

La metformina incrementa la concentración sérica de adiponectina de alto peso molecular (adiponectina-HMW) en obesos no diabéticos

José Antonio García García¹, Eleazar Lara Padilla², Everardo Álvarez Hernández³,
María Esther Ocharán Hernández², Gisela Gutiérrez Iglesias², Emma Isabel Melendro Lozano⁴,
Octavio Amancio Chasin¹, Valentín Sánchez Pedraza⁵, Joselín Hernández Ruiz⁴
y Juan Carlos López Alvarenga^{1*}

¹Dirección de Investigación, Hospital General de México, México, D.F.; ²División de Posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.; ³Servicio de Reumatología, Hospital General de México, México, D.F.; ⁴Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F.; ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital General de México, México, D.F.

Resumen

Introducción: La obesidad se asocia a un estado de inflamación sistémica crónica de baja intensidad. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de dos dosis diferentes de metformina comparadas con placebo para incrementar los niveles séricos de adiponectina-HMW. **Material y métodos:** Se desarrolló un diseño experimental con entrecruzamiento farmacológico completo y balanceado, con la participación de 28 mujeres y 8 hombres adultos obesos no diabéticos. Se les asignaron las secuencias de los tratamientos de forma aleatoria: placebo, metformina 500 mg y metformina 850 mg, 2/día, durante una semana, con una semana de lavado entre los tratamientos. Al final de cada tratamiento se midió la adiponectina-HMW en sangre (0 y 120 min). Se realizó un contraste con análisis de la varianza (ANOVA), el post hoc con prueba de Bonferroni y, además, un cálculo del tamaño del efecto de los tratamientos. **Resultados:** Se midieron las diferencias de concentraciones de adiponectina-HMW (t0' t120') para cada tratamiento mediante ANOVA, obteniendo valores de $p = 0.03$ y 0.002 , respectivamente. El análisis post hoc reportó diferencias favorables al tratamiento con metformina 850 mg ($p = 0.025$). Los tamaños del efecto en los momentos t0' y t120' para metformina 500 mg fueron del 34 y el 35%, y para metformina 850 mg, del 65 y el 84%, respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Obesidad. Adiponectina de alto peso molecular. Metformina. Diseño experimental.

Abstract

Introduction: Obesity is associated with low-intensity chronic systemic inflammation. **Objective:** To evaluate the efficacy of two different doses of metformin in comparison with placebo on increased serum levels of high molecular weight (HMW) adiponectin. **Material and methods:** An experimental design was developed with a crossover complete treatment and balanced design; 28 female and eight male nondiabetic obese adults participated. All participants received, during a week and in randomized order: placebo or metformin 500 or 850 mg twice daily; there was a week washout period between each treatment. The HMW adiponectin serum concentration (0 and 120 minutes) at the end of each treatment was measured. Analyses of variance (ANOVA), Bonferroni test, and size effect calculations were performed. **Results:** Differences in concentrations of HMW adiponectin (t0' t120') were measured for each treatment by ANOVA, having values of $p = 0.03$ and 0.002 , respectively. The post hoc analysis reported differences favoring treatment with metformin 850 mg ($p = 0.025$). The sizes of the effect at times t0 and t120 for metformin 500 mg were 34 and 35%, and for metformin 850 mg, 65 and 84%, respectively. (Gac Med Mex. 2014;150:324-33)

Corresponding autor: Juan Carlos López Alvarenga, jclalvar@yahoo.com

KEY WORDS: Obesity. High molecular weight adiponectin. Metformin. Experimental design.

Correspondencia:

*Juan Carlos López Alvarenga
Dirección de Investigación, Hospital General de México
Dr. Balmis, 148
Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F.
E-mail: jclalvar@yahoo.com

El proyecto fue financiado con recursos de la Dirección de Investigación del Hospital General de México, con el registro DIC/11/301/04/037.

Fecha de recepción en versión modificada: 15-08-2013

Fecha de aceptación: 07-02-2014

Introducción

En las personas obesas se reconoce un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad que provoca lesiones en diversos órganos y sistemas¹⁻⁵.

El tejido adiposo de los sujetos delgados contiene una población de células inflamatorias residentes y en obesos adicionalmente se acumulan macrófagos y células T⁵⁻⁸, produciendo abundantes cantidades de mediadores inflamatorios, como factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), los cuales regulan de forma negativa la expresión de los genes para adiponectina y condicionan menor síntesis de esta citocina^{4,9-14}.

La adiponectina es la más abundante de las adipocinas. Sus niveles en sangre son inferiores en individuos obesos. Las cantidades séricas en personas no obesas fluctúan entre 3 y 20 $\mu\text{g/ml}$, habiendo variables que influyen en su concentración¹⁵⁻¹⁷. Sus isoformas se dividen en: de bajo (triméricas), de mediano (hexaméricas) y de alto peso molecular¹⁸. Esta última es la más bioactiva en las células vasculares y tiene concentraciones séricas promedio, en no obesos, de entre 1.8 y 3 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁷⁻²⁰. Los receptores para adiponectina son: AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina. Las tres isoformas se pueden unir a AdipoR1 y AdipoR2, pero la evidencia sugiere que a la T-cadherina pueden unirse solamente las isoformas de alto peso molecular, lo cual confiere el efecto protector de la adiponectina contra el estrés producido por la inflamación a nivel vascular^{17,21-23}.

La adiponectina, entre otras acciones, puede contrarrestar los efectos proinflamatorios del TNF- α en células vasculares, y también reduce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales^{24,25}. A nivel vascular, las concentraciones disminuidas de adiponectina se asocian con disminución de la actividad de la sintetasa endotelial del óxido nítrico (eNOS) favoreciendo la vasoconstricción. Fisiopatológicamente la alteración vascular se considera un factor central en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la disminución sérica de adiponectina-HMW^{4,5,9-14}.

Diversos estudios han reportado una correlación inversa entre los niveles séricos de adiponectina y la incidencia de ciertos grupos de enfermedades: cardiovasculares²⁶⁻²⁹, cáncer³⁰⁻³³, ginecoobstétricas³⁴⁻³⁶, gastroenterológicas³⁷⁻⁴⁰, neumológicas^{41,42}, reumatológicas^{43,44} y neurológicas⁴⁵⁻⁴⁷, entre otras.

En síntesis, las tres isoformas de adiponectina tienen una función antiinflamatoria, y su descenso en sangre parece ser un riesgo para la salud.

