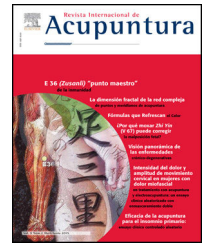




Revista Internacional de Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Comentarios de los últimos artículos publicados

Evaluación comparativa del efecto terapéutico entre la monoterapia con metformina y la terapia combinada de acupuntura con metformina en la pérdida de peso y sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos[☆]

Cristina Verástegui Escolano

Departamento de Anatomía y Embriología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de julio de 2016

Aceptado el 13 de julio de 2016

On-line el 4 de agosto de 2016

Palabras clave:

Monoterapia

Metformina

Pérdida de peso

Insulina

RESUMEN

Objetivo: La obesidad induce resistencia a la insulina (RI), el defecto etiológico fundamental de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por lo tanto, es de esperar que la incidencia de diabetes inducida por la obesidad disminuya si se controla esta. Aunque la metformina es actualmente una de las principales opciones de tratamiento para la DM2 en pacientes obesos, y se obtienen unos resultados de pérdida de peso promedio del 5%, se ha comprobado que no se puede lograr en todos los pacientes un control del peso adecuado utilizando la metformina como único tratamiento. Por lo tanto, las terapias adicionales que posean un efecto de pérdida de peso, como la acupuntura, pueden mejorar la eficacia de la metformina.

Subjetivo: Se ha diseñado un ensayo clínico aleatorizado (ECA) para comparar los efectos de la metformina en monoterapia, con el efecto de la terapia combinada de metformina y acupuntura sobre la pérdida de peso y la sensibilidad a la insulina en pacientes con sobrepeso/obesos con DM2, y así comprobar si la acupuntura puede ser un sensibilizador de insulina y, de ser así, llegar a entender su mecanismo terapéutico.

Resultados: Los resultados muestran que la terapia combinada de acupuntura y metformina mejora significativamente los siguientes parámetros: el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), los valores de glucosa en ayunas, insulina en ayunas, el Homeostasis Model Assessment (HOMA), la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), la leptina, la adiponectina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), la resistina, la serotonina, los ácidos grasos libres (AGL), los triglicéridos (TG), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y las ceramidas.

[☆] Firouzjaei A, Li GC, Wang N, Liu WX, Zhu BM. Comparative evaluation of the therapeutic effect of metformin monotherapy with metformin and acupuncture combined therapy on weight loss and insulin sensitivity in diabetic patients. *Nutr Diabetes*. 2016;6:e209.

Correo electrónico: cristina.verastegui@uca.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2016.07.002>

1887-8369/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: En consecuencia, la terapia combinada de acupuntura y metformina es más eficaz que el tratamiento en monoterapia con metformina, lo que demuestra que la acupuntura es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina, posiblemente mediante la reducción de la inflamación y del peso corporal, al tiempo que mejora el metabolismo lipídico y las adipocinas. Como conclusión, la electroacupuntura (EA) podría ser útil en el control de la obesidad y de la DM2.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparative evaluation of the therapeutic effect of metformin monotherapy with metformin and acupuncture combined therapy on weight loss and insulin sensitivity in diabetic patients

A B S T R A C T

Keywords:
Monotherapy
Metformin
Weight loss
Insulin

Objective: Obesity induces insulin resistance (IR), the key etiologic defect of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Therefore, an incidence of obesity-induced diabetes is expected to decrease if obesity is controlled. Although Metformin is currently one of the main treatment options for T2DM in obese patients, resulting in an average of 5% weight loss, adequate weight control in all patients cannot be achieved with Metformin alone. Thus, additional therapies with a weight loss effect, such as acupuncture, may improve the effectiveness of Metformin. **Subjective:** We designed this randomized clinical trial (RCT) to compare the effects of Metformin monotherapy with that of Metformin and acupuncture combined therapy on weight loss and insulin sensitivity among overweight/obese T2DM patients, to understand whether acupuncture plus Metformin is a better approach than Metformin only on treating diabetes. To understand whether acupuncture can be an insulin sensitizer and, if so, its therapeutic mechanism.

Results: Our results show that Metformin and acupuncture combined therapy significantly improves body weight, body mass index (BMI), fasting blood sugar (FBS), fasting insulin (FINS), Homeostasis Model Assessment (HOMA) index, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), leptin, adiponectin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), resistin, serotonin, free fatty acids (FFAs), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) and ceramides.

