

Metformina y longevidad saludable

© José R. Cabo Soler 2022
I.S.B.N. 978-84-124615-8-9

Edición e impresión:
Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo, 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2022

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

METFORMINA Y LONGEVIDAD SALUDABLE

Discurso de presentación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Joan Batiste Peris Gisbert

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Ilmo. Sr. Dr. D. José Ricardo Cabo Soler

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. DR. D. JOAN B. PERIS GISBERT

José Ricardo Cabo Soler

Biografía personal

Nacido en Alfara del Patriarca (Valencia) el 12 de octubre de 1945 es el menor de cuatro hermanos (Paco, Vicenta y Rafa). Su Padre, Francisco Cabo Fabregat, era oficial de Marmolería y su madre Vicenta Soler Llopis, ama de casa.

Casado en 1971 con Amparo Plaza Pascual, tiene 3 hijos: Jorge Luis nacido en 1973 en San Luis (Estados Unidos) y médico Especialista en Psiquiatra ejerciendo en Castellón y en Vila-Real. Irene-Isabel, nacida en 1979, es médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

y Helena Pilar, nacida en 1986, Licenciada en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Diplomada en Magisterio y Doctorada en Fisiología del Ejercicio.

Casado desde 2008 con Elizabeth Valencia Vargas, Dermatóloga y Médica Estética, de Medellín (Colombia).

José Ricardo cursa sus primeros estudios, hasta los 7 años y medio, en el propio pueblo para luego continuar en Valencia ya que su padre, debido a una adjudicación por accidente laboral, se traslada a la capital en marzo de 1953 para hacerse cargo de una portería en la calle Sorní 28. Ya en Valencia estudia en las Escuelas Parroquiales de San Juan y San Vicente hasta octubre de 1955. En esa época trabaja como acólito “profesional” en la Iglesia de San José de los Padres Capuchinos en la Calle de Cirilo Amorós entre 1954 y 1955.

Obtiene una Beca de la Escuela Especial de Orientación del Ayuntamiento de Valencia tras un curso de evaluación ingresando en Junio de 1956 en el Instituto Luis Vives, donde cursa el Bachillerato con la ayuda de becas, primero del Ayuntamiento y posteriormente y con una de mayor cuantía económica, previo examen, de la Organización Sindical, manteniendo la beca durante todo el Bachiller hasta terminar la carrera de Medicina en Junio de 1969.

Con el fin de mantener su autonomía económica, obtiene por oposición en noviembre-diciembre de 1964 la titulación de Correo de Turismo que le habilita para trabajar como guía turístico en Europa, actividad que desarrolla con la empresa “Meliá” viajando por Europa y España en los veranos de 1965, 66, 67 y 68.

El último año de Bachiller y para cursar el Preuniversitario obtiene por concurso una Beca del *American Field Service* para el curso 1962-63 que le permite residir con una familia norteamericana y estudiar en la Escuela Pública de El Paso (Illinois), donde aprende inglés con un nivel que le sirve de gran ayuda en sus estudios de Medicina.

Siempre fue un alumno muy brillante, con excelentes calificaciones tanto en el Bachillerato como en la Carrera de Medicina, obteniendo el Premio Extraordinario de la Licenciatura en Medicina en 1969.

Por concurso nacional obtiene una Beca para realizar el Doctorado en el Colegio de San Clemente en la Universidad de Bolonia (Italia), donde finaliza su Tesis Doctoral sobre las Mitocondrias, dirigida por el profesor Giorgio Lenaz, con la máxima calificación obteniendo además el Premio Extraordinario.

En septiembre de 1969 aprueba el examen para convalidar los estudios de Medicina en Estados Unidos (ECFMG) lo que le permite recibir formación en Medicina Interna y Endocrinología, primero en el Hospital Menorah bajo la tutela del Dr. Nathaniel Winer de Kansas City (Missouri) y luego en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Barnes de la Universidad Washington en San Louis (Missouri) bajo la tutela del Prof. James C. Warren, contando además con la ayuda de una Beca de la Fundación Ford.

Regresa como Profesor No Numerario (Adjunto y luego Agregado interino) a la Universidad de Salamanca con el Prof. Marcos Sopena, que le apoya para conseguir por oposición en septiembre de 1975 la plaza de Profesor Agregado de Bioquímica de la nueva Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria en Santander.

Por traslado a la Universidad de Valencia el 1 de abril de 1976 accede a una plaza interfacultativa Farmacia-Biológicas y comienza a impartir docencia en 3º de Farmacia en octubre de dicho año. Desde el 1 de octubre de 1977 queda adscrito exclusivamente a la Facultad de Farmacia, siendo el encargado de coordinar e impartir las asignaturas de Bioquímica General (Tercer Curso) y la Bioquímica Especial y Clínica de la rama sanitaria. En el año 1981 accede a la Cátedra en la propia Facultad de Farmacia de Valencia donde permanece hasta su adscripción a la Facultad de Medicina en octubre del año 1987, donde permanece como Catedrático hasta su jubilación en septiembre de 2009.

Actualmente mantiene su actividad profesional con su Consulta Médica en el área de la Endocrinología y Nutrición que comenzó en 1976 y que aún mantiene abierta.

Médico interesado en la Formulación Magistral desde siempre. Diseñó, junto al Prof. Juan B. Peris, diversas fórmulas para el campo de la Nutrición y la Medicina Estética. Promueve la Formulación en los distintos cursos que organiza.

Curriculum vitae

Titulaciones y ejercicio profesional

- Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia en 1969 con la calificación de sobresaliente y premio extraordinario.
- Título de Médico convalidado en Estados Unidos por medio del examen ECFMG (septiembre de 1969),
- Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Bologna (Italia) en marzo de 1971 con sobresaliente “*Cum Laude*” y Premio Extraordinario (Premio “Vittorio Ennanuele II”).
- Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia (julio de 1971) con la calificación de sobresaliente “*Cum Laude*”.
- Licencia Médica para ejercer en los Estados Unidos de América por medio del examen Flex (diciembre de 1972) para el estado de Missouri.
- Médico especialista en Endocrinología y Nutrición (1973) en Medicina Interna y en Bioquímica Clínica (1981) por la Universidad de Valencia.
- Profesor agregado de Bioquímica en las Facultades de Medicina de la Universidad de Salamanca y en la de Santander (1973-1976).
- Profesor agregado de Bioquímica de la Facultad de Farmacia

de la Universidad de Valencia (1976-1981).

- Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia (1981-1987).
- Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia (desde 1987 hasta su jubilación en 2009).

Desde 1976 y hasta la actualidad mantiene Consulta Médica en el área de la Endocrinología y Nutrición como Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición colegiado en el Colegio Oficial de Médicos de Valencia con el nº 464605980.

Asociaciones las que pertenece

- Consejo Científico de la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados (Secretario desde 1987 a 2004).
- Sociedad Española de Medicina Estética (Presidente desde 1997 a 2007), actualmente Presidente de Honor).
- Unión Internacional de Medicina Estética (Presidente desde 2005 a 2007).
- Asociación Española para el Estudio del Envejecimiento Saludable (Fundador y primer Presidente).
- Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (Miembro fundador, Ex - vicepresidente).
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (Miembro fundador y Ex – vocal Junta Directiva).

- Miembro del Consejo Científico del Instituto Danone España (desde su creación en 1994 hasta el 2020).
- Instituto Médico Valenciano (Ex – vocal Junta Directiva).
- Sociedad Valenciana de Endocrinología y Nutrición (Miembro Fundador).
- Miembro de Número de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.
- Miembro de la Sección de Bioquímica de la Nutrición de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular,
- Miembro de Número de la Biochemical Society (Gran Bretaña).
- Miembro de Número de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.
- Miembro de la Sociedad Española de Química Clínica.
- Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina de Valencia (desde 1986).
- Miembro de la Sociedad Española de Cosmiatría (Director de la División Médica).

Actividades académicas y científicas

- Publicaciones: 30 nacionales, 40 internacionales.
- 20 Tesis Doctorales dirigidas.
- 33 Tesis de Licenciatura dirigidas.
- Coordinador de más de 15 ciclos de conferencias en la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados.
- Director de numerosos Cursos de Postgrado en la Universi-

dad de Valencia.

- Conferenciante invitado en numerosos Cursos de Doctorado, Universidades de Verano en diferentes países en torno a aspectos relacionados con su especialidad en Nutrición, Endocrinología y Envejecimiento.
- Presidente del Comité Organizador de varios Congresos Nacionales e Internacionales de Medicina Estética: XI Congreso Internacional en Sevilla (mayo 1997), III Congreso Europeo en Valencia (octubre de 2011), XIV-XXII Congresos Nacional de la Sociedad española de Medicina Estética -SEME- (de 1997 a 2007).
- Co-director de Estudios de Postgrado en Nutrición de la Universidad de Valencia (Diploma de 220 horas). Ediciones 1ª (octubre de 1997 a octubre 1998) y 2ª (noviembre 1998-septiembre de 1999).
- Coordinador Médico y Miembro del Comité de Dirección del primer Master Universitario en Medicina Estética de la Universidad de las Islas Baleares. Primero a nivel mundial, que se desarrolla desde 1997 hasta el momento actual con 23 ediciones completadas.
- Co-director del curso “Hormonas y envejecimiento” de la Universidad Internacional Menedez Pelayo de Valencia (julio de 1998).
- Co-director del curso “Hormonas, genes y obesidad” de la Universidad Internacional Menedez Pelayo de Valencia (julio de 2000).
- Director del curso “Envejecimiento saludable” de la Universidad Internacional Menedez Pelayo de Valencia (noviembre de 2003).
- Co-editor del Libro sobre Longevidad. Tratado integral sobre salud en la segunda mitad de la vida. (Editorial Panamericana Médica, 2004).
- Director Científico y docente en el curso “Secretos para un envejecimiento saludable” en la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados (mayo de 2019).

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

ILMO. SR. DR. D. JOSÉ RICARDO CABO SOLER

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular
Universitat de València

**METFORMINA Y
LONGEVIDAD SALUDABLE**

Es un gran honor para mí el haber sido propuesto por la Junta Directiva de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana para ingresar como Académico Correspondiente. Mis gracias muy sinceras a los Profs. Joan B. Peris Gisbert, Gerardo Stübing y Facundo Pérez Giménez, por haber encabezado esta propuesta y al Prof. Peris por sus bonitas palabras de presentación. Tuve la fortuna de pertenecer al Claustro de Profesores inicial de la Nueva Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia y la experiencia fue muy gratificante para mí. Es un orgullo ver como muchos de los alumnos que pasaron entre 1976 y 1987 por la Facultad y por mis Asignaturas de Bioquímica General y Bioquímica Especial y Clínica me saludan con cariño. Muchos de los que fueron alumnos de Bioquímica en mis años en la Facultad de Farmacia han triunfado en lo profesional, algunos de ellos han sido los Académicos fundadores de esta Academia de Farmacia y muchos otros son ya Académicos numerarios o correspondientes.

He seguido en contacto con el Departamento de Bioquímica y con la Facultad de Farmacia durante toda mi carrera como Profesor Universitario, con una relación fluida con muchos de los Profesores de los distintos Departamentos.

El tema elegido por mí para esta Sesión combina varios de mis intereses: la Bioquímica, en relación con uno de los fármacos clásicos que se están utilizando en nuestra clínica diaria, habitualmente como

antidiabético en la Diabetes Tipo 2, especialmente cuando existe cierto sobrepeso u obesidad, y con el que yo he tenido amplia experiencia profesional en mi dedicación a la Clínica de Endocrinología y Nutrición de casi 50 años atendiendo a muchos pacientes diabéticos y el problema que nos interesa a casi todos como es el envejecer en las mejores condiciones posibles.

El tema de la Longevidad Saludable es de interés general y a mí particularmente me ha interesado desde hace muchos años y he procurado seguir la Bibliografía más solvente en el campo. De hecho, participé activamente hace ya 20 años en un Proyecto sobre Longevidad Saludable y fui coeditor de un extenso Libro sobre el tema, publicado por Panamericana, coordinando y publicando varios capítulos de las áreas de Nutrición y de Hormonas y Envejecimiento (*Salvador Carulla, L., Cano Sánchez, A., Cabo Soler, 2004*). De ese proyecto se realizaron un par de publicaciones, que son la base de una herramienta para facilitar el trabajo a los interesados en el campo de la Longevidad Saludable y que se llama *e-Vital* (*Alonso, F., Walsh, C. O., Salvador Carulla, L., 2010; Salvador-Carulla et al., 2012*).

Quiero recordar en este acto tan especial para mí, a mis Maestros y Mentores Profs. José Viña Giner, Marcos Sopena Dasí y Federico Pallardó Salcedo, así como al Prof. Giorgio Lenaz, de la Universidad de Bolonia, y al Profesor James C. Warren, de la Washington University de Saint Louis (Missouri). A todos ellos mis más sinceras gracias por su gran influencia positiva en mi carrera profesional universitaria y su total y desinteresado apoyo, siempre.

Mi reconocimiento y agradecimiento a los colaboradores del Departamento de Bioquímica en la recién re-fundada Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia a principios de los años 70: a los tristemente desaparecidos Antonio Jordá Valls y Javier Martí Giménez y a los que entraron en la segunda mitad de los 70 y hasta mitad de los 80: Mariela Gómez Gómez, Joaquín Timoneda Timoneda, Julio Coloma Contreras, Teresa Barber Sanchis, Juan Saus, Amelia Murgui y Vicente Miralles, Fernando Aniento y Ernesto Estornell y que con su esfuerzo e ilusión han constituido un grupo de excelencia, tanto en la docencia como en la investigación, a pesar de los limitados medios con los que han contado. También mi reconocimiento y agradecimiento a todos los excelentes compañeros de Bioquímica en la Facultad de Medicina de

mis últimos y agradables años en activo como Profesor en la Universitat de Valencia.

Es mi obligación y mi devoción agradecer también el sacrificio y el apoyo a lo largo de toda mi vida de mi familia. Mis padres, Vicenta y Francisco, que se sacrificaron a tope para que yo pudiera estudiar, al no haberlo podido hacer con mis tres hermanos mayores, Paco, Vicenta y Rafael, por las circunstancias de la época. Mi primera esposa, Amparo, madre de mis tres hijos, Jorge Luis, Irene y Helena, por su total entrega a la familia y a su profesión. A mis hijos y sus familias, en especial a los nietos: Jorge Ricardo y Alma, Helena, Irene y Carolina, que son la gran alegría de estos años y espero que sigan siéndolo durante varios años más. Y finalmente a la Dra. Elizabeth Valenciana Vargas, fiel compañera, mi total apoyo en estos casi 20 años de convivencia, que me ha sabido mantener con toda la ilusión por la vida, por el trabajo bien hecho y con la alegría de ir disfrutando de cada uno de los momentos de nuestra existencia, buscando siempre el lado positivo de todo lo que nos acontece. A todos ellos y a todos mis amigos, mis más sinceras gracias.

Para su exposición los puntos a describir son:

1. Consideraciones iniciales del interés del tema y de cómo tratar de alcanzar un envejecimiento en buenas condiciones.
2. Recordar las características farmacológicas de la Metformina.
3. Metformina: indicaciones clásicas y otras menos conocidas.
4. Mecanismos de acción de la Metformina
5. Envejecimiento, con un repaso a las claves moleculares del mismo
6. Cómo puede la Metformina atenuar estas claves del envejecimiento
7. Presente y futuro de los estudios de la Metformina en el Envejecimiento saludable
8. Consideraciones finales para una Longevidad saludable

1.

CÓMO PODEMOS ALCANZAR UNA LA LONGEVIDAD SALUDABLE

Como decía el Prof. Juan R. Zaragoza y ya lo escribió en un Libro de divulgación *Una Vida Larga y Sana* en el año 1990 (Zaragoza Rovira, 1990) para prolongar la vida había que reducir lo que la acorta como el tabaco, el alcohol, los tóxicos ambientales, la falta de actividad física, el sobrepeso y la obesidad y ya nos proponía el **Programa Cedro** para alcanzar esa longevidad saludable.

El **Programa Cedro** (árbol centenario) nos orienta cada una de sus letras sobre los 5 campos que hay que cuidar para envejecer en las mejores condiciones:

C: Cuidado Corporal,

E: Ejercicio Físico,

D: Dieta adecuada,

R: Relajación (evitar stress) y

O: Orientación Vital (objetivos e ilusiones importantes para uno), lo que en los últimos años y como destaca el Dr. Carlos López Otín en su reciente libro de divulgación, *El sueño del tiempo* (López-Otín, 2020), tenemos que tener nuestro *ikigai* (propósito vital o razón de existir).

En dicho libro, López-Otín y Kroemer (2020) también destacan que para extender el sueño del tiempo tenemos que corregir algunas de las deficiencias de nuestro mundo actual como la obesidad, la mal-

nutrición, las intoxicaciones crónicas, la inactividad física, el estrés y las pérdidas del ritmo circadiano, prácticamente coincidiendo con el Prof. Zaragoza y con lo que también destacan en sus libros respectivos de divulgación, el Prof. José Viña (*Viña Ribes, 2008*) y el Prof. Valentín Fuster y Josep Corbella (*Fuster, Josep y Corbella, 2018*).

Otra línea importante al describir magistralmente las claves del Envejecimiento (*López-Otín et al., 2013*) es la posibilidad de cambiar estilos de vida y utilizar fármacos que frenen lo que deteriora esas claves con el tiempo y/o aceleren el ritmo de alteración de las distintas claves del envejecimiento y que mantengan y prolonguen el buen estado de las mismas. En su reciente libro de divulgación (*2020*) los Profs. López Otín y Kroemer describen, de forma sencilla, las distintas claves del envejecimiento. En un apartado posterior resumimos los puntos esenciales de este trabajo, el más citado de los publicados por el Dr. López-Otín, con más de 9.200 citas, a fecha de marzo 2022.

Se puede destacar que ya desde hace muchos años se está utilizando la Metformina para distintas indicaciones fuera de prospecto (“*off label*”). Desde hace más de 30 años y al observar en muchos estudios que los Diabéticos tratados con este fármaco en general vivían más, tenían menos cánceres, un mejor estado cardiovascular y controlaban mejor el peso corporal se ha estado utilizando para ayudar a otros pacientes para estos fines.

De hecho, lo que se pretende con estas posibles ayudas farmacológicas es tratar de lograr una evolución más lenta de los cambios que afectan negativamente a nuestra salud y cómo se pueden modular y en lo posible evitar las enfermedades crónicas más habituales del envejecimiento, responsables de la mala calidad de vida de ese periodo y que en muchos casos nos pueden conducir a la muerte.

También debemos citar que además de la Metformina, existen otros potenciales elixires de juventud, como también destacan López-Otín y Kroemer en su libro de divulgación (*2020*) y que es, en mi opinión, de obligada lectura para los interesados en este tema. Señalan que junto a la Metformina, se están estudiando las posibilidades para estos fines de la Espermidina, la Aspirina, los precursores de NAD, la Rapamicina y sus análogos (Rapálogos), medicamentos que eliminen las células senescentes (senolíticos), los antiinflamatorios, los activadores del

sistema inmunológico, los miméticos de la restricción calórica, ciertos tratamientos hormonales bien controlados, el control de los factores que precipitan el envejecimiento, un uso controlado de antioxidantes y las combinaciones de algunos de ellos.

Es previsible que en un futuro próximo se diseñen nuevas moléculas que protejan los genomas, los telómeros, los epigenomas y a las células madre relacionadas con el envejecimiento o que modifiquen la microbiota y promuevan la más adecuada para una longevidad saludable.

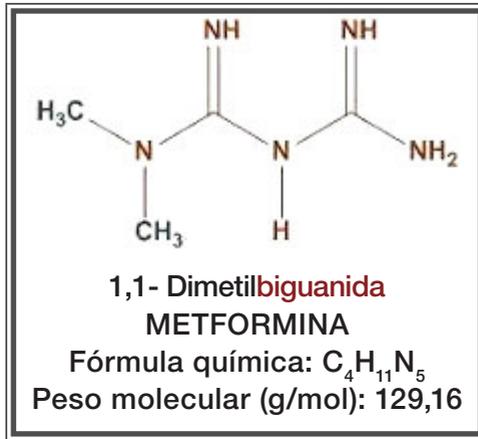
Es esencial que se sigan realizando estudios rigurosos y bien controlados de Envejecimiento (*Justice et al., 2018*) ahora que ya, desde el año 2018, la OMS lo considera una enfermedad y por tanto permite diseñar estudios con fármacos para su tratamiento como tal entidad. El primero autorizado por la FDA ha sido el estudio TAME (*Targeting Aging with Metformin*), que complementa otros muchos estudios que han afrontado, de forma heterogénea y desde hace más de 30 años, las acciones de la Metformina en diferentes problemáticas habituales del envejecimiento,.

2.

METFORMINA

La Metformina es una biguanida que reduce la producción hepática de glucosa y mejora discretamente la utilización periférica de la misma. La Metformina entra en las células a través de los transportadores de cationes orgánicos (los polimorfismos de estos transportadores pueden influir en la respuesta a la Metformina). La Metformina reduce la glucemia basal y los niveles de insulina, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso (*Harrison*).

La metformina es el medicamento contra la diabetes más recetado en el mundo. Durante más de 40 años, la metformina ha sido la primera línea de elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2. A diferencia de otros medicamentos que reducen los niveles de glucosa en sangre, la metformina rara vez causa hipoglucemia y ayuda a restaurar la sensibilidad a la insulina en los pacientes. El medicamento ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del tipo 2 diabetes, pero los médicos convencionales también lo usan de manera no autorizada (fuera de prospecto, “*off label*”) para tratar otras afecciones, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), en el que existe resistencia a la insulina, y el aumento de peso inducido por fármacos. Los médicos menos convencionales han comenzado a analizar la actividad anticancerígena de la metformina y su potencial como mimético de la restricción calórica (RC) para propósitos antienvjecimiento (*Grossman, 2012*).



ESTRUCTRA QUÍMICA DE LA METFORMINA
Se utiliza el Hidrocloruro de la molécula. HCl

2.1 Historia

La metformina se obtiene de la Lila francesa (*Galega officinalis*) (Figura 1), una planta que crece en la zona atlántica europea y que era utilizada en la medicina popular desde la Edad Media para tratar los trastornos diabéticos. De las guanidinas de la planta y por semisíntesis se obtuvieron las distintas sustancias activas. Pertenecen a la clase de biguanidas de medicamentos antidiabéticos, que incluye agentes como la fenformina y la buformina, que se han retirado hace años debido a los efectos secundarios.

La Metformina fue descrita por primera vez en la literatura por Emil Werner en 1922. En 1929, Slotta y Tschesche descubrieron que la metformina reducía la glucemia en conejos. En 1950, el médico filipino Eusebio Y. García usó metformina para tratar la influenza, ya que había encontrado que la droga también poseía propiedades antivirales,



Figura 1. Lila francesa (*Galega officinalis*)

antipiréticas, bacteriostáticas, antipalúdicas y analgésicas. Tras los estudios oportunos para ver su eficacia para controlar la diabetes, la metformina se introdujo en el Reino Unido en 1958, Canadá en 1972, en 1995 en los Estados Unidos y desde hace más de 30 años está aprobada para la Diabetes Tipo 2 en prácticamente todos los países. Se ha descubierto que la metformina es mucho más segura que su predecesora la fenformina, con una incidencia 20 veces menor de acidosis láctica, con solo 3 casos por 100.000 años-paciente frente a 64 casos con fenformina, prácticamente todos en pacientes con insuficiencia renal (*Grossman, 2012*).

2.2 Farmacología

Los datos de la Farmacología de la Metformina están basados esencialmente en el Vademecum y en la información proporcionada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el T_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg de metformina es aproximadamente del 50 al 60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, una parte importante queda sin absorber y la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Se absorbe alrededor del 50% al 60% de una dosis oral a la circulación sistémica y se distribuye en la mayoría de los tejidos en concentraciones similares, aunque las concentraciones más altas se encuentran en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón. La edad, el género, el estado nutricional, el estilo de vida y las variantes genéticas representan algunos de los factores que influyen en la susceptibilidad a la metformina y su distribución a los tejidos diana. Por ejemplo, el polimorfismo del transportador de membrana es un determinante clave en las propiedades farmacocinéticas de este fármaco (*Novelle et al., 2016*).

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. Se distribuye por el hígado y el riñón, principalmente.

La metformina no se metaboliza en el cuerpo y se excreta intacta en un 75 a 90% por los riñones antes de las 12 horas de su toma. No hay interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, porque no se metaboliza y no interfiere con el metabolismo de otras drogas. En la especie humana no se han identificado metabolitos del fármaco.

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. El 90% de la eliminación renal se realiza por el transportador OCT2. Tras la administración oral, la vida media es de aproximadamente 6,5 horas.

La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 (en células intestinales para la absorción) y OCT2 (en células renales para la eliminación) (Transportadores Cationes Orgánicas).

La co-administración de metformina con:

- **Inhibidores de OCT1** (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- **Inductores de OCT1** (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- **Inhibidores de OCT2** (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- **Inhibidores de OCT1 y OCT2** (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un ajuste de dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

2.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Metformina hidrocloreuro o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Situaciones agudas con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infección grave, shock.
- Enfermedades que pueden provocar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica) como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo crónico.
- Diabetes gestacional.
- Diabetes mellitus tipo I.
- Desnutrición severa..
- Deficiencia de vitamina B12, hierro y ácido fólico.
- Embarazo y lactancia.
- Infecciones graves.
- Traumas.
- Deshidratación.

El medicamento está contraindicado en personas con afecciones que aumentan el riesgo de acidosis láctica, como la insuficiencia renal.

Las contraindicaciones relativas que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, alcoholismo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.

Se recomienda suspender el uso de metformina antes de cualquier estudio radiográfico que utilice sustancias de contraste, que pueden tener la capacidad de alterar temporalmente la función renal.

2.4 Reacciones secundarias y efectos adversos

Las reacciones más características son náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, lo que se traduce en bajada de peso, alteraciones del gusto, disminución de la absorción, incluyendo la vitamina B12, acidosis láctica (incidencia menor que con otras biguanidas).

Los trastornos gastrointestinales son los efectos secundarios más comunes de la metformina.

La metformina puede causar molestias gastrointestinales en algunos casos cuando se aumenta la dosis del fármaco o cuando se administra por primera vez.

En un ensayo que involucró a 286 sujetos, el 53% de las 141 personas que recibieron metformina de liberación inmediata informaron diarreas en comparación con el 11,7% para el placebo.

Además, el 25% notificó vómitos y náuseas frente al 8,3% del placebo.

En muchos pacientes, estos efectos secundarios pueden evitarse o minimizarse comenzando con una dosis baja y aumentando gradualmente con el tiempo o usando formulaciones de liberación prolongada.

Los riesgos de Acidosis Láctica parecen ser pequeños, ya que en una serie de 194 estudios que incluyeron 36.893 años-paciente de uso de metformina, no se observaron casos de acidosis láctica fatal o no fatal.

Algunos de los otros efectos secundarios informados son dolor muscular, dificultad para respirar, pérdida de apetito, síntomas parecidos a la gripe y fatiga. Reacciones alérgicas, como erupción cutánea, picor, opresión en el pecho y urticaria, también se han reportado.

2.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

La Metformina potencia el efecto de los anticoagulantes y de los fibrinolíticos.

La droga puede inhibir la absorción de la vitamina B₁₂, en algunos casos aislados.

No se recomienda su uso con:

Alcohol: La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados: La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Se requieren ciertas **precauciones** para su uso con:

Algunos **medicamentos** que pueden **afectar** de forma adversa la **función renal**, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej. los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la

angiotensina II y los diuréticos, en especial los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (ej. glucocorticoides (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos).

Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, hay que ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión.

3.

INDICACIONES DE LA METFORMINA

3.1 Metformina: Indicaciones clásicas

Diabetes tipo 2

La metformina es el mejor tratamiento conocido de la diabetes tipo 2 (T2DM), especialmente en personas con sobrepeso.

La metformina es el medicamento contra la diabetes más recetado en el mundo. Es una biguanida y con 48 millones de prescripciones en 2010, era el noveno fármaco más prescrito en los Estados Unidos (*Pryor & Cabreiro, 2015*).