La expresión, la multimerización y la secreción de adiponectina pueden incrementarse a través de dos mecanismos independientes: mediante agonistas del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), habiendo participación postraduccional de chaperonas del retículo endoplásmico, y a través de mecanismos postraducionales independientes de PPAR- γ , incluidas las vías de señalización de proteincinasa dependiente de monofosfato de adenosina (AMPK), proteína O1 de la caja frontal (FOXO1) y proteína parecida a la oxidorreductasa A de puentes disulfuro (DsbA-L)⁴⁸.

Se ha documentado que metformina puede incrementar la concentración sérica de adiponectina, a través de diferentes mecanismos de acción⁴⁹⁻⁵¹. Uno de los mejor estudiados propone que produce activación de la AMPK, y su vía de señalización postraduccional parece tener una función de protección vascular, ya que induce la fosforilación de eNOS^{48,52-56}.

Las publicaciones del efecto de metformina para elevar las concentraciones de adiponectina reportan diferencias en las dosis usadas, la duración del tratamiento, la asociación con alguna otra medida terapéutica y la presencia o no de comorbilidades asociadas⁵⁷⁻⁶⁹. En varias de ellas hubo reducción de peso, hecho que por sí mismo incrementa las concentraciones séricas de adiponectina¹⁵⁻¹⁷.

La obesidad es un problema crónico y recurrente, con costos elevados provocados por la atención de sus comorbilidades, así que resulta pertinente tomar medidas de prevención secundaria y terciaria. Es necesario documentar la utilidad de los tratamientos para elevar la concentración de adiponectina, sin que haya pérdida de peso y se controle mejor el error experimental en el estudio.

El objetivo de la investigación fue valorar la eficacia de dos dosis diferentes de metformina comparadas con placebo para elevar las concentraciones séricas de adiponectina-HMW, en personas obesas no diabéticas, y cuantificar el tamaño del efecto correspondiente a cada dosis. Se utilizó un diseño experimental para reducir el error experimental y tener mayor poder y eficiencia en el análisis de la información obtenida.

Material y métodos

Desarrollamos un diseño experimental, completamente aleatorizado, de comparación entre *k* tratamientos, con un entrecruzamiento farmacológico completo y balanceado.

La muestra estuvo integrada por personas adultas obesas no diabéticas que acudieron a la consulta externa del Hospital General de México para ser atendidas.

Criterios de selección de la muestra

- Criterios de inclusión: mujeres y hombres con edades de entre 20 y 60 años, no diabéticos y con obesidad (clases I y II) con base en el índice de masa corporal (IMC), según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y firma del consentimiento válidamente informado.
- Criterios de exclusión: síndrome metabólico (SM) (criterios de la OMS), obesidad de clase III, hipertensión arterial sistémica, tratamiento para reducción de peso dentro de las tres semanas previas, embarazo o periodo de lactancia, hipersensibilidad a metformina, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, uso en las tres semanas previas al inicio del estudio de alguno de los siguientes fármacos: metformina, estatinas, fibratos, inhibidores del apetito, inhibidores de receptores 2 para angiotensina, tiazolinedionas, antagonistas de TNF- α o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Criterios de eliminación: retiro del consentimiento informado, no asistencia a por lo menos una de las citas de seguimiento, falta de apego al tratamiento, inicio de tratamiento farmacológico considerado como de exclusión, modificación del peso corporal en \pm 5% con relación al basal, inicio de modificaciones en el estilo de vida para reducir peso, presentación de enfermedad grave en el transcurso del estudio, relacionada o no con la obesidad.

La técnica de muestreo fue no probabilística y la aleatorización se realizó en el momento de la asignación del tratamiento.

Se calculó el tamaño de la muestra fijando un riesgo de error $\alpha < 0.05$ y de $\beta = 0.2$.

Procedimiento

Para descartar la presencia en los participantes de diabetes *mellitus* (DM) y trastornos en la curva de tolerancia a la glucosa, que son requisitos que la OMS establece como criterios diagnósticos indispensables para considerar que una persona tiene SM (adicionalmente se deben poseer otros criterios diagnósticos), se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa con una ingesta de 75 g de glucosa diluidos en 200 ml, y se midió la glucemia a los 0, 30, 60, 90 y 120 min de la ingesta. Las personas que tuvieron glucemias diagnósticas para DM o trastornos en la curva de tolerancia a la glucosa no continuaron en el proceso de selección.

Se utilizó una báscula de bioimpedancia (Terraillon, Francia) para cuantificar el peso y el porcentaje de grasa corporal total; la estatura se midió con un estadímetro certificado con un intervalo de medición de 1 cm y precisión de 1 mm, y el perímetro abdominal se midió con un dispositivo flexible con un intervalo de medición de 1 cm. Al término de cada semana se midieron el peso, el porcentaje de grasa corporal y el perímetro de la cintura.

Al inicio del estudio se cuantificaron la glucosa, la urea, la creatinina, el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja (LDL) y alta densidad (HDL) y los triglicéridos. En las mujeres, también se cuantificó la fracción β de gonadotropina coriónica humana, para descartar el embarazo, al inicio y al final del estudio.

Mediante una tabla de números aleatorios se asignó el orden en que cada participante recibiría los tres tratamientos: 500 mg 2/día y 850 mg 2/día de metformina (Glucophage^{MR}, Laboratorio Roche) y placebo 2/día; como placebo se empleó cianocobalamina (30 mg). En el Departamento de Farmacología Clínica del Hospital General de México se prepararon los frascos con cada uno de los tres tratamientos, para todos los participantes. Los voluntarios, investigadores y analistas estadísticos estuvieron cegados acerca del contenido de cada frasco. Se utilizó un modelo de entrecruzamiento farmacológico completo y balanceado, ya que todos los participantes recibieron los tres tratamientos, cada uno de ellos durante una semana, habiendo una semana de lavado farmacológico entre cada semana de tratamiento. Cada grupo de tratamiento contó con el mismo número de personas (Fig. 1).

Al final de cada semana de tratamiento, los participantes ingirieron un suplemento alimentario (Ensure^{MR}, Laboratorio Abbot), con la última dosis del tratamiento semanal correspondiente, y se les tomó una muestra de sangre para cuantificar la adiponectina-HMW, en los momentos t_0 y t_{120} , dado el carácter pulsátil de la secreción de adiponectina. El suero fue congelado a -70 °C para su ulterior procesamiento.

Al final de cada semana de tratamiento se realizaron una serie de preguntas para identificar el apego al tratamiento y la presencia de eventos adversos.

