



## Beneficios potenciales de la Metformina en enfermedades relacionadas con la edad

**Javier Salvador Ramos-Sánchez<sup>1</sup>**

[salvramos@hotmail.com](mailto:salvramos@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0006-9464-0659>

Universidad Insurgentes. Ciudad de México, México

**José Ángel Angulo-Camacho**

[jaacnine@gmail.com](mailto:jaacnine@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-5710-8544>

Facultad de Medicina, Campus “José Narro Robles”

Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales, México

**Rodolfo Pérez-Lagunes**

[rodolfo.perez@cinvestav.mx](mailto:rodolfo.perez@cinvestav.mx)

<https://orcid.org/0009-0008-5408-252X>

Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Unidad Sur, Ciudad de México, México.

**Alfredo Ibarra-Sánchez**

[aibarra@cinvestav.mx](mailto:aibarra@cinvestav.mx)

<https://orcid.org/0000-0003-1195-1808>

### Resumen

La metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) es un medicamento seguro y de bajo costo utilizado ampliamente como primera línea de terapia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 por producir un efecto reductor en los niveles de glucosa en plasma. Esta biguanida sola o en terapia combinada ha demostrado tener efectos protectores para varias enfermedades relacionadas con la edad. En la actualidad se han descubierto varios beneficios de la metformina en enfermedades como cáncer, obesidad, aterosclerosis e hipertensión. Además, posee propiedades pleiotrópicas como la disminución de lípidos en plasma, disminución de estrés oxidante, el aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta y el incremento en la esperanza de vida. Los mecanismos subyacentes de la metformina en la regulación de estas enfermedades no están todavía claros. Aquí, resumimos las funciones de la metformina que pueden ayudar a proporcionar información a futuras investigaciones.

**Palabras Clave:** *Metformina, diabetes tipo 2, AMPK, redox.*

---

<sup>1</sup> Autor Principal

## **The potencial benefits of metformin in age-related diseases**

### **ABSTRACT**

Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) is a safe and low-cost medication widely used as a first-line therapy in the treatment of type 2 diabetes, as it has a glucosa-lowering effect. This biguanide, either alone or in combination therapy, has demonstrated protective effects against several age-related diseases. Currently, various benefits of metformin have been discovered in diseases such as cancer, obesity, atherosclerosis and hypertension. Additionally, it possesses pleiotropic properties, including decreased plasma lipids, reduced oxidative stress, increased enhanced production of short chain fatty acids, and extended lifespan. The underlying mechanisms of metformin in regulating these diseases are not yet full understood. Her, we summarize the funtions of metformin that help provide information for future research.

***Key words:*** *Metformin, type 2 diabetes, AMPK, redox.*

*Artículo recibido 05 Abril 2023*

*Aceptado para publicación: 05 Mayo 2023*

## **INTRODUCCIÓN**

La metformina, un derivado de la biguanida, es uno de los medicamentos de mayor prescripción para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2D), debido a su notable capacidad para disminuir los niveles de glucosa en plasma (Witters, 2001; Papanagnou, *et al.*, 2016; Blonde *et al.*, 2018). En los últimos años se han encontrado roles adicionales inesperados pero efectivos de la metformina. Los estudios demuestran que la metformina ejerce un fuerte efecto sobre numerosos tipos de cáncer (Gandini, *et al.*, 2014; Morales & Morris, 2015), enfermedades cardiovasculares (Lamanna, 2014), enfermedades hepáticas (Bhat, 2015), síndrome de ovario poliquístico (Marshall, 2017), obesidad (Breining, *et al.*, 2018), enfermedades neurodegenerativas (Patrone, *et al.*, 2014) y enfermedades renales (Neven, *et al.*, 2018). La AMPK es un regulador clave de múltiples funciones metabólicas, incluido el metabolismo de la glucosa, el de los lípidos y la homeostasis energética (Hardie et al., 2012; Lin & Hardie, (2018). Estudios han confirmado que la metformina sirve como auxiliar en la pérdida de peso y retrasando los efectos ocasionados por la edad, así como efectos antitumorales.

## **METODOLOGÍA**

La presente investigación es una revisión de 65 estudios consultados en las bases de datos: Scopus y Pubmed sobre los efectos de la metformina en enfermedades que involucran procesos inflamatorios relacionadas con la edad.

