipoglicemiantes, actividad física.

ABSTRACT

This literature review arises to know what the current perspective regarding the optimal treatment is on insulin resistance (IR), which is defined as a suboptimal reaction to this hormone, and prediabetes (preDT2) defined as impaired blood glucose level, known as the previous step for type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Physical activity with the most widely used and studied drug of the market - Metformin- were compared. Data bases of similar items were checked in order to collect, summarize and present treatment options and results that different work groups have had; therefore, to know the best working and planning strategy and for this type of patients. As a result, changing lifestyles - mainly physical activity for over 150 minutes per week presents good results by reducing the transition from preDT2 to DT2, if it were exclusively compared to metformin. Exercising also reduces body weight, which is associated with a decrease of transition from preDT2 to DT2. On the other hand, combining both therapies, metformin and exercising, do not get statistically significant achievements if compared to single exercising. In addition, it is described that the use of metformin in prediabetic patients results in a statistically significant reduction over the oxygen consumption, maximum heart rate and duration of exercise. **KEY WORDS:** hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, physical activity.

INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo la población diabética es de 382 millones, siendo la mitad de éstos no diagnosticados (Guariguata, L.; et al., 2013). En Estados Unidos la población con DT2 es de 38 millones de habitantes, 40% de los cuales no está diagnosticado, (Centers for Disease Control and Prevention, 2008) y aproximadamente 87 millones padecen preDT2. Estudios observacionales prospectivos predicen que aproximadamente entre un 25 y un 40% de este grupo desarrollará diabetes en los próximos 3 a 8 años (Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., et al., 2009). En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud (ENS, 2010) se registró un aumento en la prevalencia de diabetes desde un 6.3% el año 2003, a un 9.4% el año 2010, lo que numéricamente se traduce en un aumento de 700.000 individuos diabéticos a 1.200.000. Al año 2010, del total de población diabética, el 78.49% tenía conocimiento de su patología, un 52.05% estaba en tratamiento y solo 34.32% tenía la patología bajo control.

La RI determina no solo el riesgo a desarrollar preDT2 y DT2, sino que también, estudios recientes demuestran que esta condición disminuye el desempeño cardiorespiratorio medido en el consumo de oxígeno máximo (VO_{2max}), el umbral anaeróbico y la relación de la ventilación con la producción de dióxido de carbono (VE/VCO_2), (Miyatake, N., Saito T., Wada J., et al., 2014).

A partir de la década del 70 comienza el interés marcado en la farmacoterapia. La Metformina, un medicamento del grupo de las biguanidas, que tiene como principal característica la disminución de la glucosa sanguínea, mediante distintos mecanismos. La Metformina logra su efecto hipoglicemiante disminuyendo la neoglucogénesis, la glucogenólisis hepática, aumentando la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos y disminuyendo su absorción a nivel del tracto gastrointestinal, entre otras.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda como estrategia terapéutica el ejercicio en el tratamiento de los pacientes con RI y preDT2, exceptuando que recomienda el uso de Metformina en individuos prediabéticos de alto riesgo (menores de 60 años, índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor a 6%) (Nathan D.M., Davidson M.B., De Fronzo R.A., et al., 2007). Por otra parte, estudios de la Sociedad Europea de Diabetes demuestran que la intervención en el estilo de vida, fundamentalmente la reducción de peso tiene un impacto en la HbA1c igual o mayor al de los agentes farmacológicos en pacientes diabéticos (Tuomilehto, J.L., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hamalainen, H., et al., 2001; Nathan, D.M., Buse J.B., Davidson, M.B., et al.; 2009).

Estudios *in vitro* han demostrado que metformina ejerce su efecto hipoglicemiante y antidiabético mediante la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Esta inhibición limita la capacidad del metabolismo oxidativo, en virtud de estos descubrimientos hechos a la fecha se hace de particular importancia la influencia que ejerce la Metformina en el tratamiento de los pacientes con RI. Estudios realizados en paciente sanos demuestran una ligera pero significativa reducción en el VO_{2max} . (Braun, B., Eze P., Stephens, B.R., et al., 2008). Algunos investigadores sugieren que la administración de Metformina junto al ejercicio disminuye su capacidad aeróbica y la respuesta al ejercicio (Nathan, D.M., Buse, J.B., Davidson, M.B., et al.; 2009).

Existe amplia evidencia que el acondicionamiento cardiovascular y la consecuente Reducción de peso, favorece considerablemente el desarrollo de RI o incluso la preDT2 y DT2, sin embargo, se hace de vital importancia determinar la relación en cuanto a beneficios y/o perjuicios que pudieran existir al combinar ambas terapias, además de encontrar una respuesta sobre ¿qué terapia se debe utilizar? en una primera etapa en el caso de un paciente con RI y/o preDT2, para impedir la evolución hacia la DT2. Es imperativo estimar y comparar la efectividad de estos tratamientos de manera aislada y combinada para poder generar las mejores estrategias terapéuticas en este grupo de pacientes.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar la evidencia actual respecto al manejo de los estados que cursan con RI y/o preDT2 y comparar dos estrategias terapéuticas: la farmacológica, específicamente el tratamiento con Metformina y la no farmacológica, específicamente con el ejercicio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda de artículos científicos en la base de dato especializada PubMed, utilizando las palabras; “insulin resistance”, “prediabetes”, “diabetes”, “metformin”, “exercise”, que estuvieran presentes en el título o resumen, seleccionando los que presentaran mayor calidad y relevancia.