Durante más de 40 años, la metformina ha sido la primera línea de elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2. A diferencia de otros medicamentos que reducen los niveles de glucosa en sangre, la metformina rara vez causa hipoglucemia y ayuda a restaurar la sensibilidad a la insulina en los pacientes.

La metformina es más conocida por su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2DM), especialmente en personas con sobrepeso. Un estudio de 10 años en un grupo de diabéticos tipo 2 reveló que redujo las complicaciones diabéticas y la mortalidad general en un 30%. La metformina ofrece un control intensivo de la glucosa y también se asocia con disminución del aumento de peso y menos ataques de hipoglucemia (*Grossman, 2012*).

En un ensayo aleatorizado de 4.200 diabéticos tipo 2, la mortalidad por todas las causas fue del 13% con metformina, menos de la mitad de la tasa (27%) para las sulfonilureas y la insulina.

En el control de la Diabetes, la metformina tiene **cuatro mecanismos** principales de acción para reducir la glucosa en sangre (*Grossman, 2012*).

1. Disminuye absorción de glucosa del tracto GI;
2. Inhibe la gluconeogénesis hepática (que es su principal mecanismo de acción);
3. Aumenta la sensibilidad y el número de receptores de insulina aumentando la captación de glucosa periférica y
4. Aumenta la oxidación de ácidos grasos.

Los estudios han confirmado cada uno de estos mecanismos:

En ratas, la metformina a 250 mg/kg durante 5 días hizo que la absorción de glucosa cayera de 811 a 375 $\mu\text{mol}/30$ min.

Los diabéticos tipo 2 tienen un aumento de 3 veces en la gluconeogénesis, que se ha demostrado que la metformina disminuye en un 36% como resultado de la regulación al alza de la AMPK.

Se ha demostrado que la metformina aumenta tanto la sensibilidad como el número de receptores de insulina. Como consecuencia, los niveles de insulina caen y los pacientes a menudo pierden peso. Cuando los niveles de insulina son altos, se utiliza la glucosa en lugar de ácidos grasos; cuando la insulina baja, los ácidos grasos se queman

en su lugar, mediado por la AMPK.

En experimentos con animales, se demostró claramente que la oxidación de ácidos grasos aumenta como resultado de la metformina.

El medicamento ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero algunos médicos convencionales también lo usan para tratar otras afecciones, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el aumento de peso inducido por medicamentos.

3.2 Metformina: Otras indicaciones que pueden ayudar a un Envejecimiento Saludable

Entre los problemas de salud y cambios que se dan en el envejecimiento están:

- Sobrepeso y la Obesidad,
- Resistencia a la insulina y la Diabetes tipo 2
- Enfermedades cardiovasculares
- Diferentes tipos de cánceres
- Alteraciones cognitivas frecuentes y
- Cambios en la microbiota

y todos pueden beneficiarse del uso de la Metformina.

Además de su uso en el tratamiento de la diabetes, la metformina ha sido considerada desde hace algún tiempo como un fármaco con **actividad pleiotrópica**, ya que periódicamente aparecen nuevos informes sobre su efecto favorable en diferentes condiciones. En la actualidad, las indicaciones de este fármaco se han ampliado para incluir ya a

la prediabetes, los síndromes de resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico.

La metformina es la terapia más comúnmente prescrita para pacientes con DM2. Tiene un buen perfil de seguridad y es de bajo costo. Con una mayor experiencia clínica y numerosas observaciones con la metformina, sus **indicaciones** se han **ampliado** en la práctica al efecto antitumoral, el efecto antienvjecimiento, los efectos protectores cardiovasculares, los efectos neuroprotectores y es un tratamiento opcional para el SOP (*Wang Y. W. et al., 2017*).

Muchos médicos han comenzado a analizar la actividad anticancerígena de la metformina y su potencial como mimético de la restricción calórica (RC) con fines antienvjecimiento.

El tratamiento de múltiples enfermedades, incluido el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) pueden beneficiarse de la Metformina.

Además, hay evidencia que sugiere que la metformina retrasa el proceso de envejecimiento y modula la microbiota para promover la salud.

Entre los **efectos favorables** de la Metformina están:

La Metformina no estimula la secreción de insulina (no genera hipoglucemia), inhibe la producción hepática de glucosa, aumenta la captación periférica de glucosa, reduce las necesidades de insulina, está presente en altas concentraciones en la mucosa intestinal y afecta a la microbiota (actuando en el metabolismo de los folatos y de la metionina, lo que en roedores retrasa el envejecimiento), tiene un efecto favorable en el aparato cardiovascular y en el metabolismo lipídico, tiene un efecto neutro o favorable para controlar el peso corporal y se han descrito posibles efectos anticancerígenos.

A la Metformina se la ha llamado por sus múltiples y potenciales efectos beneficiosos como la **Aspirina del siglo XXI** (*Romero et al., 2017*)

Síndrome de Ovario poliquístico (SOP)

El SOP afecta a una de cada 15 mujeres premenopáusicas. Las características del SOP incluyen la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. La metformina reduce el acné, el hirsutismo, la obesidad abdominal, la amenorrea y otros síntomas. Previene o retrasa la aparición de diabetes y ayuda a restablecer la ovulación y aumenta la fertilidad (*Grossman, 2012*).

Metformina y Peso Corporal

En un metaanálisis de 31 ensayos con 4.570 participantes, la metformina resultó en una reducción del índice de masa corporal (IMC) en un 5,3%, la glucosa en ayunas disminuyó en un 4,5%, la insulina en ayunas disminuyó en un 4,4% y la nueva aparición de diabetes disminuyó en un 40%.

En un estudio, los pacientes que recibieron metformina en el grupo de edad de 15 a 19 años perdieron un promedio de 2,9kg (*Grossman, 2012*).

Aumento de peso inducido por fármacos

El aumento de peso es un fenómeno común con varios medicamentos, especialmente algunos Psicofármacos. De hecho, el efecto de algunos es tan pronunciado que dichos medicamentos se suelen cambiar en los pacientes que sufran un aumento superior al 5% de su peso corporal (*Grossman, 2012*).

Metformina y Lípidos plasmáticos

Los triglicéridos cayeron un 5,3%, el colesterol LDL bajó un 5,6% y el colesterol HDL aumentó un 5%. (*Grossman, 2012*).

Metformina y riesgo cardiovascular

La metformina es el único fármaco utilizado para tratar la diabetes tipo 2 que también reduce el número de muertes por infarto. La metformina reduce el colesterol LDL y los triglicéridos y no provoca aumento de peso (*Grossman, 2012*).

Existe evidencia de que la metformina puede ofrecer protección contra las ECV en pacientes diabéticos.

Los resultados de múltiples estudios sugieren que la metformina puede proteger contra la arterosclerosis al promover la integridad endotelial y prevenir la formación de placas.

También se ha observado que la metformina exhibe propiedades antitrombóticas en modelos resistentes a la insulina. Además, se ha observado que el tratamiento con metformina reduce significativamente la agregación plaquetaria en pacientes con diabetes insulino dependiente.

Además de sus acciones endoteliales, la metformina afecta la función de los cardiomiocitos y se ha asociado con mejoras en la miocardiopatía diabética en modelos de roedores (*Grossman, 2012*).

Restaura la autofagia y, por lo tanto, mejora la estructura y función cardíaca en ratones diabéticos.

Los niveles normales de glucosa en sangre en ayunas (FBG, por sus siglas en inglés) están entre 70 y 100 mg/dL, pero hay que **destacar** que existe un aumento significativo en el **riesgo cardiovascular**, cuando los niveles de **FBG son superiores a 85 mg/dL**.

En un estudio de Japón de 2000 hombres de 40 a 59 años seguidos durante 22 años (entre 1975 y 1997), FBG >85 mg/dL se asoció con un aumento del 40% en el riesgo relativo de muerte cardiovascular (95% IC) (*Kato et al., 2009*). Como tal, puede ser valioso considerar el uso de **metformina en pacientes “normoglucémicos”** con FBG superior a 85 mg/dL. Esto puede ser de particular importancia ahora que el número de adultos con FBG normal de 85 o más ha aumentado dramáticamente en los últimos 35 años. En 1976, solo el 25% de la población tenía FBG > 85. Para 2009, este porcentaje había aumentado al 85% (*Bjørnholt et al., 1999; Kato et al., 2009*).

Metformina y Cáncer

La metformina despertó un interés considerable en el campo de la oncología en 2005, tras la publicación de un informe epidemiológico que destacaba un vínculo entre el tratamiento con metformina y la reducción del riesgo de cáncer en pacientes diabéticos (*Evans et al., 2005; Libby et al., 2009*). Numerosos estudios de observación han respaldado el papel protector de la metformina contra una variedad de tipos de cáncer, incluidos el cáncer de hígado, colorrectal, de páncreas, de estómago y de esófago en diabéticos (*Franciosi et al., 2013; Stevens et al., 2012*).

Un estudio de seguimiento holandés de 85.000 pacientes con DM2 comparó la incidencia de cáncer en pacientes que tomaban metformina frente a sulfonilureas durante 10 años.

El riesgo relativo de diagnóstico de cáncer fue de 0,9 para la metformina frente a la sulfonilurea y se observaron riesgos más bajos para los cánceres de esófago, estómago, colon, hígado, páncreas, pulmón, mama y próstata (*Ruiter et al., 2012*).

En un estudio de 973 pacientes con adenocarcinoma de páncreas en el *MD Anderson Cancer Center* entre 2004 y 2008 que incluyó a 259 diabéticos y 863 controles, la razón de probabilidad de cáncer de páncreas para los usuarios de metformina fue de 0,38 (IC del 95%, $P = 0,001$) (*Li et al., 2009*). Se demostró que la metformina reduce el riesgo de cáncer de páncreas en un 62%.

Existe una relación directa entre la expresión de AMPK y el cáncer. Por sus efectos sobre la AMPK, la metformina podría utilizarse tanto en la prevención, como en el tratamiento del cáncer. La activación de la AMPK bloquea la expresión de genes promotores del cáncer. Por ejemplo, la AMPK fosforila y activa el gen p53 supresor tumoral e inhibe la expresión de aromatasa en el tejido mamario (*Grossman, 2012*).

Se sabe que los diabéticos tienen un mayor riesgo de varios tipos de cáncer. Están en un riesgo significativamente mayor de cáncer primario de hígado y de cáncer de páncreas y un riesgo moderadamente mayor de cáncer colorrectal, endometrial, mamario y renal (*Grossman, 2012*).

Un estudio holandés de 85.000 pacientes con DM2 comparó la incidencia de cáncer en pacientes que tomaban metformina vs. los tratados con sulfonilureas durante 10 años. El **riesgo relativo** de diagnóstico de cáncer fue de **0,9 para metformina** frente a las sulfonilureas con menores riesgos observados para los cánceres de esófago, estómago, colon, hígado, páncreas, pulmón, mama y próstata.

Otro ensayo controlado comparó nuevos diagnósticos de cáncer en usuarios de metformina. Entre 4.085 controles, el 11,6% recibió un nuevo diagnóstico de cáncer dentro de los 2,6 años frente al 7,3% de los usuarios de metformina dentro de los 3,5 años. Esto correspondía a una razón de riesgo no ajustada para el cáncer de 0,46 (Grossman, 2012).

Mientras que otros agentes hipoglucemiantes orales parecen aumentar el riesgo de cáncer, la metformina parece disminuir el riesgo significativamente.

Un estudio siguió a 195 pacientes diabéticos con una edad promedio de 69 años con cáncer frente a 195 diabéticos sin cáncer durante 10 años. El uso de metformina durante más de 36 meses se asoció con una razón de probabilidades de cáncer de OR = 0,28 (IC del 95%, $p < 0,001$), mientras que el uso de gliburida (un tipo de sulfonilureas) se asoció con un OR de 2,62 ($p = 0,009$), un riesgo 935% mayor que la metformina (Grossman, 2012),

Un estudio retrospectivo examinó a 2.592 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado, incluyendo 157 con DM2, tratados con quimioterapia coadyuvante. La remisión patológica completa entre los diabéticos tipo 2 con metformina fue del 24%, mientras que los diabéticos tipo 2 no tratados con la metformina solo tuvo tasas de respuesta del 8%, en comparación con una respuesta del 16% entre los controles no diabéticos.

Otro estudio siguió a 68.019 mujeres posmenopáusicas participantes en el *Women's Health Initiative* (WHI) durante un período de 11,8 años. Este grupo incluía a 3.401 mujeres con diabetes al comienzo del estudio. En el transcurso del estudio, 3.273 mujeres desarrollaron cáncer de mama invasivo. La incidencia de **cáncer de mama** en mujeres que desarrollaron diabetes y fueron tratadas con metformina experi-

mentó una **reducción de un 25%** (HR 0,75; IC 95%) frente a las no diabéticas, mientras que las mujeres con diabetes que recibieron medicamentos distintos a la metformina experimentaron una mayor incidencia de cáncer de mama (HR 1.16; 95% IC) (*Grossman, 2012*).

No todos los estudios muestran que la metformina disminuye la incidencia de cáncer. Un análisis realizado entre una cohorte basada en la población de la base de datos de Investigación de Medicina General del Reino Unido incluyó a 63.049 de usuarios de agentes hipoglucemiantes orales. Se compararon 739 casos de cáncer de próstata con 7.359 controles. En este estudio, el riesgo relativo de cáncer de próstata fue discretamente mayor en los usuarios de metformina (RR 1,23, IC 95%) (*Azoulay et al., 2010*).

Existe una relación directa entre la expresión de AMPK y el cáncer. Debido a sus efectos sobre la AMPK, la metformina puede tener utilidad tanto en la prevención, como en el tratamiento del cáncer.

La **relación del AMPK con el cáncer** se investiga desde hace años cuando se descubrió su relación con oncogenes supresores como LKB1 y p53, y la demostración de que activando esta vía se podía prevenir algunos tipos de cáncer o frenar su crecimiento. La relación es más compleja, implicando la autofagia y el cambio en el metabolismo energético que muestran las células tumorales.

La AMPK es el sensor central de la energía celular, lo que es importante en la interacción metabolismo y cáncer. También controla las vías de señalización favorecedoras del envejecimiento que se solapan con las vías del crecimiento tumoral.

La AMPK se activa por el estrés celular y se restauran los niveles energéticos, por la regulación del metabolismo y crecimiento. Una insuficiente actividad de la AMPK conlleva un crecimiento celular descontrolado, lo que hace de interés la activación de la AMPK como tratamiento anti-cáncer.

La activación de **AMPK bloquea** la expresión de **genes promotores del cáncer**. La AMPK fosforila y **activa el gen supresor de tumores p53** e **inhibe** la expresión de **aromatasa** en el tejido mamario. El p53 es un gen supresor de tumores implicado en la reparación del daño del ADN y la regulación del ciclo celular. La activación del p53 por la AMPK

lleva a la inhibición de la división celular y la inducción de la apoptosis en las células que se encuentran en condiciones de baja disponibilidad de nutrientes.

La Metformina **inhibe una demetilasa** que incrementa los niveles globales de una etiqueta epigenética, que promueve una configuración del ADN capaz de proteger contra tumores malignos y frenar el envejecimiento.

Además, la metformina puede proteger contra el daño y la mutación del ADN al inhibir la generación de ROS por el complejo I (*Algire et al., 2012*)

La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) pueden promover la tumorigénesis al estimular la proliferación de células epiteliales. La metformina puede prevenir dicha actividad neoplásica al reducir la hiperinsulinemia y disminuir los niveles de estas moléculas de señalización (*Pollak, 2008*).

La metformina **bloquea** la actividad del factor nuclear de transcripción- κ B (**NF- κ B**), lo que provoca una disminución de la secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células senescentes (*Pryor & Cabreiro, 2015*).

La metformina al modificar los procesos inflamatorios, que se sabe que juegan un papel en la progresión del cáncer, puede disminuir dicha progresión. Se ha descrito que la metformina mejora la respuesta inmunitaria a las células cancerosas (*Moiseeva et al., 2013*)

Informes recientes revelan que la metformina puede actuar como un **fármaco antifolato** y muestra que la metformina altera el ciclo del folato de manera similar a la acción de la clase de fármacos antifolato de quimioterapia (*Corominas-Faja et al., 2012*).

Un estudio realizado en células de carcinoma de células escamosas de esófago mostró que la metformina regula al **alza la apoptosis y la autofagia**, lo que reduce el crecimiento del tumor (*Feng et al., 2014*).

Los **efectos sistémicos** de la metformina podrían ser **protectores** contra el **cáncer** (*Pryor & Cabreiro, 2015*).

No obstante, los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no parecen demostrar un efecto significativo de la metformina en los resultados finales del cáncer.

Metformina y Microbiota

Existe un vínculo entre las alteraciones de la microbiota en el tracto gastrointestinal (causadas por cambios en la dieta y las condiciones ambientales, como los antibióticos) y síndromes relacionados con la nutrición, como la obesidad, la DT2, el síndrome metabólico, el cáncer y el envejecimiento, lo que sugiere que la microbiota intestinal podría actuar como un biomarcador potencial para la salud del huésped (*Pryor & Cabreiro, 2015*).

La metformina, comúnmente utilizada para tratar enfermedades metabólicas asociadas con la disfunción de la microbiota, puede actuar sobre la fisiología de las poblaciones bacterianas para ejercer sus efectos sobre el huésped. Una posibilidad es que la metformina altere la estructura y/o función de la microbiota de una manera que promueva la salud metabólica.

La mayoría de los medicamentos antidiabéticos tienen dosis terapéuticas en el rango de microgramos/miligramos para reducir la hiperglucemia en pacientes con DT2. Las dosis efectivas de metformina pueden alcanzar hasta 2,5g por día.

El intestino es el tejido principal para la absorción y acumulación de metformina en humanos. Los efectos de la metformina en el tejido intestinal pueden ser diferentes en cierta medida en comparación con otros tejidos y también ser responsables de los efectos secundarios observados asociados con este medicamento, ya que en el intestino humano se acumulan altas concentraciones de metformina.

La concentración de metformina en el yeyuno puede alcanzar de 30 a 300 veces su concentración en el plasma u otros tejidos.

Se han observado concentraciones intraluminales en el rango de 20 mM después de la administración de una dosis de 850mg de metformina en el intestino de pacientes diabéticos (*Bayliss et al., 2016*)

Los efectos secundarios más comunes asociados con la administración de metformina incluyen molestias gastrointestinales. Las alteraciones del tracto gastrointestinal aparecen poco después de que se inicia el tratamiento, disminuyen durante largos períodos de terapia y cesan si se interrumpe el tratamiento. Los efectos secundarios incluyen principalmente diarrea y otros trastornos menores, como dolor abdominal con calambres e hinchazón, vómitos, náuseas, dispepsia, disgeusia, flatulencia y estreñimiento.

Estos trastornos digestivos combinados pueden afectar hasta al 29% de los pacientes tratados con hasta 2,5g de metformina/día, lo que lleva a la interrupción del tratamiento con metformina en el 10% de estos pacientes. Aunque estos efectos gastrointestinales se observan ampliamente en pacientes que toman metformina, los mecanismos moleculares subyacentes a tales respuestas aún no están claros.

Otros efectos secundarios asociados con la terapia a largo plazo con metformina, que posiblemente podrían explicarse por los efectos de la metformina en la microbiota, son la deficiencia de vitamina B₁₂ y folato y alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares. Sin embargo, la aparición de acidosis láctica con metformina es un evento poco común (3-9/100.000 pacientes/año) y muy raramente causa la muerte (2-4/100.000 pacientes/año) (*Pryor & Cabreiro, 2015*).

Las bacterias como *Bifidobacterium* son importantes proveedores de vitaminas para su huésped. Además, varias bacterias anaerobias están involucradas en la transformación de los ácidos biliares en el intestino, cuya función principal es facilitar el metabolismo de las grasas de la dieta y la absorción de las vitaminas liposolubles.

Napolitano et al. (2014) han caracterizado estas interacciones en pacientes humanos, relacionando el control glucémico, el metabolismo de los ácidos biliares y la alteración de la microbiota. Se describieron cambios importantes en los niveles de algunos miembros de la microbiota (*Firmicutes/Bacterioidetes*), cambios en los niveles enterohepáticos de ácidos biliares (p. ej., ácido cólico) y hormonas enteroendocrinas (péptido-1 similar al glucagón y péptido YY) (*Napolitano et al., 2014*).

Estos datos sugieren un vínculo mecánico entre los cambios microbianos inducidos por los ácidos biliares y el control glucémico en pacientes con DT2.

Curiosamente, la administración de ácido cólico a roedores produce cambios similares en la abundancia relativa de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Islam et al., 2011)

Actualmente se sabe muy poco sobre los objetivos bacterianos de la metformina y es posible que la microbiota pueda regular algunos de sus efectos en la fisiología del huésped a través de mecanismos desconocidos.

En la *Figura 2* se resumen los posibles efectos de la metformina en la fisiología intestinal para regular la DT2 y la supervivencia en humanos (Pryor & Cabreiro, 2015).

La metformina normaliza la microbiota intestinal de los roedores con una dieta rica en grasas y mejora la homeostasis de la glucosa debido a los efectos sobre la microbiota intestinal.

En pacientes diabéticos Tipo 2, la metformina promueve la pérdida de peso y mejora la tolerancia a la glucosa, ya sea al reducir la captación de glucosa intestinal o mediante alteraciones directas de la microbiota intestinal que, en última instancia, pueden conducir a una mayor supervivencia.

Es muy interesante saber que la Metformina aumenta la población de la *Akkermansia Muciniphila*, propuesta por López-Otín como bacteria antienvjecimiento (Bárcena et al., 2019; Escobar et al., 2017; Ke et al., 2021; Ribeiro De Barros Cardoso et al., 2020; Shih et al., 2020)

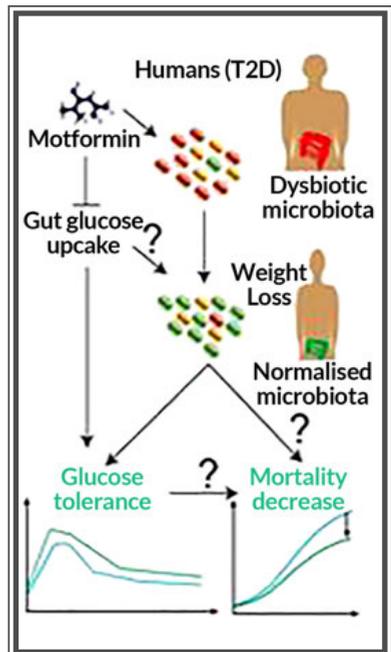


Figura 2. Efectos de la Metformina sobre la Microbiota intestinal en humanos.

Metformina y Enfermedades Cognitivas

Recientemente los científicos están tratando de establecer el papel de la Metformina en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y en estadios iniciales de pérdida de memoria.

Algunos estudios clínicos confirman que el uso a largo plazo de Metformina en diabéticos contribuyen a una mejor función cognitiva en comparación con los que utilizaron otros fármacos. Los participantes que solo usaron metformina mostraron un efecto protector significativo de la metformina en el dominio del aprendizaje verbal, la memoria de trabajo y la función ejecutiva (*Herath et al., 2016*).

Un estudio taiwanés en sujetos de 50 años o más encontró que el uso de metformina disminuyó significativamente el riesgo de demencia. (*Alagiakrishnan et al., 2013*).

Los niveles aumentados de AMP citoplasmático y Ca^{2+} son los principales activadores de la señalización de AMPK neuronal. La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) estimula la producción de energía a través del metabolismo de la glucosa y los lípidos, mientras que inhibe las funciones que consumen energía, como la síntesis de proteínas y colesterol.

Curiosamente, la enfermedad de Alzheimer (EA) está asociada con varias anomalías en el metabolismo energético neuronal, como la disminución en la captación de glucosa, disfunciones mitocondriales y defectos en el metabolismo del colesterol y, además, con problemas para mantener la homeostasis del Ca^{2+} . Los estudios epidemiológicos también han revelado que muchas enfermedades metabólicas y cardiovasculares son factores de riesgo para el deterioro cognitivo y la EA esporádica.

Estudios emergentes indican que la señalización de la AMPK puede regular la fosforilación de la proteína tau y la amiloidogénesis, las principales características de la EA.

La AMPK también es un potente activador de la autofagia, que parece estar suprimida en la EA. Todas estas observaciones indican que la AMPK está implicada en la patogenia de la EA. Sin embargo, las respuestas de activación de AMPK dependen de la estimulación y del grado de activación del estrés. Evidentemente, la señalización de AMPK puede reprimir y retrasar la aparición de la patología de la EA, pero más tarde, con el aumento del estrés neuronal, puede desencadenar efectos perjudiciales que aumentan la patogénesis de la EA (*Salminen et al., 2011*). Además, se debe tener precaución, debido a que la metformina conduce a una mayor biogénesis de los péptidos amiloides de la enfermedad de Alzheimer y un mayor riesgo de deterioro cognitivo (*Sridhar, 2015*)

Se ha demostrado que la metformina desempeña un papel neuroprotector en modelos experimentales. Así, previno la muerte celular apoptótica inducida por etopósido en neuronas primarias.

La metformina también mejoró la lesión neuronal inducida por la privación de oxígeno-glucosa. Esto se asoció con una disminución de la fosforilación del receptor de insulina, que fue revertida por la metformina, lo que resultó en una mejor supervivencia neuronal.

En un modelo de diabetes en roedores (ratas grasas diabéticas de Zucker), el tratamiento con metformina normaliza la reducción de la proliferación celular y la diferenciación de neuroblastos en la circunvolución dentada del hipocampo de ratas (*Pryor & Cabreiro, 2015*).

En un modelo de cultivo celular de resistencia a la insulina, inducida por la exposición crónica de la línea celular de neuroblastoma de ratón, Neuro-2a (N2A), a la insulina, el tratamiento con metformina mejoró la acción de la insulina y previno la aparición de las características moleculares y patológicas observadas en la EA

Por lo citado se puede concluir que la metformina puede ayudar a reducir el daño neuronal asociado con la diabetes (*K. Alagiakrishnan, 2013*).

La metformina protegió el cerebro contra el estrés oxidativo en ratas y previno la apoptosis.

Es importante destacar que la **diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer son comunes** y tienen una incidencia creciente en la población que envejece. Además, existe evidencia reciente que ha mostrado **factores patogénicos comunes**, que operan en ambas condiciones. Por lo tanto, se pueden usar agentes preventivos y terapéuticos comunes, en su prevención y tratamiento. Los médicos que atienden a los ancianos deben ser conscientes del mayor riesgo de la otra cuando está presente una condición. La patogénesis y los agentes terapéuticos comunes hacen posible **manejar ambas**, usando un **estilo de vida adecuado y metformina** (Herath et al., 2016).

El mecanismo del efecto favorable de la Metformina en la Enfermedad de Alzheimer parece depender de la activación de la vía de la AMPK en las células madre neurales, que explicaría la acción neuroprotectora del fármaco.

No obstante, acaba de publicarse un meta-análisis sobre los efectos de la Metformina en la función cognitiva (Tabatabaei Malazy et al., 2022) y no demuestra claramente un efecto beneficioso ni protector en la enfermedad de Alzheimer, ni en el deterioro cognitivo, ni en demencias, incluida la vascular.

4.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

La evidencia actual sugiere que los amplios efectos beneficiosos de la metformina están mediados por al menos 2 mecanismos principales: la supresión de la actividad metabólica intracelular de las mitocondrias al **inhibir el Complejo I y activar la AMPK** y modular el sistema celular de detección de nutrientes mediado por mTOR (*Romero et al., 2017*)

La Metformina ayuda a regular la vía AMPK.

Las acciones de la metformina son similares a las que se producen por la activación de la proteína-quinasa AMPK (activada por monofosfato de adenosina (AMP)).

El aumento de las relaciones AMP/ATP y ADP/ATP estimulan la AMPK; sin embargo, la metformina puede activar la AMPK sin provocar cambios detectables en los niveles de AMP, de ADP y de ATP. Más tarde se determinó que la proteína supresora de tumores LKB1 (denominada alternativamente SK11) fue responsable de la fosforilación activadora de AMPK en respuesta a la metformina.

Diversos estudios han demostrado que **la metformina activa esta vía** con un efecto **similar al ayuno intermitente o la restricción calórica**, estrategias que también nos ayudan a retrasar el envejecimiento.