### **Biodisponibilidad de la metformina**

La estructura química de la metformina es 1,1-dimetilbiguanida, su fórmula molecular es  $C_4H_{11}N_5$  y a pH fisiológico existe en forma catiónica (>99.9%). Es un fármaco hidrofílico, lo que limita su permeabilidad a través de las membranas lipídicas. La metformina por vía oral se absorbe principalmente en el duodeno del intestino delgado y alcanza una

biodisponibilidad del 40-60% (Pereira, *et. al.*, 2020). Ingresa a la célula por transportadores catiónicos orgánicos, OCTs (Organic Cation Channels, OCTs, por sus siglas en inglés) tanto a nivel renal como hepático. El OCT1 se expresa en la membrana basolateral del hepatocito y modula el ingreso de la metformina mientras que el OCT2 se expresa principalmente en el riñón y regula el ingreso de la metformina a nivel de túbulo proximal de la nefrona (Wang, *et. al.*, 2002; Zhang, *et. al.*, 1997). Pacientes que reciben dosis de metformina de 1-2g por día o aproximadamente 20mg/Kg/día alcanzan concentraciones plasmáticas de 10-40 $\mu$ M (Graham, *et. al.*, 2011) y en el hígado alcanza la concentración de 50-100 $\mu$ M mientras que dosis de metformina de  $\geq$ 250mg/Kg/día en el hígado las concentraciones de metformina son  $>$ 1mM (Madiraju, *et. al.*, 2014) que son concentraciones supra farmacológicas con efectos de inhibición del complejo I de la cadena respiratoria.

### **Efecto reductor de la glucosa por metformina**

En dosis terapéuticas la metformina disminuye los niveles de glucosa en sangre por varios mecanismos. Esta reducción de glucosa en sangre es principalmente mediada por la supresión de la producción hepática de glucosa. La metformina mejora el transporte de glucosa en el cerebro a través del transportador 1, GLUT1, (Glucose Transporter 1, GLUT1, por su acrónimo en inglés) y en los hepatocitos mediante la activación del receptor de insulina disminuyendo así los niveles de glucosa en plasma (Gunton, *et. al.*, 2003). Otro mecanismo de disminución de la glucosa es mediante la captación de este carbohidrato en la célula del músculo esquelético mediada por el transportador 4, GLUT4 (Glucose Transporter 4, GLUT4, por su acrónimo en inglés) (Kristensen, *et. al.*, 2014).

La metformina se acumula en la mitocondria, preferentemente en los hepatocitos e inhibe parcialmente el complejo I de la cadena respiratoria. Esto provoca una acumulación de AMP (Adenosine Monophosphate, AMP, por sus siglas en inglés) intracelular que, a su vez, activa

a la cinasa del AMP, AMPK (Adenosine Monophosphate Kinase, AMPK, por sus siglas en inglés) y conduce a la inhibición de la gluconeogénesis a través de varias vías de señalización (Zhou, *et al.*, 2001; Foretz, *et al.*, 2019). Un mecanismo diferente sugerido es la inhibición directa de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial permitiendo un incremento de la NADH citosólica conduciendo así a un desequilibrio en el estado redox en los hepatocitos. Esto también puede conducir a un aumento en la secreción del péptido-1-similar al glucagón y disminución de la gluconeogénesis en células intestinales (He, 2020).

### **Rol de la metformina en la obesidad, función cardiovascular y estrés oxidante endotelial**

La obesidad se ha relacionado con inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo contribuyendo a la resistencia a la insulina y en última instancia el desarrollo de T2D (Wu & Ballantyne, 2020). Abordar la inflamación de bajo grado puede representar una forma efectiva de tratar estas condiciones comórbidas. Así, varios modelos para estudiar la inflamación del tejido adiposo se han utilizado para acceder a los efectos de la metformina. Muchos de estos efectos parecen estar mediados por activación de la AMPK. En un modelo murino de lupus eritematoso sistémico de células mesenquimales la activación de la AMPK por metformina condujo a la inhibición del mecanismo de señalización de mTOR y de manera simultánea a la activación de STAT1 (Jang, *et al.*, 2020). En otro modelo de tejido parapancreático de rata la activación de la AMPK mediada por metformina también inhibe la señalización de mTOR permitiendo una disminución en los niveles de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-17. Además, la metformina induce la expresión de FOXP3, un regulador maestro de células T reguladoras el cual puede modular las respuestas inflamatorias y ha mostrado una disminución en la severidad de enfermedades autoinmunes en modelos animales (Putilin, *et al.*, 2020). La metformina incrementa la actividad de la AMPK en tejido adiposo perivascular favoreciendo un incremento en la expresión de

sirtuina-1, la cual se asocia con una mejorada sensibilidad a la insulina y un decremento en la fosforilación p65 del Factor nuclear  $\kappa$ B, conduciendo a niveles bajos de citocinas proinflamatorias como TNF, IL-6 y PCR. Adicionalmente los niveles de la hormona derivada de adipocitos, adiponectina, se incrementaron y los signos de disfunción endotelial mejoraron (Sun, *et. al.*, 2014).