Resistencia a la Insulina (RI), Prediabetes (preDT2) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DT2)

La RI es una condición en la cual los niveles normales de esta hormona producen una respuesta biológica subóptima. Este estado puede estar presente en sujetos sanos, hasta que el organismo no es capaz de contrarrestar la menor acción con una mayor secreción en las cantidades de insulina, evolucionando el cuadro hacia una preDT2 y posteriormente a DT2, manteniéndose la condición de RI. Su importancia radica en que ésta es considerada como el principal factor etiológico de la DT2, y además se asocia con muchos de los componentes del síndrome metabólico como la hipertensión, dislipidemia, estados de hipercoagulabilidad y activación simpática (De Fronzo, R.A., Ferrannini, E., 1991, Sowers, M., 2013).

La preDT2 es conocida como una alteración en los niveles de glucosa a nivel sanguíneo, definido por glicemia en ayuna entre 100 y 125 mg/dl (glicemia en ayuna alterada) y/o una alteración en la prueba con una carga de 75 gramos de glucosa con valores entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas (intolerancia a la glucosa oral). Por otro lado, para diagnosticar diabetes se requiere que el paciente presente valores de glicemia en ayuna superior a 125 mg/dl en dos mediciones, glucosa post carga de 75 gramos de glucosa superior a 200 mg/dl a las 2 horas y/o glicemia superior a 200 mg/dl en cualquier momento del día en sujetos con síntomas de diabetes (polidipsia, poliuria y baja de peso). Además, los individuos que presentan una alteración en ambas pruebas de la glucosa tendrán mayor grado de RI y disfunción de las células beta pancreáticas (Li, C., Tsai S., Chou, P., 2003).

Por otra parte, otro mecanismo para el diagnóstico de DT2 utilizado en algunos países, y actualmente sólo para seguimiento a nivel nacional, es la obtención del valor de la HbA1c, cuyo valor normal debiera de ser menor a 6.5%. Dicho método es ampliamente utilizado, ya que, presenta como beneficios el hecho de tener una variación biológica mucho menor en comparación a la glicemia en ayuna o posterior a una carga de glucosa, además de presentar un promedio de glicemia en los últimos 120 días y una estimación más certera del riesgo cardiovascular a largo plazo. (Gillet, M., 2009).

Respecto a la posible transición de preDT2 hacia DM2, existen estudios que afirman que el hecho de presentar una alteración en los niveles de glicemia en ayuna aumenta considerablemente el riesgo de padecer DT2. El hecho de presentar hiperglicemia en ayuna y posterior a la carga de 75 gramos de glucosa, aumenta el riesgo de sufrir DT2 en un 64.5%, en comparación a un 4.5% en personas con glicemia normal. Además, la incidencia anual de presentación de diabetes en preDT2 es de un 5 a 10% anual (Yeboah, J., Bertoni, A., 2011, De Vegt, F., Dekker J., 2001, Gerstein, H., Santaguida, P., 2007).

METFORMINA Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

La metformina, actualmente uno de los medicamentos más usados para el manejo de la DM2 y las patologías metabólicas que cursan con algún grado de RI, como lo son el síndrome metabólico y el síndrome de ovario poliquístico, entre otros. Su mecanismo de acción es objeto de numerosos estudio y a la fecha se han determinado varios mecanismos (aunque no hipoglicemiantes) mediante los cuales este fármaco produce un relativo control metabólico. Algunos de ellos son la inhibición de la neoglucogénesis hepática, disminución de la absorción gastrointestinal de la glucosa y aumento de la sensibilidad insulínica en tejidos periféricos (Schafer, G. Biguanides, A., 1983).

Un mecanismo de acción particularmente importante pero poco estudiado es la capacidad de la metformina de inhibir el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. (Leverve, X.M., Guigas, B., Detaille, D., et al., 2003, Owen, MR, Doran, E, Halestrap, AP, 2003) y la consiguiente respuesta de inhibición de neoglucogénesis hepática y el aumento de la afinidad periférica por la glucosa mediante el aumento de la expresión de proteínas transportadoras GLUT 1 y GLUT 4. Fue justamente esta característica de la Metformina que se analizó en un estudio de pacientes sanos, sometidos a trabajo aeróbico submáximo, separados en grupos placebo y otro en tratamiento con Metformina (Braun, B., Eze, P., Stephens, B.R., et al., 2008), donde los autores lograron demostrar que existe una disminución en la capacidad aeróbica en el grupo tratado con Metformina, y postulan que la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial puede ser la explicación. Otros estudios in vitro corroboran esta hipótesis. Batandier et al., demostró que la metformina inhibe la cadena transportadora de electrones mediante la medición de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y otros autores han demostrado que ocurre lo mismo en el músculo esquelético, en el hígado y en células tumorales (Batandier, C., Guigas, B., Detaille, D., et al., 2006, Brunmair, B., Staniek, K., Gras, F., et al., 2004, Guigas, B., Detaille, D., Chauvin, C., et al., 2004).