La metformina ejerce sus efectos terapéuticos, a través de un número de mecanismos y vías fisiológicas que se asemejan a los generados por la **restricción calórica (CR)**, un modelo experimental conocido que extiende la vida útil y la salud en varios organismos. De hecho, varios estudios han demostrado que la metformina induce el **mismo perfil de expresión génica** que la CR (*De Cabo et al., 2014; Dhahbi et al., 2005*), a pesar de que no hubo reducción en la ingesta de alimentos (*De Cabo et al., 2014; (Novelle et al., 2016)*).

Los mecanismos por los que la metformina actúa como agente antienvjecimiento son diversos y no están del todo precisados. Por una parte, parece que esta sustancia es capaz de regular la vía de la **AMPK**, con un efecto **similar** al inducido por la **restricción calórica o el ayuno**, que también se ha comprobado que son estrategias que pueden alargar la vida. Además, la metformina parece **afectar a la obtención de energía en las mitocondrias** de nuestras células, lo que también puede estar relacionado con sus efectos geroprotectores.

La **activación de la vía AMPK** tiene muchos **efectos beneficiosos** en el organismo, ya que ayuda a perder peso o controlar los triglicéridos, previene el desarrollo de diabetes tipo 2, evita el daño cardiovascular, reduce la inflamación o previene y detiene algunos tipos de cáncer. (*S. C. Lin & Hardie, 2018*)

1. Vía de la AMPK

El mecanismo de acción de la metformina **se relaciona con una enzima denominada AMPK**, que indica a las células cuando deben captar glucosa para obtener energía. La metformina aumenta la expresión de AMPK.

La función principal de la AMPK es notar el estado energético celular en cada momento y desencadenar las respuestas para mantener la energía celular en su nivel óptimo.

El AMPK se activa cuando aumenta el AMP y/o desciende el ATP. Al activarse aumenta la oxidación de los ácidos grasos y de la glucosa de nuestras reservas.

Esta ruta **actúa como un sensor energético** de nuestro organismo. Detecta cuando tenemos déficit de ATP y pone en marcha los mecanismos para obtenerla de nuevo por medio de la **oxidación de ácidos grasos** en músculo e hígado, mejora de la resistencia a la insulina y la entrada de glucosa en el músculo e inhibe la síntesis de triglicéridos, colesterol y el acúmulo de grasa en los adipocitos (S. C. Lin & Hardie, 2018)

La Proteín-Quinasa es activada por la elevación del AMP y la disminución del ATP, cuando está comprometida la carga energética celular y lleva a la inhibición de las vías anabólicas y a la activación de las catabólicas (Hardie et al., 1999). La proteína quinasa (AMPK) activada por AMP es un sensor clave de estado energético y regula el equilibrio de la energía metabólica a nivel de todo el organismo (S. C. Lin & Hardie, 2018). Otros estudios (Burkewitz et al., 2014) muestran que AMPK de mamífero puede **detectar la glucosa** en ausencia de cualquier cambios en el estado de la energía celular (S. C. Lin & Hardie, 2018).

La vía de la AMPK se activa por:

- Todo aquello que baje las concentraciones de ATP y aumente las de AMP y aquellas situaciones que lleven a la célula a una situación de estrés (**estrés oxidativo** con aumento de especies reactivas del oxígeno y radicales libres, hipoxia, falta de glucosa) pueden producir un aumento de la ruta AMPK.
- El **ejercicio**, sobre todo el de alta intensidad (HIIT) hace que se active esta vía para obtener energía para su desempeño; esto explica parte de los efectos del ejercicio sobre la quema de grasas y su efecto para aumentar la sensibilidad a la insulina.
- Varias **sustancias** entre las que citamos por ser las más reconocidas y usadas en la práctica, la **metformina**, la **berberina**, el **resveratrol**, la **curcumina**, el **ácido alfa-lipoico** y la **cafeína**.
- El **ayuno**, como forma de **restricción calórica** -principalmente implementado como **ayuno intermitente**. A las 10-12 h de ayuno ya se activa esta vía.

Los **efectos de la activación** de esta vía son muchos, muy importantes y variados, entre ellos:

- Se **reduce la producción hepática de glucosa** (glucogenólisis y gluconeogénesis).
- Concentraciones terapéuticas de metformina **suprimen la gluconeogénesis hepática** a través de la activación de AMPK (*Novelle et al., 2016*). La Metformina inhibe la gluconeogénesis a partir del Glicerol y del Lactato
- La vía LKB1-AMPK controla la **expresión de genes gluconeogénicos hepáticos**.
- La actividad de AMPK provoca la **incorporación a las membranas** del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) lo que conduce a la captación de glucosa. Se aumenta la captación periférica de glucosa y su utilización por el músculo,
- La metformina no tiene influencia sobre la secreción de insulina, aunque su efecto depende de la circulación de pequeñas

cantidades de insulina en la sangre.

- **Mejora la resistencia a la insulina y previene el desarrollo de diabetes tipo 2.**
- Además de inhibir la producción de glucosa hepática, la metformina también ayuda a **aumentar la sensibilidad a la insulina** y al tiempo que disminuye la absorción de glucosa del tracto intestinal.
- **Suprime la lipogénesis** e induce modificaciones favorables del metabolismo de los lípidos que ayudan a aumentar la sensibilidad a la insulina.
- La capacidad de AMPK para mejorar el metabolismo de los lípidos ayuda a explicar la **reducción en esteatosis hepática** por la metformina, lo que requiere la fosforilación inhibitoria de acetil-CoA carboxilasa (ACC) por AMPK, y los efectos sensibilizantes a la insulina de la metformina.
- La regulación del metabolismo de los lípidos por la metformina también tiene lugar al **mejorar la vía de la beta- oxidación de ácidos grasos** (Novelle et al., 2016).
- **Previene y mejora el hígado graso** (la esteatosis hepática de origen no alcohólico) asociado al aumento de grasa visceral, al promover la oxidación de los ácidos grasos e inhibir el depósito de grasa en los adipocitos.
- La AMPK **promueve la autofagia celular**, eliminando así el DNA dañado y proteínas alteradas y reciclando sus componentes facilitando la función celular y minimizando el riesgo de cáncer.
- **Promueve la biosíntesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo** a este nivel, hace que las mitocondrias, funcionen mejor e incluso hace que tengamos más de ellas para poder obtener más energía y de forma más eficiente.
- **Baja la inflamación** al inhibir directamente el NF-κB, un activador de la inflamación.
- Esta inhibición de la cadena de transporte electrónico combinada con la inducción de la **expresión de genes antioxidantes** por la vía de transcripción del SKN-1/ Nrf2 explicaría el papel de la metformina en la **reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)** (Novelle et al., 2016).

Por todo ello, se piensa que la AMPK tiene efectos favorables en el envejecimiento.

Una vez que ha entrado en las células, la metformina se acumula dentro de la matriz mitocondrial e inhibe selectivamente la oxidación de sustratos, la reducción de la ubiquinona de forma no competitiva, en el Complejo I de la cadena respiratoria, lo que se traduce en una disminución del ATP y un aumento del AMP y del ADP.

La disminución de la respiración celular que resulta de la inhibición por la metformina de la actividad del complejo mitocondrial I produce niveles más bajos de ATP.

Esta carga de energía celular alterada es detectada por el principal sensor de energía de la célula, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

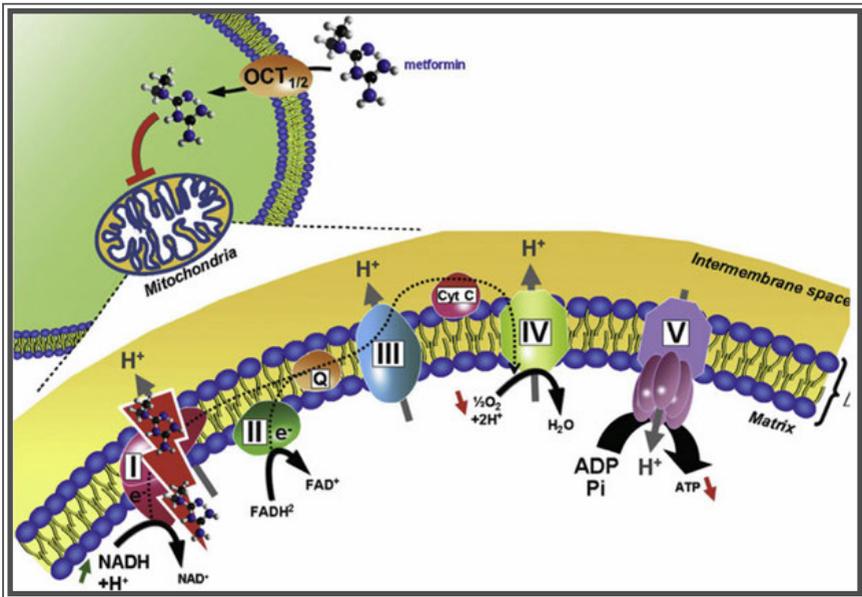


Figura 3. Mecanismo acción de la Metformina a nivel Mitocondrial (Romero et al., 2017)

Cyt c, Complejo Citocromo c; *e-*, electrones; *FAD*, Flavin Adenin Dinucleótido; H^+ , Ión Hidrógeno; H_2O , Agua; *NAD*, Nicotinamida Adenina Dinucleotido Oxidado; *OCT*, Transportador Cationes Orgánicos; *Q*, Coenzima Q, o Ubiquinona.

En la *Figura 3* se observa que la Metformina cruza la membrana plasmática de las células por difusión pasiva y llega a la Mitocondria, su órgano diana intracelular. Inhibe el Complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial e induce un descenso de la oxidación del NADH, de la bomba de protones de la membrana interna mitocondrial y del consumo de oxígeno, lo que se traduce en una reducción de la síntesis de ATP a partir del ADP y del Fosfato.

Cuando se expresa AMPK, aumenta la producción de ATP y los ácidos grasos se consumen predominantemente para obtener energía. Estos son similares a los efectos de la restricción calórica y los niveles bajos de insulina.

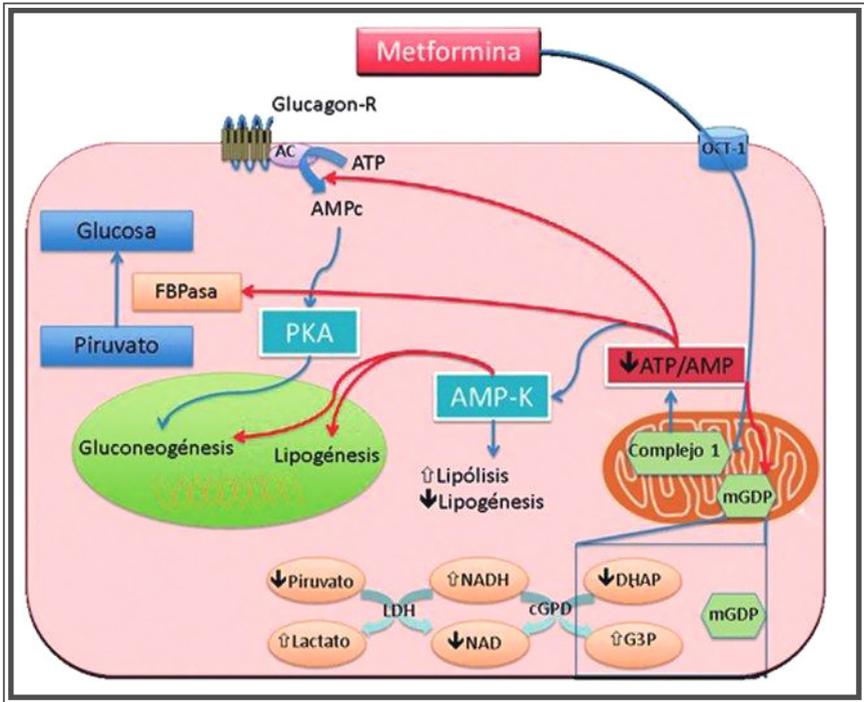


Figura 4a. Mecanismos de acción de la Metformina (SciELOColombia)

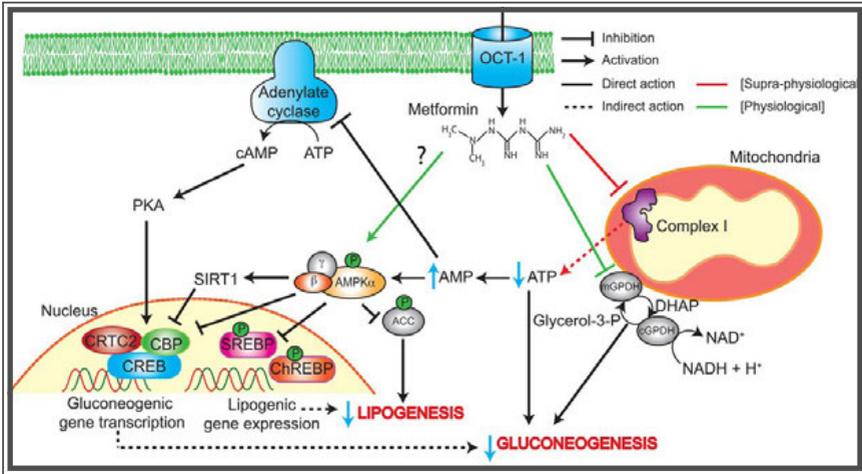


Figura 4b. Mecanismos propuestos de acción de la metformina en T2D (Pryor & Cabreiro, 2015)

Las Figuras 4a y 4b esquematizan lo esencial de los mecanismos de acción de la Metformina.

Los niveles de la actividad AMPK son altos en la juventud y disminuyen con la edad, especialmente cuando se siguen dietas hipercalóricas y apenas se realiza actividad física. Los jóvenes con alta actividad AMPK tienen un bajo riesgo de cáncer y de alteraciones degenerativas, como el Alzheimer, que se originan de las proteínas dañadas o desnaturalizadas. Debemos tratar de mantener o incrementar la actividad AMPK para enlentecer el envejecimiento. Una de las formas posibles es con la Metformina.

La metformina aumenta la expresión de la AMPK. Cuando se expresa la AMPK, aumenta la producción de ATP y se consumen los ácidos grasos para obtener energía. Estos efectos son similares a los que se encuentran con la restricción calórica y con los niveles bajos de insulina. Cuando la AMPK se regula a la baja, y disminuye su actividad, se consume ATP, la glucosa se quema para obtener energía, mientras que aumenta la síntesis de los ácidos grasos y el colesterol. Estos efectos son similares a los de los niveles elevados de insulina.

La Metformina también ayuda a regular la vía AMPK. La activación de la vía AMPK tiene muchos efectos beneficiosos en el organis-

mo, ya que ayuda a perder peso o controlar los triglicéridos, previene el desarrollo de diabetes tipo 2, evita el daño cardiovascular, reduce la inflamación o previene y detiene algunos tipos de cáncer.

Otras acciones de la Metformina en el Metabolismo de glúcidos

La metformina inhibe la gluconeogénesis hepática por su capacidad de **inhibir la adenilatociclasa** a través de la acumulación de AMP, bloqueando así la vía de señalización del glucagón (*Miller et al. 2013*), y la **inhibición directa de la glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial (mGPD)**.

Otro mecanismo potencial a través de que la metformina inhibe la gluconeogénesis hepática es la **menor expresión de los genes que codifican las enzimas gluconeogénicas**, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), y glucosa-6-fosfatasa (G6Pase).

Además, la metformina mejora la Homeostasis de la glucosa al promover un aumento de la **fosforilación del receptor de la insulina** y la posterior **translocación** de los transportadores de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática (*Novelle et al., 2016*).

La metformina también produce una **regulación de la hormona incretina** (p. ej., **GLP-1** o péptido 1 similar al glucagón) y de **insulina**.

Finalmente, la *Figura 5* (*S. C. Lin & Hardie, 2018*) resume como la **activación de la AMPK** por Metformina o por niveles bajos de ATP y altos de AMP y ADP influyen sobre el Metabolismo de la Glucosa, activando la captación de la glucosa y aumentando la glucólisis y disminuyendo la gluconeogénesis y la glucogenogénesis. También se observa en la Figura que modula el Metabolismo lipídico aumentando la lipólisis y la beta-oxidación y disminuyendo la lipogénesis y la biosíntesis de colesterol. Finalmente, también influye sobre el metabolismo de las Mitocondrias aumentando la mitofagia y la autofagia y el metabolismo oxi-

dativo. En resumen, disminuyen las vías metabólicas que consumen ATP y aumentan las que producen ATP, las que ahorran glucosa y las que aumentan la energía.

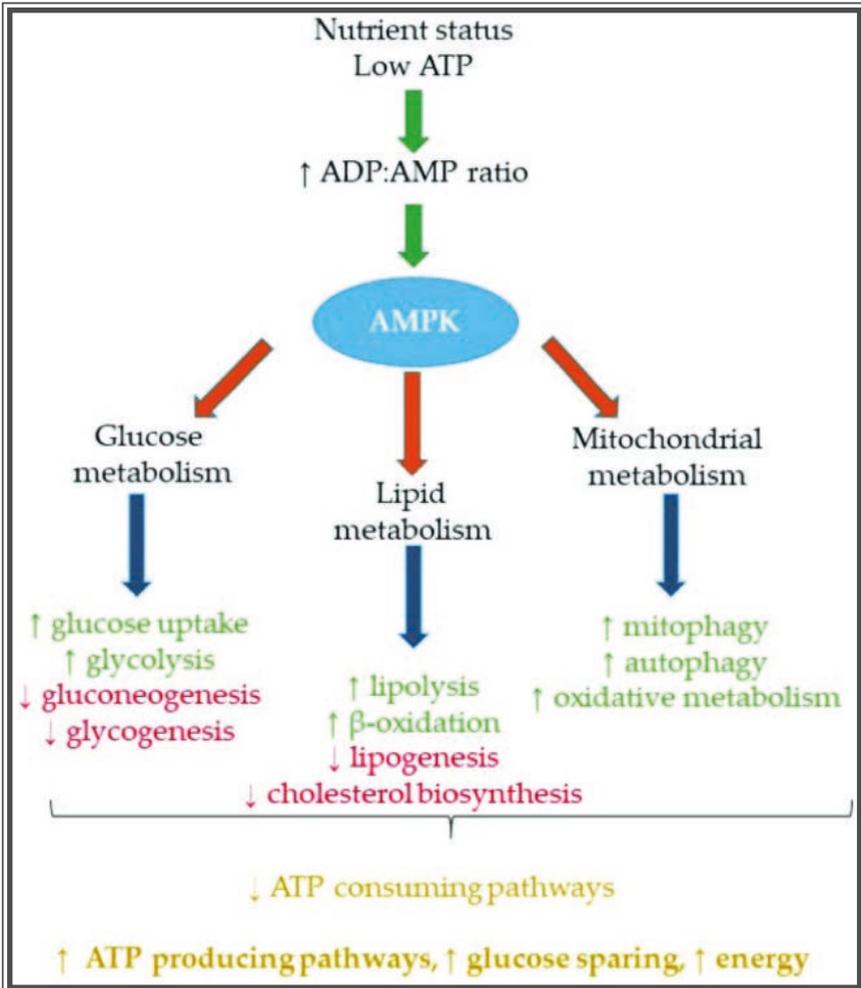


Figura 5. Efectos metabólicos de la activación de la AMPK por Metformina (S. C. Lin & Hardie, 2018)

2. mTOR

Otro mecanismo por el que la metformina puede ayudar al envejecimiento es **actuando sobre otra ruta celular llamada mTORC1**. La activación de AMPK por metformina da como resultado la fosforilación y estabilización del complejo, que integra las entradas reguladoras y las transmite a mTOR.

La metformina también actúa como un **inhibidor** del complejo 1 de rapamicina (**mTORC1**) a través de mecanismos dependientes e independientes de la AMPK. La activación de la AMPK por metformina inhibe la proteína quinasa mTOR.

La proteína mTOR

La **diana de rapamicina en células de mamífero** o mTOR por sus siglas en inglés (*mammalian Target of Rapamycin*) es una serina/treonina quinasa de 289 kDa. La familia de proteínas TOR tiene **funciones pleiotrópicas** y participa en la regulación del inicio respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales. Interviene en la organización del citoesqueleto de actina, en el tráfico de membrana, en la degradación de proteínas, en la señalización de PKC y en la biogénesis del ribosoma. El mTOR regula rutas de señalización esenciales y está implicada en el acoplamiento del estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular y en la regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular. La **mTOR** es una proteína específica sumamente importante en los **procesos anabólicos** de nuestro cuerpo. Es la encargada de la renovación diaria de proteínas, así como del desarrollo del tejido muscular y el aumento de la actividad metabólica.

Es una proteína que ayuda a controlar varias funciones celulares, incluso la multiplicación y la supervivencia de las células; se une con la rapamicina y con otros medicamentos.

Debido a las muchas acciones de mTOR que pueden influir en la duración de la vida y el metabolismo, es posible que la metformina pueda actuar como un fármaco para el tratamiento del envejecimiento y de las enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer y el síndrome metabólico (*Johnson et al., 2013; Novelle et al., 2016*).

La mTOR es más activa en algunos tipos de células cancerosas que en las células normales. Es posible que impedir la acción de mTOR cause la destrucción de las células cancerosas.

Dado que la actividad de esta proteína está **aumentada** en algunos tipos de **cáncer**, se considera como una diana terapéutica y se han estudiado varios **fármacos** para **inactivar su función**, entre ellos el **temsirolimus**, que se emplea en el tratamiento del carcinoma renal y el **everolimus y sirolimus**, que se utilizan para evitar el rechazo tras el trasplante de riñón, por su capacidad de reducir la respuesta inmunitaria.

Complejos mTOR

Existen dos complejos que contienen mTOR: el complejo sensible a rapamicina (**mTORC1**), que se define por su interacción con la proteína raptor (*regulatory-associated protein of mTOR*), y un complejo insensible a rapamicina (**mTORC2**), que se define por su interacción con rictor (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*).

El mTOR es una quinasa clave que actúa después de la PI3K. Muchas evidencias apoyan la hipótesis de que mTOR es la llave del catabolismo y anabolismo celular que determina si las células, y en particular las células cancerígenas, deben crecer y proliferar. Además, mTOR tiene efectos en la regulación de la apoptosis.

La mTOR en la forma de los dos complejos de señalización citados como **mTORC1** y **mTORC2** con sus dos proteínas diferentes, *raptor* y *rictor*, respectivamente, establecen su conexión a dos distintos brazos de acción de la ruta de mTOR.

La ruta raptor-mTOR (**mTORC1**) regula el **crecimiento celular** (acumulación de masa celular) y la **proliferación**. Responde a nutrientes

y a factores de crecimiento,

El complejo rictor-mTOR (*mTORC2*) controla la **polaridad celular y el citoesqueleto**. Los factores de crecimiento y los AA activan AKT y mTOR a través de PI3K.

Hay factores de transcripción que pueden ser activados o ser inhibidos tras la fosforilación de AKT.

La AKT **activa** el factor de transcripción **NF-kB**, lo que tiene como consecuencia un incremento en la transcripción de **genes antiapoptóticos**.

El factor de transcripción **NF-kB** es el mediador central de la respuesta inmune, de la respuesta inflamatoria y de la respuesta de supervivencia celular. Tras su activación se exponen los lugares de localización nuclear de NF-kB y le permite la **traslocación al núcleo** donde induce la expresión de **genes antiapoptóticos**. Los factores de crecimiento, como el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), activan NF-kB y protegen contra la apoptosis y, por el contrario, la inhibición de NF-kB sensibiliza a la célula a una amplia variedad de estímulos proapoptóticos.

La regulación a la **baja de mTOR**, por ej. **por la AMPK**, conduce a la **activación de la autofagia**, evitando la acumulación de proteínas dañadas (por ejemplo, progerina y SA- β -gal).

La siguiente *Figura 6* representa la **compleja señalización vía mTOR** con sus **dos complejos** y los **muchos efectos** que se producen, por estas cascadas de señales.

Como se ve en la *Figura 6*, la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR) es una serina/treonina quinasa atípica que está presente en **dos complejos** distintos. El primero, el complejo mTOR 1 (*mTORC1*), está compuesto por mTOR, Raptor, G β L y DEPTOR y es inhibido por la rapamicina. Es un regulador maestro del crecimiento que detecta e integra diversas señales nutricionales y ambientales, incluidos factores de crecimiento, niveles de energía, estrés celular y aminoácidos. Acopla estas señales a la promoción del crecimiento celular mediante la fosforilación de sustratos que potencian los procesos anabólicos, como la traducción del ARNm y la síntesis de lípidos, o limitan los procesos catabólicos, como la autofagia.

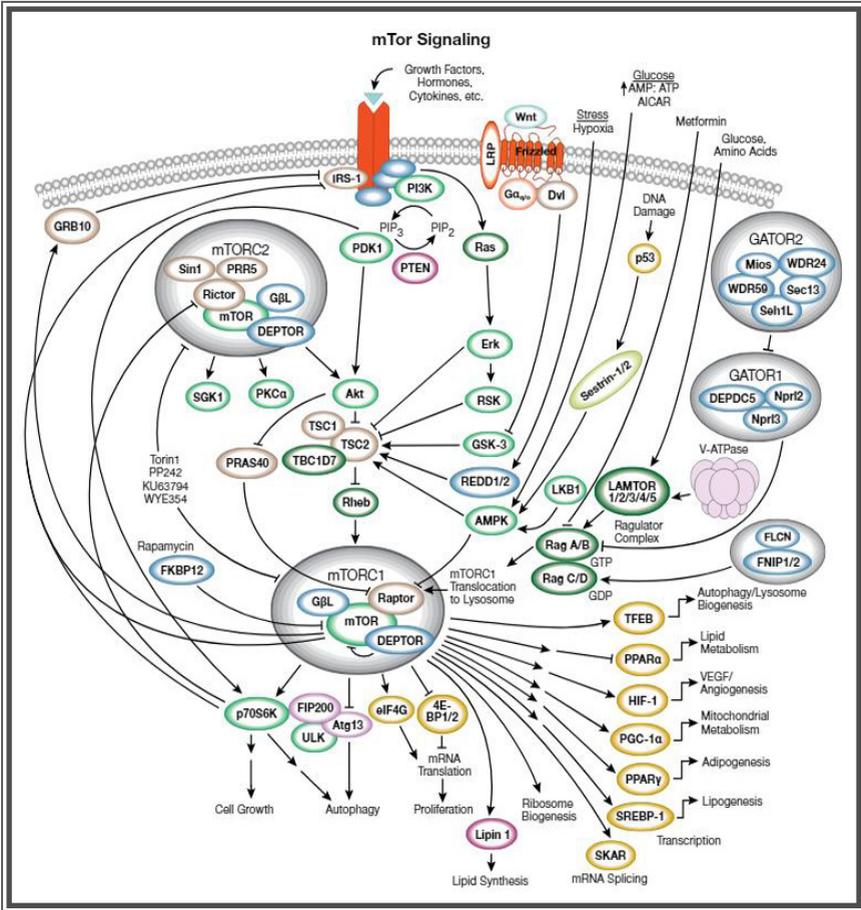


Figura 6. MÚLTIPLES EFECTOS BIOLÓGICOS de los dos complejos de la mTOR (<https://www.cell-signal.com › mtor-s>).

La pequeña GTPasa Rheb, en su estado unido a GTP, es un estimulador necesario y potente de la actividad de la quinasa mTORC1, que está regulada negativamente por su GAP, el heterodímero de esclerosis tuberosa TSC1/2. La mayoría de las entradas anteriores se canalizan a través de Akt y TSC1/2 para regular el estado de carga de nucleótidos de Rheb. Por el contrario, los aminoácidos envían señales a mTORC1 independientemente del eje PI3K/Akt para promover la translocación de

mTORC1 a la superficie lisosomal donde puede activarse al entrar en contacto con Rheb. Este proceso está mediado por las acciones coordinadas de múltiples complejos, en particular la v-ATPasa, Ragulator, las Rag GTPasas y GATOR1/2.