La isquemia se asocia a una respuesta inflamatoria no adaptada a la homeostasis. En el sistema cardiovascular en un modelo animal la activación de la AMPK ejerce una inhibición en la señalización del receptor TLR4 conduciendo a niveles bajos de citocinas proinflamatorias y atenuando la disfunción ventricular con infarto al miocardio en un modelo de ratón (Soraya, *et. al.*, 2012; Vaez, *et. al.*, 2016). En este sentido, la metformina disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias en un modelo de miocarditis inducida por endotoxina sobre el receptor TLR4 (Liu, *et. al.*, 2017). Los efectos que muestra la metformina en modelos celulares y animales son muy contundentes. En modelos murinos, la metformina inhibe la migración de fibroblastos inducidos por la aldosterona *in vitro* y reduce la fibrosis cardíaca *in vivo*. Estos efectos son mediados por la activación de la AMPK mediante la inhibición de la interacción de TRAF3/P2, una molécula adaptadora responsiva ante el estrés oxidante que puede inducir citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-17 e IL-18 (Mummidi, *et. al.*, 2016). En modelos animales estudios de daño por reperfusión-isquemia la metformina activa a la AMPK y suprime la actividad del inflammasoma NLRP3 en macrófagos en los cuales incrementa la autofagia como efecto protector de la célula muscular cardíaca que esta dañada (Fei, *et. al.*, 2020; Zhang, *et. al.*, 2020). La aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica favorecida de la acumulación de colesterol de baja densidad, LDL (Low Density Lipoprotein, LDL, por sus siglas en inglés). La activación de la AMPK a través de la metformina inhibe la modificación de residuos alfa-di carbonilos de las apolipoproteínas

y consecuentemente deteriorando la función proteína de alta densidad, HDL (High Density Lipoprotein, HDL, por sus siglas en inglés). La metformina previene el estrés oxidante del endotelio y atenúa la inflamación producida por la hiperglicemia disminuyendo la incidencia de enfermedad cardiovascular (Kheniser, Kashyap & Kasumov, 2019). En células endoteliales de venas umbilicales humanas se encontró que la activación por metformina de la AMPK ofrece una inhibición del factor de transcripción NFκB con subsecuente inhibición de la producción de TNF (Hattori, *et. al.*, 2006; Huang, *et. al.*, 2009). En un modelo de inflamación endotelial inducida por endotoxina la activación de AMPK por metformina permite la fosforilación de deacetilasa de histona 5 y subsecuentemente la regulación a la alta del factor 2 tipo Krüppel que consecuentemente inhibe al TNF (Tian, *et. al.*, 2019). En ratas hipertensas la metformina muestra efectos antiinflamatorios por la reducción de TNF en plasma, así como la disminución en la expresión de la NADPH oxidasa y la COX2 mejorando los parámetros de la disfunción autónoma cardíaca (Oliveira, *et. al.*, 2020).

### **Efecto de la metformina en el cáncer**

La AMPK es uno de los principales reguladores de la energía celular en los procesos del metabolismo de glucosa y de lípidos, en el crecimiento celular, autofagia y apoptosis. Esta cinasa mantiene la homeostasis mitocondrial y se activa cuando ocurre un desequilibrio en el balance de AMP y ATP. Tumores como el de mama (Dai, *et. al.*, 2022), páncreas (Fleming, *et. al.*, 2009) y próstata (Purcell, *et. al.*, 2022) se asocian con la activación de la vía metabólica AKT/mTOR en la que domina la síntesis de proteínas. AMPK se activa cuando ocurre una pérdida de energía en la célula y se inhibe cuando la energía está en exceso. AMPK puede bloquear la proliferación y metástasis de células tumorales comprometiendo a mTOR, así, las células tumorales no pueden sobrevivir al no poder realizar la síntesis de proteínas de manera normal (Xu, *et. al.*, 2018).

La metformina no solamente es anticancerígena mediante la activación de la AMPK. En comparación con las células normales, las células del cáncer tienen una demanda alta de energía. La metformina puede inhibir de manera reversible la actividad de la NADH deshidrogenasa en el complejo I mitocondrial de la cadena respiratoria y desacoplar la fosforilación oxidativa inhibiendo la producción de ATP. La metformina se acumula entonces en el espacio de la matriz mitocondrial en presencia de un potencial de membrana mitocondrial polarizado (Cameron, *et. al.*, 2018).

El tratamiento con metformina en cáncer de esófago activa la vía de señalización de STAT3, particularmente el eje de activación STAT3/Bcl-2/ATG promoviendo la apoptosis y autofagia teniendo así un efecto protector mediado por metformina induciendo la inhibición del crecimiento del tumor (Feng, *et. al.*, 2014).