Ejercicio, metformina, resistencia a la insulina y prediabetes (tabla 1)

Al inicio de la actividad física la musculatura activa utiliza como fuente energética al glicógeno. Cuando los depósitos de glicógeno sean utilizados, el músculo comienza a ocupar los carbohidratos circulantes junto con los ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo. A medida que la duración del ejercicio se incrementa, el hígado cambia de glicogenólisis a neoglucogénesis. Existen dos vías bien definidas mediante las cuales el músculo utiliza la glucosa. En reposo y postprandial el músculo ocupa glucosa dependiente de insulina. Durante el ejercicio, la contracción muscular es la que estimula la captación de glucosa y es independiente de la insulina (Ploug, T., Galbo, H., Richter, E.A., 1984). El transporte de glucosa dentro del músculo está mediado por proteínas de transporte tipo GLUT, siendo GLUT4 la principal isoforma en ambas vías de captación de glucosa. Los entrenamientos aeróbicos y de resistencia aumentan la expresión de GLUT4 y favorecen la captación de glucosa por el tejido muscular, incluso en presencia de condiciones de resistencia a la insulina (Wang, Y., Simar, D., Fiatarone, Singh, M.A., 2009). En pacientes sanos, los niveles de glucosa se mantienen estables durante el ejercicio, ya que, mientras el músculo consume glucosa, el hígado produce una cantidad equivalente de ésta. En sujetos con resistencia a la insulina, prediabetes o DM2 la utilización muscular es mayor que la producción hepática, resultando en una disminución de la glicemia con el ejercicio moderado. Por otro lado, el aumento de las catecolaminas circulantes posterior al entrenamiento de alta intensidad pueda producir hiperglicemias post ejercicio de hasta 2 horas (Wang, Y., Simar, D., Fiatarone, Singh, M.A., 2009). Cuff et al. Estudió a un grupo de 28 mujeres postmenopáusicas con DM2, y comparó el entrenamiento aeróbico versus aeróbico más resistencia, en un esquema de trabajo de 16 semanas, demostrando que al agregar resistencia al entrenamiento aeróbico habitual aumenta la pérdida de tejido adiposo visceral, mejora la densidad muscular y mejora la resistencia a la insulina, en comparación con el grupo que sólo fue sometido a trabajo aeróbico (Cuff, D.J., Meneilly, G.S., Martin, A., et al., 2003).

Está comprobado que el ejercicio y la baja de peso mejora los parámetros metabólicos en pacientes con resistencia a la insulina, prediabetes y DM2. Bajo la hipótesis de que el metabolismo óseo posee una regulación endocrina sobre la homeostasis de la glucosa, David et al. Condujo una investigación con jóvenes latinos con sobrepeso, sometidos a entrenamiento de 10 semanas con plataforma vibratoria, para determinar la relación entre el metabolismo óseo y la resistencia a la insulina. Se concluyó que el grupo sometido a esta terapia tuvo mayores niveles de contenido y densidad mineral ósea frente al grupo control, esto posiblemente debido a la disminución de la resorción ósea. Por otra lado, respecto a

los niveles de osteocalcina no hubo cambios estadísticamente significativos en ninguno de los dos grupos y no pudieron ser correlacionados con la resistencia a la insulina medida con el índice "homeostasis model assessment" (HOMA), (Erceg, D., Anderson, L., Nickles, C., et al., 2015) con el que se puede obtener una estimación de la función de las células beta pancreáticas y la resistencia a la insulina mediante una ecuación matemática. (Matthwes, D., Hosker, J., 1985).

Recientemente, se ha demostrado que algunas proteínas sintetizadas por el tejido adiposo tipo adipokinas, en especial RBP4 (retinol binding protein 4) se encuentran elevadas en sujetos con obesidad, resistencia a la insulina y DM2 (Cho, Y.M., Young, B.S., Lee, H., et al., 2006). En un grupo de 20 mujeres obesas en 2 grupos. Uno de los grupos recibió un entrenamiento aeróbico de 12 semanas de carácter progresivo hasta alcanzar 80-85% de frecuencia cardiaca máxima durante 45-50 minutos con el fin de estudiar los efectos sobre la adipokina RBP4, insulina y resistencia insulina. Sus resultados demostraron que luego de este protocolo de ejercicio, se reduce de manera estadísticamente significativa los niveles séricos de RBP4, de insulina y resistencia a la insulina, así como también reduce otros marcadores importantes del síndrome metabólico, como son los triglicéridos y HDL (Taghian, F., Zolfaghari, M., Hedayati, M., 2014).