Se realizaron las cuantificaciones de adiponectina-HMW a través de la técnica *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando el reactivo *Human Adiponectin ELISA Kit. Alpcon* (New Hampshire, EE.UU.). Para la lectura de las unidades de inmunosorbancia se usó el equipo *Molecular Devices Thermo* (Max Microplate Reader, California, EE.UU.). Se hicieron las curvas patrón y se cuantificaron por duplicado todas las muestras.

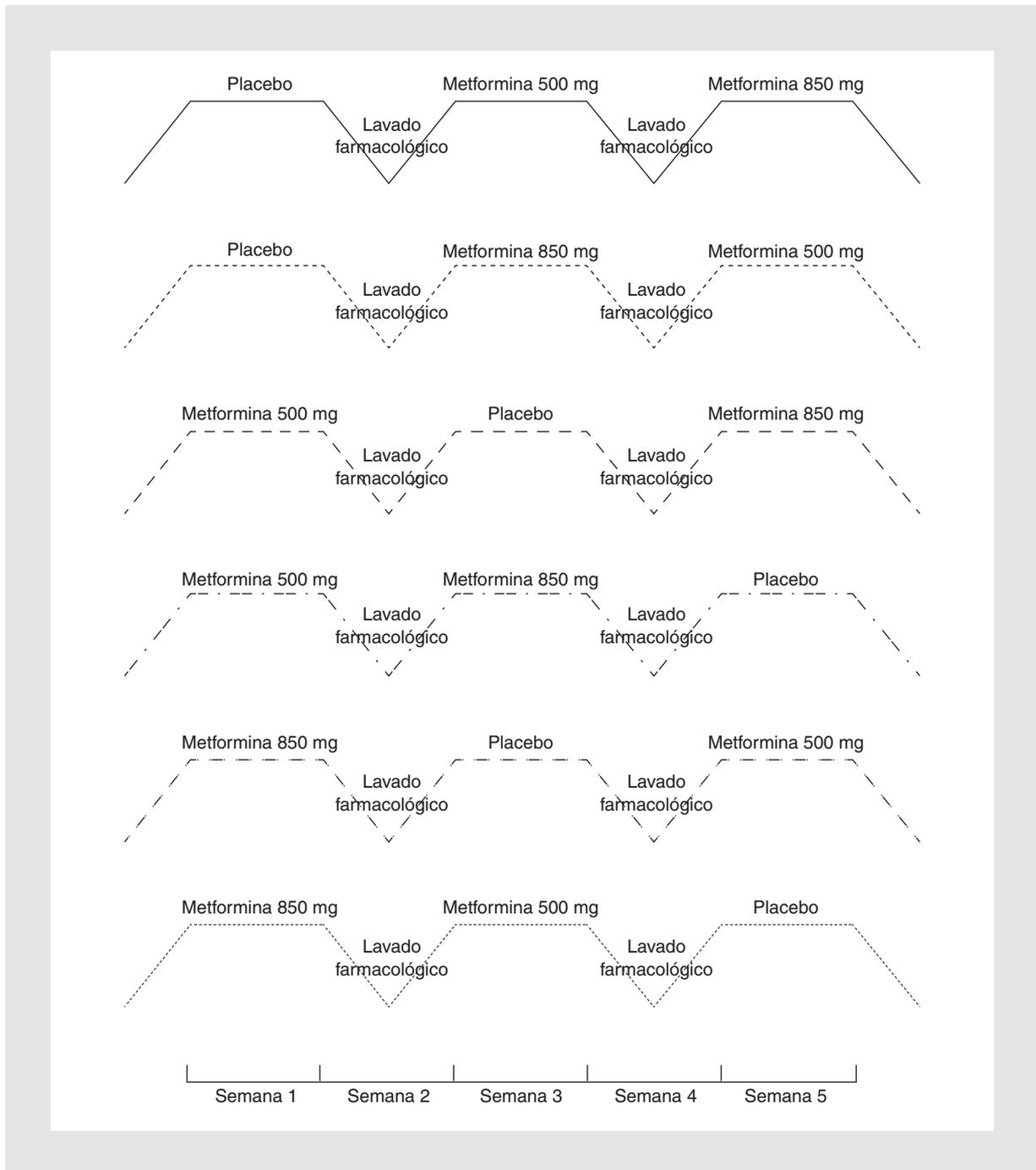


Figura 1. Representación esquemática del diseño experimental con entrecruzamiento farmacológico completo y balanceado. Se muestran las secuencias probables en la toma de tratamientos para los participantes, con base en la aleatorización realizada.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva. Para el análisis de diferencias de medias se empleó el ANOVA y el análisis *post hoc* mediante una prueba de Bonferroni. Para ambas pruebas estadísticas se estimaron los intervalos de confianza (IC) al 95%. Se calculó

el tamaño del efecto de los tres tratamientos para modificar las concentraciones séricas de adiponectina-HMW. Se utilizó el programa *Statistica 10* (StatSoft, Tulsa, OK, EE.UU.). Se aceptó un valor de $p \leq 0.05$ para establecer que hubo diferencias estadísticas significativas entre los valores de las variables contrastadas.

Tabla 1. Valores de las variables clínicas y bioquímicas más relevantes

Variable	Media \pm DE
Edad (años)	39 \pm 11
Estatura (cm)	160 \pm 8
Peso inicial (kg)	90 \pm 12
Peso final (kg)	89 \pm 11
IMC	35 \pm 3
Porcentaje de grasa corporal (%)	39 \pm 5
Porcentaje de masa muscular (%)	22 \pm 5
Cintura (cm)	106 \pm 11
Cadera (cm)	112 \pm 12
Índice cintura/cadera	1.08 \pm 0.06
Colesterol total (mg/dl)	200 \pm 39
Tiempo con obesidad (años)	14 \pm 7
Colesterol de alta densidad (mg/dl)	36 \pm 7
Colesterol de baja densidad (mg/dl)	130 \pm 32
Triglicéridos (mg/dl)	162 \pm 68

Resultados

Previa autorización de los Comités de Investigación y Ética del Hospital General de México, la investigación se desarrolló de julio de 2011 a agosto de 2012. Participaron 36 voluntarios, que concluyeron las cinco semanas de la investigación, de los cuales 28 fueron mujeres (78%) y 8, hombres (22%). El 75% de la muestra tuvo antecedentes familiares de obesidad y el 58.3%, de DM de tipo 2; 17 (47%) tuvieron obesidad de clase I y 19 (53%), de clase II. La totalidad de los participantes habían recibido tratamientos previos para reducir su peso.