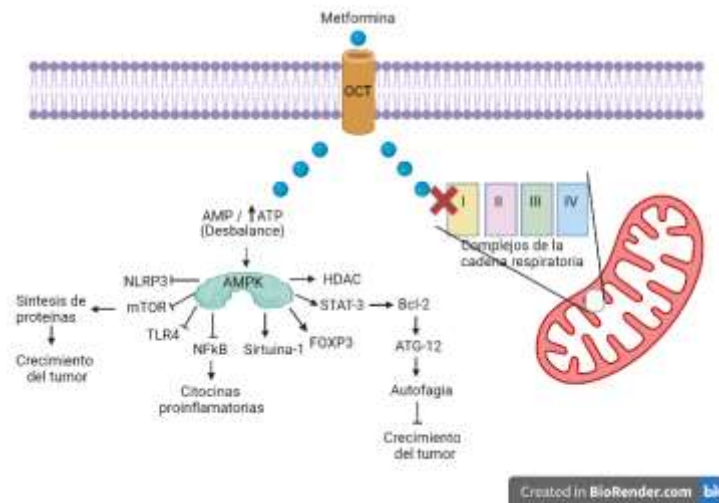


Figura 1. La metformina ingresa mediante el transportador OCT. Cuando ocurre un desbalance en la relación AMP/ATP se activa la cinasa de AMP (AMPK) conduciendo a efectos pleiotrópicos que pueden conducir o inhibir el crecimiento del tumor. Además, la metformina inhibe el complejo I bloqueando flujo en el transporte de electrones de la cadena respiratoria. Imagen creada con BioRender.com





### **Acidosis láctica por metformina**

La acidosis láctica por metformina es una condición poco probable ya que en la mayoría de las estimaciones en incidencias notificadas de acidosis láctica en la práctica clínica ha resultado ser muy baja correspondiendo a <10 casos por cada 100,000 casos/año (DeFronzo, *et al.*, 2016; Inzucchi, *et al.*, 2014), en el estudio de cohorte de 100,000 pacientes con incidencia de acidosis láctica fue de 4.3 casos en el grupo que recibió metformina y de 5.4 en el grupo que recibió tratamiento que no contenía metformina (Salpeter, *et al.*, 2010; Aharaz, *et al.*, 2018). Con base en lo anterior actualmente no existe evidencia de asociación entre la metformina y el aumento de acidosis láctica en comparación con otros agentes hipoglucemiantes.

### **Participación de la metformina en el control de peso**

La metformina ha despertado interés en su uso para el control de peso en personas sin diabetes. Diversos estudios llevados a cabo entre los años 2012 y 2022 han explorado los efectos de la metformina en la pérdida de peso y sus mecanismos de acción. Un estudio publicado en 2018 por García-Carrasco, *et al.*, examinó los efectos de la metformina en personas con sobrepeso u obesidad sin diabetes. Los participantes que recibieron metformina experimentaron una disminución significativa en el peso corporal en comparación con el grupo placebo. Además, se observó una reducción en la circunferencia de la cintura y mejoras en los perfiles de lípidos en sangre.

En otro estudio realizado por Smith, *et al.*, en 2019 se evaluaron los efectos a largo plazo de la metformina en el control de peso. Los resultados mostraron que la metformina contribuyó a una pérdida de peso sostenida y significativa durante un periodo de 12 meses. Además, se encontró una reducción en la grasa abdominal y mejoras en los marcadores de riesgo cardiovascular. Un metaanálisis publicado en 2020 por Chen, *et al.*, examinó varios estudios

sobre el uso de metformina en el control de peso en personas sin diabetes. Los resultados indicaron que la metformina fue efectiva para la pérdida de peso, especialmente en aquellos con obesidad. se observaron mejoras en los parámetros metabólicos y una reducción en la grasa corporal. Un estudio adicional realizado por López-Gómez, *et. al.*, en 2022 evaluó los efectos de la metformina en el apetito y aumentó la sensación de saciedad en comparación con el grupo placebo. Estos efectos podrían contribuir a una reducción en la ingesta calórica y, en consecuencia, a la pérdida de peso.

En cuanto a los mecanismos de acción, la metformina actúa disminuyendo la producción de glucosa por parte del hígado, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo el apetito. Los estudios mencionados respaldan la idea de que la metformina contribuye a la pérdida de peso, la reducción de la grasa abdominal y la mejora de los parámetros metabólicos. Sin embargo, es importante destacar que el uso de metformina debe ser supervisado por un profesional de la salud y considerar los factores individuales de cada paciente.

### **Participación de la metformina en las enfermedades neurodegenerativas**

Del año 2015 a la fecha, se han llevado a cabo diversos estudios que han explorado los efectos de la metformina en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, así como sus posibles mecanismos de acción. Un estudio publicado en 2015 por Patil, *et. al.*, investigó los efectos de la metformina en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron que la metformina ayudó a reducir la formación de placas  $\beta$ -amiloide y la neuroinflamación en el cerebro, dos características clave de la enfermedad de Alzheimer. Se observó también que la metformina ocasionó mejoras en las funciones cognitivas y una reducción de la degeneración neuronal. En otro estudio realizado por Villa, *et. al.*, en 2018, se examinaron los efectos de la metformina en un modelo animal de Parkinson. Los resultados revelaron que la metformina tuvo efectos neuroprotectores,

reduciendo la degeneración de las células dopaminérgicas y mejorando la función motora. Además, se observó una disminución en la neuroinflamación y un aumento en la actividad antioxidante en el cerebro.