El segundo complejo, complejo mTOR 2 (**mTORC2**), está compuesto por mTOR, Rictor, GβL, Sin1, PRR5/Protor-1 y DEPTOR. mTORC2 promueve la supervivencia celular al activar Akt, regula la dinámica del citoesqueleto al activar PKCα y controla el transporte de iones y el crecimiento a través de la fosforilación de SGK1. La señalización aberrante de mTOR está involucrada en muchos estados de enfermedad, incluidos el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.

Regulación de la vía mTOR

La regulación de mTORC1 se logra mediante la **integración** de múltiples **señales**, incluidos las de mitógenos, nutrientes y energía. Estas entradas reguladoras incluyen señales dependientes del oxígeno y vías de señalización dependientes de factores de crecimiento, como las vías de señalización PI3K y MAPK.

La señalización disfuncional de mTORC1 se asocia con una serie de patologías humanas debido a su papel central en el control del crecimiento, la proliferación y el metabolismo celular.

Activación

1. Los **aminoácidos** regulan la activación de la vía mTOR en el músculo esquelético.
2. Contar con los suficientes niveles de **leucina** permite la activación de esta vía y maximiza el anabolismo muscular tras el entrenamiento.
3. El mTOR fosforila mediadores que conducen a la regulación de la progresión del ciclo celular, el crecimiento celular y la angiogénesis

Un **exceso de activación** de la ruta mTOR puede llevar, entre otros, al **cáncer**, **resistencia a la insulina**, **diabetes**, **alzheimer** y **parkinson** (*Saxton y Sabatini 2017*).

Inhibición

Se cree que los agentes que aumentan la relación celular AMP/ATP, como las biguanidas antidiabéticas metformina y fenformina, inhiben mTORC1, mediante la activación de AMPK, por mecanismos dependientes o independientes de TSC1/2. El estudio encontró que **la metformina inhibe la señalización de mTORC1**, incluso también en ausencia de AMPK.

La **restricción calórica** y algunos fármacos como la **rapamicina** han demostrado que, inhibiendo la activación de mTORC1, se puede prolongar la vida en modelos animales. La **metformina** también actúa de esta manera, por lo que puede ser igualmente eficaz para luchar contra el envejecimiento.

La mayoría de los **efectos inhibidores** del crecimiento de la **metformina** están mediados por la **inhibición** de la señalización de mTOR.

Inhibidores farmacológicos de mTOR

Los fármacos anti-mTOR, **temsirolimus**, **sirolimus** (SRL) y **everolimus** (EVE), son potentes **inmunosupresores** con capacidad antiproliferativa y anti-migratoria, propiedades que les confieren un potencial papel protector en los trasplantes, en la optimización de la función renal y en la aparición de tumores.

Entre los efectos beneficiosos de estos fármacos están la mejora de la disfunción endotelial, de la función renal, baja la tensión arterial

y disminución de tumores. Por el contrario, entre los efectos adversos están la dislipemia, la proteinuria, la diabetes, los edemas y las neumonitis.

La inhibición de la ruta mTOR se ha ligado a un **aumento** de la **longevidad** de determinados organismos (*Johnson et al., 2013*). La homeostasis de proteínas mediada por mTOR, juega un papel clave en el retraso del envejecimiento.

Se puede resumir destacando que la ruta enzimática AMPK induce la **degradación de tejido**, mientras que la mTOR induce la **creación de tejido**. En nuestro organismo existe un **equilibrio** entre estos dos procesos, de manera que las rutas metabólicas implicadas actúan de **manera sincronizada**.

3. Sirtuinas

La metformina podría también **activar las sirtuinas**, una ruta también relacionada con los efectos antienvjecimiento de la restricción calórica, o con fármacos como el NAD. Las sirtuinas son una clase de enzimas, unas **desacetilasas de histona NAD-dependientes** (Nicotinamida adenina dinucleótido), que se encuentran en todas las células. Las sirtuinas **resetean el cuerpo durante el ayuno**, reparando los genes dañados y las células enfermas o alteradas. Por eso, las sirtuinas se encuentran a menudo relacionadas con el ayuno intermitente. Diversos estudios han confirmado que la metformina también puede actuar sobre las sirtuinas, de forma similar al ayuno intermitente.

4. Microbiota intestinal

La metformina también parece modular de forma positiva la microbiota intestinal, aumentando las especies capaces de producir ácidos grasos de cadena corta, beneficiosos para la salud y también para el control de los niveles de glucosa en sangre.

Como hemos indicado anteriormente, es interesante conocer que la Metformina aumenta la población de la *Akkermansia Muciniphila*, propuesta por López-Otín como bacteria antienvjecimiento (Bárceña et al., 2019; De la Cuesta et al., 2017; Ke et al., 2021; Ouyang et al., 2020; Shih et al., 2020)

5. Efectos epigenéticos

La Metformina inhibe una demetilasa (la KDM6/UTX) e incrementa los niveles globales de una etiqueta epigenética (la H3K27me3), que promueve una configuración del ADN capaz de proteger contra tumores malignos y frenar el envejecimiento.

6. Otros mecanismos por los que la Metformina influye en el envejecimiento

Entre otros mecanismos de acción publicados para la metformina se incluyen la reducción del factor de crecimiento similar a la insulina, la señalización mediada por la insulina y por el HER2, la inhibición de la angiogénesis y la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis.

a) **La inhibición de la angiogénesis** es otro mecanismo propuesto del efecto de la metformina.

La metformina atenúa los estímulos angiogénicos en el suero de pacientes con síndrome de ovario poliquístico con resistencia a la insulina y disminuye los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en pacientes diabéticos obesos.

Además, los estudios *in vitro* han demostrado la **inhibición de la angiogénesis y la inflamación** por la metformina a través de la inhibición de mediadores como HIF-1a, el factor de necrosis tumoral alfa, el antígeno inhibitor del activador del plasminógeno-1 y el factor de von Willebrand, posiblemente a través de la **inhibición** de la señalización de mTOR.

b) Los **mecanismos** por los que la metformina puede actuar incluyen una **reducción en la producción de factores antiangiogénicos** (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular soluble y endogolina soluble) y **la mejora de la disfunción endotelial**, probablemente a través de un efecto sobre las mitocondrias.

c) Otro mecanismo potencial por el cual la metformina puede desempeñar un papel es su **capacidad para modificar la homeostasis celular y la disposición de energía**, mediada por la rapamicina (*Romero et al., 2017*).

d) Con respecto al mecanismo antienviejecimiento de la metformina, la **vía de los nutrientes** es un mecanismo clave por el cual la metformina **reduce los niveles de azúcar en la sangre** y, además, interviene en sus efectos.

e) La metformina **reduce el nivel de AGEs**, un marcador del en-

vejecimiento, al reducir los niveles de insulina y glucosa en sangre y aumentar la sensibilidad a la insulina.

f) Las ROS pueden dañar la bioestructura de macromoléculas como genes y proteínas, acelerando el envejecimiento. En particular, la metformina puede **estimular la producción de concentraciones fisiológicas de ROS y activar SKN-1** para retrasar el envejecimiento. En el caso de acumulación de ROS, la metformina puede inducir la producción de **proteínas antioxidantes (SIRT3, GPx7)** para **mantener la homeostasis de ROS y reducir el nivel de estrés oxidativo**.

g) Curiosamente, la activación de la **autofagia** y el flujo autofágico están regulados por ROS.

h) La **inducción de la apoptosis** por metformina es un mecanismo interesante, aunque las condiciones en las que se produce deben determinarse, ya que no todos los estudios describen la inducción de la apoptosis por metformina.

i) Recientemente, se ha comprobado que la metformina puede también **reducir la inflamación hepática** (Durántez. <https://drdurantez.es/blog/>)

Esclarecer estos mecanismos es crucial para comprender los efectos biológicos de la metformina y formular estrategias eficaces para retrasar el envejecimiento humano.

5.

Antienvejecimiento

El envejecimiento es un fenómeno universal en todos los organismos biológicos, definido por la pérdida de la capacidad reproductiva y una disminución progresiva de la forma física. En los seres humanos, el envejecimiento se asocia además con una mayor incidencia de enfermedades. El envejecimiento de la población actual se ha convertido en una de las principales cargas públicas del siglo XXI. Por lo tanto, para retrasar el proceso de envejecimiento y mantener la forma física en la población que envejece, el descubrimiento de nuevos fármacos antienvejecimiento sigue siendo una necesidad urgente.

En este punto es importante definir lo que se entiende por medicamento antienvejecimiento. Una *“acción antienvejecimiento se refiere a la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad”*, en otras palabras, *“afecta positivamente la salud, el período de vida pasado con buena salud y libre de enfermedades incapacitantes, o esperanza de vida saludable”* (Mohammed et al., 2021).

Se entiende por vida saludable (*healthspan*) la que refleja una reducción en el riesgo de enfermedad incapacitante y la vida total (*Lifespan*), se define como “la duración de la vida de un organismo”.

En los últimos años, la metformina, un fármaco hipoglucemiante ampliamente utilizado, ha atraído una atención creciente en el campo de la investigación antienvjecimiento. Numerosos estudios han indicado que la metformina regula las vías relacionadas con el envejecimiento, posiblemente retrasando el proceso de envejecimiento al modular estas vías. La aclaración de estos efectos antienvjecimiento puede proporcionar información sobre el potencial retardador de la edad de la metformina. El trabajo reciente de Hu et al. (2021) se centra en los mecanismos moleculares predominantes asociados con el envejecimiento, así como los efectos antienvjecimiento de la metformina. (*Hu et al., 2021*).

Metformina y Longevidad Saludable

El interés y la potencial importancia de la Metformina en el campo de la Longevidad saludable y de la menor frecuencia de algunos de los problemas de salud relacionados con el envejecimiento y que disminuyen nuestra calidad de vida, se deduce del amplio número de trabajos publicados sobre estos temas en los últimos años.

En la base de datos Pubmed del NIH consultados el 22 de febrero y el 6 de abril de 2022 y combinando las palabras que se indican, he encontrado el siguiente número de trabajos y revisiones sobre el tema de Metformina y Envejecimiento:

- Metformin and Aging (febrero 2022): 904 y 924 (abril 2022)
- Metformin and aging: revisiones: 296 citas en febrero y 301 en abril
- Metformin and antiaging: 91 resultados en febrero y 147 en abril
- Metformin and anti-aging humanos: 69 resultados en febrero y 109 en abril
- Metformin and anti-aging en humanos: revisiones: 33 citas en febrero y 57 en abril

Baste que se recuerden algunos de ellos. Así:

- En relación con la extensión de la vida se han propuesto los nutrientes y fármacos más eficaces y la Metformina ocupa un lugar destacado entre ellos (*Grossman, 2012*).
- De Haes et al. proponen que la Metformina promueve la prolongación de la vida a través de la mitohormesis (*De Haes et al., 2014*).
- A la Metformina se le ha considerado un fármaco de interés en la investigación del envejecimiento (*Novelle et al., 2016*).
- También Barzilay et al. destacan a la Metformina como una herramienta para abordar el Envejecimiento (*N. Barzilay et al., 2016*).
- Otros autores describen el potencial anticáncer y los efectos anti-envejecimiento de la metformina (*Podhorecka et al., 2017*).
- Hervás et al. destacan que la metformina se asocia con una mejor función cognitiva en pacientes con enfermedad de Huntington (*Hervás et al., 2017*).
- Prattichizzo et al. destacan los efectos diversos y variados -pleiotropicos- de la metformina, modificando el microbioma para controlar la diabetes tipo 2 y retrasar el envejecimiento (*Prattichizzo et al., 2018*).
- Glossman y Lutz revisan el papel de la Metformina en el envejecimiento (*Glossmann & Lutz, 2019*).
- En otro trabajo reciente se muestran las evidencias experimentales y clínicas de la Metformina como un geroprotector (*Piskovatska et al., 2019*).
- El NF-κB es uno de los mediadores de los efectos de la Metformina en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con la edad (*Kanigur Sultuybek et al., 2019*).
- Otro trabajo reciente revisa también las posibilidades de la Metformina en el envejecimiento y en las morbilidades asociadas (*Salvatore et al., 2020*).

- Kulkarni et al. hacen hincapié en los beneficios de la Metformina para atenuar las claves del envejecimiento (*Kulkarni et al., 2020*).
- También Hu et al. destacan las posibilidades de la Metformina como candidato para atacar los mecanismos del envejecimiento (*Hu et al., 2021*).
- De hecho, existe evidencia que la Metformina es un potencial agente antienvjecimiento que mejora la duración de la vida (*Mohammed et al., 2021*).
- Sunjaya et al. revisan como abordar el envejecimiento y prevenir la degeneración de los órganos con la Metformina (*Sunjaya & Sunjaya, 2021*).

Otros efectos que pueden ayudar al Envejecimiento Saludable:

- Stevens et al. realizan una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la evolución y la mortalidad de adultos con cáncer tratados con metformina (*Stevens et al., 2012*).
- Yankoyskava et al. destacan las nuevas aplicaciones de una droga antigua como es la metformina (*Yankovskaya et al., 2013*)
- La Metformina tiene capacidad antiinflamatoria que puede ser responsable de algunos de sus efectos potenciales interesantes (*Saisho, 2015*).
- Otros autores destacan nuevas aplicaciones de la metformina (*Pryor & Cabreiro, 2015*).
- Wang et al. han realizado una revisión de las potenciales indicaciones de la Metformina (*Y. W. Wang et al., 2017*).
- Ursini et al relacionan a la metformina con la autoinmunidad (*Ursini et al., 2018*).

Aunque no todos los autores están de acuerdo con un efecto favorable de la Metformina en el Envejecimiento. Algunos de los trabajos que muestran estas **dudas** son:

- Berstein se formula las controversias del uso de la Metformina en la obesidad, el cáncer y el envejecimiento (*Berstein, 2012*).
- Así mismo Anisimov se preguntaba si la Metformina puede ser un fármaco antienvjecimiento (*Anisimov, 2013*).
- Incluso algunos autores se llegan a preguntar si los pacientes diabéticos tratados con metformina viven más que los no diabéticos (*Bannister et al., 2014*).
- Markowicz et al. actualizan la farmacocinética y la farmacodinamia de la Metformina y se preguntan si se puede considerar una droga perfecta (*Markowicz-Piasecka et al., 2016*).
- Otros autores matizan las expectativas de la metformina para conseguir alargar la vida (*Konopka & Miller, 2019*).
- Soukas et al. reflexionan si la Metformina como terapéutica antiaging es para todo el mundo (*Soukas et al., 2019*).
- Wang et al. reflexionan sobre las posibilidades clínicas y los peligros de la Metformina como fármaco antienvjecimiento (*Chuyao Wang et al., 2020*).
- Zajda et al. se preguntan si la metformina es un geroprotector analizando los datos clínicos y experimentales (*Zajda et al., 2020*).

Pienso que con las citas bibliográficas aportadas se demuestra claramente el gran interés actual del tema que estamos tratando.

Metformina y Envejecimiento

La metformina fue reconocida por Ward Dean como uno de los medicamentos antienvjecimiento más importantes disponibles hoy. Al aumentar la expresión de la AMPK, imita los procesos de reparación celular asociados con la restricción calórica y previene el daño celular relacionado con la edad. Los procesos de reparación celular se potencian, ya que la metformina aumenta la producción de ATP, que se utiliza para reparar daños (*Grossman, 2012*).

Los datos recopilados por distintos investigadores sugieren que el fármaco actúa a través de mecanismos similares a la restricción calórica. La AMPK y LBK1, que se consideran sensores de energía, se activan.

Conocida por prolongar la vida útil de los ratones, se está estudiando su potencial efecto antienvjecimiento en humanos.

Se ha desarrollado un modelo genético que ha demostrado que la metformina no solo aumenta la duración de la salud, sino que también ralentiza la acumulación de lipofuscina, lo que ayuda a la extensión de la mediana de vida. También y dependiendo de la dosis, puede ayudar a prolongar la capacidad locomotora juvenil.

Una búsqueda de genes que extiendan la vida ha identificado un número desproporcionado de genes que funcionan en el metabolismo mitocondrial y también se encontraron observaciones similares al estudiar los genes mitocondriales. Se han examinado fármacos que inhiben la función mitocondrial y se ha demostrado que uno de ellos, la metformina, prolonga la longevidad en varias especies. Ahora se ha descubierto que la metformina puede actuar sobre varias vías relacionadas con la edad.

En experimentos con chips genéticos, se encontró que la metformina demostró el doble de efectividad en comparación a otros poten-

ciales CR-miméticos. La metformina afectó a 63 genes implicados en la producción de energía, en la síntesis de proteínas, en el crecimiento celular y en la desintoxicación. Estas similitudes en la expresión génica entre metformina y la restricción calórica también ha sido confirmada por diversos investigadores.

Los ratones que recibieron metformina en el agua de bebida vivieron más tiempo y tuvieron un aumento de la esperanza de vida media del 37,8%. La esperanza de vida media de los últimos 10% de supervivientes aumentó un 20,8% con un aumento de la esperanza de vida máxima de 2,8 meses.

La metformina, como candidata a fármaco antienvjecimiento, tiene **ventajas** interesantes. Es económica y relativamente segura, sin efectos secundarios importantes observados durante los más de 60 años de aplicación clínica. Además, la metformina proporciona una protección cardiovascular importante, y muestra interesantes efectos anticancerígenos y antiinflamatorios, que posibilitan una vida en buenas condiciones.

Los estudios realizados con personas diabéticas que tomaban metformina demostraron que estas personas tenían **mejores tasas de supervivencia**, incluso comparados con individuos control no diabéticos. Un metaanálisis encontró que la metformina **reducía las tasas de mortalidad total y la incidencia de cáncer**. También se encontraron menores tasas de enfermedad cardiovascular que en los diabéticos tratados con otras terapias. Las aparentes reducciones en la mortalidad por todas las causas y las enfermedades del envejecimiento asociadas con el uso de metformina sugieren que la metformina podría prolongar la vida y la salud al actuar como un agente geroprotector.

Una gran cantidad de estudios han destacado la efectividad de la metformina en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con la edad, utilizando líneas celulares y modelos animales, como base para sus hallazgos.

La metformina es muy prometedora, ya que diversos estudios realizados con animales han confirmado que su uso aumenta la longevidad en aquellos animales tratados con el fármaco.

Respecto a los humanos, existen diversos estudios que explican cómo podría este medicamento ayudar a vivir más: La metformina, como candidato competitivo contra el envejecimiento, ha demostrado potencial para prevenir y tratar enfermedades seniles y mejorar la salud (Hu et al., 2021).

Sin embargo, el explorar el potencial antienvjecimiento de la metformina se enfrenta numerosos desafíos e interrogantes, incluida la concentración del fármaco, el régimen del fármaco y la falta de datos de ensayos clínicos, lo que requiere futuras investigaciones.

Claves del Envejecimiento

El envejecimiento biológico implica una interacción de mecanismos moleculares conservados y abordables, resumidos como las claves o características distintivas del envejecimiento.

En relación con las Claves del Envejecimiento es de destacar que el trabajo más importante y clásico es de un grupo de investigadores fundamentalmente españoles publicado en *Cell* en 2013 (López-Otín et al., 2013). Este trabajo está sirviendo de modelo para las nuevas investigaciones en el campo del envejecimiento.

Estos autores señalan que el envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, lo que conduce a un deterioro de la función y mayor vulnerabilidad a la muerte. Este deterioro es el principal factor de riesgo para las principales enfermedades humanas. patologías, incluyendo cáncer, diabetes, trastornos cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

La investigación sobre el envejecimiento ha experimentado un avance sin precedentes en los últimos años, particularmente con el descubrimiento de que la tasa de envejecimiento está controlada, al menos en cierta medida, por vías genéticas y procesos bioquímicos conservados en la evolución. El trabajo de López-Otín et al. (2013) enumera nueve claves potenciales que representan denominadores comu-

nes del envejecimiento en diferentes organismos, con especial énfasis sobre el envejecimiento de los mamíferos. Estas claves son:

- Inestabilidad genómica
- Desgaste de los telómeros
- Alteraciones epigenéticas
- Pérdida de proteostasis
- Alteración de la detección de nutrientes
- Disfunción mitocondrial
- Senescencia celular
- Agotamiento de células madre y
- Comunicación intercelular alterada

La Figura 7 (López-Otín et al., 2013) esquematiza estas nueve claves del envejecimiento en los seres vivos.



Figura 7. Las nueve claves del envejecimiento (López-Otín et al., 2013)

La siguiente *Figura 8* (López-Otín et al., 2013) resume las **tres categorías** en las que han agrupado las nueve claves del envejecimiento propuestas. Unas – la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la proteostasis – son las consideradas como las principales **causas del daño celular** y son las **claves primarias**.

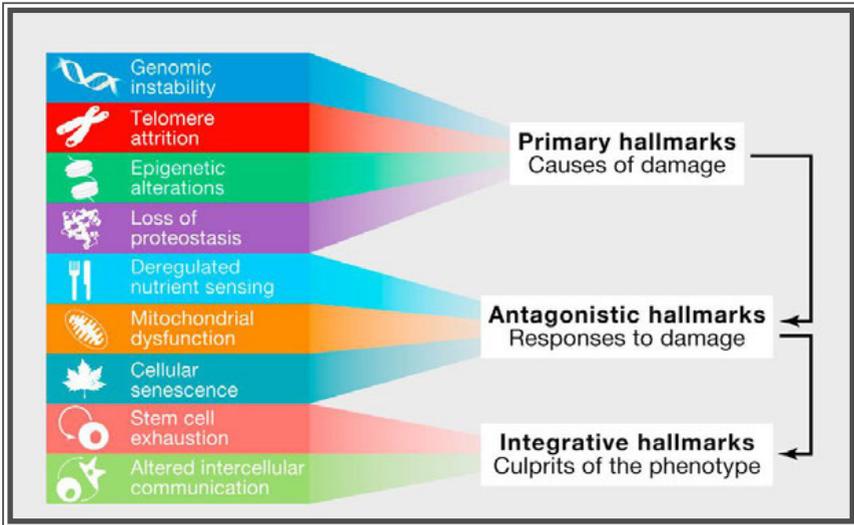


Figura 8. Tipos de claves del envejecimiento (López-Otín et al., 2013)

Otras -la alteración de la detección de los nutrientes, la disfunción mitocondrial y la senescencia celular- se consideran parte de **respuestas compensatorias** o antagónicas al daño, son las **claves antagonistas**. Estas respuestas inicialmente mitigan el daño, pero eventualmente, si son crónicas o exacerbadas, se vuelven nocivas.

Finalmente, el agotamiento de las células madre y las alteraciones de la comunicación intercelular son **claves integradoras**, resultado final de los dos anteriores grupos de claves, y son, en última instancia, responsables del **deterioro funcional** asociado con el envejecimiento.

Un gran desafío es descifrar la **interconexión** entre las claves candidatas y sus **contribuciones relativas al envejecimiento**, con el objetivo final de identificar dianas farmacéuticas para mejorar la salud humana **durante el envejecimiento** y con **efectos secundarios mínimos**.

En los próximos párrafos se describen resumidas las **claves de envejecimiento** propuestas por López-Otín et al (2013).

Un factor importante en el envejecimiento es la **Inestabilidad genómica y el desgaste de los telómeros**. Agentes endógenos o exógenos pueden ocasionar una variedad de lesiones del ADN. Tales lesiones pueden repararse mediante una variedad de mecanismos. El daño excesivo del ADN o la reparación insuficiente del ADN favorecen el proceso de envejecimiento. Tanto el ADN nuclear como el ADN mitocondrial están sujetos a alteraciones genómicas asociadas con la edad.

Las alteraciones en la metilación del ADN o la acetilación y metilación de las histonas, así como de otras proteínas asociadas a la cromatina, pueden inducir **cambios epigenéticos** que contribuyen al proceso de envejecimiento.

Otra de las claves del envejecimiento es la **pérdida de la proteostasis**. El estrés endógeno y exógeno provoca el despliegue de proteínas (o altera el plegamiento adecuado durante la síntesis de proteínas). Las proteínas desplegadas suelen ser replegadas por proteínas de choque térmico (HSP) o están dirigidas a la destrucción por las vías de ubiquitina-proteasoma o lisosomal (autofágica). Las vías autofágicas incluyen el reconocimiento de proteínas desplegadas por la chaperona Hsc70 y su posterior importación en los lisosomas (autofagia mediada por chaperonas) o secuestro de las Proteínas y orgánulos dañados en los autofagosomas que luego se fusionan con los lisosomas (macroautofagia). Si no se repliegan o degradan las proteínas desplegadas, se pueden producir su acumulación y agregación, resultando en efectos proteotóxicos.

Algunas de las claves del envejecimiento son las **alteraciones metabólicas**. Por una parte, se produce una **alteración de la detección de los nutrientes**.

El **eje somatrófico** involucra la **señalización de la hormona de crecimiento (GH)** y la insulina/factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y se relaciona con la restricción dietética y el envejecimiento. Existen moléculas que **favorecen el envejecimiento** como la propia GH, el IGF-1 y el mTOR, y otras moléculas tienen **propiedades antien-**

vejecimiento como el AMPK, la Sirt1 o la FOXO.

La **función mitocondrial se ve alterada** por mutaciones del mtDNA asociadas con el envejecimiento, mitocondriogénesis reducida, desestabilización de los complejos de la cadena de transporte de electrones (ETC) o defectuosa mitofagia. Ciertas señales de estrés y la función mitocondrial defectuosa genera ROS que, por debajo de cierto umbral, induce señales de supervivencia para restaurar la homeostasis celular, pero, a mayores niveles sostenidos, pueden contribuir al envejecimiento. Un daño mitocondrial leve puede inducir una respuesta hormética (mitohormesis) que desencadena procesos compensatorios.

Otra de las claves del envejecimiento es la **Senescencia celular**. En los organismos jóvenes, la senescencia celular impide la proliferación de células dañadas, protegiendo así del cáncer y contribuyendo a la homeostasis tisular. En organismos viejos, el daño generalizado y la deficiente renovación de las células senescentes da como resultado su acumulación, y esto tiene numerosos efectos nocivos sobre la homeostasis tisular que contribuyen al envejecimiento.

En el envejecimiento también influye de forma importante el **agotamiento de las células madre**. Como consecuencias del agotamiento de las células madre hematopoyéticas (HSC) se produce anemia, de las células madre mesenquimales (MSC) se produce osteoporosis y peor reparación de las fracturas, de las células satélite se produce una deficiente reparación de las fibras musculares y el agotamiento de las células madre intestinales (IESC) ocasiona una alteración de la función intestinal.

En el envejecimiento también se produce una **comunicación intercelular alterada**. Ejemplos de alteraciones de la comunicación intercelulares asociadas al envejecimiento son la **disfunción neuroendocrina**, la **inflamación asociada a la edad** y la **inmunosenescencia**.

La acumulación de evidencia experimental y epidemiológica sugiere que el proceso de **envejecimiento** y las manifestaciones de las patologías asociadas a la edad son **aceleradas** por varios aspectos del llamado **“estilo de vida occidentalizado”**, incluida una dieta hipercalórica asociada con el exceso de ingesta de grasas y proteínas y con una cantidad limitada de alimentos saludables, la exposición a tóxicos ambientales de la **industria alimentaria** y un

sedentarismo exagerado (López-Otín et al., 2016)

En ese mismo trabajo López-Otín et al. (2016) se proponen dis-tintos **tratamientos metabólicos** para cada una de las claves del enve-jecimiento descritas. Como se observa en la *Figura 9*, destaca el papel de la restricción calórica, la inhibición de la mTOR y la activación de la AMPK y de las Sirtuinas, estímulos de mitofagia, la eliminación y/o renovación de las células senescentes, las terapias con células madre. los antiinflamatorios y factores plasmáticos de rejuvenecimiento, la eli-minación de las células dañadas, la reactivación de la telomerasa, los fár-macos epigenéticos, la activación de las chaperonas y de los sistemas proteolíticos (López-Otín et al., 2016).