En la tabla 1 se muestran las medias y desviaciones estándar (DE) de las principales variables clínicas y bioquímicas de la muestra.

Se cuantificaron las concentraciones séricas de adiponectina-HMW al final de cada semana de tratamiento, en los momentos t0' y t120' después de la toma del tratamiento y el suplemento alimenticio (Tabla 2).

Aunque hubo modificaciones en el peso de todos los voluntarios, no hubo diferencias estadísticamente significativas durante el tiempo que duró la investigación ($p = 0.17$). Tanto las mujeres como los hombres disminuyeron su peso durante las primeras cuatro semanas del estudio, descenso que fue de mayor magnitud durante la primera semana; en la última hubo un ascenso de peso, pero sin alcanzar el inicial (Fig. 2).

Hubo diferencias estadísticamente significativas al contrastar entre géneros diversas variables: en las mujeres hubo mayor porcentaje de grasa corporal total ($p = 0.004$; IC 95%: 2.0-9.8) y los hombres tuvieron mayor peso al inicio del estudio ($p = 0.006$; IC 95%: -22.4, -4.1) y al final ($p = 0.005$; IC 95%: -21.1, -3.9). No hubo diferencias significativas en las concentraciones de adiponectina-HMW con ninguno de los tratamientos (valores de p de entre 0.7 y 0.9), o en otras variables de interés.

Al inicio del estudio, los grupos con clases I y II de obesidad mostraron las diferencias significativas esperadas para peso, IMC, perímetro de cintura y cadera y porcentaje de grasa corporal total, siendo los valores mayores en los obesos de clase II. Al contrastar el efecto de los tratamientos para cada una de las dos clases de obesidad, no hubo diferencias significativas en las concentraciones de adiponectina-HMW (valores de p de entre 0.4 y 0.8); tampoco las hubo en el contraste entre otras variables de interés.

El ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas para los dos momentos de cuantificación de la adiponectina-HMW (t0' y t120'), cuando se contrastaron con los tres niveles de tratamiento (placebo, metformina 500 mg y metformina 850 mg). En t0' hubo un valor de $p = 0.03$, y de $p = 0.002$ en t120'.

Las gráficas del ANOVA, para las concentraciones séricas de adiponectina para los tres tratamientos en el t0' y en el t120', se muestran en las figuras 3 y 4, respectivamente.

Tabla 2. Concentraciones séricas promedio de adiponectina-HMW ($\mu\text{g/ml}$) al final de cada semana de tratamiento, con sus respectivos IC 95%, y en dos momentos distintos

Tiempo*	Placebo	Metformina 500 mg	Metformina 850 mg
t0'	1.61 (1.29-1.93)	1.98 (1.55-2.42)	2.40 (1.90-2.89)
t120'	1.58 (1.25-1.91)	1.95 (1.58-2.31)	2.49 (2.10-2.89)

*t0' y t120': 0 y 120 min después de la ingesta del suplemento alimenticio con la última dosis al final de cada semana de tratamiento.

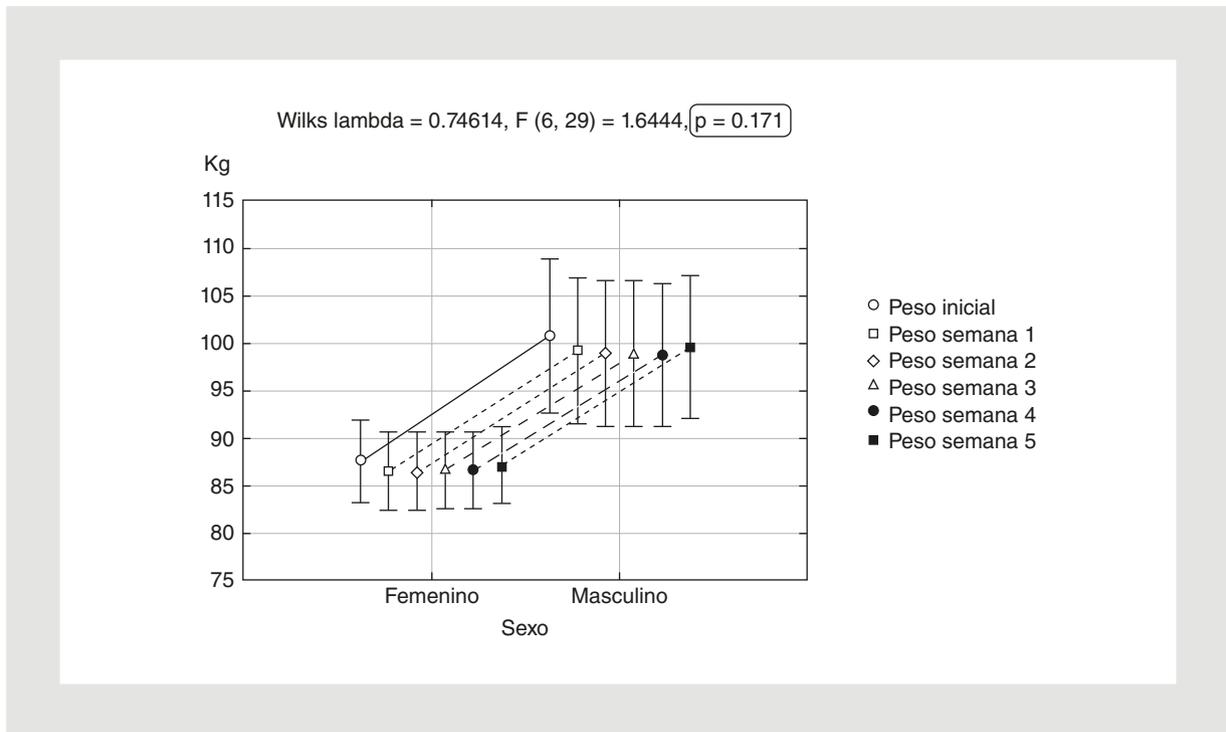


Figura 2. Modificación del peso de los participantes durante la investigación. Se representan las medias e IC 95% para los pesos iniciales y al final de cada semana de tratamiento. En el marco redondeado se muestra la significancia estadística a través del valor de p.