Un metaanálisis publicado en 2020 por Ng, *et. al.*, evaluó múltiples estudios sobre el uso de la metformina en el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en paciente con diabetes tipo 2. Los resultados sugirieron que el uso de metformina estaba asociado con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer en esta población. En otro estudio recientemente publicado por Kim, *et. al.*, en 2022 en donde se investigaron los efectos de la metformina en el deterioro cognitivo leve, considerado un estado de transición hacia la enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron que la metformina ayudó a mejorar las funciones cognitivas y reducir la progresión hacia la enfermedad del Alzheimer en paciente con deterioro cognitivo leve. Estos estudios muestran que la metformina puede tener efectos neuroprotectores y ser beneficiosa en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender la eficacia de la metformina en estos trastornos.

### **Efecto antienvjecimiento de la metformina**

El envejecimiento ha sido objetivo de la manipulación genética, dietética y de fármacos para aumentar la esperanza de vida y la salud en numerosos modelos. El proceso por el que se regula el envejecimiento atañe a factores genéticos, ambientales y dietéticos (Rubinsztein, *et. al.*, 2011). Dentro de los ambientales y dietéticos ocurre una producción de especies reactivas de oxígeno, ROS (Reactive Oxygen Species, ROS, por sus siglas en inglés) que aceleran este proceso a nivel celular. La metformina inhibe la producción de ROS y el daño al ADN (Algire, *et. al.*, 2012), tiene un impacto inhibiendo la señalización de la proteína IRAK4 que se requiere en la activación por citocinas proinflamatorias (Valenci, *et. al.*, 2017),

disminuye los niveles de insulina y suprime la señalización mediada por mTOR resultando en inhibición de la autofagia favoreciendo el proceso antienvjecimiento (Song, *et. al.*, 2015). De forma extracelular la metformina modifica a los receptores para citocinas, insulina y adiponectina, vías que son activadas en el envejecimiento y cuando se modulan se asocian con la longevidad (Barzilai, *et. al.*, 2016).

### **Influencia de la metformina sobre la microbiota intestinal**

Los estudios que han explorado los efectos de la metformina en la composición y función de la microbiota, así como sus implicaciones en la salud recientemente han tomado mayor relevancia. Un estudio publicado en 2015 por Forslund, *et. al.*, investigó los efectos de la metformina en la microbiota intestinal en personas con diabetes tipo 2. Los resultados mostraron que la metformina indujo cambios en la composición de la microbiota, caracterizados por un aumento en ciertas bacterias beneficiosas y una disminución en bacterias asociadas con la inflamación y la resistencia a la insulina. En otro estudio realizado por Wu, *et. al.*, en 2017, se examinaron los efectos de la metformina en la función metabólica de la microbiota. Los resultados revelaron que la metformina promovió la producción de ácidos grasos de cadena corta, metabolitos beneficiosos para la salud intestinal y el metabolismo energético. Estos hallazgos sugieren que la metformina podría tener efectos positivos en la regulación del equilibrio energético y el control del peso.

Un estudio publicado en 2021 por Lee, *et. al.*, investigó los efectos en la diversidad y función de la microbiota en personas sin diabetes. Los resultados mostraron que la metformina indujo cambios en la composición de la microbiota, caracterizados por un aumento en la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta con propiedades antiinflamatorias y beneficiosas para la salud intestinal. Además, se ha observado que la metformina puede modular la permeabilidad intestinal y la respuesta inflamatoria, lo que podría tener implicaciones en

diversas enfermedades asociadas con la disbiosis de la microbiota, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la obesidad. es importante tener en cuenta que si bien la metformina parece tener efectos benéficos en la microbiota, existen variaciones individuales en la respuesta a este medicamento. La influencia de la metformina en la microbiota, la genética y el estado de salud del individuo.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión, la metformina, un fármaco utilizado comúnmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ha mostrado efectos beneficiosos en enfermedades relacionadas con la edad. Estudios realizados en los últimos años han explorado su influencia en diferentes condiciones asociadas al envejecimiento, como la obesidad, las enfermedades neurodegenerativas y la salud cardiovascular. En relación con el control de peso, la metformina ha demostrado ser eficaz en la reducción del peso corporal y la disminución de la grasa abdominal en personas con sobrepeso u obesidad. Además, se ha observado que la metformina puede mejorar los perfiles de lípidos en sangre y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que la convierte en una opción terapéutica relevante para el manejo de la salud metabólica. En el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, los estudios sugieren que la metformina puede tener efectos neuroprotectores, reduciendo la degeneración neuronal, disminuyendo la formación de placas amiloides y mejorando las funciones cognitivas en personas con Alzheimer y Parkinson. Estos hallazgos resaltan el potencial de la metformina en la prevención y el tratamiento de estas afecciones debilitantes. Además, la metformina ha mostrado influencia en la microbiota intestinal, promoviendo cambios en su composición y función. Estos cambios pueden contribuir a efectos metabólicos beneficiosos, como la producción de ácidos grasos de cadena corta y la mejora del equilibrio energético.