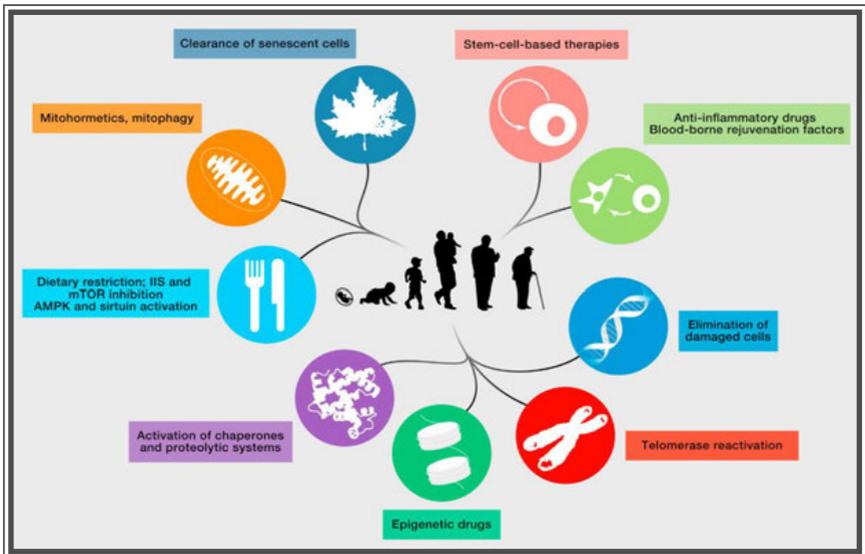


Figura 9. Tratamientos potenciales para las distintas claves del envejecimiento (López-Otín et al., 2016)

La metformina, una biguanida que combate los trastornos relacionados con la edad y mejora la salud, es el primer fármaco que se prueba para determinar sus efectos dirigidos al envejecimiento en un amplio ensayo clínico: TAME (Ataque al Envejecimiento por Metformina). En un trabajo reciente, se describen los mecanismos de la metformina

para atenuar las claves del envejecimiento y su interconectividad, mejorando la detección de nutrientes, mejorando la autofagia y la comunicación intercelular, protegiendo contra el daño macromolecular, retrasando el envejecimiento de las células madre, modulando la función mitocondrial, regulando la transcripción y reduciendo el desgaste de los telómeros y la senescencia de las células. Estas posibilidades hacen de la **metformina un agente geroterapéutico** atractivo para llevar a cabo ensayos en humanos (Kulkarni et al., 2020).

Kulkarni et al. (2020) resumen los complejos mecanismos moleculares por los que la Metformina puede influir en todas y cada una de las claves del envejecimiento, tan extraordinariamente descritas por López-Otín et al. (2013).

En la *Figura 10* (Kulkarni et al., 2020) se representan los **mecanismos de la acción de la Metformina para atenuar las claves del envejecimiento biológico**. La Figura representa estas interacciones y los mediadores moleculares de estos efectos de la Metformina.

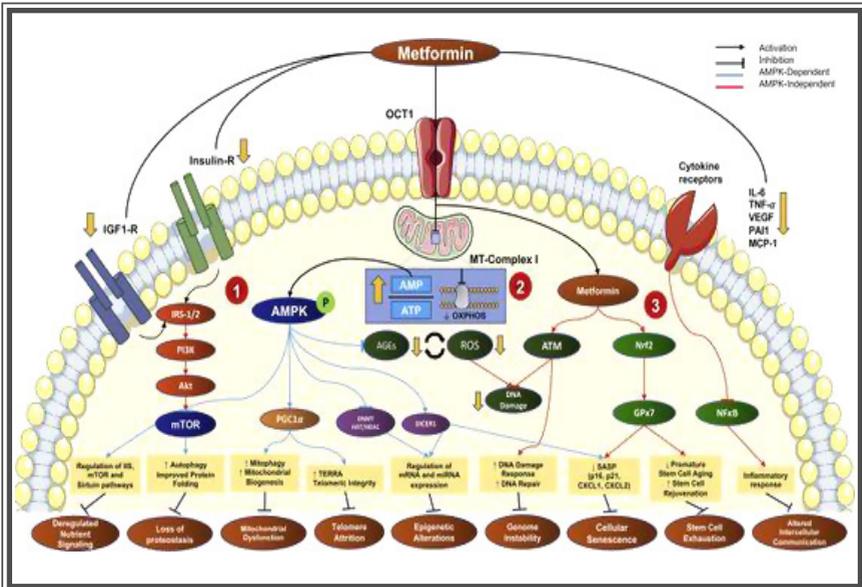


Figura 10. Mecanismos de acción de la Metformina para atenuar las claves del envejecimiento (Kulkarni et al., 2020)

La captación celular de metformina es a través de la OCT1, y después ejerce **tres brazos** de acción: (1) **metabólico**, (2) **oxidativo** y (3) **inflamatorio**.

(1) **La metformina inhibe el complejo mitocondrial I** y, por lo tanto, la fosforilación oxidativa que conduce a un aumento de la relación AMP: ATP, causando una **activación directa de la AMPK**. Los mecanismos dependientes de AMPK (azul) contribuyen a la **inhibición** posterior de **mTORC1** (lo que mejora la detección de nutrientes y la autofagia), activación de PGC-1 α (mejora la biogénesis mitocondrial) y la regulación transcripcional a través de modificaciones de ADN, de las histonas y de los miRNAs.

Extracelularmente, la metformina **regula a la baja** la señalización de **insulina / IGF1**, lo que también conduce a la **inhibición de mTORC1**.

(2) **La inhibición de la cadena de transporte de electrones (ETC) mitocondrial** también conduce a efectos independientes de AMPK (rojo) que incluyen ROS reducidos, AGEs reducidos y, por lo tanto, daño macromolecular reducido.

(3) **Los efectos antiinflamatorios y senoterapéuticos independientes de AMPK (rojo)** de la metformina son evidentes a través de la regulación a la baja de las citoquinas proinflamatorias, la señalización **NF- κ B** y la activación de Nrf2-Gpx7 y la señalización ATM, respectivamente.

A través de estos tres brazos se puede mitigar el desorden inducido por el envejecimiento en las células, atenuando así las claves del envejecimiento.

La **Metformina atenúa casi todos los marcadores del envejecimiento**, a través de sus efectos sobre el eje somatotrópico, el mTOR, la AMPK y las sirtuinas.

La **Metformina influye en los sistemas de detección de nutrientes** altamente conservados: (1) eje somatotrópico (GH-IGF-1), que pro-voca una respuesta similar a la insulina, con respecto disponibilidad de glucosa por la célula; (2) señalización mTOR responsable de detección de altas concentraciones de aminoácidos; (3) la AMPK que está im-PLICADA en la detección de estados de baja energía a través de altos niveles de AMP y (4) sirtuinas que se

complementan en la detección de estados de baja energía al detectar altos niveles de NAD⁺ (López-Otín et al., 2013).

El envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad aumentan mTORC1, mientras que la AMPK y las sirtuinas actúan en la dirección opuesta a la señalización mTOR (López-Otín et al., 2013).

La **metformina activa AMPK y SIRT1** y regula a la **baja IIS y mTORC1** (Kulkarni et al., 2020).

La **activación de AMPK** por metformina es responsable de su efecto **supresor** sobre los productos finales de glicación avanzada (AGEs) y **disminuye** así la expresión citoquinas de **inflamación** (Kulkarni et al., 2020).

La metformina **inhibe** directa e indirectamente la **vía del mTORC1** (Amin et al. 2019). La Metformina es también un **activador directo** de **SIRT1**, especialmente en concentraciones **bajas de NAD⁺** (Cuyàs et al., 2018; Kulkarni et al., 2020).

Inestabilidad genómica

La inestabilidad genómica se refiere a la acumulación de daño genético a lo largo de la vida, debido a una multitud de alteraciones del ADN, como mutaciones y reordenamientos cromosómicos

Atribuido tanto a agentes endógenos (ROS mitocondriales, errores de replicación del ADN, etc.) como agentes exógenos (ambientales e iatrogénicos), la inestabilidad genómica a menudo acompaña al envejecimiento biológico, mientras que su inducción artificial a menudo puede conducir a un fenotipo de envejecimiento acelerado

Los efectos protectores del genoma de la metformina son el resultado de un aumento de la respuesta similar al daño del ADN y de la reparación del ADN.

La metformina estimula las respuestas al daño del ADN y los mecanismos de protección contra el estrés genotóxico (*Kulkarni et al., 2020*).

Se han propuesto varios mecanismos con la respuesta de la metformina, para mitigar la inestabilidad genómica, en el contexto del envejecimiento y en varios tipos de cánceres.

En pacientes con DT2, la metformina induce una **respuesta antioxidante** que conduce a activar el sistema de reparación de la escisión de bases del ADN. En la presencia de daño en el ADN, la metformina también activa las quinasas de punto de control y recluta complejos de reparación de ADN en los puntos de ruptura del ADN de doble-hélice (Menéndez et al., 2011). Además, se ha demostrado previamente que con el tratamiento con metformina a corto plazo en adultos mayores se inducen la respuesta al daño en el ADN y la reparación de ADN en músculo esquelético (*Kulkarni et al., 2020*).

La metformina **suprime las citoquinas proinflamatorias e inhibe la vía del NF-kB** (*Kulkarni et al., 2020*).

La metformina **modula la microbiota intestinal** mejorando aún más el metabolismo y **reduciendo la inflamación**. Estudios en animales revelaron que el papel glucorregulador de la metformina tenía un efecto en el aumento de Lactobacilos en el intestino delgado alto, mientras que su función antiinflamatoria se asoció con un aumento de bacterias de los géneros *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Butyricimonas* y *Parabacteroides* (*Gajendran et al., 2018; Kulkarni et al., 2020*). En personas diabéticas, se demostró que la metformina cambia la composición de la microbiota intestinal con un predominio de los microorganismos que producen ácidos grasos de cadena corta.

El envejecimiento conduce a una desregularización sistémica de una efectiva conectividad célula-célula y su respuesta asociada alterando el mantenimiento de comunicación intercelular. Una consecuencia clave de esta desregulación es una enfermedad inflamatoria crónica, estéril y de bajo grado asociada con la edad, estado llamado **inflammaging** que suele ir acompañado de un aumento constante en la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6 e IL-1b), la activación de NF-kB y la señalización de interferón.

Aumenta la carga de las células senescentes y su secretoma así como una **respuesta autofágica alterada** (Longo et al., 2015; López-Otín et al., 2013, Franceschi et al. 2018). Es importante señalar que se ha demostrado que la **inflamación** afecta o responde a muchas otras claves, incluidas las alteraciones epigenéticas, la disfunción de las células madre y la pérdida de proteostasis, contribuyendo así a la patogenia de las **enfermedades relacionadas con la edad**, acelerando el **envejecimiento** (Franceschi et al., 2018; Kulkarni et al., 2020).

Pérdida de proteostasis

Una red altamente regulada de >2.000 proteínas que comprenden chaperonas moleculares, sistemas proteolíticos, y reguladores, es crucial para mantener un proteoma estable u homeostasis de proteínas (proteostasis). El envejecimiento, las patologías asociadas a la edad y las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, exhiben una red deteriorada de proteostasis coordinada, con la acumulación de daño intracelular (Kaushik, S., Cuervo, 2015).

La metformina puede mejorar la esperanza de vida a través de alteraciones en las vías que mejoran la proteostasis, incluida la señalización de insulina/IGF-1, la ETC mitocondrial, la mejora de la autofagia y la detección de nutrientes (Kulkarni et al., 2020).

La metformina aumenta la autofagia y rescata el plegamiento incorrecto de proteínas. El **efecto estabilizador de la metformina sobre la proteostasis** es principalmente el resultado de la autofagia aumentada y de la inhibición de la síntesis de proteínas por una inhibición directa e indirecta de la señalización de mTOR.

Estos estudios en sistemas modelo revelan el papel de la metformina contra las deficiencias en la proteostasis. Pero si el impedir un mal plegamiento y el tráfico de proteínas se traduce en la atenuación del envejecimiento en los órganos diana, aún se debe dilucidar (Kulkarni et al., 2020).

Objetivos secundarios de la metformina en las claves del envejecimiento

Disfunción mitocondrial

Esta inhibición mitocondrial induce una respuesta antiinflamatoria al inhibir específicamente la producción de la pro-IL1b en macrófagos. De igual forma, la inhibición del complejo I por metformina también reduce la liberación de IL-6 mediada por los ROS en los macrófagos alveolares,

La metformina aumenta la expresión y la actividad proteica asociada al PGC-1a, un co-regulador transcripcional que induce biogénesis mitocondrial en el hígado y en músculo esquelético.

Se ha demostrado que la metformina también **induce la biogénesis mitocondrial y retrasa la senescencia celular** actuando a través del aumento de **SIRT3**. La activación directa de SIRT1 por metformina puede ayudar a combatir la disfunción mitocondrial relacionada con la edad que se atribuye a una reducción en la actividad de SIRT1 que conduce a la disminución en los niveles de NAD⁺ (Cuyàs *et al.*, 2018). Recientemente, el papel cardioprotector de la metformina en el tejido arterial humano parece depender de su discreto efecto inhibitorio dosis-dependiente sobre la actividad de los complejos I, IV y V con una producción reducida de superóxido y la atenuación del poro de la permeabilidad mitocondrial (Kulkarni *et al.*, 2020).

Agotamiento de células madre

Con el envejecimiento, hay una disminución sistémica en la capacidad regenerativa de los tejidos. Es importante mantener la homeostasis de las células madre y progenitoras y su potencial regeneración, ya que tanto un número reducido de células madre como una excesiva proliferación pueden inducir fenotipos de envejecimiento (López-Otín *et*

al., 2013). La disminución asociada a la edad en la función de las células madre se observa en varias poblaciones de células madre, incluidas las células hematopoyéticas, las células madre intestinales, las células satélite, las células madre neuronales, las células del folículo piloso, los melanocitos y las células de la línea germinal (*López-Otín et al., 2013*).

El mecanismo de la disminución de la capacidad de las células madre y progenitoras para rejuvenecer no se conoce, pero los mecanismos comunes del envejecimiento de las células madre puede explicarse por alguno de los factores celulares intrínsecos y extrínsecos que incluyen el desgaste de los telómeros, el daño molecular y los cambios epigenéticos (*Ermolaeva et al. 2018*).

La metformina induce la capacidad de **rejuvenecimiento de las células madre y retrasa el envejecimiento** de las mismas. Afortunadamente, la metformina actúa sobre varias vías que causan agotamiento de las células madre, reforzando así la justificación para comprender el papel de la metformina en el tratamiento del agotamiento de células madre asociadas a la edad (*Ermolaeva et al. 2018*).

El mantenimiento del número y la función de las células madre puede ayudar a combatir la pérdida del potencial de rejuvenecimiento asociada a la edad y, por lo tanto, promover la reparación de tejidos. En varios casos, la metformina ha sido eficaz en abordar el agotamiento de las células madre, retrasando el envejecimiento de dichas células y manteniendo la función de las células madre. Es muy importante delimitar el papel de la metformina como **agente geroterapéutico preservando la función de las células madre**, al tiempo que previene la diferenciación anormal y conduce a la tumorigénesis (*Kulkarni et al., 2020*).

Alteraciones epigenéticas

La pérdida de histonas, el desequilibrio en las modificaciones de las histonas, los cambios en la arquitectura de la cromatina, la ruptura de la lámina nuclear, así como cambios de la metilación del ADN y las histonas son características del envejecimiento biológico (*Kulkarni et al., 2020*).

La metformina regula la actividad transcripcional a través de las modificaciones de las histonas, la metilación del ADN y los miRNAs. Debido a su naturaleza modificable, los cambios epigenéticos y transcripcionales son generalmente indicativos del efecto de las intervenciones terapéuticas en las enfermedades relacionadas con la edad y en la promoción de un envejecimiento saludable.

Mecanismos independientes y dependientes de AMPK de la Metformina influyen en las modificaciones de histonas a través de la fosforilación de las histonas acetiltransferasas (HAT), la inhibición de las histonas desacetilasas de clase II (HDAC) y la activación de SIRT1 (*Bridgeman et al., 2018*).

Por su efecto sobre la **metilación del ADN y de las histonas**, la metformina también regula al alza DICER1 y a la baja a los miRNAs, varios de los cuales se reducen con la senescencia celular, lo que sugiere múltiples mecanismos de la metformina para **regular la transcripción y la post-transcripción**.

Es interesante destacar que la metformina, en combinación con la hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) y la dehidroepiandrosterona (DHEA), consiguió **revertir** la media de la “**edad epigenética**”: -un marcador biológico basado en la metilación del ADN-en 1,5 años después de un año de tratamiento en adultos humanos sanos (*Fahy et al., 2019*).

La metformina activa Terra y se ha demostrado que reduce el acortamiento de los telómeros. Hay poca evidencia sobre la acción de las intervenciones incluyendo metformina en la longitud de los telómeros y especialmente en sus consecuencias sobre el envejecimiento saludable y el aumento de la esperanza de vida. Sin embargo, Diman et al. identificaron dianas posteriores a la AMPK activada por metformina-factor respiratorio nuclear 1 y PGC1-a, como reguladores de la transcripción de telómeros humanos a través del ARN que contiene repeticiones teloméricas (TERRA).

En los pacientes diabéticos, la metformina parece reducir el acortamiento de los telómeros, en comparación con los que no toman metformina. Estos resultados son similares a otros estudios donde la monoterapia con metformina para mejorar la tolerancia a la glucosa o

la sensibilidad a la insulina previno el acortamiento de la longitud de los telómeros leucocitarios en individuos diabéticos (*Custodero et al., 2018; Kulkarni et al., 2020*)

Senescencia celular

La senescencia, definida como una detención estable del ciclo celular cuando las células alcanzan su potencial replicativo o están expuestas a factores estresantes internos o externos, se cree que es una causa importante del envejecimiento.

La metformina regula a la baja el SASP (Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia), que es proinflamatorio, y reduce la carga de las células senescentes. La Metformina, aunque no exhibe propiedades senolíticas, ha sido eficaz en la supresión de la senescencia celular y del SASP en múltiples disfunciones asociadas a la edad.

El papel senoterapéutico de la Metformina también está mediado por su efecto antiinflamatorio que inhibe la vía del NF-κB.

La metformina reduce los niveles de proteínas p16 y p21 y los niveles de ARN de las claves de SASP, incluyendo la IL-6 e IL-8, en fibroblastos humanos.

El tratamiento con metformina redujo la senescencia en las células del núcleo pulposo mediante la regulación al alza de la autofagia mediada por AMPK (*Chen et al., 2016*).

Su papel como modulador del SASP a través de la activación Nrf2-Gpx7 en la mediación del estrés oxidativo y vía inhibición de la NF-κB en la mediación de la respuesta inflamatoria, proporciona una mejor comprensión de su mecanismo senoterapéutico.

Es evidente que la metformina atenúa el aumento de la carga de células senescentes y regula a la baja el SASP en el envejecimiento (*Kulkarni et al., 2020*).

Conclusiones y perspectivas

La eficacia de la metformina para atenuar las claves del envejecimiento biológico refleja su fuerza y potencial como agente terapéutico que puede actuar sobre vías cruciales implicadas en el envejecimiento.

Los **efectos metabólicos** de la metformina se realizan principalmente a través de su brazo metabólico por la activación de la AMPK y del brazo oxidativo a través de la inhibición del complejo I de la cadena de transporte electrónico (ETC) mitocondrial.

Hay **efectos directos** adicionales sobre mTORC1, PGC1-a, la señalización insulina-IGF1, SIRT1, la señalización NF-kB y las citoquinas proinflamatorias, lo que nos permite clasificar las **cuatro claves del envejecimiento** (detección alterada de nutrientes, comunicación intercelular alterada, inestabilidad genómica y pérdida de proteostasis) como los **objetivos principales y primarios de la metformina**.

Los **efectos sobre la función mitocondrial**, las modificaciones del ADN y de las histonas, el rejuvenecimiento de células madre, la prevención del acortamiento de los telómeros, y la regulación a la baja de la senescencia y el SASP son consecuencia de los efectos sobre los objetivos primarios.

Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para evaluar la respuesta de metformina como monoterapia y en combinación con intervenciones de estilo de vida, como el ejercicio, en resultados clínicos y en los efectos moleculares de las claves individuales del envejecimiento.

En conclusión, existen datos epidemiológicos amplios, ciencia básica y datos clínicos que destacan la eficacia de la metformina en el tratamiento de varias morbilidades relacionadas con la edad en humanos.

Los estudios en organismos modelo y líneas celulares proporcionan evidencia convincente sobre los efectos beneficiosos de la metformina en vías cruciales en el envejecimiento. Además de su conocido perfil de seguridad y uso en humanos durante muchos años, la atenuación inducida por metformina de las principales claves del envejecimiento biológico y su interconectividad hace que

la Metformina sea un candidato muy atractivo contra el envejecimiento y que el estudio TAME está listo para probar y cambiar el panorama de la duración de la salud en el mundo.

En la *Figura 11* también de Kulkarni et al. (2020) se destacan las claves del envejecimiento sobre las que más directamente actúa la Metformina (la alteración de la detección de los nutrientes, de la co-

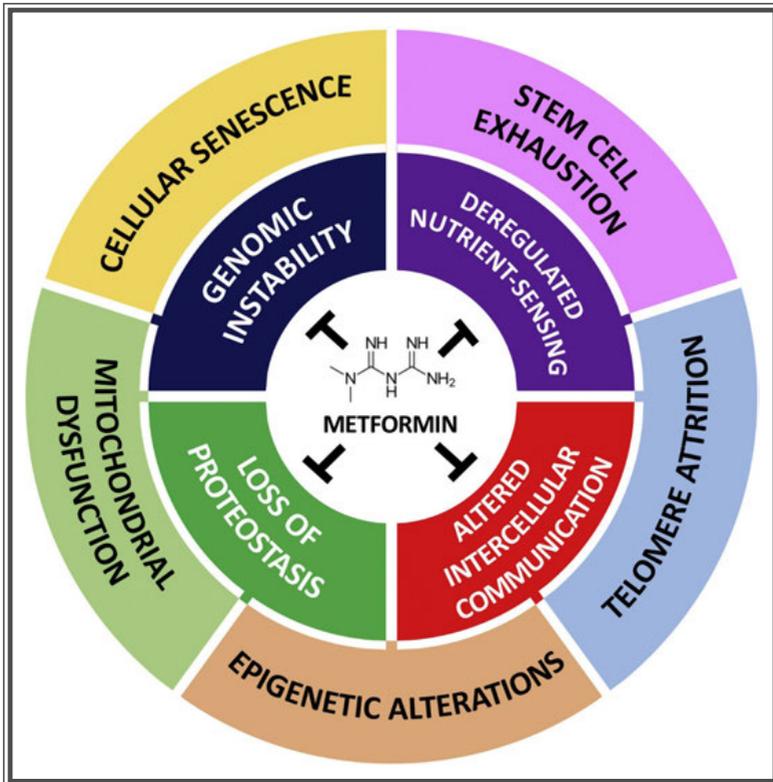


Figura 11. Claves del envejecimiento sobre los que actúa la Metformina (Kulkarni et al., 2020)

municación intercelular, la pérdida de la proteostasis y la inestabilidad genómica) y como a través de ellas se influye en las otras claves, como el agotamiento de las células madre, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la disfunción mitocondrial y la senescencia de las células.

En la Figura se destacan los objetivos primarios y secundarios de la metformina entre las claves del envejecimiento. La metformina atenúa las claves del envejecimiento en diversos grados y, a su vez, contribuye a sus efectos geroterapéuticos. Se clasifican las características en el círculo interior (detección de nutrientes alterada, inestabilidad genómica, pérdida de proteostasis y comunicación intercelular alterada) como primarias, lo que refleja que son objetivos directos de la metformina a través de su acción en las vías AMPK, SIRT1, mTORC1 y la IIS, la protección contra el daño macromolecular, una mejor respuesta autofágica y una reducción de la inflamación, respectivamente. Las claves del círculo exterior (agotamiento de las células madre, senescencia celular, disfunción mitocondrial, alteraciones epigenéticas y desgaste de los telómeros) son objetivos secundarios, ya que su atenuación está mediada por el papel de la metformina en un objetivo principal. Debido al **alto grado de interconexión** entre las claves del envejecimiento, la **atenuación de una sola clave** por parte de la metformina tiene una gran **influencia en varias otras**, lo que conlleva a una respuesta generalizada contra el envejecimiento.

Autofagia y Envejecimiento

La autofagia, como un proceso homeostático, juega un papel importante en el mantenimiento de la fisiología celular y la evitación de cualquier daño interno o externo que eventualmente podría aparecer.

La autofagia es una importante vía de recambio de proteínas mediante la cual los componentes celulares se transportan a los lisosomas para su degradación y reciclaje. (*Barbosa et al., 2019*). Este proceso intracelular es capaz de mantener la homeostasis celular en condiciones

de estrés y su desregulación podría conducir al desarrollo de alteraciones fisiológicas.

La **actividad autofágica disminuye con la edad**, probablemente contribuyendo a la acumulación de macromoléculas y orgánulos dañados durante el envejecimiento. Curiosamente, el fracaso del proceso autofágico empeora las enfermedades asociadas con el envejecimiento, como la neurodegeneración o el cáncer, entre otros. Asimismo, se ha encontrado en diferentes organismos que el mantenimiento de una actividad autofágica adecuada contribuye a extender la longevidad.

Diversos artículos recientes muestran el impacto de la autofagia en la actividad celular y en las enfermedades asociadas a la edad, destacando la relevancia de este proceso para las claves del envejecimiento. Por lo tanto, comprender cómo la autofagia juega un papel importante en el envejecimiento abre nuevas vías para el descubrimiento de dianas bioquímicas y farmacológicas y el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos antienvjecimiento.

Como se observa en la *Figura 12* el aumento de Radicales Libres y por tanto el estrés oxidativo y la disminución de la autofagia, afectando a la proteostasis son otras de las bases del envejecimiento y de las enfermedades relacionadas con el mismo, como enfermedades cardiacas y neurodegenerativas, el cáncer, la sarcopenia y las enfermedades metabólicas.

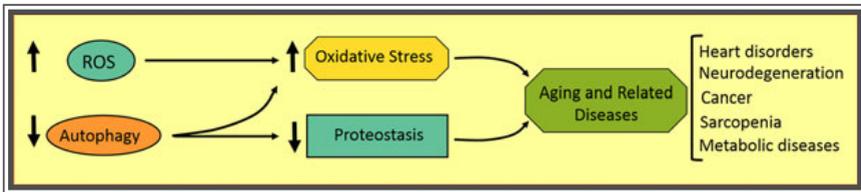


Figura 12. Representación esquemática de los trastornos relacionados con el envejecimiento en las alteraciones de la autofagia y el desequilibrio redox. (Barbosa et al., 2019)

El envejecimiento implica varias características que pueden promover el desarrollo de una variedad de trastornos en personas de edad avanzada, como enfermedades neurodegenerativas, cardíacas y metabólicas, así como el cáncer. Estas características relacionadas con la edad implican un aumento gradual en la producción de ROS e inestabi-

lidad del genoma, y una disminución progresiva de los sistemas antioxidantes, reparadores de ADN y proteostáticos, entre otros.

Curiosamente, la activación de la autofagia y el flujo autofágico están regulados por ROS. Además, la homeostasis de proteínas, mediada por mTOR, juega un papel clave en el retraso del envejecimiento. La metformina inhibe la actividad de mTOR al activar la AMPK. La regulación a la baja de mTOR conduce a la activación de la autofagia, evitando la acumulación de proteínas dañadas (por ejemplo, progerina y SA- β -gal).

Se ha tratado de mejorar las características relacionadas con la edad por distintos métodos tal como con la restricción calórica, con antioxidantes y con inductores de autofagia. La Rapamicina, el resveratrol y las poliaminas son inductores autofágicos clínicamente disponibles que podrían mejorar el envejecimiento y algunos trastornos relacionados con la edad. Es importante resaltar el hecho de que las quimioterapias combinadas con inhibidores autofágicos (es decir, cloroquina y derivados) podría ser más eficaz en el tratamiento del cáncer. Se necesitan estudios adicionales para hacer que la modulación de la autofagia sea más prometedora y eficaz como terapia antienvjecimiento y antitumoral en las próximas décadas.

Si bien el inevitable proceso de envejecimiento por sí mismo no puede considerarse una enfermedad, está directamente relacionado con la duración de la vida y es responsable de todas las enfermedades relacionadas con la edad. Es un hecho indiscutible de que las enfermedades asociadas a la edad se encuentran entre las principales causas de muerte en el mundo, principalmente en los países industrializados.