La prueba de Bonferroni para el análisis *post hoc* evidenció que el grupo diferente fue el de placebo, con un valor de $p = 0.025$ en $t0'$ (IC 95%: $-1.5, -0.07$) y de 0.002 (IC 95%: $-1.5, -0.3$) en $t120'$.

En la figura 5 se muestra el tamaño del efecto cuando se compararon los tratamientos con dos dosis diferentes de metformina con placebo.

Todos los participantes tuvieron un apego del 100% a los tratamientos durante el estudio; fue investigado a través del cuestionario de Morisky-Green-Levine⁸⁴. No hubo eventos adversos graves durante el estudio. Las manifestaciones gastrointestinales fueron los efectos secundarios indeseables más frecuentes: se presentaron en el 2.7% con placebo y el 11.1 y el 13.9% con metformina de 500 y 850 mg, respectivamente. Es pertinente aclarar que en todos los casos fueron manifestaciones transitorias y leves, estuvieron relacionadas únicamente con la primera a tres primeras tomas del medicamento y no obligaron a suspenderlo. Cada uno de los eventos adversos fue reportado por escrito al Departamento de Farmacovigilancia del hospital. No hubo embarazos durante la investigación.

El número de pacientes que fue necesario tratar para producir un efecto adverso (NNH) fue de 12 personas para la dosis de 500 mg y 9 para la de 850 mg.

Discusión de resultados

Con respecto a la clase de obesidad, hubo prácticamente el mismo porcentaje de participación: para la clase I fue del 47% y para la II, del 53%. No se incluyeron obesos con clase III de obesidad, con base en el IMC, toda vez que, debido a sus comorbilidades, por ellas mismas o por los tratamientos que requieren, presentaban factores que no los hacían elegibles para participar^{16,70-73}.

No fue un objetivo de la investigación hacer énfasis en las diferencias entre géneros, dada la diferencia en el número de participantes, y principalmente porque cada paciente fue su propio control. En el momento del análisis estadístico, se controló el efecto del género, al evaluar el efecto de los tres tratamientos sobre las concentraciones séricas de adiponectina-HMW.

El porcentaje total de grasa corporal superó en ambos sexos (41 en mujeres y 35 en hombres) los puntos de corte para definir obesidad por este método de medición, siendo los valores normales $< 30\%$ para las mujeres y $< 25\%$ para los hombres⁷⁴.

El promedio del perímetro de la cintura, tanto para las mujeres (105 cm en el estudio) como para los hombres (109 cm), rebasó el punto de corte (> 88 cm para las mujeres y > 102 cm para los hombres) a

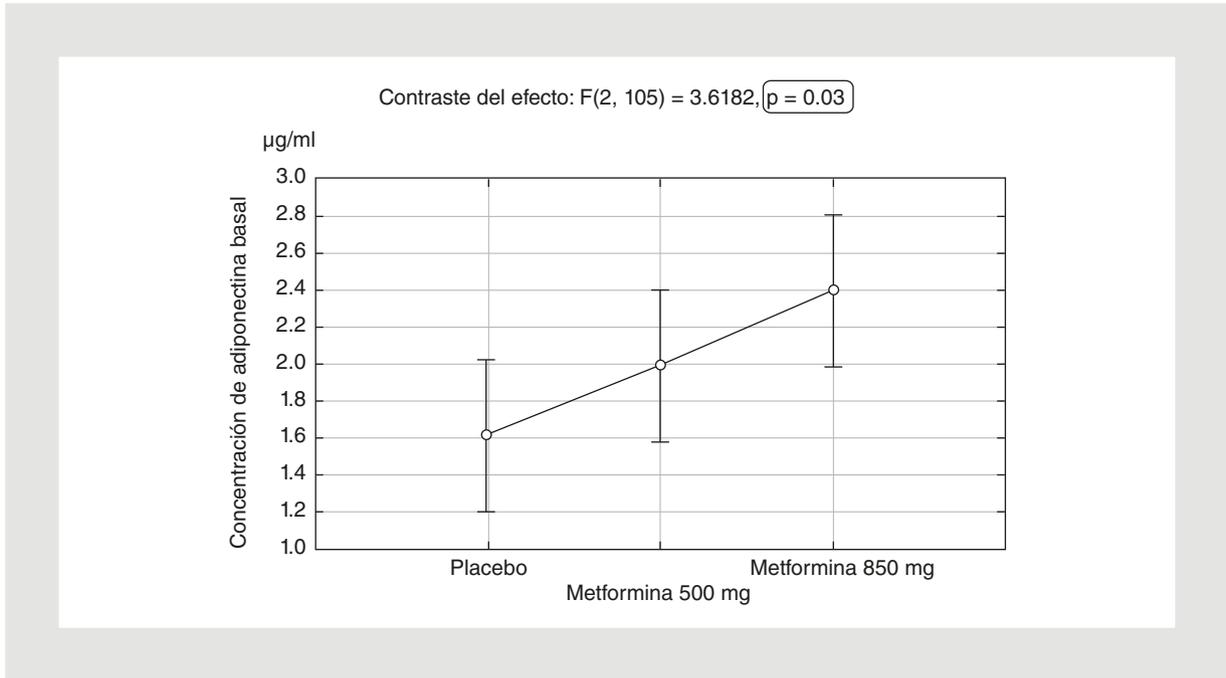


Figura 3. Gráfica del ANOVA para las concentraciones medias de adiponectina-HMW (µg/ml), para cada uno de los tres tratamientos, con los IC 95%, en el momento 0' después de la ingesta de la última dosis de cada tratamiento semanal. En el marco redondeado se muestra la significancia estadística a través del valor de p.

partir del cual se considera criterio para SM según el *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III)⁷⁵. También fue rebasado

siguiendo los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID), que establecen los puntos de corte en ≥ 80 cm para las mujeres y ≥ 90 cm para los hombres