Si bien la metformina parece tener efectos positivos en varias enfermedades relacionadas con la edad, es importante tener en cuenta que los resultados pueden variar entre individuos y dependiendo de otros factores, como la dosis y la duración del tratamiento, la genética y el estado de salud general de la persona. Finalmente, la metformina ha demostrado su utilidad en el control de peso, el manejo de enfermedades neurodegenerativas y la influencia en la microbiota intestinal. Estos hallazgos respaldan su papel potencial como una opción terapéutica valiosa en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad.

### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **REFERENCIAS**

- Aharaz, A., Pottegård, A., Henriksen, D. P., Hallas, J., Beck-Nielsen, H. & Lassen, A. T. (2018). Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metformin: A case control study. *PLoS One*, **13(5)**, e0196122. DOI: 10.1371/journal.pone.0196122.
- Algire, C., Moiseeva, O., Deschênes-Simard, X., Amrein, L., Petrucci, L., Birman, E., Viollet, B., Ferbeyre, G., Pollak, M. N. (2012). Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage. *Cancer Prev Res (Phila)*, **5(4)**, 536-543. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0536.
- Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B. & Espeland, M. A. (2016). Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*, **23(6)**, 1060-1065. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
- Bhat, A., Sebastiani, G. & Bhat, M. (2015). Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol*, **7(12)**, 1652-1659. DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1652.
- Blonde, L., Dipp, S. & Cadena, D. (2018). Combination glucose-lowering therapy plans in T2DM: Case-based considerations. *Adv Ther*, **35(7)**, 939-965. DOI: 10.1007/s12325-018-0694-0.
- Breining, P., Jensen, J. B., Sundelin, E. I., Gormsen, L. C., Jakobsen, S., Busk, M., Rolighed, L., Bross, P., Fernandez-Guerra, P., Markussen, L. K., Rasmussen, N. E., Hansen, J. B., Pedersen, S. B., Richelsen, B. & Jessen, N. (2018). Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. *Diabetes Obes Metab*, **2(9)**, 2264-2273. DOI: 10.1111/dom.13362.
- Cameron, A. R., Logie, L., Patel, K., Erhardt, S., Bacon, S., Middleton, P., Harthill, J., Forteach, C., Coats, J. T., Kerr, C., Curry, H., Stewart, D., Sakamoto, K., Repiščák, P., Paterson, M. J., Hassinen,

- I., McDougall, G. & Rena, G. (2018). Metformin selectively targets redox control of complex I energy transduction. *Redox Biol*, **14(2)**, 187-197. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.018.
- Dai, J. Z., Wang, Y. J., Chen, C. H., Tsai, I. L., Chao, Y. C. & Lin, C. W. (2022). YAP dictates mitochondrial redox homeostasis to facilitate obesity-associated breast cancer progression. *Adv Sci (Weinh)*, **9(12)**, e2103687. DOI: 10.1002/advs.202103687.
- DeFronzo, R., Fleming, G. A., Chen, K. & Bicsak, T. A. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*, **65(2)**, 20-29. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.014.
- Fei, Q., Ma, H., Zou, J., Wang, W., Zhu, L., Deng, H., Meng, M., Tan, S., Zhang, H., Xiao, X., Wang, N. & Wang, K. (2020). Metformin protects against ischaemic myocardial injury by alleviating autophagy-ROS-NLRP3-mediated inflammatory response in macrophages. *J Mol Cell Cardiol*, **145(2)**, 1-13. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.05.016.
- Feng, Y., Ke, C., Tang, Q., Dong, H., Zheng, X., Lin, W., Ke, J., Huang, J., Yeung, S. C. & Zhang, H. (2014). Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis*, **5(2)**:e1088. DOI: 10.1038/cddis.2014.59.
- Fleming, J. B., Gonzalez, R. J., Petzel, M. Q., Lin, E., Morris, J. S., Gomez, H., Lee, J. E., Crane, C. H., Pisters, P. W. & Evans, D. B. (2009). Influence of obesity on cancer-related outcomes after pancreatectomy to treat pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*. 2009 Mar;144(3):216-21. doi: 10.1001/archsurg.2008.580.
- Foretz, M., Guigas, B. & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, **15(10)**, 569-589. DOI: 10.1038/s41574-019-0242-2.
- Gandini, S., Puntoni, M., Heckman-Stoddard, B. M., Dunn, B. K., Ford, L., DeCensi, A. & Szabo, E. (2014). Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res*, **7(9)**, 867-885. DOI: 10.1158/1940-6207.
- Graham, G. G., Punt, J., Arora, M., Day, R. O., Doogue, M. P., Duong, J. K., Furlong, T. J., Greenfield, J. R., Greenup, L. C., Kirkpatrick, C. M., Ray, J. E., Timmins, P. & Williams, K. M. (2011). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, **50(2)**, 81-98. DOI: 10.2165/11534750-000000000-00000.
- Gunton, J. E., Delhanty, P. J., Takahashi, S. & Baxter, R. C (2003). Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J Clin Endocrinol Metab*, **88(3)**, 1323-1332. DOI: 10.1210/jc.2002-021394.
- Hardie, D. G., Ross, F. A. & Hawley, S. A. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **13(4)**, 251-262. DOI: 10.1038/nrm3311.