Durante los últimos años, una intensa búsqueda de tratamientos antienvjecimiento ha llevado al descubrimiento de una variedad de medicamentos que promueven la extensión del periodo de salud y/o prolongación de la vida.

El compuesto biguanida metformina se usa ampliamente para tratar a personas con diabetes tipo 2 y parece mostrar efectos de protección contra el cáncer, la inflamación y las patologías relacionadas con el envejecimiento.

En una reciente revisión se resumen los avances sobre el uso de metformina en investigación traslacional del envejecimiento y se la propone como un geroprotector potencial (Hu et al., 2021).

La Metformina es un candidato potencial para neutralizar los mecanismos del envejecimiento (Hu et al., 2021), ya que:

- Aumenta la esperanza de la vida media y de la máxima
- Tiene propiedades antitumorales
- Actúa como mimético de la restricción calórica
- Muestra resultados interesantes en modelos de trastornos neurodegenerativos

Aunque:

- Los efectos dependen del género debido a los diferentes mecanismos de envejecimiento en hembras/machos
- Los efectos dependen de la edad de inicio del tratamiento

Según datos publicados recientemente en diferentes modelos animales, la metformina parece ser un candidato prometedor como medicamento para prolongar la vida. Este compuesto es generalmente bien tolerado y su larga historia de uso clínico hace que sea un candidato aún más atractivo.

Además, la metformina es más beneficioso que cualquier otro medicamento antidiabético para reducir las enfermedades relacionadas con la edad y mejorar la supervivencia en pacientes diabéticos.

Aunque los resultados iniciales son muy esperanzadores, son necesarios más trabajos para dilucidar varios aspectos que siguen sin estar claros. Muchos de estos resultados positivos se han obtenido utilizando dosis de metformina que exceden los niveles terapéuticos en humanos.

Con respecto al mecanismo antienviejimiento de la metformina, **la vía de la detección de los nutrientes** es un mecanismo clave por el cual la metformina reduce los niveles de azúcar en la sangre y, además, interviene en sus efectos antienviejimiento. La metformina reduce el nivel de AGEs, un marcador del envejecimiento, al reducir los niveles de insulina y glucosa en sangre y aumentar la sensibilidad a la insulina.

La metformina retrasa el envejecimiento al reducir el estrés oxidativo. La metformina protege las macromoléculas biológicas como las proteínas y el ADN al reducir la producción excesiva de ROS en las mitocondrias. Además, la metformina puede activar la vía SKN-1 a través de ROS, que actúa como molécula de señalización para retrasar el envejecimiento. También, la metformina activa SIRT3, participa en la autofagia mitocondrial y reduce el estrés oxidativo, retrasando así la senescencia celular, como se esquematiza en la *Figura 13*.

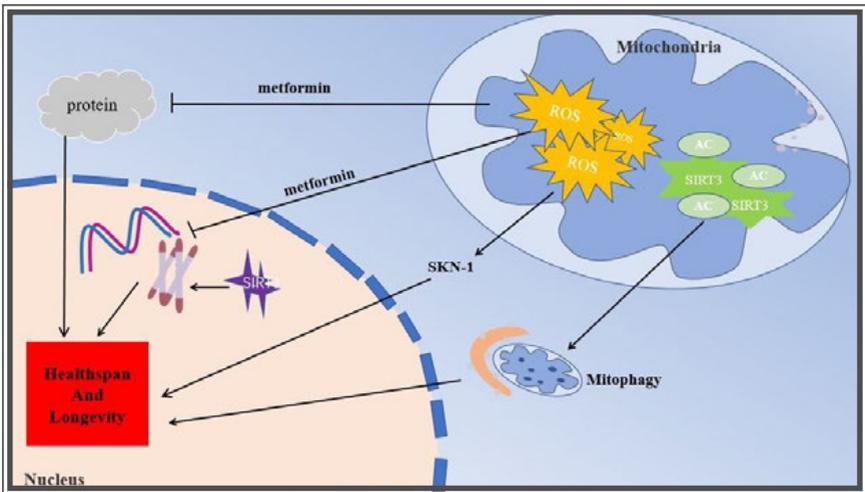


Figura 13. La Metformina reduce el estrés oxidativo (Hu et al., 2021)

También, la metformina actúa sobre proteínas involucradas en la homeostasis y el envejecimiento. La metformina regula a la baja mTOR para mantener la homeostasis de las proteínas, incluida la regulación de la síntesis de proteínas y la degradación de las proteínas dañadas a través de la autofagia, que son importantes procesos biológicos asocia-

dos con el envejecimiento. (Hu et al., 2021) y se observa en la siguiente Figura 14.

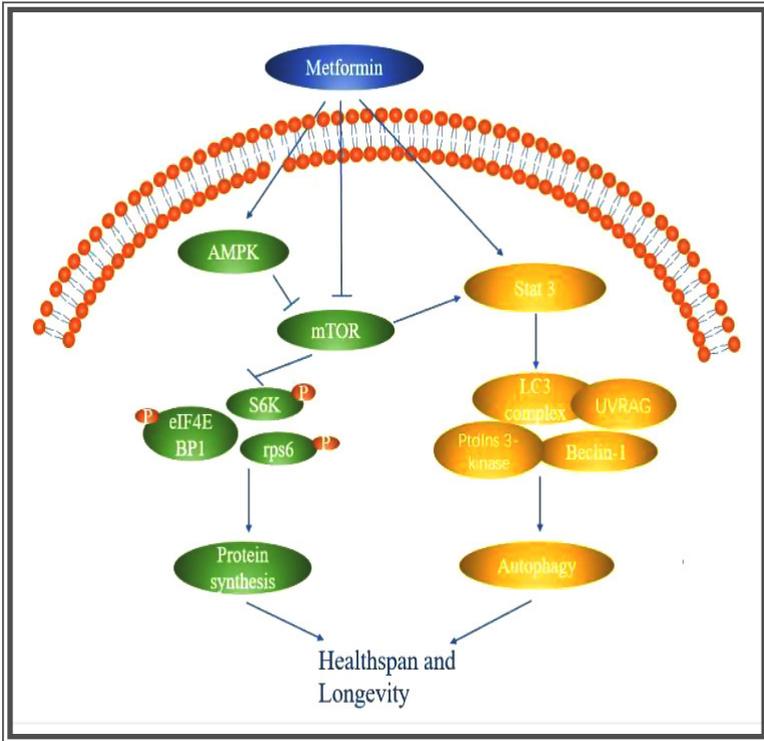


Figura 14. Efectos de la Metformina sobre la regulación de proteínas de interés en el envejecimiento a través de inhibir el mTOR (Hu et al., 2021)

Una nueva e interesante interacción funcional ha surgido en los últimos años que podría explicar algunos de los mecanismos moleculares a través de los que la metformina podría mejorar la salud y esperanza de vida. Hay alguna evidencia de que la **protección anticancerígena** conferida por el tratamiento con metformina puede implicar la modulación de los micro RNAs (miARN) (Pulito et al., 2014). Estos pequeños RNAs no codificantes regulan la expresión génica en el nivel postranscripcional y la metformina modula los miRNAs que regulan la apoptosis e inhiben proliferación.

6.

LA METFORMINA COMO MEDICAMENTO ANTIEDAD

Revisiones recientes han destacado el efecto geroprotector de las biguanidas, principalmente metformina, debido a su perfil de seguridad superior (*Berstein, 2012; Bulterijs, 2011*). Como se ha indicado el tratamiento con metformina mejora la sensibilidad a la insulina, induce la glucólisis y suprime la gluconeogénesis hepática. Hay también cierta evidencia de que la metformina también puede tener efectos cardioprotectores y contribuir a la prevención de algunas formas de cáncer humano (*Anisimov, 2013; Cazzaniga et al., 2013*).

Este perfil terapéutico de la metformina apoya su uso para enfermedades relacionadas con la edad y la longevidad. Los diabéticos con enfermedades cardiovasculares a quienes se prescribe la metformina han aumentado las tasas de supervivencia, y se ha propuesto recientemente que la metformina podría promover la longevidad al prevenir la fragilidad en los adultos mayores con DMT2 (*Wang, Y. W. et al., 2017*).

El tratamiento crónico con metformina en pacientes con diabetes podría reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Ng et al., 2014) y mejorar la supervivencia en varios tipos de cáncer (J. J. Lin et al., 2015; Novelle et al., 2016).

Además, los modos de administración variaban entre los equipos de investigación, con la adición de metformina ya sea en el agua de bebida o en la dieta. Aunque inicialmente se encontraron que los ratones hembra mostraban una mejor respuesta a la suplementación con metformina, resultados recientes no muestran diferencias de género en las acciones de la metformina. Por lo tanto, para establecer los mecanismos moleculares y las vías del envejecimiento, es imperativo investigar las potenciales interacciones hormonas-metformina en animales machos y hembras de edades variables, ya que la edad de inicio del tratamiento con metformina determina si se produce un aumento en la vida media y máxima (Anisimov, 2013; Menendez et al., 2011).

No hay suficientes estudios para concluir si hay diferencias epigenéticas/genéticas en el efecto de la metformina sobre el envejecimiento, la duración de la vida y la tumorigénesis.

En esa reciente e interesante revisión, Hu et al. (2021) destacan en relación con la **Metformina y las claves del Envejecimiento** que retrasar el proceso de envejecimiento ha sido un objetivo desde siempre de la humanidad.

También se destaca que la metformina, como candidata a fármaco antienvjecimiento, tiene ventajas incomparables. Es económico y relativamente seguro, sin efectos secundarios evidentes observados durante los 60 años de aplicación clínica. Además, la metformina proporciona una protección cardiovascular superior, así como efectos anticancerígenos y antiinflamatorios, indicadores esenciales para medir la duración de la vida.

La investigación antienvjecimiento actual se centra en las vías de detección de nutrientes, los ROS, la homeostasis de proteínas, los telómeros, la epigenética y los microorganismos. Estas vías en definitiva afectan a la duración de la vida y la longevidad al modular la expresión génica relacionada, la producción de proteínas y la actividad enzimática. Además, estos mecanismos están interconectados y, a menudo,

son maleables, y el efecto antienvjecimiento de la metformina está relacionado con estas vías.

Con respecto al **mecanismo antienvjecimiento** de la metformina, la **vía de la detección de los nutrientes** es un mecanismo clave por el que la metformina reduce los niveles de azúcar en la sangre y, además, media sus efectos antienvjecimiento. La metformina **reduce el nivel de AGEs**, un marcador del envjecimiento, al reducir los niveles de insulina y glucosa en sangre y aumentar la sensibilidad a la insulina.

Las **ROS** pueden dañar la bioestructura de macromoléculas como genes y proteínas, acelerando el envjecimiento. La metformina puede estimular la producción de concentraciones fisiológicas de ROS y activar SKN-1 para retrasar el envjecimiento. En el caso de acumulación de ROS, la metformina puede inducir la producción de **proteínas antioxidantes** (SIRT3, GPx7) para mantener la homeostasis de ROS y reducir el nivel de estrés oxidativo.

Además, la epigenética y los microorganismos son objetivos adicionales de los efectos antienvjecimiento mediados por la metformina.

Esclarecer estos mecanismos es crucial para comprender los efectos biológicos de la metformina y formular estrategias eficaces para retrasar el envjecimiento humano. Sin embargo, el estudio del potencial **antienvjecimiento de la metformina** se enfrenta a numerosos **desafíos**, entre ellos la concentración del fármaco, el régimen del fármaco y la falta de datos de ensayos clínicos, lo que requiere futuras investigaciones.

En conclusión, un gran número de estudios han mostrado la efectividad de la metformina en la longevidad y las enfermedades relacionadas con la edad, utilizando líneas celulares y modelos animales como base para sus estudios. La **metformina**, como candidata posible contra el envjecimiento, ha demostrado potencial para **prevenir y tratar enfermedades seniles y mejorar la salud** (*Hu et al., 2021*).

El Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) es un estudio prospectivo de 20 años aleatorizado, multicéntrico de pacientes con DMT2 publicado en 1998, informó de los beneficios cardiovasculares (CV) del uso de metformina para la diabetes (*UKPDS, 1998*). Durante mucho tiempo se ha asumido que los beneficios antidiabéticos

de la metformina se deben a sus efectos mediados por el hígado en sujetos humanos y que otros beneficios clínicos son secundarios a sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Ahora sabemos que hay sitios extrahepáticos de acción de la metformina con el intestino siendo un importante contribuyente a sus beneficios clínicos como fármaco antihiper glucémico a través de la modulación de los niveles de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) por una vía duodenal mediada por la AMPK, así como los efectos resultantes de la modulación la microbiota (*Glossmann & Lutz, 2019*) (*Romero et al., 2017*).

Los beneficios de la metformina en la reducción de la enfermedad microvascular se basa en un seguimiento de 10 años del informe original del UKPDS (*Holman, Paul, Bethel, Matthews, & Neil, 2008*).

Metformina: múltiples efectos

Colectivamente, los efectos favorables de la metformina se extienden más allá de sus acciones antihiper glucémicas e incluyen un papel como un medicamento anti envejecimiento que mejora la salud y extiende la esperanza de vida y pensándose que podría ser la “Fuente de la Juventud” (*Buse et al., 2016; Glossmann & Lutz, 2019; Kulkarni et al., 2020; Podhorecka et al., 2017; Soukas et al., 2019*).

Sobre la base de este catálogo cada vez más amplio de los beneficios de la metformina, el título de un artículo de revisión se refiere a la metformina como: “Metformina, la aspirina del siglo 21—” (*Romero et al., 2017*)

Sobre la base de una revisión sistemática de 53 estudios, Campbell et al. concluyeron que, independientemente de su eficacia terapéutica como fármaco antidiabético, el uso de metformina da como resultado una reducción de la mortalidad por todas las causas asociada con

enfermedades que aceleran el envejecimiento, incluido el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (Campbell et al., 2017).

La metformina mejora la liberación del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Es la liberación de GLP-1 la que contribuye sustancialmente a los efectos antihiper glucémicos de la metformina (Bahne et al., 2018)

El papel tanto del microbioma intestinal como de la liberación de GLP-1 como importantes contribuyentes a los efectos antidiabéticos de la metformina ha sido un avance significativo en la comprensión de cómo la metformina media sus acciones terapéuticas incluyendo la contribución a la pérdida de peso variable, que se asocia con la metformina (Blagosklonny, 2014; Shah & Vella, 2014).

En la Revisión de Mohammed et al. (2021), se evalúa críticamente la literatura que ha investigado los efectos de la metformina sobre el envejecimiento, la salud y la esperanza de vida en humanos, así como en otras especies. Al preparar dicha revisión, han prestado especial atención a la solidez y reproducibilidad de los datos y la calidad de los protocolos de estudio con respecto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la metformina.

En dicho trabajo, Mohammed et al. (2021) resumen los estudios sobre los efectos de la Metformina en la duración de la vida, sugiriendo que existe un vínculo entre los supuestos efectos anti envejecimiento de la metformina, la pérdida de peso y los beneficios CV, que son distintos de los efectos de la metformina en la homeostasis de la glucosa. En su revisión, Mohammed et al. (2021) vuelven a destacar que la AMPK es la diana de la Metformina y subrayan la importancia de dicha Kinasa en los efectos del fármaco.

La AMPK se activa a través del estrés metabólico y actúa como regulador celular del metabolismo de los lípidos y la glucosa (Zhou, G., Myers, R., 2001). La gluconeogénesis hepática es inhibida por la activación de la AMPK, que también mejora la sensibilidad a la insulina, la absorción de glucosa muscular y la oxidación de ácidos grasos. Además, la metformina inhibe la respuesta inflamatoria a través de la inhibición del factor nuclear kB (NFkB) por medio de vías que implican a la AMPK.

En la *Figura 15*, tomada de dicho trabajo se resumen los mecanismos moleculares de la actuación de la Metformina.

En la Figura se observa que la metformina inhibe el complejo mitocondrial 1. En este esquema, la metformina se transporta a la célula a través de los transportadores de cationes orgánicos, OCT 1, 2 y 3 y el transportador de monoamina de membrana plasmática (PMAT). El transporte de metformina fuera de la célula está mediado por los transportadores multifármacos y de extrusión de toxinas (MATE1/2).

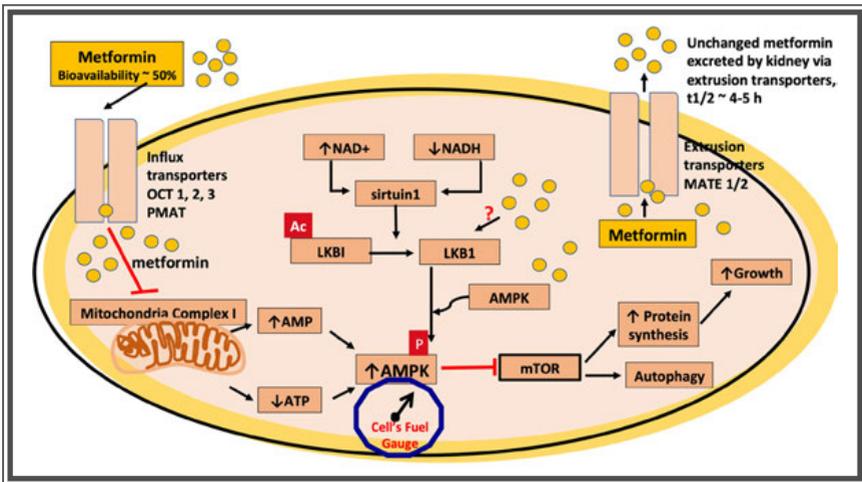


Figura 15. Mecanismos de acción moleculares de la Metformina (Mobammed et al., 2021)

La AMPK está regulada por dos serina-treonina AMPK quinasas: la LKB1 y la proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina quinasa b (CaMKKb) y también está regulada positivamente por la nicotina-mida adenina dinucleótido (NAD⁺) desacetilasa, sirtuina-1. Sirtuina-1 es el producto proteico del supuesto gen antienvjecimiento SIRT1, que actúa sobre los residuos de lisina en las proteínas, incluyendo histonas y los supresores de tumores, LKB1 y p53 (*Kupis et al., 2016*).

También se ha demostrado que la metformina activa AMPK a través de la serina-treonina quinasa hepática B1 (LKB1) donde se produce la fosforilación (p) (activación) de AMPK. El producto proteico de SIRT1, sirtuina1, es una desacetilasa que activa LKB1 vía desacetilación como

se indica en la *Figura 15* por la pérdida de ac, en los momentos de estrés celular y de disminución de la energía celular, cuando la relación NAD⁺/NADH es alta y también es un supuesto sitio de acción para la metformina (*Mohammed et al., 2021*).

Se cree que la metformina media la mayoría de sus efectos celulares a través de la activación de AMPK y, en este esquema, la metformina inhibe la cadena de transporte de electrones del complejo mitocondrial 1, lo que conduce a una reducción en los niveles de ATP, aumentando la relación AMP/ATP, aumentando así la activación de la AMPK y también reduce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). La activación de AMPK conduce a una inhibición de la vía mTOR, lo que contribuiría a los efectos antitumorales de la metformina, como se esquematiza en la Figura de dicho trabajo.

La AMPK inhibe la señalización a través de mTOR y a través de esta acción podría contribuir a la reducción de la incidencia de algunos cánceres que se ha asociado con el uso de metformina.

Además, un aumento del AMP, también disminuye la activación de la Adenilato-Ciclasa y, por lo tanto, reduce la liberación de glucagón. Este mecanismo es una hipótesis atractiva para explicar cómo la metformina media una multitud de efectos celulares a través de la AMPK con un vínculo entre metformina, AMPK, LKB1, sirtuina-1 y mecanismos celulares que podrían mejorar tanto la duración de la salud como la vida útil al reducir tanto la senescencia celular, como la activación de vías pro-proliferativas.

Por otro lado, es importante destacar que la Metformina **protege la función endotelial**. En la *Figura 16* se resumen estos complejos mecanismos.

Un aumento en la actividad de AMPK también explicaría los efectos protectores de la metformina sobre función endotelial a través de la activación de la **óxido nítrico sintasa (eNOS)** endotelial, contrarrestando así los efectos negativos de un medio diabético sobre la función cardiovascular.

En las células endoteliales, se ha demostrado que la metformina mejora la fosforilación y aumenta la actividad de la LKB1. La senescencia es un importante contribuyente al envejecimiento y al desarrollo de

enfermedad cardiovascular y la expresión de la sirtuina-1 es necesaria para que la metformina proteja a las células endoteliales contra la senescencia inducida por hiperglucemia. Además, el análisis in vitro sugiere que la metformina podría activar directamente al SIRT1 (Cuyàs et al., 2018)

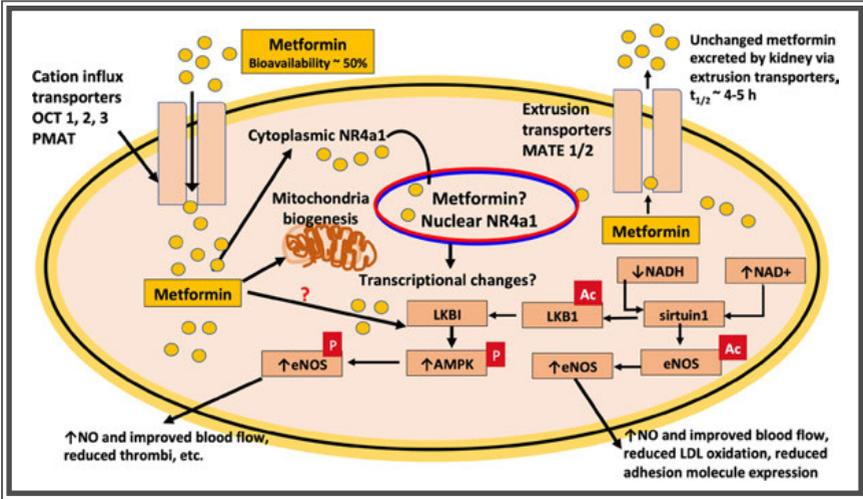


Figura 16. La Metformina protege la función endotelial (Mohammed et al., 2021)

En dicha Figura se observa cómo la metformina protege la función endotelial.

Los datos preclínicos y clínicos indican que la metformina tiene efectos directos para proteger el endotelio de la disfunción inducida por la diabetes y el tratamiento dan como resultado una mejor función de la óxido-nítrico sintasa endotelial (eNOS), la generación de óxido nítrico (NO) y una mejora del flujo sanguíneo que facilita la utilización de la glucosa. Según los datos in vitro, los efectos de la metformina dependen de la expresión de la desacetilasa dependiente de NAD+, sirtuina1, que se dirige a los residuos de lisina en eNOS como se refleja en la Figura mediante la eliminación de ac, la activación de AMPK y el receptor huérfano nuclear, NR4A1, que tiene vínculos importantes con la regulación del metabolismo. La expresión del transportador OCT3 en la membrana nuclear facilita el transporte de metformina al núcleo.

Finalmente, en su reciente Revisión Mohammed et al. (2021) es-

quematan los objetivos celulares y extracelulares sobre los que actúa la Metformina para prolongar la salud en la vida y la esperanza de vida.

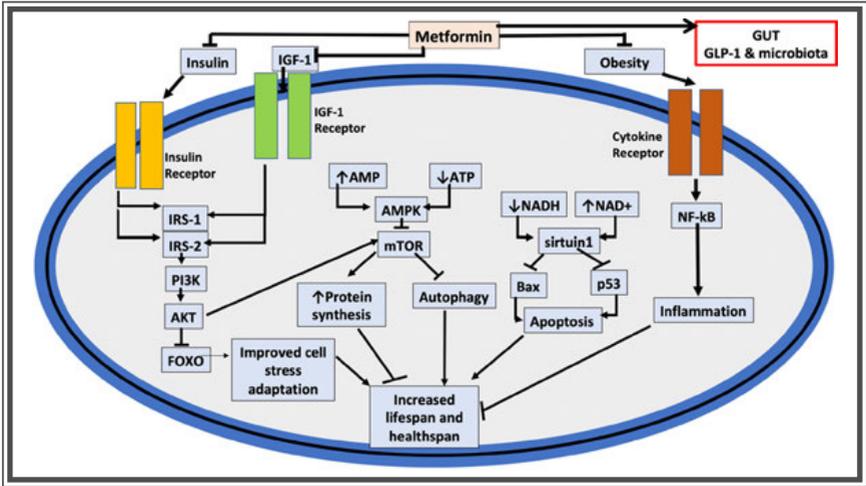


Figura 17. Objetivos celulares y extracelulares sobre los que actúa la Metformina para mejorar la salud y la esperanza de vida (Mobammed et al., 2021)

En la Figura se esquematizan y resumen los posibles objetivos celulares para la metformina que afectan la salud y la esperanza de vida.

La Figura muestra también cómo la metformina puede afectar el envejecimiento celular e indica una acción potencial en el intestino donde, antes de la absorción, la metformina modula el microbioma y mejora la liberación del Factor 1 similar al glucagón (GLP-1).

Importantes son las conexiones a las vías de señalización de la insulina (IRS: Sustrato del receptor de insulina) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), así como a los supresores de tumores, incluyendo p53, y señalización de inflamación y citoquinas. (PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa); (AKT: proteína quinasa B); (FOXO: Forkhead Box O3); (SIRT1: NADdependiente deacetilasa sirtuina-1); (Bax: Proteína X asociada a Bcl-2).

Como resultado de la modulación por la metformina de las vías de señalización celular mediadas por la insulina, IGF-1 y las citoquinas, aumentan tanto la duración de la salud como la vida útil.

Recordemos que la metformina también inhibe la vía inflamatoria y aumenta la activación de AMPK, que inhibe mTOR, un objetivo principal para la modulación del envejecimiento celular. La inflamación, la apoptosis, la autofagia, la supervivencia celular y la síntesis de proteínas se ven afectadas por estos mecanismos y están todos vinculados al envejecimiento acelerado.

A pesar de los datos en apoyo de los beneficios antienvjecimiento, la evidencia de que la metformina aumenta la esperanza de vida sigue siendo controvertida. Sin embargo, a través de su capacidad para reducir la mortalidad temprana asociada con diversas enfermedades, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el deterioro cognitivo y el cáncer, la metformina puede mejorar la salud, extendiendo así el período de vida que se pasa en buen estado de salud.

Sobre la base de la evidencia disponible, **se concluye** que los efectos beneficiosos de la metformina sobre el envejecimiento y la salud son principalmente indirectos a través de sus efectos sobre el metabolismo celular y son el resultado de su acción antihiper glucémica, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción del estrés oxidativo y los efectos protectores sobre el endotelio y la función vascular (*Mohammed et al., 2021*).

Aunque estos datos apoyan el argumento de que la metformina mejora tanto la salud como la vida útil, se necesita tomarlo con precaución debido a las altas concentraciones de metformina, muy por encima niveles terapéuticos en humanos que se han utilizado en algunos de los estudios preclínicos *in vitro*.

Las mitocondrias juegan un papel crítico en el metabolismo oxidativo y se ha establecido un vínculo en pacientes entre obesidad, resistencia a la insulina y procesos oxidativos defectuosos de las mitocondrias, que resultan en una acumulación de metabolitos intermedios tóxicos.

La AMPK también está implicada en la regulación de la biogénesis mitocondrial, proporcionando otro vínculo entre la metformina, la AMPK y la mejora de la función mitocondrial (*Viollet et al., 2012*). La función mitocondrial disminuye con la edad debido a los ROS y/o a una acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial (*Bratic & Larsson, 2013*).

Algunos estudios indican que la metformina puede compensar la disminución de la función mitocondrial y este efecto podría contribuir a mejorar tanto la duración de la salud como la esperanza de vida. Curiosamente, tanto la metformina como el antioxidante, resveratrol, inhiben la fisión mitocondrial asociada a los ROS (*Mohammed et al., 2021*).

Estos datos sugieren un papel importante para la **metformina** en la regulación de la **función mitocondrial** que podría vincularse a efectos beneficiosos tanto en la salud como en la esperanza de vida.

Otros estudios han mostrado que la metformina también tiene efectos antienvjecimiento en varias especies por efectos relacionados a la desacetilasa, **sirtuina-1**.