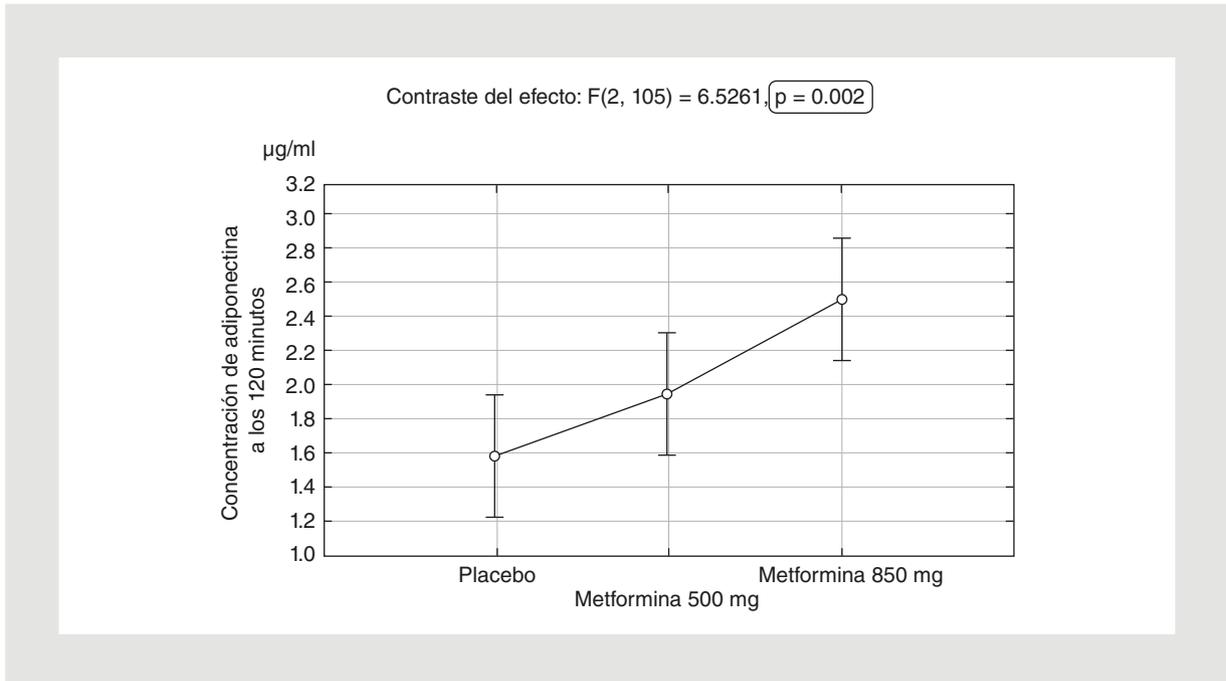


Figura 4. Gráfica del ANOVA para las concentraciones medias de adiponectina-HMW (µg/ml), para cada uno de los tres tratamientos, con los IC 95%, en el momento 120' después de la ingesta de la última dosis de cada tratamiento semanal. En el marco redondeado se muestra la significancia estadística a través del valor de p.

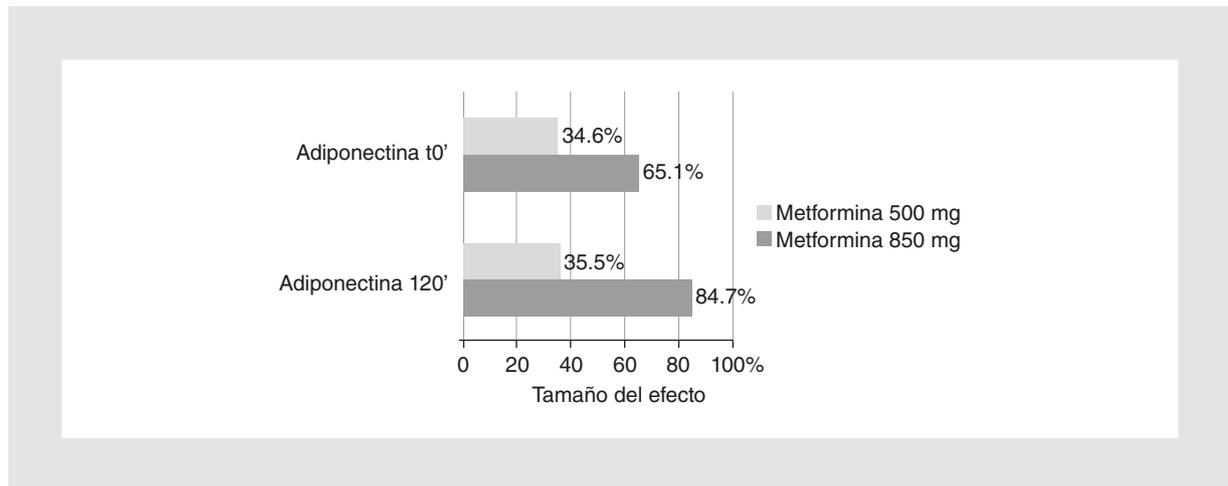


Figura 5. Tamaño del efecto de las dos dosis diferentes de metformina comparadas con placebo, al final de cada semana de tratamiento.

de origen centroamericano⁷⁶. Con base en la OMS, el índice de cintura/cadera fue rebasado en ambos sexos; los criterios diagnósticos establecen > 0.85 para las mujeres y > 0.9 para los hombres⁷⁷, y en la presente investigación fueron de 0.92 y 1.03, respectivamente.

Las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol unido a HDL, colesterol unido a LDL y triglicéridos fueron mayores en las mujeres, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre géneros. La concentración media de los triglicéridos fue de 206 mg/dl en las mujeres y 158 mg/dl en los hombres, y en ambos géneros se rebasó el valor para el diagnóstico de SM, establecido por la OMS⁷⁷, la NCEP ATP III⁷⁵ y la FID⁷⁶, que es de 150 mg/dl. En las mujeres, la concentración del colesterol unido a HDL tuvo un promedio de 37 mg/dl, y en los hombres fue de 33 mg/dl, lo que significa que en ambos géneros se cumplió con un criterio diagnóstico de SM, tanto para la OMS⁷⁷ (< 39 mg/dl para las mujeres y < 35 mg/dl para los hombres) como para el NCEP ATP III⁷⁵ y la FID⁷⁶ (< 50 mg/dl para las mujeres y < 40 mg/dl para los hombres).

Es importante enfatizar que todos los pacientes, independientemente del tratamiento que recibieran en cada semana (placebo o los dos grupos con metformina), presentaron una disminución de peso, pero no fue estadísticamente significativa al comparar el peso inicial con el registrado al final del estudio. El diseño experimental desarrollado permitió que el error experimental disminuyera y que su distribución en cada grupo de tratamiento fuera aleatoria.

Es probable que hubiera un efecto psicológico de tipo Hawthorne entre los participantes que explique el descenso inicial de peso, al modificar su conducta

como resultado de saberse involucrados en un estudio sobre algún tópico en particular, en este caso la obesidad⁷⁸. El hecho de que no hubiera modificaciones significativas en el peso de las personas enroladas en el estudio es de gran importancia para la presente investigación, ya que se evitó la aparición de una variable que por sí misma llega a producir un incremento en las cifras séricas de adiponectina-HMW.