Por otra parte se estudio la relación que existe entre la resistencia a la insulina y un protocolo de ejercicio de un día, en un grupo de 24 pacientes con sobrepeso y obesidad leve previamente activos (más de 2,5 horas a la semana de ejercicio), comparado con un grupo de pacientes sedentarios. Los datos previos al ejercicio mostraron que los niveles de resistencia de insulina eran mayores en los pacientes sedentarios. Los pacientes activos fueron privados de actividad física por 3 días y antes de comenzar el entrenamiento de este estudio sus niveles de sensibilidad de insulina eran mayores a los de aquellos pacientes sedentarios, en contraste con los resultados previos de otros investigadores que establecían que el efecto del ejercicio sobre la resistencia a la insulina sólo se mantenía por un par de días (Mikines et al. 1989; Oshida et al. 1991; King et al. 1995). Sin embargo, luego de una hora de ejercicio a 70% de la frecuencia cardiaca máxima, los niveles de resistencia a la insulina eran similares en ambos grupos (Nelson, R., Horowitz, J., 2014). Estas diferencias pueden deberse a que en los estudios previos se usaron sujetos eutróficos, y la repuesta aguda el ejercicio en sujetos con sobrepeso u obesidad puede ser distinta. Estudios previos conducidos por diferentes autores en sujetos obesos, demostraron que el ejercicio mejora la resistencia hepática a la insulina (Kirwan et al. 2009), la función pancreática de las células beta (Bloem and Chang 2008; Solomon et al. 2013) y secreción de adiponectina por el tejido adiposo (Kelly et al. 2012; Liu et al. 2013), los cuales se relacionan con el aumento de la sensibilidad a la insulina. Otros autores han establecido que existe un aumento de adipocitokinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y disminución en la producción de adipocitokinas protectoras como la adiponectina en pacientes con obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (31). La adiponectina participa en el metabolismo del azúcar y mejora la resistencia insulínica. En un estudio realizado a 60 sujetos, divididos en 3 grupos (20 con tolerancia a la glucosa normal, 20 con resistencia a la insulina y 20 con DM2), a los que se les realizó un entrenamiento intenso de 4 semanas. Se concluyó que independiente del peso, género y edad, los niveles de adiponectina eran inferiores en pacientes con resistencia a la insulina, y que el ejercicio aumenta la cantidad la expresión de receptores de adiponectina Adipo R1/R2 en tejido muscular y adiposo, con el consiguiente aumento de adiponectina en todos los grupos estudiados (Blüher, M., Williams, C., Klöting, N., et al., 2007).

Por otro lado, se ha analizado el beneficio otorgado por el ejercicio en pacientes con prediabetes en relación a la pérdida de peso corporal, observandose que la disminución del 5% del total de su peso, aumentó en un 30% la sensibilidad a la insulina (Kitabchi, A.E., Temprosa, M., Knowler, W.C., et al., 2005), además de disminuir el porcentaje de transición de prediabetes hacia DM2 en un 58% aproximadamente (Bray, G.A., Culbert, I.W., Champagne, C.M., et al., 2002).

Malin et al. Falta el año estudió la relación que existe entre el entrenamiento físico, combinado o no con metformina, en el manejo de la resistencia a la insulina en individuos prediabéticos. Un total de 32 pacientes, divididos en 4 grupos de 8 cada uno, fueron asignados a placebo, metformina, ejercicio con placebo y ejercicio con metformina, y sometidos a un entrenamiento a 12 semanas. Se concluyó que la adición de metformina no mejora los efectos de la actividad física en relación a la resistencia insulínica (Steven, M., Gerber, R., Chipkim, S., et al., 2010). Estos hallazgos son concordantes con los de un estudio previo realizado por, Sharoff, C.G., Hagobian, T.A., Malin, S.K., et al., 2010. Sin embargo, la literatura al respecto es contradictoria respecto de sus resultados, esto posiblemente a que los objetivos buscados son diferentes. En aquellos estudios en los que se demuestra que la metformina presenta beneficios al ser combinado con la actividad física, los objetivos analizados fueron la pérdida de peso y la respuesta al test de tolerancia a la glucosa, mientras que en los estudios que no reportan efecto aditivo de la metformina con el ejercicio, el principal objetivo estudiado fue la resistencia a la insulina. Otra importante diferencia radica en que los efectos de la metformina son diferentes en distintos tejidos, así, la resistencia a la insulina es principalmente medida por la capacidad del músculo esquelético de utilizar la glucosa, mientras que la tolerancia a la glucosa tiene también que ver con la respuesta hepática. Como fue expuesto anteriormente, es posible que la metformina disminuya la capacidad del ejercicio por su efecto inhibitorio parcial sobre el complejo I en la cadena transportadora de electrones mitocondrial (Owen, M.R., Doran, E., 2000).

