

# A INFLUÊNCIA DA METFORMINA NA PERDA DE PESO

## THE INFLUENCE OF METFORMIN IN WEIGHT LOSS

**Caio Cazuza D. Tanajura<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>**

Descritores: Metformina; Perda de Peso

Keywords: Metformin; Weight Loss

### RESUMO

**Introdução:** A metformina é um fármaco antidiabético oral que tem efeito em vários órgãos a fim de diminuir a glicemia através da internalização celular da glicose e de ativação de enzimas, como AMPK e GLP-1. Através dessas ações têm sido observados efeitos como perda de peso e melhora do perfil lipídico daqueles que a usam. **Objetivo:** Reafirmar que a metformina auxilia na perda de peso. **Métodos:** Foram selecionados 15 artigos a partir da leitura do resumo e dos critérios de seleção. **Discussão:** Com o uso da metformina foram observados a curto prazo uma melhora do perfil lipídico desses que o fizeram, bem como uma diminuição do peso corporal através de uma melhor captação da glicose pelas células e também pela menor produção dessa pelo fígado. A longo prazo uma redução do apetite e um aumento do gasto calórico também pode ser observado devido a uma maior sensibilidade à leptina. Uma melhora da hemoglobina glicada também se mostrou nos estudos. **Conclusão:** A metformina teve influência benéfica na redução de peso daqueles que fizeram o uso dela.

### ABSTRACT

**Introduction:** Metformin is an oral antidiabetic drug that has an effect on several organs in order to decrease glycemia through cellular glucose internalization and enzyme activation, such as AMPK and GLP-1. Through these actions have been observed effects like weight loss and improvement of the lipid profile of those who use it. **Aims:** Reaffirm that metformin assists in weight loss. **Methods:** We selected 15 articles from the summary and selection criteria. **Discussion:** With the use of metformin, an improvement in the lipid profile of these patients was observed in the short term, as well as a decrease in body weight through a better uptake of glucose by the cells and also by the lower production of this by the liver. In the long run a reduction in appetite and an increase in caloric expenditure can also be observed due to a greater sensitivity to leptin. An improvement in glycated hemoglobin was also shown in the studies. **Conclusions:**

<sup>1</sup> Aluno do Curso de Graduação do UNIFESO.

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

Metformin had a beneficial influence on weight reduction in those who used it.

## INTRODUÇÃO

A metformina é um fármaco antidiabético oral de primeira linha usado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.<sup>1,2,3,4,5</sup> Esse fármaco tem efeito em vários órgãos para sensibilizar a ação da insulina o que resulta numa diminuição da produção hepática de glicose e aumento da degradação dos ácidos graxos.<sup>5</sup> Além disso, inibe a lipólise e a liberação em seguida de ácidos graxos livres a partir do tecido adiposo, aumenta a absorção e armazenamento no músculo e reduz a absorção da glicose no intestino.<sup>5</sup>

Uma enzima ativada pelo exercício físico, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), é provável que seja também o alvo de ação da metformina para seus efeitos benéficos.<sup>6</sup> Sendo um plano eficaz combinar a modificação do estilo de vida com a farmacoterapia para ativação da AMPK.<sup>7</sup> Evidências mostram também que a metformina eleva a produção de glucagon-like peptide (GLP-1), um peptídeo do epitélio intestinal produzido após a alimentação que estimula a liberação de insulina e causa saciedade.<sup>8</sup>

Devido a suas ações, a metformina parece ser eficaz a curto prazo na redução do peso e adiposidade, mas também notou-se uma diferença significativa na circunferência da cintura, observando a diminuição desta.<sup>9</sup> Além disso, a metformina tem se mostrado superior a outros fármacos antidiabéticos na redução da gordura visceral, bem como no aumento à sensibilidade à insulina, o que reduz o tecido adiposo subcutâneo.<sup>10</sup> Além da redução de peso, a metformina também parece influenciar a elevação de HDL (lipoproteína de alta densidade), apesar de ainda desconhecido o mecanismo desse.<sup>11</sup>

Essas ações têm sido benéficas para um melhor controle metabólico ajudando assim em diminuir a incidência da síndrome metabólica em pacientes com tendências à diabetes.<sup>12</sup> Além do mais, são privilegiadas pessoas com peso normal, excesso de peso e até obesas.<sup>13</sup> Todos têm benefício na redução do peso com o uso da metformina, diminuindo a gordura do fígado, reduzindo a chance de problemas futuros como a esteatose hepática.<sup>14</sup>