Hattori, Y., Suzuki, K., Hattori, S. & Kasai, K. (2006). Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension*, **47(6)**, 1183-1188. DOI: 10.1161/01.HYP.0000221429.94591.72.

Huang, N. L., Chiang, S. H., Hsueh, C. H., Liang, Y. J., Chen, Y. J. & Lai, L. P. (2009). Metformin inhibits TNF-alpha-induced IkappaB kinase phosphorylation, IkappaB-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation. *Int J Cardiol*, **134(2)**, 169-175. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.010.

Inzucchi, S. E., Lipska, K. J., Mayo, H., Bailey, C. J. & McGuire, D. K. (2014). Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*, **312(24)**, 2668-2675. DOI: 10.1001/jama.2014.

Jang, S. G., Lee, J., Hong, S. M., Kwok, S. K., Cho, M. L. & Park, S. H. (2020). Metformin enhances the immunomodulatory potential of adipose-derived mesenchymal stem cells through STAT1 in an animal model of lupus. *Rheumatology (Oxford)*, **59(6)**, 1426-1438. DOI: 10.1093/rheumatology/kez631.

Kheniser, K. G., Kashyap, S. R. & Kasumov, T. (2019). A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. *Obes Sci Pract*, **5(1)**, 36-45. DOI: 10.1002/osp4.309.

Kristensen, J. M., Treebak, J. T., Schjerling, P., Goodyear, L. & Wojtaszewski, J. F (2014). Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **306(10)**, E1099-1109. DOI: 10.1152/ajpendo.00417.2013.

Lamanna, C., Monami, M., Marchionni, N. & Mannucci, E. (2011). Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, **13(3)**, 221-228. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.

Lin, S. C. & Hardie, D. G. (2018). AMPK: Sensing glucose as well as cellular energy status. *Cell Metab*, **27(2)**, 299-313. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.009.

Liu, G., Wu, K., Zhang, L., Dai, J., Huang, W., Lin, L., Ge, P., Luo & F., Lei, H. (2017). Metformin attenuated endotoxin-induced acute myocarditis via activating AMPK. *Int Immunopharmacol*, **47(3)**, 166-172. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.04.002.

Madiraju, A. K., Erion, D. M., Rahimi, Y., Zhang, X. M., Braddock, D. T., Albright, R. A., Prigaro, B. J., Wood, J. L., Bhanot, S., MacDonald, M. J., Jurczak, M. J., Camporez, J. P., Lee, H. Y., Cline, G. W., Samuel, V. T., Kibbey, R. G. & Shulman, G. I. (2014). Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, **510(7506)**, 542-546. DOI: 10.1038/nature13270.



Marshall, S. M. (2017). 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*, **60(9)**, 1561-1565. DOI: 10.1007/s00125-017-4343-y.

Morales, D. R. & Morris, A. D. (2015). Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med*, **66(1)**, 17-29. DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093128.

Mummidi, S., Das, N. A., Carpenter, A. J., Kandikattu, H., Krenz, M., Siebenlist, U., Valente, A. J & Chandrasekar, B. (2016). Metformin inhibits aldosterone-induced cardiac fibroblast activation, migration and proliferation in vitro, and reverses aldosterone+salt-induced cardiac fibrosis in vivo. *J Mol Cell Cardiol*, **98(1)**, 95-102. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.07.006.

Neven, E., Vervaet, B., Brand, K., Gottwald-Hostalek, U., Opdebeeck, B., De Maré, A., Verhulst, A., Lalau, J. D., Kamel, S., De Broe, M. E. & D'Haese, P. C. (2018). Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone disorder. *Kidney Int*, **94(1)**, 102-113. DOI: 10.1016/j.kint.2018.01.027.

Oliveira, P. W .C., de Sousa, G. J., Birocale, A. M., Gouvêa, S. A., de Figueiredo, S. G., de Abreu, G. R. & Bissoli, N. S. (2020). Chronic metformin reduces systemic and local inflammatory proteins and improves hypertension-related cardiac autonomic dysfunction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **30(2)**, 274-281. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.09.005.

Papanagnou, P., Stivarou, T. & Tsironi, M. (2016). Unexploited antineoplastic effects of commercially available anti-diabetic drugs. *Pharmaceuticals*, **9(2)**, 1-24. DOI: 10.3390/ph9020024.