Clarson, C., Mahmud, F., Baker, J., et al., 2009, realizaron un estudio sobre la eficacia de agregar metformina a un tratamiento no farmacológico de dieta y ejercicio, en sujetos con obesidad y resistencia a la insulina. Utilizó 25 jóvenes obesos y con resistencia a la insulina, entre 10 y 16 años, separados en 2 grupos: uno recibió únicamente tratamiento no farmacológico y el otro ejercicio físico combinación con metformina durante 15 meses. Los resultados obtenidos evidenciaron que el tratamiento combinado de ejercicio y metformina tiene mayor impacto sobre la reducción del IMC, sin embargo, el tratamiento solo de ejercicio fue más eficaz en la reducción de la insulina en ayuna y el índice HOMA.

Un estudio realizado en 3234 pacientes no diabéticos que presentaban resistencia a la insulina, divididos en 3 grupos, comparó la eficacia de la metformina, ejercicio (150 minutos/semana) y efecto placebo. Los resultados posteriores a 2 años de intervención arrojaron que el grupo que realizó actividad física presentó una menor evolución hacia la diabetes, siendo de 4.8 casos cada 100 personas, en cambio, el grupo que fue tratado únicamente con metformina presentó una evolución de 7.8 casos cada 100 pacientes (Kitabchi, A.E., Temprosa, M., Knowler, W.C., et al., 2005).

Kanat M. et al., en una revisión sistemática realizada respecto al tratamiento de la prediabetes, llegó a la conclusión de que el uso de la metformina no presenta evidencia científica suficiente respecto a disminuir la transición de prediabetes hacia DM2, sin embargo, presenta mejoras en la disminución de la HbA1c y la preservación de las células beta pancreáticas, pero a posterioridad se observa un aumento gradual de la hemoglobina glicosilada (Kanat, M., De Fronzo, R., Abdul-Ghani, M., 2015).

Tabla 1: Comparación principales estudios ejercicio versus metformina			
Estudio	Población	Intervención	Resultados
Barry Braun, et al. Impact of metformin on peak aerobic capacity (2008).	N= 17 sujetos sanos normopesos (11 hombres y 6 mujeres), doble ciego, placebo-control, cruzado.	Uso de metformina y placebo en 2 grupos aleatorios durante 7 a 9 días, evaluándose capacidad aeróbica peak mediante test incremental.	Diferencias estadísticamente significativas en reducción del VO2 peak, frecuencia cardíaca máxima, duración de ejercicio y cociente de intercambio respiratorio en el grupo con metformina.
Darcey J., et al. Effective Exercise Modality to Reduce Insulin Resistance in Women With type 2 Diabetes (2003).	N= 28 mujeres diabéticas, obesas, postmenopáusicas y sedentarias, en 3 grupos (control, ejercicio aeróbico y ejercicio aeróbico más entrenamiento de fuerza).	16 semanas de intervención supervisada, 3 veces por semana, 75 minutos cada sesión. Intensidad de ejercicio al 60-75% frecuencia cardíaca de reserva, y 2 series de 12 repeticiones de 5 grupos musculares.	Disminución estadísticamente significativa de peso corporal y grasa abdominal, y aumento del VO2 peak, junto a una mayor captación de glucosa muscular en ambos grupos de ejercicio.
Taghian F., et al. Effects of Aerobic Exercise on Serum Retinol Binding Protein4, Insulin Resistance and Blood Lipids in Obese Women (2014).	N= 20 mujeres con obesidad, porcentaje de grasa de 43% en promedio e índice de cintura-cadera de 1.03, divididas en grupo experimental (entrenamiento aeróbico) y grupo control.	12 semanas de entrenamiento aeróbico, 3 veces por semana en treadmill a intensidad entre 60-65% y 80-85% de frecuencia cardíaca máxima, durante 15 a 20 minutos y 45 a 50 minutos, al inicio y final del entrenamiento respectivamente.	Disminución estadísticamente significativa en reducción de peso corporal, índice de masa corporal, índice de cintura-cadera, RBP4, HDL y resistencia a insulina.
Knowler W., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin (2002).	N= 3234 prediabéticos, divididos en 3 grupos (placebo, metformina o cambios en estilo de vida). Pacientes con promedio de edad de 51 años e IMC de 34.	2.8 años de seguimiento, paciente con metformina recibió medicación cada 12 horas (850 miligramos) y grupo de cambio de estilo de vida realizó actividad física por lo menos 150 minutos/semana	Grupo de cambio de estilo de vida disminuyó estadísticamente significativamente la incidencia hacia diabetes en un 58% en comparación al grupo de metformina que disminuyó un 31%.
Malin S., et al. Independent and Combined Effects of Exercise Training and Metformin on Insulin Sensitivity in Individuals With Prediabetes (2012).	N= 32 prediabéticos divididos en 4 grupos (placebo, metformina, ejercicio más placebo o ejercicio más metformina)	16 semanas de intervención, dividida en placebo, metformina (2000 miligramos/día), ejercicio aeróbico (3 veces por semana) por 60 a 75 minutos a una intensidad del 70% de la frecuencia cardíaca máxima teórica y entrenamiento de fuerza (2 veces por semana) al 70% de 1 repetición máxima.	Adición de metformina al ejercicio no mejoró la sensibilidad a la insulina en comparación al ejercicio más placebo. Hubo cambios estadísticamente significativos respecto a valores iniciales en grupos de ejercicio más metformina y placebo y grupo de metformina.
Clarson C., et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance (2009)	N= 25 adolescentes entre 10 y 16 años, obesos con prediabetes, divididos en grupos de cambios en estilo de vida con y sin metformina.	6 meses de intervención donde los grupos fueron sometidos a un plan de cambio de estilos de vida únicamente o medicación con metformina (1500 gramos diarios)	Grupo de cambio de estilo de vida y metformina disminuyó el IMC mientras el grupo que solo recibió cambio en estilo de vida no varió. Sin embargo, grupo sin acción de metformina disminuyó de forma estadísticamente significativa el índice HOMA de resistencia a la insulina.
Shields W., et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial (2009).	N= 19 pacientes prediabéticos con biopsia hepática, IMC sobre 27, diagnóstico de ovario poliquístico o síndrome metabólico.	Estudio randomizado de 12 meses, divididos en 2 grupos, sometidos a un plan de actividad física, dieta y metformina (500 miligramos diarios) o placebo.	Disminución no estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto a disminución de IMC, resistencia a la insulina y cambios histológicos hepáticos.