Metformina y Mortalidad

Los no diabéticos pareados tuvieron una mediana de supervivencia un 15% menor comparados con los diabéticos en monoterapia con metformina y que los diabéticos en monoterapia con sulfonilurea tuvieron un 38% menos de supervivencia en comparación con el grupo de metformina. En conjunto, estos datos implican un claro beneficio en la mortalidad asociado con el uso de metformina (*Mohammed et al., 2021*).

Uno de los factores de mayor impacto en relación con la menor mortalidad en los pacientes que toman Metformina es el efecto **antienvjecimiento directo sobre el endotelio**. Los datos clínicos de mejora del endotelio podrían interpretarse como secundarios a las acciones

de metformina para mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir los niveles de glucosa en sangre (*Mohammed et al., 2021*).

La metformina mejoró la **vasodilatación dependiente del endotelio**, pero no la independiente del endotelio, destacando así que la disfunción primaria en el flujo sanguíneo no fue la respuesta del músculo vascular liso, sino que fue secundaria a la disfunción endotelial.

La **Sirtuin-1** juega un papel positivo en la regulación de la **vasodilatación** dependiente del endotelio mediante la desacetilación de las lisinas 496 y 506 de la óxido nítrico sintasa endotelial (**eNOS**) (*Mattagajasingh et al., 2007*).

Un estudio más amplio aleatorizado controlado con placebo con 390 pacientes seguidos durante 52 meses y que recibieron dosis diarias entre 850 y 2.550 mg de metformina se centró en los cambios en los biomarcadores de disfunción endotelial. Los resultados complementan los datos pletismográficos reportados por Mather et al. con **niveles reducidos de biomarcadores de disfunción endotelial** incluyendo el Factor de von Willebrand, la molécula de adhesión vascular soluble-1 y el plasminógeno tipo tisular.

La Metformina y otros medicamentos utilizados para la DMT2, como los inhibidores del SGLT2, también pueden **reducir la elevación de los ROS endoteliales inducidos por la hiperglucemia**, independientemente de los efectos negativos sobre el complejo 1, a través de la inhibición de la NADPH oxidasa o el bloqueo de la entrada de glucosa en el endotelio (*Mohammed et al., 2021*)

Se puede concluir que la metformina provoca importantes **efectos protectores** sobre la **función vascular** que ayuda a compensar el avance de las enfermedades relacionadas con este deterioro vascular y por lo tanto mejora la vida con salud.

Otro hecho importante es que se ha demostrado que la metformina **revierte la memoria de la hiperglucemia**. En células endoteliales capilares retinianas bovinas (BREC) y en las retinas de ratas diabéticas, los **niveles elevados de NF- κ B y Bax**, un gen pro-apoptótico, inducidos por la hiperglucemia se mantuvieron incluso después de volver a la normoglucemia (*Mohammed et al., 2021*).

La metformina **inhibe** la activación de **NF-kB**, **disminuye** la producción de citoquinas **inflamatorias** y la actividad de los genes que codifican la respuesta inflamatoria, apoyando así los beneficios de la metformina para prolongar la salud (*Mohammed et al., 2021*).

En su Revisión Mohammed et al. (2021) subrayan la similitud de los efectos en la longevidad del ejercicio físico y de la Restricción Calórica y cómo la Metformina es uno de los mejores miméticos de la Restricción Calórica.

También analizan la capacidad de la Metformina en **activar la autofagia** y destacan la menor incidencia de cánceres en los pacientes tratados con Metformina.

Se destaca que la metformina, a través de sus **efectos protectores directos sobre la función vascular**, puede retrasar el proceso de envejecimiento a través de un mejor flujo sanguíneo y proporcionar protección contra el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los numerosos resultados beneficiosos para la salud asociados con el uso de metformina para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), junto con los datos de estudios preclínicos en animales como el nematodo, *C. elegans* y ratones, han impulsado investigaciones sobre si la metformina tiene utilidad terapéutica como un medicamento anti-envejecimiento que también puede extender la vida útil. De hecho, los ensayos clínicos, incluidos el MILES (*Metformin In Longevity Study*) y TAME (*Targeting Aging with Metformin*), se han diseñado para evaluar los beneficios potenciales de la metformina como un medicamento anti-envejecimiento.

El análisis preliminar de los resultados de MILES indica que la metformina puede inducir cambios transcripcionales anti-envejecimiento; sin embargo, permanece controvertido a si la metformina es protectora en aquellos sujetos libres de enfermedad (*Kulkarni et al., 2018*).

Sobre la base de una historia de más de 60 años de uso como un fármaco antidiabético para el tratamiento de la DMT2, la metformina se acepta como un fármaco relativamente seguro. La metformina ya no está protegida por patentes y, por lo tanto, es comparativamente barata.

Conjuntamente, estos atributos, junto con una extensa literatura que apoya los beneficios de la **Metformina** en la diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y, podría decirse que en el cáncer y la demencia, podrían justificar su uso más amplio como profiláctico, para neutralizar y compensar los efectos del envejecimiento y mejorar la sa-lud y la duración de la vida útil.

Existen datos que apoyan la hipótesis de que la metformina, independientemente de sus acciones antihiper-glucémicas, tiene beneficios que, en principio, pueden enlentecer el envejecimiento celular y mejorar la duración de la salud y la esperanza de vida.

El **uso crónico** a largo plazo de metformina requeriría atención a la posible aparición de **deficiencia de vitamina B₁₂**. La metformina no debe verse como una panacea de “solución rápida” para el envejecimiento a expensas de intervenciones no farmacológicas como cambios en la dieta, el ejercicio y los estilos de vida relacionados.

El uso de metformina en el tratamiento de pacientes con DM2 se asocia con un beneficio positivo en la salud. Al reducir los niveles plasmáticos de glucosa y el peso corporal, la metformina mejora el perfil metabólico del paciente y, por lo tanto, reduce la gravedad y el riesgo de otras enfermedades asociadas con la diabetes como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y también las enfermedades neurodegenerativas (*Mohammed et al., 2021*).

Metformina en personas sin Diabetes tipo 2

En ensayos clínicos en humanos, los datos retrospectivos y los ensayos en poblaciones con diabetes tipo 2 (DT2) muestran una mejor supervivencia general con metformina (*Bannister et al., 2014*), así como un menor riesgo de mortalidad por todas las causas y enfermedades cardiovasculares (UKPDS, 1998), incidencia de cáncer (*Ng et al., 2014*). Un metaanálisis reciente de ensayos clínicos en sujetos humanos también demostró que los diabéticos que toman metformina tienen una menor mortalidad por todas las causas y/o incidencia de cáncer que otros diabéticos y la población general (*Campbell et al., 2017*). Aunque estos ensayos en sujetos humanos construyen una sólida justificación de que la metformina tiene efectos potenciales para la salud y la prolon-

gación de la vida útil, los estudios completados fueron en sujetos con DT2 y/u otras comorbilidades, y ninguno fue en sujetos sin diabetes.

En individuos no diabéticos, los beneficios de la metformina son menos claros. El tratamiento de pacientes no diabéticos con 4 meses de metformina (1.000 mg/día) después de un infarto agudo de miocardio no mejoró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni confirió beneficios a largo plazo de reducir la aparición de nueva diabetes o eventos cardíacos adversos importantes. Dieciocho meses de tratamiento con metformina (1.700 mg/día) en pacientes mayores (63 años), no diabéticos con enfermedad cardíaca mejoraron varios índices de glucemia, incluida la HbA1c, glucosa en ayunas, insulina en ayunas y HOMA-IR, pero no influyeron en el grosor íntima-media carotídea. El histórico Programa de Prevención de la Diabetes examinó la progresión a la diabetes Tipo 2 en 3.234 sujetos en riesgo de diabetes. Durante los 3 años de estudio, el grupo de tratamiento con metformina (1.700 mg/día) demostró una **progresión 31% menor a DT2** y el grupo de intervención en el **estilo de vida** demostró una **progresión 58% menor a DT2** en comparación con el control placebo. Sin embargo, el efecto de la metformina fue mínimo en aquellos con un IMC más bajo (< 30 kg/m²) y menor glucosa en ayunas (< 110 mg/dL), un patrón que no se observó en la intervención de estilo de vida.

Estos datos sugieren que dentro de un grupo de individuos en riesgo de DT2, los sujetos más sanos no obtuvieron los mismos beneficios de la metformina que sus contrapartes relativamente menos saludables. En apoyo adicional, un pequeño estudio de 20 individuos resistentes a la insulina encontró que la metformina (1.700 mg/día) **mejoró los índices de sensibilidad a la insulina** en sujetos que tenían DT2 o antecedentes familiares de DT2.

La Metformina se usa con mayor frecuencia para tratar la diabetes tipo 2, ya sea sola o combinada con otros agentes, pero también **se usa para prediabetes, la diabetes gestacional y el síndrome de ovario poliquístico (SOP)**.

La Metformina **retrasa el envejecimiento** en diversos organismos estudiados y **reduce la incidencia de enfermedades** relacionadas con el envejecimiento, como enfermedades **neurodegenerativas y cáncer**.

Los mecanismos por los que Metformina ejerce efectos favorables sobre el envejecimiento son diversos. Uno de los efectos es mejorar la sensibilidad a la insulina y además la Metformina también reduce el estrés oxidativo y la inflamación, que son dos de los factores clave en el proceso de envejecimiento.

Además, la sensibilidad reducida a la activación de AMPK con la edad o la enfermedad podría resultar en una reducción de la duración de la salud y la esperanza de vida (*Salminen & Kaarniranta, 2012*).

Como se indica, el envejecimiento se asocia típicamente con una disminución de la AMPK, una vía que juega un papel esencial en la función de los tejidos, a través de un complejo enzimático regulador del balance energético celular y del consumo de calorías.

1. AMPK induce la degradación de tejido incluyendo grasa visceral.
2. mTOR induce la creación de tejido y aumenta la masa muscular.

Como se ha destacado en varias ocasiones a lo largo del texto, el tratamiento con Metformina activa la AMPK y esta activación de AMPK condiciona la inhibición de la señalización de mTOR.

La Metformina se utiliza en pacientes con diabetes tipo 2 con una dieta adecuada y un programa de ejercicio para controlar los niveles altos de glucosa en sangre. Controlar el nivel alto de azúcar en sangre ayuda a prevenir el daño renal, la ceguera, los problemas nerviosos, la pérdida de extremidades y los problemas de la función sexual.

La Metformina ha sido considerada un “medicamento milagroso” debido a su bajo costo, riesgo mínimo y capacidad para evitar la diabetes y potencialmente el envejecimiento. Otro estudio encontró que Metformina puede ayudar a algunas personas a perder peso y mantener esa pérdida durante largos períodos de tiempo.

Además de sus conocidos efectos antihiper glucémicos, la Metformina exhibe una acción **antiinflamatoria** en células y pacientes. Los efectos antiinflamatorios de Metformina se ejercen independientemente

del estado de la diabetes.

La Metformina, aunque es principalmente un fármaco antidiabético, se ha encontrado que juega un papel importante en **varios trastornos cutáneos**. Debido a su papel en la **mejora de la hiperinsulinemia**, ha demostrado ser beneficioso en el **acné hormonal**, la hidrosadenitis supurativa (HS) y la **acantosis nigricans**. La Metformina disminuye la pigmentación de la piel in vivo con efectos secundarios mínimos, lo que sugiere una posible **aplicación** de Metformina en el tratamiento de los **trastornos de hiperpigmentación**. (Durantez, 2022) (<https://drdurantez.es/blog/>).

Metformina: una nueva estrategia antienvjecimiento

El uso de fármacos “fuera de prospecto” o bien *«off-label»* tiene lugar cuando se utiliza el medicamento con un fin terapéutico no aprobado por las agencias reguladoras (como la Agencia Española del Medicamento).

Es el fármaco más prescrito para el tratamiento de la diabetes o prediabetes. Sin embargo, a veces se descubren nuevas aplicaciones de algunos fármacos en lo que se denomina un uso ‘fuera de prospecto’ (*“off label”*).

Esto puede llevar a la aprobación de un nuevo uso terapéutico. En el caso de la metformina, se están desvelando sus propiedades contra el envejecimiento. Sin embargo, en los últimos años no han sido pocos los ejemplos de nuevas aplicaciones de fármacos tradicionales, descubiertas a partir de estudios de investigación o bien a partir de la práctica clínica.

«La metformina es uno de los fármacos que están en el punto de mira, como uno de los agentes antienvjecimiento más prometedores”.

La metformina es, sin lugar a dudas, el fármaco más prescrito para el control de los niveles de glucosa en sangre, en diabéticos y prediabéticos. Es un fármaco de bajo coste, con efectos secundarios leves, especialmente a nivel digestivo (nausea, vómitos o diarrea).

El interés por el uso de la **metformina como agente antienviejimiento se desprende de modelos animales**, en los que se ha demostrado que aquellos tratados con el fármaco aumentaban su longevidad. En humanos, los indicios de que la metformina podría prolongar la vida se desprenden de estudios observacionales en los que se comprobó que los diabéticos tratados con metformina tenían mejores tasas de supervivencia incluso comparados con individuos control no diabéticos. Un metaanálisis encontró que la **metformina reducía las tasas de mortalidad total** y la **incidencia de cáncer**, frente a los diabéticos y no diabéticos no tratados con metformina. También se encontraron menores tasas de **enfermedad cardiovascular** que en los **diabéticos tratados con otras terapias**.

Aunque los efectos secundarios de la metformina son por lo general leves, sí que hay que tener precaución con ciertos aspectos y no lanzarse a tomar sin control un fármaco que, por otro lado, está sujeto a prescripción médica. Se ha comprobado, por ejemplo, cómo en pacientes diabéticos, el uso prolongado de metformina puede inducir **deficiencia de vitamina B₁₂** y esta deficiencia **podría desembocar a la larga en problemas neurológicos o anemia**, especialmente con una dieta pobre en esta vitamina.

En definitiva, la metformina es uno de los fármacos que están en el **punto de mira**, como uno de los agentes **antienviejimiento más prometedores**. Como siempre, no debemos poner todas nuestras esperanzas en una pastilla, y el **estilo de vida** es por el momento una de las **mejores estrategias para vivir más y mejor**. Pero si se confirman en los ensayos en marcha esas promesas de la metformina, puede sin duda ser un muy buen complemento a una vida saludable.

La metformina se ha utilizado con un excelente historial de seguridad durante más de 60 años. No hubo casos de acidosis láctica o hipoglucemias significativas. Ocurrió anemia leve en ~ 12% de los participantes tratados con metformina versus ~ 8% en el grupo de placebo. La deficiencia de vitamina B₁₂ ocurrió en ~ 7% del grupo de metformina versus 5% en el grupo de placebo después de 13 años. El riesgo de deficiencia de B₁₂ aumenta con la duración del uso, pero no fue mayor en los sujetos mayores en comparación con los más jóvenes. Además, el riesgo de acidosis láctica parece estar relacionado con la función renal, no con la edad per se, y actualmente se considera muy bajo.

Los efectos secundarios de la metformina son por lo general leves, pero siempre hay que tener precaución con ciertos aspectos y no lanzarse a tomar sin control un fármaco que, por otro lado, está sujeto a prescripción médica.

Dosis

Si bien la metformina se puede recetar en dosis de hasta 2.250 mg/día, no se observan efectos adicionales de la disminución de la glucosa después de 1.600 a 1.700 mg/día. Por eso, los estudios que se están llevando a cabo son que dosis entre los 1.500 y los 1.700 mg al día.

Metformina: mimético de la Restricción Calórica

Se sabe desde hace mucho tiempo que la reducción controlada en la ingesta de alimentos sin desnutrición [restricción dietética (DR)] aumenta la vida útil en diversos animales y los medicamentos que imitan la DR pueden lograr sus beneficios en humanos.

Las biguanidas pueden ayudar en el envejecimiento como posibles miméticos de DR. Muchos investigadores han confirmado las similitudes en la expresión génica entre la Metformina y la Restricción Calórica (*Ingram et al., 2004; Masoro et al., 1982*).

Al regular al alza la expresión de AMPK, imita de cerca los procesos de reparación celular asociados con la restricción calórica y previene el daño celular relacionado con la edad.

Los procesos de reparación celular se mejoran a medida que la metformina aumenta la producción de ATP, que se utiliza para reparar daños (*Valencia et al., 2017; Beccaria et al., 2018; Dhahbi et al., 2005*).

Finalmente, también es importante destacar que los **beneficios de la metformina** sobre el metabolismo del huésped se han observado incluso después de la interrupción del tratamiento, el llamado “**efecto heredado**” o **prolongado** (*Holman, Paul, Bethel, Matthews, Andrew, et al., 2008*).

Dosis Metformina para Longevidad Saludable

Las dosis propuestas de Metformina para contribuir a un envejecimiento más saludable son (*Grossman, 2012*).

- Para fines antienvjecimiento, la dosis puede variar entre **250mg y 850mg dos veces al día** con las comidas.
- En general, se recomienda una dosis de **500mg dos veces al día** para la mayoría de los **no diabéticos sanos** que buscan aprovechar sus propiedades miméticas de RC y anticancerígenas.

Se recomienda la **supervisión** de un médico, ya que los resultados pueden variar de un individuo a otro.

Para personas con efectos secundarios gastrointestinales persistentes, se puede considerar tomar **la mitad de la dosis** o una de las formulaciones de liberación prolongada de 850 mg.

Consejos y Precauciones para la toma de Metformina

Se debe **evitar** comer alimentos ricos en **fibra** después de tomar Metformina, ya que los niveles disminuyen cuando se toman con grandes cantidades de fibra (más de 30 gramos por día).

Los efectos secundarios comúnmente reportados de Metformina incluyen: diarrea, náusea, vómito y flatulencia. Otros efectos secundarios incluyen: astenia y disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂.

En casos raros, la Metformina puede causar acidosis láctica, un efecto secundario grave. Se puede producir en pacientes con problemas renales o hepáticos graves. La acidosis láctica es la acumulación dañina de ácido láctico en la sangre, que puede provocar hipotensión, frecuencia cardíaca rápida e incluso la muerte. Los vómitos y la deshidratación aumentan el riesgo de acidosis láctica en personas que toman Metformina.

En todos los pacientes, pero sobre todo en los de más de 65 años se debe ponderar seriamente el riesgo/beneficio, sobre todo si alguna vez se ha sufrido un ataque cardíaco; cetoacidosis diabética, coma o enfermedad hepática.

Las personas que toman Metformina deben **complementar la vitamina B₁₂ y el ácido fólico**, ya que se ha demostrado que la terapia con Metformina agota la vitamina B₁₂ y, a veces, también el ácido fólico y se puede producir una **neuropatía** que se previene con B₁₂.

La Metformina estándar se toma dos o tres veces al día con las comidas para reducir los efectos secundarios que pueden ocurrir en el estómago y el intestino; la mayoría de las personas toman Metformina con el **desayuno y la cena**.

Algunas de las recomendaciones y pautas de dosificación se incluyen que para la Metformina de liberación prolongada y las tabletas, las dosis están entre 500 y 1000 miligramos.

Entre los **mensajes a recordar** en relación con la **Metformina y la Longevidad saludable** están:

La metformina es un fármaco interesante en la Medicina Antienvejecimiento, ya que puede ayudar en:

- Controlar el sobrepeso y la obesidad
- Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2
- Reducir los riesgos cardiovasculares
- Prevención de cáncer
- Alcanzar un Microbioma conveniente para la salud

Además, se considera un mimético de restricción calórica para prolongar la vida útil.

La dosis habitual de antienvjecimiento en no diabéticos es de 500 mg dos veces al día.

Necesitamos seguir los efectos secundarios gastrointestinales frecuentes y el posible déficit de vitamina B₁₂ que debe tratarse.

7.

PRESENTE Y FUTURO DEL TEMA

Algunos de los interesantes resultados que se han podido comprobar en diversos estudios son:

- El estudio **MILES** ha mostrado que la metformina regula vías metabólicas y no metabólicas en el músculo esquelético, cambiando la expresión de 647 genes y de 146 genes en el tejido adiposo subcutáneo en personas mayores (*Kulkarni et al., 2018*).

- Asociación de la metformina con una **mejor función cognitiva**: la metformina puede preservar la función cognitiva. En el **Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Singapur**, el uso de metformina se asoció con una reducción del 51% del riesgo de deterioro cognitivo.

Además, el riesgo más bajo se observó en aquellos con un uso prolongado de metformina (> 6 años). En otro estudio, el grupo de metformina mostró una mejora en el rendimiento cognitivo y una reducción de los síntomas depresivos (*Moreira, 2014*).

- Asociación de metformina con **disminución de la mortalidad**: en otro estudio se observó que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron tratados con sulfonilurea (SU) tuvieron una supervivencia más baja que los controles no diabéticos de similares características y los pacientes diabéticos tratados con metformina. Sorprendentemente, los pacientes diabéticos tratados con metformina tuvieron tasas de supervivencia similares a (y, entre los > 70 años, incluso mejores que) su grupo de control no diabético emparejado, a pesar de que los pacientes diabéticos eran más obesos y tenían mayores comorbilidades en base. Los beneficios de la mortalidad también se han descrito en otros estudios observacionales y el seguimiento a largo plazo de la cohorte UKPDS, que mostró una reducción del 36% en la mortalidad por todas las causas en el grupo de tratamiento con metformina (*UKPDS, 1998*).

Una perspectiva diferente sobre el uso de metformina como el primer tratamiento para atacar el envejecimiento es un ensayo clínico que demuestre que la Metformina produce un aumento en la calidad de salud, que es lo que esencialmente promueve Gerociencia (*Geroscience*).

La propuesta del estudio TAME está dirigido a la prevención de enfermedades crónicas. Este objetivo indica que el envejecimiento es un mecanismo subyacente para las enfermedades crónicas.

Se piensa que una intervención diseñada para extender la duración de la salud debería, por definición, comenzar antes de la acumulación de comorbilidades relacionadas con la edad.

Además, la intervención debe ser eficaz para retrasar la aparición de la enfermedad, incluso cuando se inicia más adelante en la vida.

Finalmente, la intervención no debe ser perjudicial en aquellos

que están libres de enfermedad, o cuando se usa en combinación con otros tratamientos que prolongan la salud, como el ejercicio.

El estudio TAME y otros ensayos clínicos podrían proporcionar la evidencia necesaria para demostrar que la biología del envejecimiento en humanos puede modularse para extender una vida útil saludable.

Para conocer si la metformina **puede alargar la vida en humanos** se están realizando ensayos clínicos bien controlados. Ya hemos comentado el estudio **MILES** (*Metformin in Longevity Study*) que ha consistido en administrar 1.700 mg al día de metformina a 14 personas para comprobar si la expresión de ciertos genes relacionados con el envejecimiento mejora. Los primeros resultados del estudio indican que el perfil genético en el músculo y el tejido adiposo de los sujetos fue afectado de forma positiva por la metformina (*Kulkarni et al., 2018*).

Existe la **AFAR** (*American Federation for Aging Research*) que está patrocinando numerosos estudios sobre el Envejecimiento Saludable, lo que denominan Gerociencia (<https://www.afar.org/>).

Uno de los estudios estrella es el **TAME**, que trata de encontrar si la Metformina puede ser un medicamento adecuado para tratar el envejecimiento en sí mismo, no algunos de los problemas usuales.

La metformina es el primer medicamento que se está probando para retrasar el envejecimiento en humanos. La propuesta del estudio *Targeting Aging with Metformin* (TAME) y otros ensayos clínicos a pequeña escala tienen el propósito de apoyar el envejecimiento como una indicación de tratamiento.

Esto ha sido posible ya que la Organización Mundial de la Salud ha reconocido que el envejecimiento se puede considerar una enfermedad y puede tratarse como las otras patologías, como se destaca en una Editorial del *Lancet Diabetes Endocrinol.* (*The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018*). De hecho, la Organización Mundial de la Salud recientemente agregó la “vejez” a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de 2018.

En el estudio TAME ya en marcha, la intervención se hace en sujetos no diabéticos al inicio del estudio, lo que lo hace más interesante para trasladar los resultados a población sana. Es el primer

ensayo **aprobado por la FDA** americana para valorar el efecto de la metformina en la longevidad, un gran hito, y se apoya en el reconocimiento de la OMS del envejecimiento como una enfermedad y sobre la que se puede intervenir.

En otras palabras, el ensayo TAME es un ensayo clínico para proporcionar una prueba del concepto de que el envejecimiento se puede tratar, al igual que tratamos las enfermedades. Ha sido diseñado por el grupo de Barzilai (*N. Barzilai et al., 2016; N. R. Barzilai, 2017*).

El estudio es una serie de ensayos clínicos a nivel de Estados Unidos de seis años en 14 instituciones de investigación líderes en todo el país que involucrarán a más de 3.000 personas entre las edades de 65-79. Dirigido por el director científico de AFAR, Nir Barzilai, MD, estos ensayos probarán si aquellos que toman Metformina experimentan un retraso en el desarrollo o la progresión de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como la enfermedad cardiaca, el cáncer y la demencia.

Los sujetos están tomando 1500 mg de Metformina al día durante 6 años, con un tiempo de seguimiento medio de más de 3,5 años.

Los resultados del TAME proporcionarán una respuesta ampliamente esperada a la pregunta de si Metformina reduce la enfermedad y la discapacidad asociadas al envejecimiento en personas no diabéticas.

Se ha elegido la metformina porque es un medicamento aprobado por la FDA que se usa con éxito para tratar la diabetes durante más de 60 años. Como se ha indicado muchos estudios ya han demostrado que la metformina puede retrasar el envejecimiento en animales. También puede influir en los factores fundamentales del envejecimiento que subyacen a múltiples problemas relacionados con la edad en los seres humanos.

Mientras que otros medicamentos prometedores están en ensayos para atacar el envejecimiento, la metformina es el foco de la TAME por recomendación de la *Geroscience Network*, financiada por los NIH, debido a su seguridad y bajo costo.

Existe un apoyo epidemiológico cada vez mayor para los beneficios para la salud de la metformina en individuos ya diagnosticados con

enfermedades crónicas manifiestas. Sin embargo, queda por conocer si estos efectos protectores se extienden a aquellos libres de enfermedades crónicas.

El envejecimiento es un factor de riesgo primario para casi todas las enfermedades crónicas. La identificación de estrategias que se dirijan a los mecanismos biológicos del envejecimiento podría conducir a intervenciones que pospongan la aparición de la mayoría de las enfermedades crónicas debilitantes relacionadas con la edad.

El estudio TAME podría ser el primer ensayo clínico en examinar una intervención para retrasar el envejecimiento en lugar de tratar una enfermedad crónica específica relacionada con la edad en humanos (N. Barzilai et al., 2016) (Justice et al., 2018). Un objetivo general adicional es crear un marco regulatorio que reconozca el envejecimiento como una indicación para el tratamiento. Los ensayos clínicos que tienen como objetivo posponer la aparición de morbilidades relacionadas con la edad proporcionarían evidencia para apoyar el envejecimiento como una indicación de tratamiento futuro. El envejecimiento en sí mismo debe ser el objetivo de los tratamientos de longevidad saludable. Se están realizando estudios sobre la metformina como la primera intervención para tratar el envejecimiento directamente y no sólo prevenir las enfermedades habituales asociadas al mismo.

Este es el primer ensayo aprobado por la FDA americana para valorar el efecto de la metformina en la longevidad, es decir, el primer paso que considera al propio envejecimiento como una enfermedad sobre la que se puede intervenir y para aprobar un fármaco que podría comercializarse para alargar la vida. Es el paso inicial en el desarrollo de medicamentos de próxima generación cada vez más eficaces.

Demostrar que el envejecimiento es tratable

Los estudios muestran que la metformina puede influir en los procesos metabólicos y celulares que están asociados con el desarrollo de alteraciones relacionadas con la edad. Se espera que la metformina y otros medicamentos en desarrollo retrasen la aparición de estas enfermedades importantes.

Se pretende obtener una “indicación” de tratamiento. En términos médicos, una “indicación” para un medicamento se refiere al uso de ese medicamento para tratar una afección en particular. La FDA ha aprobado en el 2018 el envejecimiento como una indicación, y así permitir que el envejecimiento puede ser “tratado”.

Si el envejecimiento se convierte en una indicación, el ensayo TAME marcará un cambio de paradigma: de tratar cada afección médica relacionada con la edad por separado, a tratar estas afecciones juntas, centrándose en el envejecimiento por se.