Conclusions: Consequently, Metformin and acupuncture combined therapy is more effective than Metformin only, proving that acupuncture is an insulin sensitizer and is able to improve insulin sensitivity possibly by reducing body weight and inflammation, while improving lipid metabolism and adipokines. As a result, electro-acupuncture (EA) might be useful in controlling the ongoing epidemics in obesity and T2DM.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Comentario

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que se debe a defectos en la acción de la insulina en los tejidos periféricos. La hiperglucemia crónica resultante se acompaña de lesión y disfunción de varios órganos, en especial los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y las arterias.

La obesidad es un factor de riesgo para la DM2, ya que el aumento de adiposidad, particularmente en depósitos viscerales, lleva al aumento del flujo de ácidos grasos libres (AGL) y a la inhibición de la acción de la insulina. La gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y de glucosa y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por la glucosa. El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los AGL

a largo plazo podría ser parte del nexo entre la obesidad, la resistencia a la insulina (RI) y el desarrollo de DM2.

La incidencia de DM2 ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas. En 1985 había aproximadamente 30 millones de adultos con DM2, en 1995 aumentaron a 135 millones, llegando en 2002 a 173 millones. En 2030 se prevé alcanzar la cifra de 366 millones de adultos con DM2¹. Como factor determinante en este aumento se encuentra la obesidad, una epidemia del siglo XXI.

Junto a la DM2 y a la obesidad se encuentra el denominado síndrome metabólico, una condición multifactorial en la que el exceso de nutrición provoca un aumento de la inflamación y un metabolismo alterado de los lípidos junto con la RI: rasgos comunes con la DM2.

La metformina es un fármaco que pertenece a un grupo de medicamentos llamados biguanidas (un tipo de antidiabéticos orales) y se utiliza comúnmente en el tratamiento y la

prevención de la DM2, especialmente en pacientes que presentan sobrepeso. También se indica por sí sola como adyuvante del ejercicio físico y la dieta, sobre todo en pacientes cuando no logran un control glucémico adecuado solo con dieta y ejercicio. No obstante, en algunos pacientes que presentan obesidad y DM2 se ha visto que la monoterapia con metformina no es suficiente; por lo que se piensa que la combinación de metformina con otras terapias puede alcanzar mejores resultados en estos pacientes. Los autores del trabajo sugieren que la acupuntura se puede utilizar como terapia complementaria para obtener mejores resultados y ayudar a aumentar la eficacia de la metformina.

El efecto de la acupuntura en la DM2, la obesidad, las concentraciones plasmáticas de AGL y en la sensibilidad a la insulina se ha abordado en varios trabajos²⁻⁴.

Existen varios parámetros que indican la relación entre obesidad, RI y DM2. La obesidad humana se asocia a un estado proinflamatorio reflejado en la elevación de marcadores como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), y la interleucina-6 (IL-6).

La obesidad es un estado inflamatorio de bajo grado donde —debido al exceso de grasa, y en particular cuando esta se localiza principalmente a nivel visceral— el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipocinas y se crea un ambiente inflamatorio, con incremento de las concentraciones de TNF-alfa, IL-6, resistina, leptina, etc. Además, algunas de estas adipocinas (como la leptina) activan las células endoteliales y la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo; los cuales liberan moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF-alfa; lo que hace perpetuar el estado de inflamación descrito en la obesidad⁵. La adiponectina —la proteína más abundante secretada por el tejido adiposo blanco— tiene una relación inversa con la adiposidad y el riesgo de DM2 y también está inversamente relacionada con la RI. Algunos estudios han demostrado que la adiponectina ejerce un efecto sensibilizante a la insulina⁶ y que otras adipocinas, como la resistina, hacen que el tejido adiposo se vuelva resistente a la acción de la insulina.

Por otro lado, debido a la acción del TNF-alfa, de la IL-6, la propia expansión del tejido adiposo y a la aparición de RI, se favorece la lipólisis de los triglicéridos almacenados en él; lo que aumenta la liberación de AGL, que se encuentran directamente relacionados con la RI y la DM2.