Porém, apesar disso, mostrou-se também que a combinação da mudança de estilo de vida e o uso da metformina não foi superior aos resultados da alteração dos hábitos de vida ou uso da metformina sozinhos.<sup>15</sup>

## DISCUSSÃO

A metformina é um agente antidiabético oral usado no tratamento de diabetes tipo 2 que

tem como finalidade controlar a glicemia, mas foram notados efeitos como redução no peso corporal e melhora do perfil lipídico naqueles que fazem o uso de tal medicamento.<sup>1,2</sup> A metformina através da elevação da sensibilidade à insulina reduz a taxa de quebra da gordura, ocorrendo uma redução na liberação de gorduras para o sangue e conseqüentemente para o fígado, causando assim uma maior facilidade para remoção da gordura do corpo.<sup>2</sup> Além disso, por induzir a perda de peso, melhora o perfil lipídico até de pessoas com metabolismo da glicose dificultado.<sup>2</sup>

Reduzindo a produção de glicose hepática e melhorando a sensibilidade à insulina, a metformina leva a uma menor insulinemia o que causou uma diminuição do apetite e assim causando a redução do peso no estudo realizado.<sup>3</sup> Evidências mostraram também que esse medicamento causa uma sensibilidade maior à leptina, um hormônio derivado das células gordurosas que tem efeito central na inibição do apetite e também no aumento do gasto calórico, fazendo assim com que esse tenha seu efeito otimizado contribuindo também para a redução do peso.<sup>4</sup>

Além desses efeitos supracitados, foi notado que a metformina por aumentar a captação da glicose pelos músculos e diminuição da absorção dessa no intestino, ajuda na diminuição do acúmulo de gordura no fígado, a esteatose hepática, diminuindo a lesão desse importante órgão, observada através de melhora das transaminases, principalmente ALT(alanina aminotransferase), e por biópsia desse.<sup>5,7</sup>

A enzima AMPK que é ativada durante o exercício físico parece ser um alvo de ação da metformina, enzima essa que parece causar efeitos que ajudam no tratamento e prevenção da síndrome metabólica, porém os mecanismos exatos para a ativação da AMPK ainda estão sendo elucidados.<sup>6,7</sup> A AMPK induz uma série de eventos em vigência da necessidade de energia intracelular para manter a homeostasia energética, então sua ativação causa efeitos sobre o gasto de glicose e de lipídios em diversos órgãos, como músculo esquelético, coração, tecido adiposo, fígado e pâncreas, levando assim a uma diminuição de produção de ácidos graxos livres e maior perda de peso.<sup>6</sup>

Além de perda de peso, foi observado também a melhora do perfil lipídico, como diminuição de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e elevação de HDL, bem como uma diminuição da intolerância à glicose, o que retarda ou até evita a síndrome metabólica.<sup>7</sup>

Foi observada a diminuição de um peptídeo intestinal, o GLP-1, em pacientes com ganho de peso importante ou naqueles que têm dificuldade em perder peso e uma outra ação observada com o uso da metformina foi o aumento na produção desse peptídeo pelo epitélio intestinal,

estimulando a secreção de insulina e inibindo a produção de glucagon, acarretando assim uma regulação do apetite, induzindo a saciedade, o que causa uma diminuição da ingesta alimentar contribuindo para a perda de peso.<sup>8</sup>

No entanto, o uso da metformina isolado não tem se mostrado tão eficaz a longo prazo quanto à associação com alterações no estilo de vida, pois com a melhora do perfil lipídico a curto prazo com seu uso, sua ação começa a diminuir.<sup>9</sup> Porém não se pode excluir o efeito a curto prazo da metformina, como a melhora do perfil lipídico e perda de peso.<sup>9</sup>

Bem como a perda de peso, foi notado também grandes diminuições na gordura central(medidos em kg) naqueles que fizeram o uso de metformina, tanto naqueles com resistência insulínica quanto naqueles que não tinham qualquer sinal de resistência.<sup>10</sup> Porém, apesar de seu efeito na melhora de concentração das lipoproteínas observada tanto pela redução da gordura visceral quanto laboratorialmente, não foram notadas diferenças nos níveis de VLDL( lipoproteína de muito baixa densidade), apesar de uma melhora no peso corporal.<sup>11</sup>