Metformina versus actividad física en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

El síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la prediabetes son factores de riesgos para desarrollar esteatosis hepática (Choudhury, J., 2004). A pesar de que la terapia óptima no se ha establecido, se sabe que la reducción de la resistencia a la insulina es una de las claves para detener su progresión. Williams et al. Realizaron un estudio de 19 prediabéticos con esteatosis hepática, IMC mayor a 27, glicemia en ayuna entre 110 y 125mg/dL, síndrome de ovario poliquístico o síndrome metabólico, separados en 2 grupos, ambos con medidas dietéticas (dieta DASH), ejercicio (30 minutos, 3 veces por semana), pero sólo un grupo recibió metformina y el otro placebo por un periodo de 12 meses. Los resultados obtenidos demostraron que ambos grupos disminuyeron su IMC, sus enzimas hepáticas, el grado de esteatosis y su resistencia insulínica medida por el índice HOMA, pero no existió diferencia significativa entre ambos grupos (Donath, M.Y., Shoelson, S.E., 2011).

Por otro lado, autores han demostrado que el mejoramiento de la resistencia a la insulina enlentece la progresión de la esteatosis hepática, con la consecuente disminución del riesgo de progresión a etapas más avanzadas, como la cirrosis hepática o el hepatocarcinoma (Sanyal, A.J., 2002). Respecto al manejo de la patología hepática, los resultados obtenidos por la acción de la metformina y la actividad física no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el mejoramiento de la resistencia a la insulina (Bays, H.E., 2011).

Ejercicio versus metformina en la IL-10 y la leptina

La inflamación crónica de bajo grado es una de las características de la obesidad y presenta un importante grado de asociación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares. El tejido adiposo inflamado está implicado en la patogénesis de la resistencia a la insulina, prediabetes, DM2, disfunción endotelial y aterosclerosis (Donath, M.Y., 2011). Existe evidencia de que el componente inflamatorio de estas patologías puede ser aminorado con metformina o ejercicio, cuando son indicados individualmente. Jenkins et al. Estudiaron la relación que existe al someter a ratones con el receptor de colecistoquinina-1 mutado, el cual resulta en ratones obesos con resistencia a la insulina y DM2, y la cantidad de leptina e IL-10. Los ratones fueron separados en 4 grupos (sedentario, ejercicio, metformina, metformina y ejercicio combinados). Se demostró que la combinación de ejercicio y metformina fue la más efectiva en la reducción de leptina, la que a altas concentraciones participaría en los mecanismos fisiopatológicos de enfermedades cardiovasculares, disfunción endotelial y trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina. Por otra parte, la IL -10, que posee un potente efecto antiinflamatorio, mostró un aumento de su concentración plasmática, independiente del uso de metformina. La terapia combinada de ejercicio y metformina fue al más eficaz en la reducción de leptina y aumento de IL-10 (Jenkins, N., Padilla, J., Arce-Esquivel, A., et al., 2012).