En este trabajo se realiza un ensayo clínico aleatorizado (ECA) para comparar los efectos terapéuticos de la monoterapia con metformina y la terapia combinada de metformina y acupuntura para la pérdida de peso y la sensibilidad a la insulina. Se comparan los marcadores inflamatorios, los perfiles lipídicos y las adipocinas en pacientes con sobrepeso/obesidad con DM2.

Los participantes seleccionados en el estudio debían cumplir todas las condiciones siguientes: a) edad entre 20 y 65 años sin distinción de género; b) pacientes diagnosticados de DM2 que hubieran estado tomando metformina en monoterapia y hubieran estado controlando su diabetes antes y durante el período de estudio; c) que los pacientes cumplieran con los criterios de diagnóstico de la DM2 establecidos por la Asociación Americana de la Diabetes; d) que tuvieran un sobrepeso con un índice de masa corporal (IMC) símbolo mayor o igual 25.

Se excluyó a todos aquellos pacientes que presentaran algún deterioro importante de la salud (como insuficiencia hepática, renal, cardíaca, etc.) Se empleó como técnica de acupuntura la electroacupuntura (EA) durante 30 min con una frecuencia de 15 Hz/10 mA. Los puntos seleccionados fueron: *Tianshu* (E 25), *Daheng* (B 15) y *Shuidao* (E 28), de forma bilateral y *Zhongwan* (12 Ren) junto a *Qihai* (6 Ren), también se utilizaron los puntos: *Zusanli* (E 36), *Sanyinjiao* (B 6), *Shuifen* (9 Ren), *Hegu* (LI 4) y *Quchi* (IG 11). Como puntos de acupuntura auricular (AA) se utilizaron: *Sanjiao*, *Jidian* (Hambre), *Wei* (Estómago), *Shenmen*, *Neifenmi* (Endocrino) y *Pi* (Bazo). A los participantes se les trató cada 2 días durante 3 semanas y se llevó a cabo un total de 10 sesiones de acupuntura. En el grupo de casos, los participantes recibieron tratamiento con metformina, con EA y AA. En el grupo control, los participantes recibieron tratamiento con metformina en monoterapia y se llevó a cabo un tratamiento simulado de EA y de AA. Se recogieron 3 muestras de sangre a lo largo de todo el estudio (al inicio, en la quinta sesión y al final) y se calcularon los índices de RI mediante el modelo Homeostasis Model Assessment (HOMA), el IMC y las determinaciones de glucemia, insulina basal, IL-6, TNF-alfa, PCR, leptina, adiponectina, resistina, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), AGL, ceramidas, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Todos los datos obtenidos se registraron con el software Epi-Data (versión 3.0) y se analizaron con el software SPSS 15.0.0. El análisis estadístico incluyó el test de la t y el análisis de la varianza con medidas repetidas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Los resultados de este estudio muestran una mejora en todos los parámetros medidos tanto en el grupo de casos como en el de control y solo son significativos en el grupo de casos, en el que los participantes recibieron tratamiento con acupuntura real junto con metformina.

Los mejores resultados se obtienen en la reducción del peso corporal ($82,6 \pm 6$ kg antes del tratamiento a $78,4 \pm 6$ kg después del tratamiento; $p < 0,001$) y en la disminución del IMC (de $27,6 \pm 2,5$ antes del tratamiento a $26,2 \pm 2,4$ después del tratamiento; $p < 0,001$) y solo fueron significativos en el grupo de casos, en comparación con el grupo de control. Estos resultados son claros, pero el mecanismo de la EA en la pérdida de peso todavía es cuestionable. Se cree que la acupuntura ejerce sus efectos sobre la pérdida de peso a través de diferentes mecanismos (como la reducción del hambre, la activación del metabolismo de lípidos y carbohidratos y la modulación del comportamiento alimentario), pero estos mecanismos aún no están perfectamente documentados.