Las personas con obesidad de clase II tuvieron menores concentraciones de adiponectina-HMW al t0', lo cual es un comportamiento biológico esperado^{4,79}.

Aunque en otros artículos se reportaron diferencias importantes en las concentraciones de adiponectina entre mujeres y hombres^{17,80,81}, en nuestra investigación no se obtuvo ningún resultado en este sentido.

La información del ANOVA mostró que las dos dosis de metformina fueron más eficaces que el placebo para incrementar las concentraciones de adiponectina-HMW, como se había reportado previamente^{57,63,82}. Sin embargo, antes no se había estimado el tamaño del efecto correspondiente, como se hizo en la presente investigación, propósito para el cual se utilizó la fórmula de Cohen⁸³. El tamaño del efecto fue grande para el tratamiento con metformina 850 mg y moderado para el de metformina 500 mg, comparados con placebo, tanto en el momento t0' como en el t120'.

Solamente hubo manifestaciones gastrointestinales relacionadas con la ingesta de algunas dosis, principalmente al inicio del tratamiento, pero no motivaron abandonar la investigación. No hubo ningún evento severo ni grave. Existió una relación positiva entre el número de eventos adversos y la dosis de metformina, como se ha reportado previamente, aunque con menor frecuencia^{49,84-86}.

Es pertinente recordar que la presente investigación tuvo un diseño experimental de tipo *k* tratamientos, utilizando un diseño aleatorizado con entrecruzamiento farmacológico completo y balanceado; esto, aunado a la metodología, hizo que se tuvieran objetivos particulares que no se habían conjuntado antes en la literatura: tratamiento de corta duración –una semana– con tres modalidades (dos dosis diferentes de metformina, 500 mg y 850 mg, y placebo); población objetivo de obesos no diabéticos, con medición de la adiponectina-HMW y control de la pérdida de peso para no influir en el cambio de concentraciones; y, por último, medición de la magnitud del efecto para cada una de las dosis de metformina comparadas con placebo. Lo anterior contrasta con la heterogeneidad de la literatura relacionada con el efecto de metformina sobre las concentraciones de adiponectina, tanto en obesos como en personas que no lo son⁵⁷⁻⁶⁹.

Si bien el estudio fue de corta duración, en cada semana de tratamiento y de lavado farmacológico estaban inherentes 65-70 vidas medias de metformina, suficientes para explicar el efecto farmacológico, así como para evitar un efecto remanente atribuible al tratamiento previo.

Los resultados de la presente investigación documentan la eficacia de las dos dosis diferentes de metformina para modificar las concentraciones proinflamatorias de adiponectina-HMW, habiendo una relación lineal y positiva entre la dosis de metformina y el incremento de la adiponectina-HMW, sin que sea necesario que haya una pérdida de peso significativa para lograr ese objetivo. Además, hubo una buena tolerancia a metformina, lo cual reafirma su amplio margen de bioseguridad.

Una de las limitantes del estudio fue la brevedad de la duración de los tratamientos y el seguimiento, por lo que habrá que realizar otras investigaciones, con mayor duración de seguimiento, para evaluar si el incremento de la adiponectina-HMW se mantiene durante un largo tiempo y si la morbimortalidad asociada a la obesidad disminuye.

Bibliografía

1. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev*. 2008;21(2):117-33.
2. Zhang M, Zhao X, Li M, et al. Abnormal adipokines associated with various types of obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Environ Sci*. 2011;24(1):12-21.
3. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes*. 2008;32(2):268-74.
4. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation and atherosclerosis. *Nature Reviews*. 2009;6(6):399-409.
5. Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. *Int J Inflamm*. 2011;2011:529061.

6. Gregor MF, GS Hotamisligil. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
7. Cinti S. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med*. 2011;43(2):104-15.
8. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
9. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. 2010;88(1):33-9.
10. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into de role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):366-70.
11. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314:1-16.
12. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, et al. Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):193-9.
13. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel L, Ferrante Jr W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose issue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
15. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
16. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective affects. *Biochimie*. 2010;94(10):2143-9.
17. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones*. 2012;11(1):8-20.
18. Matsumoto Y, Toyomasu K, Uchimura N, Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than high-molecular-weight adiponectin. *Endocr J*. 2013;60(1):119-25.
19. Baessler A, Schlossbauer S, Stark K, et al. Adiponectin multimeric forms but not total adiponectin levels are associated with myocardial infarction in non-diabetic men. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(7):616-27.
20. El-Menyar A, Rizk N, Al Nabti AD, et al. Total and high molecular weight adiponectin in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Med*. 2009;10:310-5.
21. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:10308-13.
22. Yamauchi T, Kamon J, Yto Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediated antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-9.
23. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:4342-52.
24. Li H, Xiao Y, Liu H, et al. Hypoadiponectinemia predicts impaired endothelium-independent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients: an 8-year prospective study. *Chin Med J*. 2011;124(22):3607-12.
25. Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, et al. Adiponectin deficiency increases leucocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1718-26.
26. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):H1231-40.
27. Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2012;163(1):119-24.
28. Takemura Y, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin and cardiovascular inflammatory responses. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9:238-43.
29. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, et al. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2007;71:623-30.
30. Gulcelik MA, Colakoglu K, Dincer H, Dogan L, Yenidogan E, Gulcelik NE. Associations between Adiponectin and Two Different Cancers: Breast and Colon. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):395-8.
31. Saxena A, Chumanevich A, Fletcher E, et al. Adiponectin deficiency: Role in chronic inflammation induced colon cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(4):527-36.
32. Seker M, Bilici A, Guler DO, et al. Tissue and serum adiponectin levels in patients with gastric cancer: are there any correlations between adiponectin levels and histopathological variables? *Hepatogastroenterology*. 2011;58(110-111):1841-6.
33. Lu JP, Hou ZF, Duivenvoorden WC, Whelan K, Honig A, Pinthus JH. Adiponectin inhibits oxidative stress in human prostate carcinoma cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(1):28-35.
34. Garruti G, Depalo R, Vita MG, et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):552-63.
35. Hernández VM, Zárate A, Galván RE. Concentración de la adiponectina en perimenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(8):450-3.
36. Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E. Adiponectina plasmática en preeclampsia y eclampsia. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2008;73(5):381-8.