En estados postprandiales la secreción de insulina aumenta, lo que promueve el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo. Luego de su descubrimiento en el año 1994, la leptina, una hormona secretada principalmente por las células del tejido adiposo, ha sido objeto de múltiples estudios. Inicialmente se pensaba que la leptina tenía un efecto de inhibición del apetito, sin embargo, hoy se sabe que un aumento de las concentraciones de leptina tiene relación con estados de obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial ([Knudson, J.D., Payne, G.A., Borbouse, L., et al., 2008](#)).

Metformina versus ejercicio en el desempeño cardiopulmonar

Cadeddu, C., Nocco, S., Cuguci, L., et al., 2014, condujo un estudio con 75 adultos con resistencia a la insulina y prediabetes, separado en 3 grupos (metformina, ejercicio y ejercicio más metformina) para un seguimiento de 12 semanas, con el fin de determinar las diferencias en la capacidad aeróbica. Los resultados mostraron que básicamente todos los pacientes tenían una disminución del VO₂max comparado con los valores teóricos de poblaciones sanas. El grupo que tuvo una mayor disminución del IMC fue el grupo sometido a entrenamiento físico más metformina. Existió una disminución de la resistencia a la insulina en los 3 grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Del punto de vista del desempeño cardiovascular, el grupo sometido sólo a ejercicio fue el que mostró una mayor mejoría en el consumo de oxígeno y en el umbral aeróbico, respecto de los grupos con metformina y metformina más ejercicio. Además, el VO₂max y la carga total de trabajo tuvieron una significativa disminución en el grupo tratado sólo con metformina, y una marcada mejoría en los grupos de sólo ejercicio y ejercicio más metformina. Sin embargo, en el grupo tratado sólo con ejercicio estos valores fueron levemente superiores a los comparados con el grupo tratado con la combinación de metformina más ejercicio. Estos hallazgos sugieren que los efectos negativos inducidos por el tratamiento sólo con metformina pueden ser disminuidos agregando terapia física supervisada, y que el entrenamiento físico por si solo produce los mismos efectos que la terapia de metformina más ejercicio en términos desempeño cardiovascular.

Dentro de las limitaciones de la presente revisión, destaca la poca cantidad de literatura científica reciente en relación a la temática. Además, existen pocos estudios prospectivos, y sería deseable contar con estudios con mayor número de sujetos.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar que los estudios revisados poseen diferentes metodologías y objetivos por lo que no siempre es posible comparar resultados. Dentro de los estudios encontrados, muy poco de los sujetos eran latinos y ningún estudio se realizó en Chile, por lo que se torna difícil extrapolar los resultados obtenidos por investigadores internacionales a sujetos de nuestra población.

La síntesis de la evidencia analizada en esta revisión sugiere que el manejo inicial de todo sujeto con resistencia a la insulina y prediabetes debiera enfocarse en cambiar los estilos de vida, principalmente mediante la realización de ejercicio asociado a una baja de peso, para así lograr retrasar y/o evitar la transición hacia DM2.

Sin embargo, también existe evidencia de que el uso de metformina podría llegar a ser beneficioso en prediabéticos, asociado a cambios en el estilo de vida. De todas formas no hubo estudios concluyentes que permitieran afirmar que la metformina por si sola va a disminuir la transición de prediabtes a DM2. La elección de un método sobre otro va a depender del estado basal del paciente, comorbilidades, motivación y adherencia al tratamiento.

Además, la realización de ejercicio junto a la ingesta de metformina es de gran importancia, ya que de esta manera disminuiría el impacto que genera el fármaco sobre la capacidad aeróbica de los sujetos.

De todas maneras se sugieren futuros estudios prospectivos de cohorte a largo plazo, con mayor cantidad de pacientes y una población comparable a la latina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batandier C., Guigas B, Detaille D, et al. The ROS production induced by a reverse-electron flux at respirator-chain complex 1 is hampered by metformin. *J. Bioenerg. Biomembr.* (2006) 38: 33–42.
2. Bays H.E. Adiposopathy is “sick fat” a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 57(2011): 2461–2473.
3. Braun B., Eze P., Stephens B.R., et al. Impact of metformin on peak aerobic capacity. *Appl Physiol Nutr Metab* (2008), 33:61–7.
4. Bray G.A., Culbert I.W., Champagne C.M., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *New England J Med.* (2002) February 7; 346 (6): 393-403.
5. Brunmair, B., Staniek, K., Gras F., et al. Thiazolidinediones, like metformin, inhibit respiratory complex I: a common mechanism contributing to their antidiabetic actions? *Diabetes*, (2004) 53: 1052–1059.
6. Blüher M., Williams C., Klöting N., et al. Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training *Diabetes Care.* (2007); 30(12): 3110–3115.
7. Cadeddu C., Nocco S., Cuguci L., et al. Effects of metformin and exercise training , alone or in association, on cardio-pulmonary performance and quality of life in insulin resistance patients. *Cardiovascular Diabetology* (2014); 13:93.
8. Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, (2008).
9. Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* (2009); 32:287-294.
10. Cuff D.J., Meneilly G.S., Martin A., et al. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *DiabetesCare* (2003); 26(11):2977–82.
11. Clarson C., Mahmud F., Baker J., et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocr* (2009); 36:141–146 .
12. Cho Y.M., Young B.S., Lee H., et al. Plasma retinol-binding protein 4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, (2006); (11): 2457–61.
13. De Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* (1991); 14: 173–194.