Em estudo realizado com pessoas dependentes de insulina, foi observado que com o uso da metformina, além de causar uma necessidade de menores doses de insulina, uma redução de peso corporal, mesmo a longo prazo, sem a melhora do perfil lipídico, pelo simples fato de melhorar a sensibilidade à insulina nas células.<sup>12</sup>

Nota-se uma maior perda de peso com o uso da metformina naquelas pessoas com um elevado IMC, índice de massa corpórea =  $\text{peso(kg)} \div \text{altura(metros)}^2$ , e com maior circunferência da cintura.<sup>13</sup>

Uma melhora nos níveis de hemoglobina glicada foi também observada, diretamente proporcional à redução de peso.<sup>14</sup>

Notou-se em apenas um estudo que a associação da mudança de estilo de vida com a metformina não gerava resultados melhores do que a prática deles isoladamente, porém naqueles outros poucos que abordaram essa associação foi clara a diferença apresentada para melhor.<sup>15</sup>

## **OBJETIVOS**

Reafirmar que a metformina auxilia na perda de peso.

## **MÉTODOS**

Realizada a busca pelos descritores: “Metformin” e “Weight Loss” na base de dados PUBMED e foram encontrados 1263 resultados. Foram usados os filtros: últimos 5 anos,

humanos e texto completo grátis. Restaram 139 artigos e após leitura do resumo e título desses, 15 foram selecionados.

## CONCLUSÃO

Nota-se que o uso da metformina traz sim benefícios para a saúde, ajudando na perda de peso, melhora do perfil lipídico laboratorial e de circunferência abdominal. Mas também, apesar de sabermos que esse fármaco melhora a sensibilidade à insulina nas células do nosso corpo, devemos pesquisar sobre a ação dela na ativação do AMPK e GLP-1 para a melhora não só desses fatores, bem como da saciedade, como foi falado no caso da leptina.

Porém, como visto, devemos associar o uso da metformina com mudanças no estilo de vida, como uma melhora na alimentação e prática de exercícios físicos regulares, para que os resultados desejados a longo prazo, principalmente perda de peso e melhora do perfil lipídico, sejam potencializados, apesar de que a curto prazo essa associação não demonstrou melhores resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Mazhar H. Beneficial effects of sitagliptin and metformin in non-diabetic hypertensive and dyslipidemic patients. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.29, n ° 6 (Supl), november de 2016, pp.2385-2389
2. Lin et al. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus - a cohort study. *PeerJ* 6: e4578 2018. DOI 10,7717 / peerj.4578
3. Feig D. et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy)- a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16: 173
4. Tang X. et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. *Journal of Endocrinology* (2016) 230, 227–23
5. Prat L. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones* (2018) 17:219–229.
6. Junior A. Metformina e AMPK Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arq Bras Endrocrinol Metab* 2008;52/1
7. Riera-Borrul M. et al. Metformin Potentiates the Benefits of Dietary Restraint- A Metabolomic Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2263
8. Siskind D. Metformin for Clozapine Associated Obesity- A Systematic Review and Meta-Analysis. *journal. pone.0156208* June15,2016
9. Stagi S. et al. Retrospective Evaluation of Metformin and or Metformin Plus a New Polysaccharide Complex in Treating Severe Hyperinsulinism and Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents with Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2017, 9, 524; doi:10.3390/nu9050524

10. Kujawska-Łuczak M. et al. The effect of orlistat versus metformin on body composition and insulin resistance in obese. Arch Med Sci 4, June / 2017
11. Goldberg M. et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. J Clin Endocrinol Metab, October 2013, 98(10):3989–3999
12. Beysel S. The effects of metformin in type 1 diabetes mellitus. BMC Endocrine Disorders (2018) 18:1
13. Zhou L. The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes - Post-hoc analysis from data of a phase IV open-labeled trial. Adv Clin Exp Med. 2017;26(4):671–677
14. FENG W. et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Diabetes 9 (2017), 800–809
15. Ibrahim M. et al. Global status of diabetes prevention and prospects for action A consensus statement. Diabetes Metab Res Rev. 2018; e3021