La determinación de los valores de glucosa basal había cambiado en ambos grupos, pero solo fue significativa en el grupo de casos (de $6,65 \pm 0,6$ mmol/l⁻¹ antes del tratamiento hasta $6,12 \pm 0,5$ mmol/l⁻¹ después del tratamiento, $p < 0,001$). En cuanto a las concentraciones plasmáticas de insulina, solo fueron significativas en el grupo de casos (de $14,47 \pm 0,8$ μU/ml⁻¹ antes del tratamiento a $9,91 \pm 0,7$ μU/ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). El índice HOMA solo cambió significativamente en el grupo de casos (de $4,25 \pm 0,2$ antes del tratamiento hasta $2,67 \pm 0,1$ después del tratamiento; $p < 0,001$). Estos resultados muestran que la terapia combinada

de acupuntura y metformina es capaz de reducir significativamente las concentraciones de insulina basal y así evitar que se produzca un fallo prematuro de las células beta del páncreas en pacientes con DM2. Los valores de glucosa en sangre también disminuyeron en ambos grupos de casos y controles. No obstante, la reducción solo fue significativa en el grupo de casos; lo que sugiere que la EA puede producir una respuesta hipoglucémica, posiblemente al actuar como una especie de sensibilizador de la insulina. También se analizó el índice HOMA (que permite realizar estimaciones de RI y función de las células beta mediante las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas en ayunas) y se observó que se redujo notablemente en el grupo de casos y que la RI fue revertida por el tratamiento combinado de EA y metformina.

En cuanto al efecto de la terapia combinada sobre los marcadores de inflamación, se observó que, aunque había una reducción de los valores de TNF-alfa en ambos grupos, solo se observó una reducción significativa en el grupo de casos (de $1,44 \pm 0,2$ pg/ ml⁻¹ antes del tratamiento a $1,41 \pm 0,5$ pg/ ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Además, había una diferencia significativa entre los grupos de casos y de control ($p = 0,04$).

Teniendo en cuenta que la obesidad es una inflamación de bajo grado, se midieron algunos marcadores inflamatorios como el TNF-alfa, la IL-6 y la PCR. Los valores de IL-6 se redujeron también en ambos grupos, pero la reducción solo fue significativa en el grupo de casos (de $1,44 \pm 0,3$ pg/ ml⁻¹ antes del tratamiento a $1,09 \pm 0,5$ pg/ ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Curiosamente, los valores de PCR no se redujeron significativamente en ninguno de los grupos (en el grupo de casos: a partir de $0,60 \pm 0,03$ mg/ dl⁻¹ antes del tratamiento a $0,57 \pm 0,03$ mg/ dl⁻¹ después del tratamiento; $p > 0,05$; en el grupo de control: de $0,59 \pm 0,03$ mg/ dl⁻¹ antes del tratamiento a $0,57 \pm 0,03$ mg/ dl⁻¹ después del tratamiento; $p > 0,05$). A la vista de estos resultados, queda claro que la terapia combinada de acupuntura y metformina es más eficaz que la monoterapia con metformina en la inhibición de la inflamación. Esto a su vez puede mejorar la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, la acupuntura es eficaz en el tratamiento de la obesidad a través de un proceso antiinflamatorio, puesto en evidencia por la disminución de estos parámetros.

Las adipocinas (como la leptina, la adiponectina, la serotonina, la resistina y el GLP-1) secretadas por los adipocitos o por el tejido adiposo pueden dar lugar a una inflamación de bajo grado y desempeñan un papel importante en la obesidad central, la RI y la DM2. De hecho, pueden regular el peso corporal, el apetito y el gasto energético y también modular la sensibilidad a la insulina. La leptina está implicada en la regulación de la homeostasis energética, y existe una relación entre la leptina y el estado inflamatorio de bajo grado en la obesidad. La resistencia a la leptina se produce durante las primeras etapas de la obesidad. La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina y la oxidación de los lípidos y tiene efectos de protección vascular, mientras que la resistina (cuyo nivel se incrementa en la obesidad) puede inducir RI. Se detectó una diferencia significativa en los cambios en las concentraciones de leptina entre ambos grupos ($p < 0,001$) y el nivel de leptina solo disminuyó significativamente en el grupo de casos (de $13,32 \pm 0,2$ ng/ ml⁻¹ antes del tratamiento a $10,84 \pm 0,4$ ng/ ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). También se observó