37. Yamamoto S, Watabe K, Araki H, et al. Protective role of adiponectin against ethanol-induced gastric injury in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(8):G773-80.
38. Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypo adiponectinemia and metabolic syndrome. *Nutr Metab*. 2012;9(1):4.
39. Kato M, Watabe K, Hamasaki T, et al. Association of low serum adiponectin levels with erosive esophagitis in men: an analysis of 2405 subjects undergoing physical check-ups. *J Gastroenterol*. 2011;46(12):1361-7.
40. Parola M, Marra F. Adipokines and redox signaling: impact of fatty liver disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(2):461-83.
41. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):98-103.
42. Simpson NS, Banks S, Arroyo S, Dinges DF. Effects of sleep restriction on adiponectin levels in healthy men and women. *Physiol Behav*. 2010;101(5):693-8.
43. Nagashima T, Okuba-Fornbacher H, Aoki Y, et al. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:936-8.
44. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik K. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006;35:247-52.
45. Une K, Takei YA, Tomita N, et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18(7):1006-9.
46. van Himbergen TM, Beiser AS, Ai M, et al. Biomarkers for insulin resistance and inflammation and the risk for all-cause dementia and Alzheimer disease. Results from Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2012;69(5):594-600.
47. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(4):693-704.
48. Liu M, Liu F. Up- and down-regulation of adiponectin expression and multimerization: mechanisms and therapeutic implication. *Biochimie*. 2012;94(10):2126-30.
49. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(1):61-72.
50. Bastarrachea RA, Montero JC, Saavedra-Guajardo V, Cerda-Flores R, Machado-Domínguez A, Comuzie AG. Objetivos moleculares para diseñar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Rev Med Chile*. 2008;136:107-17.
51. Andújar-Plata P, Pi-Sunyer X, Laferrère B. Metformin effects revisited. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(1):1-9.
52. Zhang L, He H, Balschi JA. Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in the heart by increasing cytosolic AMP concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:457-66.
53. Wong AF, Howie J, Petrie JR, Lang CC. AMP-activated protein kinase pathway: a potential therapeutic target in cardiometabolic disease. *Clinical Science*. 2009;116:607-20.
54. Boyle JG, Salt IP, McKay GA. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. *Diabet Med*. 2010;27:1097-106.
55. Ewart MA, Kennedy S. AMPK and vasculoprotection. *Pharmacol Ther*. 2011;131(2):242-53.
56. Stephenne X, Foretz M, Taleux N, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia*. 2011;54(12):3101-10.
57. Singh S, Akhtar N, Ahmad J. Plasma adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of Metformin treatment in a case-control study. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(4):207-11.
58. Shargorodsky M, Omelchenko E, Matas Z, Boaz M, Gavish D. Relation between augmentation index and adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: effects beyond glucose lowering? *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:61.
59. Klempfner R, Leor J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Goldenberg I. Effects of a vildagliptin/metformin combination on markers of atherosclerosis, thrombosis, and inflammation in diabetic patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:60.
60. Zulian A, Cancellato R, Girola A, et al. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin. *Obes Facts*. 2011;4(1):27-33.
61. Perez A, Jacks R, Arora V, Spanheimer R. Effects of pioglitazone and metformin fixed-dose combination therapy on cardiovascular risk markers of inflammation and lipid profile compared with pioglitazone and metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens*. 2010;12(12):973-82.
62. Kadoglou NP, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I, Liapis CD, Sailer N. Effects of rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy and metformin monotherapy on serum vaspin, adiponectin and IL-6 levels in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(2):63-8.
63. Trolle B, Lauszus FF, Frystyk J, Flyvbjerg A. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2234-8.
64. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes*. 2010;34(8):1255-64.
65. Phillips SA, Kung J, Ciaraldi TP, et al. Selective regulation of cellular and secreted multimeric adiponectin by antidiabetic therapies in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(3):E767-73.
66. Zakikhani M, Dowling RJ, Sonenberg N, Pollak MN. The effects of adiponectin and metformin on prostate and colon neoplasia involve activation of AMP-activated protein kinase. *Cancer Prev Res*. 2008;1(5):369-75.
67. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(7):378-84.
68. Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Hepatology*. 2008;47(2):677-85.
69. Sharma PK, Bhansali A, Sialy R, Malhotra S, Pandhi P. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. 2006;65(6):722-8.
70. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
71. Hevener AL, Febbraio MA; Stock Conference Working Group. The 2009 stock conference report: inflammation, obesity and metabolic disease. *Obes Rev*. 2010;11(9):635-44.
72. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, et al. Obesity and metabolic syndrome. A challenge for the Mexican Institutes of Health. *Rev Invest Clin*. 2009;61(4):337-46.
73. Cordova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, et al. Chronic non-communicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. *Salud Publica Mex*. 2008;50(5):419-27.
74. Dulloo AG, Montani JP. Body composition, inflammation and thermogenesis in pathways to obesity and the metabolic syndrome: an overview. *Obes Rev*. 2012;13 Suppl 2:1-5.
75. Yoon YE, Rivera JJ, Kwon DA, et al. National Cholesterol Education Panel III guidelines performance role in preventing myocardial infarction in a large cohort without a history of coronary artery disease: Korea Acute Myocardial Infarction Registry study. *Prev Cardiol*. 2009;12(2):109-13.
76. Vinluan CM, Zreikat HH, Levy JR, Cheabg KI. Comparison of different metabolic syndrome definitions and risks of incident cardiovascular events in the elderly. *Metabolism*. 2012;61(3):302-9.
77. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Lozano L, et al. Prevalencia de SM según las nuevas recomendaciones de la OMS. Estudio Hermex. *Gac Sanit*. 2011;25(6):519-24.
78. Fernald DH, Coombs L, DeAllema L, West D, Parnes B. An assessment of the Hawthorne effect in practice-based research. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(1):83-6.
79. Shetty S, Kusminski AM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(5):234-9.
80. Ahonen T, Vanhala M, Kautiainen H, Kumpusalo E, Saltevo J. Sex differences in the association of adiponectin and low-grade inflammation with changes in the body mass index from youth to middle age. *Gend Med*. 2012;9(1):1-8.
81. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*. 2003;52(3):667-74.
82. De Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*. 2005;257(1):100-9.
83. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2-18.
84. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005;3:457-61.
85. Bouza C, López-Cuadrado T, Gutierrez-Torres LF, Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Facts*. 2012;5(5):753-65.
86. Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging*. 2012;4(5):320-9.