14. De Vegt F., Dekker J. Relation of Impaired Fasting and Postload Glucose With Incident Type 2 Diabetes in a Dutch Population, *JAMA*. (2001); 285:2109-2113.
15. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* (2011) 11: 98–107.
16. Erceg D., Anderson L., Nickles C., et al. Changes in Bone Biomarkers, BMC, and Insulin Resistance Following a 10-Week Whole Body Vibration Exercise Program in Overweight Latino Boys. (2015); 12(6): 494-501.
17. Gerstein H., Santaguida P. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies, *Diabetes Research and Clinical Practice* 78 (2007) 305–312.
18. Gillet M., International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the diagnosis of Diabetes, *Diabetes Care* (2009); 32 (7): 1327-1334.
19. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF diabetes atlas. *Diabetes Res Clin Pract* (2014); 103: 137–149.
20. Guigas B., Detaille D., Chauvin C., et al. Metformin inhibits mitochondrial permeability transition and cell death: a pharmacological in vitro study. *Biochem. J.* (2004) 382: 877–884.
21. Kitabchi A.E., Temprosa M., Knowler W.C., et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* (2005); 54: 2404-2414.
22. Jenkins N., Padilla J., Arce-Esquivel A., et al. Effects of endurance exercise training, metformin, and their combination on adipose tissue leptin and IL-10 secretion in OLETF rat *J Appl Physiol.* (2012) 113: 1873–1883.
23. Kanat M, De Fronzo R, Abdul-Ghani M. Treatment of prediabetes, *World J Diabetes* (2015) September 25; six (12): 1207-1222.
24. [Knudson J.D.](#), [Payne G.A.](#), [Borbouse L.](#), et al. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. [Curr Hypertens Rep.](#) (2008) Dec;10(6):434-9.
25. Leverve X.M., Guigas B., Detaille D., et al. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabetes Metab.* (2003) 29: 6S88–94.
26. Li C., Tsai S, Chou P. Relative Role of insulin resistance and B-Cell dysfunction in the progression to type 2 Diabetes – The Kinmen Study, *Diabetes Research and Clinical Practice* 59 (2003); 225-232.
27. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucose regulation: implications for diabetes. *Diabetes* (2002); 51(Suppl. 1):S271–S283.
28. Miyatake N., Saito T., Wada J., et al. Comparison of ventilatory threshold and exercise Cadeddu et al. *Cardiovascular Diabetology* (2014); 13:93.

29. Matthwes D., Hosker J. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* (1985); 28: 412-9.
30. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al. European Association for Study of Diabetes: medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* (2009); 32:193–203.
31. Nathan D.M., Davidson M.B., De Fronzo R.A., et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* (2007); 30: 753-759.
32. Nelson R., Horowitz J. Acute exercise ameliorates differences in insulin resistance between physically active and sedentary overweight adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* (2014) July; 39(7): 811–818.
33. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.* (2000);348: 607–614.
34. Ploug T., Galbo H., Richter E.A. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol* (1984); 247(6 Pt 1):E726–E731.
35. Sanyal, A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* (2002); 123: 1705–1725.
36. Schafer G. Biguanides: a review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabete Metabolisme* (1983) 9, 148–163.
37. Sowers M. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* (2013); 14: 5–12.
38. Steven M, Gerber R., Chipkim S, et al. Independent and Combined Effects of Exercise Training and Metformin on Insulin Sensitivity in Individuals With Prediabetes. *Diabetes Care* (2012); 35:131–136,
39. Sharoff C.G., Hagobian T.A., Malin S.K., et al. Combining short-term metformin treatment and one bout of exercise does not increase insulin action in insulin-resistant individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2010); 298:E815–E823.
40. Shields W., Thompson K.E., Grice GA, et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial 2009) *Therapeutic Advances in Gastroenterology* (2009); 2(3) 157–163.
41. Taghian F., Zolfaghari M., Hedayati M. Effects of Aerobic Exercise on Serum Retinol Binding Protein4, Insulin Resistance and Blood Lipids in Obese Women Iranian. *J Publ Health*, Vol. 43, No.5, May (2014); pp.658-665.

42. Tuomilehto J.L.J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* (2001); 344:1343–1392.
43. Wang Y., Simar D., Fiatarone Singh M.A. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* (2009); 25(1):13–40.
44. Yeboah J., Bertoni A., Impaired Fasting Glucose And The Risk Of Incident Diabetes Mellitus And Cardiovascular Events In An Adult Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, *J Am Coll Cardiol.* (2011); July 5; 58(2): 140–146.
45. Ziemke F., Mantzoros C.S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* (2010); 91(1):258S.