una diferencia significativa entre los valores de adiponectina en los grupos de casos y de control ($p < 0,001$); las concentraciones de adiponectina solo se elevaron notablemente en el grupo de casos ($7,47 \pm 0,2$ μg/ ml⁻¹ antes del tratamiento hasta $8,73 \pm 0,2$ μg/ ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Asimismo, los valores de GLP-1 solo disminuyeron significativamente en el grupo de casos ($3,77 \pm 0,2$ mmol l⁻¹ antes del tratamiento hasta $3,21 \pm 0,1$ mmol/ l⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$) y había una diferencia significativa en la disminución de los valores de GLP-1 entre ambos grupos ($p < 0,001$). Además, las concentraciones de resistina solo disminuyeron significativamente en el grupo de casos (de $7,43 \pm 0,2$ ng/ ml⁻¹ antes del tratamiento hasta $5,24 \pm 0,3$ ng/ ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Por último, los valores de serotonina solo se incrementaron significativamente en el grupo de casos (de 130 ± 3 ng/ ml⁻¹ antes del tratamiento a 170 ± 3 ng/ ml⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Todo esto indica que la terapia combinada de EA y metformina es más eficaz en el cambio de los valores de adipocinas en comparación con metformina en monoterapia, y que la EA es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina también a través del mecanismo de acción de las adipocinas.

En cuanto a la obesidad visceral, existe una correlación entre el aumento de AGL y RI. De hecho, los AGL son uno de los factores clave que influyen en la actividad de la insulina, y unos valores elevados son predictivos de la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa en la diabetes. La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis y suprime la liberación de AGL del adipocito a través de la inhibición de la lipasa. Se cree que las altas concentraciones de AGL circulantes, como las que se pueden encontrar en los individuos obesos, causan RI. Además, el aumento de la biosíntesis de ceramidas, inducida por TNF-alfa y AGL saturados, parece deteriorar la acción de la insulina sobre la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno. En este estudio se observó que disminuyeron los valores de AGL en ambos grupos y fue significativa la disminución de los valores de triglicéridos (de $2,59 \pm 0,6$ mmol/ l⁻¹ antes del tratamiento a $2,24 \pm 0,6$ mmol/ l⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$) y cLDL (de $4,05 \pm 0,5$ mmol l⁻¹ antes del tratamiento hasta $3,68 \pm 0,5$ mmol/ l⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$) en el grupo de casos ($p < 0,001$). Los valores de cHDL se elevaron en ambos grupos, siendo de nuevo significativo en el caso del grupo de tratamiento ($1,08 \pm 0,1$ mmol/ l⁻¹ antes del tratamiento a $1,29 \pm 0,1$ mmol/ l⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Por último, los valores de ceramida solo se redujeron notablemente en el grupo de casos ($8,06 \pm 0,2$ g/ dl⁻¹ antes del tratamiento hasta $6,06 \pm 0,3$ g/ dl⁻¹ después del tratamiento; $p < 0,001$). Esto indica que mientras que la metformina tiene efectos en los perfiles de lípidos, la terapia combinada de acupuntura y metformina mejora los valores del perfil lipídico. Por otra parte, la EA puede reducir la dislipemia, que se encuentra a menudo en individuos con DM2.

Como conclusión, este estudio demuestra que la terapia combinada de acupuntura y metformina es más eficaz que la monoterapia de metformina para la pérdida de peso en los pacientes con DM2 que presentan sobrepeso/obesidad y que mediante la utilización de EA se puede tratar la obesidad a través de la inhibición de los mecanismos inflamatorios, la mejora del metabolismo de los lípidos y las adipocinas y el aumento a la sensibilidad a la insulina, con lo que puede

usarse como coadyuvante en los tratamientos de obesidad y DM2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Almeida-Pititto B, Dias ML, De Moraes AC, Ferreira SR, Franco DR, Eliaschewitz FG, et al. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:17-28.
2. Lin RT, Pai HC, Lee YC, Tzeng CY, Chang CH, Hung PH, et al. Electroacupuncture and rosiglitazone combined therapy as a means of treating insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:969824.
3. Litscher G. The application of bioengineering of acupuncture to the treatment of diabetes, insulin resistance and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:553-4.
4. Belivani M, Dimitroula C, Katsiki N, Apostolopoulou M, Cummings M, Hatzitolios AI. Acupuncture in the treatment of obesity: a narrative review of the literature. *Acupunct Med.* 2013;31:88-97.
5. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, Inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4-12.
6. Wang TN, Chang WT, Chiu YW, CLee CY, Lin KD, Cheng YY, et al. Relationships between changes in leptin and Insulin resistance levels in obese individuals following weight loss. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29:436-43.