Patrone, C., Eriksson, O. & Lindholm, D. (2014). Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **2(3)**, 256-262. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70125-6.

Pereira, P. M. R., Mandleywala, K., Ragupathi, A. & Lewis, J. S. (2020). Acute statin treatment improves antibody accumulation in EGFR- and PSMA-expressing tumors. *Clin Cancer Res*, **26(23)**, 6215-6229. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1960.

Purcell, . S.A, Oliveira, C. L. P., Mackenzie, M., Robson, P., Lewis, J. D. & Prado, C. M. (2022). Body composition and prostate cancer risk: A systematic review of bservational studies. *Adv Nutr*, **13(4)**, 1118-1130. DOI: 10.1093/advances/nmab153.

Putilin, D. A., Evchenko, S. Y., Fedoniuk, L. Y., Tokarsky, O. S., Kamyshny, O. M., Migenko, L. M., Andreychyn, S. M., Hanberher, I. I. & Bezruk, T.O. (2020). The influence of metformin to the transcriptional activity of the mTOR and FOX3 genes in parapancreatic adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Life*, **3(1)**, 50-55. DOI: 10.25122/jml-2020-0029.

Rubinsztein, D. C., Mariño, G. & Kroemer, G. (2011). Autophagy and aging. *Cell*, **146(5)**, 682-695. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.030.

- Salpeter, S. R., Greyber, E., Pasternak, G. A. & Salpeter, E. E. (2010). Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, **2(4)**, CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.
- Song, Y. M., Lee, Y. H., Kim, J. W., Ham, D. S., Kang, E. S., Cha, B. S., Lee, H. C. & Lee, B. W. (2015). Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway. *Autophagy*, **11(1)**, 46-59. DOI: 10.4161/15548627.2014.984271.
- Soraya, H., Farajnia, S., Khani, S., Rameshrad, M., Khorrami, A., Banani, A., Maleki-Dizaji, N., Garjani, A (2012). Short-term treatment with metformin suppresses toll like receptors (TLRs) activity in isoproterenol-induced myocardial infarction in rat: are AMPK and TLRs connected? *Int Immunopharmacol*, **14(4)**, 785-791. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.10.014.
- Sun, Y., Li, J., Xiao, N., Wang, M., Kou, J., Qi, L., Huang, F., Liu & B., Liu, K. (2014). Pharmacological activation of AMPK ameliorates perivascular adipose/endothelial dysfunction in a manner interdependent on AMPK and SIRT1. *Pharmacol Res*, **89(1)**, 19-28. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.07.006.
- Tian, R., Li, R., Liu, Y., Liu, J., Pan, T., Zhang, R., Liu, B., Chen, E., Tang, Y., Qu, H. (2019). Metformin ameliorates endotoxemia-induced endothelial pro-inflammatory responses via AMPK-dependent mediation of HDAC5 and KLF2. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, **1865(6)**, 1701-1712. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.04.009.
- Vaez, H., Najafi, M., Rameshrad, M., Toutounchi, N. S., Garjani, M., Barar, J. & Garjani, A. (2016). AMPK activation by metformin inhibits local innate immune responses in the isolated rat heart by suppression of TLR 4-related pathway. *Int Immunopharmacol*, **40(2)**, 501-507. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.002.
- Valencia, W. M., Palacio, A., Tamariz, L. & Florez, H. (2017). Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia*, **60(9)**, 1630-1638. DOI: 10.1007/s00125-017-4349-5.
- Wang, D. S., Jonker, J. W., Kato, Y., Kusuhara, H., Schinkel, A. H. & Sugiyama, Y. (2002). Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther*, **302(2)**, 510-515. DOI: 10.1124/jpet.102.034140.
- Witters, L. A. (2001). The blooming of the French lilac. *J Clin Invest*, **108(8)**, 1105-1107. DOI: 10.1172/JCI14178.
- Wu, H. & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*, **126(11)**, 1549-1564. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.

- Xu, S., Lam, S. K., Cheng, P. N. & Ho, J. C. (2018). Recombinant human arginase induces apoptosis through oxidative stress and cell cycle arrest in small cell lung cancer. *Cancer Sci*, **109(11)**, 3471-3482. DOI: 10.1111/cas.13782.
- Zhang, J., Huang, L., Shi, X., Yang, L., Hua, F., Ma, J., Zhu, W., Liu, X., Xuan, R., Shen, Y., Liu, J., Lai, X. & Yu, P. (2020). Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway. *Aging (Albany NY)*, **12(23)**, 24270-24287. DOI: 10.18632/aging.202143.
- Zhang, L., Dresser, M. J., Gray, A. T., Yost, S. C., Terashita, S. & Giacomini, K. M. (1997). Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter. *Mol Pharmacol*, **51(6)**, 913-921. DOI: 10.1124/mol.51.6.913.
- Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear, L. J. & Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, **108(8)**, 1167-1174. DOI: 10.1172/JCI13505.