La *Figura 18* destaca que ante la indicación del envejecimiento, se puede realizar la intervención con la Metformina.

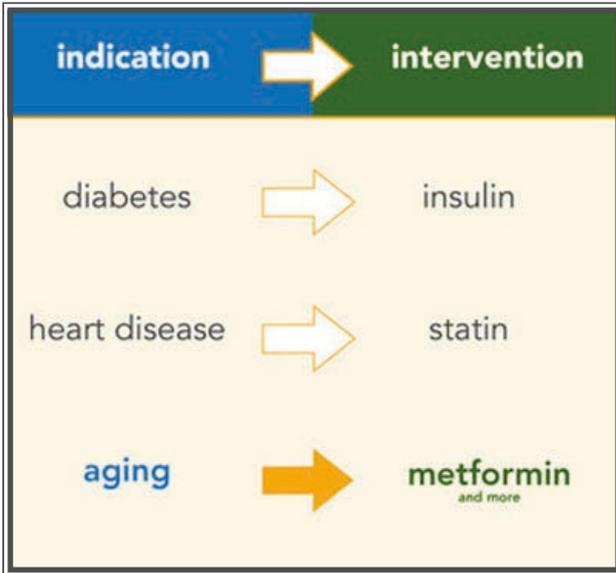


Figura 18. Indicaciones de enfermedades para intervenciones

Los procesos biológicos del envejecimiento son los mayores factores de riesgo para muchas enfermedades crónicas y discapacidades que nos afectan a medida que envejecemos.

Al tratar el envejecimiento y no sólo las enfermedades relacionadas con la edad, podemos mantenernos más saludables por más tiempo.

La hipótesis de Gerociencia postula que, dado que la fisiología del envejecimiento juega un papel importante en muchas, si no todas, las enfermedades crónicas, abordar terapéuticamente la fisiología del envejecimiento directamente evitará la aparición o mitigará la gravedad de múltiples enfermedades crónicas.

El valor del enfoque de Gerosciencia radica en el hecho bien establecido de que los adultos mayores rara vez sufren de una sola enfermedad, sino que más bien, los adultos mayores a menudo experimentan múltiples morbilidades. Dado que la biología del envejecimiento es el principal impulsor de la susceptibilidad a las enfermedades, la reducción en la tasa de envejecimiento puede retrasar la aparición de múltiples enfermedades a la vez.

Los objetivos de Gerociencia son comprender cómo los procesos de envejecimiento permiten las enfermedades y explotar ese conocimiento, para retrasar la aparición y progresión de enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad.

El objetivo principal es desarrollar intervenciones factibles, prácticas y seguras para retrasar la aparición de múltiples enfermedades y afecciones crónicas. Las intervenciones que ralentizan los procesos de envejecimiento reducirían drásticamente los costos de atención médica, tal vez más que la cura de cada una de las enfermedades individuales, al tiempo que mejorarían significativamente la calidad de vida.

En resumen, el fin de la Gerociencia es **extender los años de salud, mientras se comprimen los años de enfermedad.**

La investigación biomédica sobre el envejecimiento tiene como objetivo retrasar y comprimir años de enfermedad y extender años de salud. Esto mejorará la calidad de vida, contribuyendo a una población sólida de ciudadanos activos y

Los procesos celulares del envejecimiento están conectados a la biología de las enfermedades relacionadas con la edad. Al tratar de influir en la biología del envejecimiento, podemos atacar la enfermedad. Este paradigma de investigación puede transformar el futuro del envejecimiento saludable.

Como se observa en la *Figura 19*, el **envejecimiento** es la **base de las distintas enfermedades** más habituales que aparecen con la edad: Cáncer, Alzheimer, enfermedades cardíacas, diabetes y demencia.

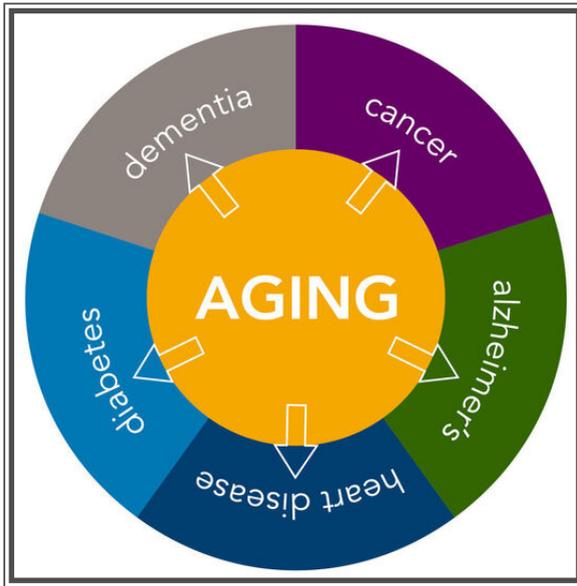


Figura 19. El envejecimiento como base de diversas patologías

Se trata de apoyar el envejecimiento saludable a través de la investigación.

Un análisis completo y el seguimiento de los ensayos clínicos, incluidos MILES y TAME, pueden proporcionar respuestas más definitivas sobre si la metformina debe promoverse más allá de su uso para tratar la DM2, como un fármaco que mejora tanto la duración de la vida como la salud (Mohammed *et al.*, 2021).

Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar la respuesta de la metformina como monoterapia y en combinación con intervenciones en el estilo de vida, como el ejercicio, en los efectos clínicos y moleculares de las claves individuales del envejecimiento. Se está estudiando particularmente la medición del efecto de la metformina sobre la fragilidad y los biomarcadores candidatos inflamatorios y SASP asociados (NCT03451006), efectos pro-autofagia al

medir los niveles de LC3 (NCT03309007), cambios en el tamaño muscular (NCT03107884), mejoras en la respuesta inmune a través de la microbiota intestinal (NCT03713801), y respuestas efectivas a la vacuna contra la influenza (NCT03996538) (Kulkarni *et al.*, 2020).

Una limitación importante para estudiar la acción de la metformina sobre el envejecimiento es su especificidad tisular, la dependencia de la dosis y el papel de la inhibición mitocondrial en la contribución a cualquiera de sus efectos. Con seguridad, futuros estudios potencialmente arrojarán más luz sobre cada una de estas limitaciones.

La acumulación de evidencia vincula a la metformina a todas las claves del envejecimiento y es muy importante destacar que el impacto de la metformina en cualquiera de estas claves tiene consecuencias directas sobre la atenuación sistémica de varias otras claves del envejecimiento. Por ejemplo, la evidencia sugiere que al actuar sobre la autofagia se influye también en la función mitocondrial, en la detección de nutrientes y en el daño de las macromoléculas.

Con esta línea de pensamiento, se sugiere que abordar el envejecimiento en cualquiera de los niveles primario o secundario hará a las células, tejidos y sistemas más jóvenes, con un efecto directo sobre la biología sistémica del envejecimiento. Así, algunos efectos que se observan son el resultado de lograr una juventud sistémica y no objetivos directos de la droga. De hecho, al revisar los efectos de otras intervenciones como rapalagos y sirtuinas también muestran que pueden estar afectando de forma similar muchas de las claves del envejecimiento (Lamming *et al.*, 2013);

El estudio TAME también quiere conocer si los pacientes que tienen que dejar la Metformina por los efectos secundarios son propensos a diferentes problemas de salud y teniendo sus muestras biológicas para futuros estudios (Kulkarni *et al.*, 2020).

En conclusión, existe una extensa ciencia epidemiológica, básica, y datos clínicos que destacan la eficacia de la metformina en el tratamiento de varias morbilidades relacionadas con la edad en humanos.

Los estudios en organismos modelo y líneas celulares brindan resultados convincentes y evidencia sobre los efectos beneficiosos de la metformina en vías cruciales en envejecimiento. Además de su

conocido perfil de seguridad y un largo plazo de uso en humanos, la atenuación inducida por metformina de las principales claves del envejecimiento biológico y su interconectividad la convierte en un candidato muy atractivo contra el envejecimiento, que el estudio TAME está listo para probar y cambiar el panorama de la duración de la salud en el mundo.

Direcciones futuras de la metformina en el antienviejimiento

En particular, los efectos reguladores de la metformina sobre el envejecimiento son convincentes; sin embargo, es necesario **abordar las limitaciones**.

En varias investigaciones se utilizaron concentraciones suprafarmacológicas, incluso 10-100 veces superiores a la concentración terapéutica utilizada en pacientes con diabetes tipo 2 (*He & Wondisford, 2015*). Es un desafío simular con precisión la farmacocinética humana a partir de la administración cuantitativa en modelos animales. Sin embargo, los ensayos clínicos directos enfrentan efectos secundarios inciertos debido a las altas concentraciones de metformina.

Determinar las **dosis y los regímenes seguros** de los medicamentos es un objetivo principal para desarrollar la metformina como agente antienviejimiento. Además, la **coadministración de metformina con otras terapias** es un tema popular para investigar los efectos antienviejimiento.

En un ensayo pequeño, se investigó un cóctel de hormona de crecimiento, metformina y dehidroepiandrosterona en nueve voluntarios sanos durante un año. En estos participantes, la edad biológica se redujo en un promedio de 2,5 años, según lo medido por el reloj *GrimAge*, que teóricamente predice la esperanza de vida humana (*Fahy et al., 2019*).

Sin embargo, **faltan datos clínicos** sobre los efectos retardantes de la edad de la metformina de **ensayos clínicos en humanos a gran escala y multicéntricos**.

Hasta junio de 2020, entre las 2.416 solicitudes de metformina re-

gistradas en <http://ClinicalTrials.gov>, solo 14 ensayos clínicos se referían al envejecimiento.

En la actualidad, la investigación sobre los efectos antienviejimiento de la metformina se centra principalmente en experimentos celulares y algunos experimentos con animales, incluidos nematodos y gusanos.

El objetivo principal de la presente investigación sigue siendo verificar y confirmar los **resultados** deseables informados en **estudios en humanos** (*Hu et al., 2021*).

Medicina regenerativa

No quiero terminar sin destacar los trabajos de muchos años en envejecimiento y reprogramación celular del Prof. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, el Licenciado en Farmacia por nuestra Facultad de más renombre internacional en el campo de la Biología Molecular y del Desarrollo y que inició su brillante carrera científica en el Grupo de Bioquímica de nuestra Facultad de Farmacia. Recientemente se ha trasladado a San Diego al Centro Altos, desde el *Salk Institute*, donde ha permanecido casi 30 años liderando un Grupo de Investigación del máximo reconocimiento internacional.

El Prof. Izpisúa ha publicado numerosos estudios en los últimos años sobre reprogramación celular como una de las formas de abordar el envejecimiento en mejores condiciones. Entre estos trabajos están la mejora *in vivo* de las claves del envejecimiento por una reprogramación parcial (*Ocampo et al., 2016*), la regulación del envejecimiento de las células madres por control del metabolismo y de la epigenética (*Ren et al., 2017*) y un trabajo muy reciente que reprograma parcialmente *in vivo* miofibrillas y promueve la regeneración muscular al modular el agrupamiento de las células madre (*Wang, C. et al., 2021*).

También el grupo de Izpisúa ha utilizado Metformina y Resveratrol en células envejecidas en síndrome de Werner en células madre mesenquimales humanas y encontraron que se estimulaban la proliferación de las células mesenquimales presenescentes (*Ocampo et al., 2016*).

Podemos utilizar las propias palabras de Juan Carlos Izpisúa en una reciente entrevista periodística aparecida en la prensa médica (marzo 2022) a propósito de uno de sus últimos trabajos.

Hace unos años su grupo descubrió que alterando la dosis, frecuencia y duración de unas moléculas llamadas **factores de Yamanaka** (por el Nobel japonés Shinya Yamanaka) se podía programar las células para aumentar su resiliencia y funcionalidad *in vitro*. Fue posteriormente, en 2016 cuando, por vez primera realizando **experimentos en animales *in vivo*** observaron que este tratamiento *contrarrestaba los signos del envejecimiento* y aumentaba la esperanza de vida en ratones con una enfermedad de envejecimiento prematuro. Este año su equipo ha descubierto que, incluso en ratones jóvenes, estos factores pueden **acelerar la regeneración muscular**. Tras estas observaciones iniciales, otros científicos han utilizado esa metodología para mejorar la función de otros tejidos como el corazón, el cerebro o el nervio óptico.

El estudio muestra en ratones cómo la administración de un **cóctel de factores de reprogramación celular** en animales sanos de mediana edad no se asocia a un aumento del cáncer ni de otros problemas de salud, y además **borra ciertos signos del envejecimiento**. Izpisúa confía en que los avances y la translación a la clínica lleguen antes gracias a la fórmula con la que Altos pretende aunar lo mejor de la academia y de la industria.

La ciencia básica en los últimos años, y principalmente debido a avances tecnológicos, ha progresado significativamente. Y aunque todavía desconocemos muchos de los mecanismos responsables del deterioro celular también es cierto que **se están produciendo avances que nos permiten vislumbrar nuevos tratamientos y terapias para enfermedades que hoy en día no tienen cura**.

Piensa Izpisúa que los conocimientos conceptuales básicos que se han adquirido hasta este momento, en un entorno apropiado y con los **recursos apropiados**, podrían ser suficientes para tratar de **trasladarlos a la clínica** y ayudar a mejorar las enfermedades de muchas personas.

Una de las grandes líneas de investigación iniciales en Altos se centrará en **mejorar nuestra comprensión** de cómo la reprogramación

celular por determinadas moléculas genera células más saludables y resistentes a la enfermedad e inducir el rejuvenecimiento de nuestros tejidos. Comprender estos fenómenos en detalle, en particular mediante el desarrollo de **nuevos métodos experimentales y computacionales de inteligencia artificial**, nos ayudará a desarrollar intervenciones médicas potencialmente universales y de aplicación general para mejorar la salud humana. Aparte de modelos animales, el grupo de Izpisúa ha conseguido **resultados con células humanas**, y aunque es difícil establecer plazos, el tratamiento de algunas enfermedades que hoy en día son difíciles de tratar podría no estar tan lejos.

En algunos de estos estudios de Medicina Regenerativa se ha probado el papel de la **Metformina**, con interesantes resultados (*Jiang & Liu, 2020; Song et al., 2022*).

8.

CONSIDERACIONES FINALES

A destacar que diversos profesores e investigadores españoles han tenido una gran participación en el tema de la Longevidad, entre ellos el Dr. Juan Ramón Zaragoza, el Dr. José Viña, el Dr. Valentín Fuster y en los últimos años el Dr. López-Otín, la Dra. María Blasco, el Dr. Manuel Serrano, el Dr. Rafael de Cabo, interesado en la restricción calórica como modelo de longevidad prolongada, la Dra. Ana M. Cuervo y el papel de la autofagia y el ayuno intermitente en el envejecimiento y el Dr. Juan Carlos Izpisúa y la Medicina Regenerativa, entre otros,

La Metformina en diferentes estudios, en distintas especies, en diversas concentraciones, administradas por diferentes vías ha demostrado interesantes acciones que pueden colaborar al envejecimiento saludable, actuando a través de diversas vías de señalización intracelular, actuando a nivel de diferentes orgánulos celulares (mitocondrias, lisosomas) y también influyendo en las comunicaciones intercelulares.

Como resumen podemos destacar que la Metformina:

- **Controla la glucemia y disminuye los AGES (productos avanzados de glicación)**, al disminuir la absorción de la glucosa, y aumentar la entrada de la glucosa a las células, mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la gluconeogénesis hepática.
- **Regula las vías metabólicas de glúcidos** (aumenta la glucólisis y disminuye la gluconeogénesis) **y de los lípidos** (aumenta la lipólisis, la beta oxidación y disminuye la lipogénesis).
- **Disminuye el riesgo cardiovascular**, al disminuir la concentración de Colesterol y triglicéridos y al aumentar el óxido nítrico (NO) por sus efectos en el endotelio vascular.
- **Disminuye en general los Cánceres**, como se deduce de diversos estudios epidemiológicos y entre otras por activar la p53, protector del genoma.
- **Controla las especies reactivas de oxígeno (ROS)**
- **Controla la inflamación**
- **Estimula la autofagia**
- **Contribuye a mantener los telómeros**
- **Neutraliza alteraciones genéticas**
- **Controla alteraciones epigenéticas**, influyendo en la metilación de Histonas
- **Enlentece la aparición de células senescentes**
- **Aumenta el número de células madre**
- **Controla la proteostasis**, facilitando la degradación de las proteínas alteradas y facilitando la síntesis de nuevas proteínas, activando o inhibiendo el SIRT 1, sensor de la NAD⁺.
- **Influye en la Microbiota** con cambios que facilitan el control de la glucemia, bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y con aumentos en la proporción de Akkermansia Muciphila, que influye positivamente en la longevidad.

- Como **base** de muchos de estos efectos está el que la Metformina **influye en la AMPK**, sensor de la energía celular, activándola, en el **mTOR1**, sensor de aminoácidos, **inhibiéndolo** y en la **SIRT1**, sensor de la energía NADH, **activándola** y a través de estos mecanismos modular y adaptar el metabolismo celular a las circunstancias de cada momento.

Para una Longevidad saludable, siguen siendo esenciales el seguir unos **adecuados estilos de vida** con una **alimentación correcta**, que supone la ingesta de suficientes proteínas y bien distribuidas a lo largo del día, con la mínima carga glucémica por ingesta, con las verduras como fuente principal de carbohidratos, algo menos de fruta y la ingesta de cantidades limitadas y con menor frecuencia de cereales y legumbres para controlar la carga glucémica de cada ingesta y limitar la cantidad de grasas, en especial las saturadas.

Algunos días o periodos de **Ayuno intermitente** puede contribuir a nuestro objetivo con los cambios que producen y que se han descrito a lo largo del trabajo.

Junto a la dieta correcta, una **actividad física regular** y suficiente es importante, incluyendo en lo posible ejercicios de **resistencia**,

Es esencial **evitar los tóxicos** que podamos controlar. Es también importante el **control del estrés**, tener una **actitud positiva** en la vida y tener **objetivos** que nos **ilusionen**, esto es tener, como dicen López Otín y Kroemer en su libro, nuestro *ikigai*, una especie de motor que nos aporta a cada uno un significado especial para vivir.

Junto a la Metformina y como **otros posibles candidatos** a contribuir a la Longevidad Saludable, como señalan en su Libro López Otín y Kroemer, estarían la Espermidina, que puede inducir la autofagia, aunque puede contribuir a suprimir la senescencia celular, la Aspirina, que también puede activar la **autofagia**, los precursores de NAD, cuyo ribósido reduce la senescencia de las células progenitoras e incrementa la mitomorfosis y que estimula la actividad del **SIRT1**, un sensor de nutrientes con efectos prolongevidad, aunque la mayor parte de los datos positivos para el envejecimiento se han encontrado en animales de experimentación.

La rapamicina y análogos inducen la **autofagia** y se han utilizado como agentes inmunosupresores para evitar el rechazo de los trasplantes y se usan también como antitumorales.

Los senolíticos, que eliminan células senescentes, pueden ser de interés en este campo.

Podrían ser de utilidad los antiinflamatorios los activadores inmunitarios, los miméticos de la restricción calórica, como la propia Metformina descrita ampliamente en este trabajo, nuevas hormonas rejuvenecedoras y los inhibidores de los factores que aceleran el envejecimiento,

Se están investigando **nuevas moléculas** que protejan al genoma, a los telómeros, a los epigenomas y a las células madre de los cambios que sufren con el envejecimiento.

Otro abordaje que puede ayudar es influir sobre la **Microbiota** intestinal, enriqueciéndola con bacterias prolongevidad.

La **combinación de fármacos** con acciones en distintas dianas que enlentezcan el proceso del envejecimiento es muy posible en un futuro no tan lejano.

Como dicen López-Otín y Kroemer en su Libro “El sueño del tiempo” y en la línea que ya proponía el Prof. Juan R. Zaragoza también en su Libro “Una vida larga y sana” en los años 90 del siglo pasado, es muy importante **evitar lo que acorta la vida** y para ello es importante corregir la Obesidad, la Malnutrición, la Intoxicación crónica, la inactividad física, el estrés y la pérdida de los ritmos circadianos, deficiencias de nuestra sociedad actual y que disminuyen nuestra Longevidad

Queremos así **acabar con optimismo** en relación con mantener una calidad de vida razonable a lo largo de bastante tiempo con los muchos avances que se están realizando y tratar de alcanzar el fin de la Gerociencia de **extender los años de salud**, mientras se **comprimen los años de enfermedad**. La Metformina, por todo lo que hemos comentado a lo largo de esta exposición, puede jugar un papel **importante** en esa **Longevidad Saludable** a la que todos, con ilusión, aspiramos.

BIBLIOGRAFIA

- Alagiakrishnan, K., Sankaralingam, S., Ghosh, M., Mereu, L. y Senior, P. *Medicamentos antidiabéticos y su papel potencial en el tratamiento del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer*. *Discov Med* 16(90):277-286, diciembre de 2013
- Algire, C., Moiseeva, O., Descheˆnes-Simard, X., Amrein, L., Petruccelli, L., Birman, E., Viollet, B., Ferbeyre, G. and Pollak, M.N. (2012) *Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage*. *Cancer Prev. Res.* 5, 536–543
- Amin, S., Lux, A., & O'Callaghan, F. (2019). *The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(1), 37–46. <https://doi.org/10.1111/bcp.13780>
- Anisimov, V. N. (2013). *Metformin: Do we finally have an anti-aging drug?* In *Cell Cycle* (Vol. 12, Issue 22, pp. 3483–3489). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/cc.26928>
- Azoulay L, Dell'Aniello S, Gagnon B, Pollak M, Suissa S. *Metformina y la incidencia de cáncer de próstata en pacientes con diabetes tipo 2*. *Biomarcadores de Epidemiol de Cáncer Prev.* (2011) febrero; 20(2):337-44.
- Bahne E, Sun EWL, Young RL, Hansen M, Sonne DP, Hansen JS, et al. *Metformin-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion Contributes to the Actions of Metformin in Type 2 Diabetes*. *JCI Insight* (2018) 3:e93936.doi: 10.1172/jci.insight.93936

- Bannister, C. A., Holden, S. E., Jenkins-Jones, S., Morgan, C. L., Halcox, J. P., Scherthner, G., Mukherjee, J., & Currie, C. J. (2014). *Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(11), 1165–1173. <https://doi.org/10.1111/DOM.12354>
- Barbosa, M. C., Grosso, R. A., & Fader, C. M. (2019). *Hallmarks of aging: An autophagic perspective*. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 10, Issue JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00790>
- Bárcena, C., Valdés-Mas, R., Mayoral, P., Garabaya, C., Durand, S., Rodríguez, F., Fernández-García, M. T., Salazar, N., Nogacka, A. M., Garatachea, N., Bossut, N., Aprahamian, F., Lucia, A., Kroemer, G., Freije, J. M. P., Quirós, P. M., & López-Otín, C. (2019). *Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice*. *Nature Medicine*, 25(8), 1234–1242. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0504-5>
- Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B., & Espeland, M. A. (2016). *Metformin as a Tool to Target Aging*. *Cell Metabolism*, 23(6), 1060–1065. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2016.05.011>
- Barzilai, N.R. (2017). *Targeting aging WITH metformin (TAME)*. *Innov. Aging* 1, 743.
- Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, Newsholme P, Mamotte CDS. *Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications*. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul;20(7):1553-1562. doi: 10.1111/dom.13262. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29457866.
- Bayliss, J. A., Lemus, M. B., Santos, V.V. et al. (2016) *Metformin prevents nigrostriatal dopamine degeneration independent of AMPK activation in dopamine neurons*. *PLoS ONE*, 11 (7), 15 páginas. | DOI:10.1371/journal.pone.0159381 July
- Beccaria et al. (2018). *HHS Public Access. Physiology & Behavior*, 176(5), 139–148. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4349-5>.Metformin
- Berstein, L. M. (2012). *Metformin in obesity, cancer and aging: Addressing controversies*. *Aging*, 4(5), 320–329. <https://doi.org/10.18632/aging.100455>
- Bjørnholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. *Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death*. Results from a 22-year followup of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care*. 1999 Jan; 22(1):45-9.
- Blagosklonny, M. V. (2017): *From rapalogs to anti-aging formula*. *Research Perspective, Oncotarget*, 8 (22), 35492-35507
- Bratic, A., & Larsson, N. G. (2013). *The role of mitochondria in aging*. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 951–957. <https://doi.org/10.1172/JCI64125>
- Bulterijs, S. (2011). *Metformin as a geroprotector*. *Rejuvenation Research*, 14, 469–482.
- Burkewitz, K., Zhang, Y., & Mair, W. B. (2014). *AMPK at the nexus of energetics and aging*. In *Cell Metabolism* (Vol. 20, Issue 1, pp. 10–25). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.002>

- Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. *The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-Term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies*. *Diabetes Care* (2016) 39:198–205. doi: 10.2337/dc15-0488
- Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. *Metformin Reduces All-Cause Mortality and Diseases of Ageing Independent of Its Effect on Diabetes Control: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Ageing Res Rev* (2017) 40:31–44. doi: 10.1016/j.arr.2017.08.003
- Cazzaniga, M., DeCensi, A., Pruneri, G., Puntoni, M., Bottiglieri, L., Varricchio, C., Guerrieri-Gonzaga, A., Gentilini, O. D., Pagani, G., Dell'Orto, P., Lazzeroni, M., Serrano, D., Viale, G., & Bonanni, B. (2013). *The effect of metformin on apoptosis in a breast cancer presurgical trial*. *British Journal of Cancer*, 109(11), 2792–2797. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.657>
- Chen, D., Xia, D., Pan, Z., Xu, D., Zhou, Y., Wu, Y., Cai, N., Tang, Q., Wang, C., Yan, M., Zhang, J. J., Zhou, K., Wang, Q., Feng, Y., Wang, X., Xu, H., Zhang, X., & Tian, N. (2016). *Metformin protects against apoptosis and senescence in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in vivo*. *Nature Publishing Group*, 7. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.334>
- Corominas-Faja, B., Quirantes-Pine, R., Oliveras-Ferreros, C., Vazquez-Martin, A., Cufi, S., Martin-Castillo, B., Micol, V., Joven, J., Segura-Carretero, A. and Menendez, J.A. (2012) *Metabolomic fingerprint reveals that metformin impairs one-carbon metabolism in a manner similar to the antifolate class of chemotherapy drugs*. *Aging* 4, 480–498
- Custodero, C., Mankowski, R. T., Lee, S. A., Chen, Z., Wu, S., Manini, T. M., Hincapie Echeverri, J., Sabbà, C., Beavers, D. P., Cauley, J. A., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Kritchevsky, S. B., Liu, C. K., McDermott, M. M., Miller, M. E., Tracy, R. P., Newman, A. B., Ambrosius, W. T., Anton, S. D. (2018). *Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis*. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 46, pp. 42–59). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.05.004>
- Cuyàs E, Verdura S, Llorach-Parés L, Fernández-Arroyo S, Joven J, Martín-Castillo B, et al. *Metformin Is a Direct SIRT1-Activating Compound: Computational Modeling and Experimental Validation*. *Front Endocrinol* (2018) 9:657. doi: 10.3389/fendo.2018.00657
- Dhahbi JM, Mote PL, Fahy GM, Spindler SR. *Identification of Potential Restriction Mimetics by Microarray Profiling*. *Physiol Genomics*. 2005; 23:343–350.
- de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Hall MN, Madeo F. *The Search for Antiaging Interventions: From Elixirs to Fasting Regimens*. *Cell* (2014) 157:1515–26. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.031
- de Haes, W., Froninckx, L., van Assche, R., Smolders, A., Depuydt, G., Billen, J., Braeckman, B. P., Schoofs, L., & Temmerman, L. (2014). *Metformin promotes lifespan through mitohomesis via the peroxiredoxin PRDX-2*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(24). <https://doi.org/10.1073/PNAS.1321776111>

- De La Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N. T., Corrales-Agudelo, J et al. (2017). *Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid–Producing Microbiota in the Gut*. *Diabetes Care* 2017;40:54–62 | DOI: 10.2337/dc16-1324
- Ermolaeva M, Neri F, Ori A, Rudolph KL. *Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Sep;19(9):594-610. doi: 10.1038/s41580-018-0020-3. PMID: 29858605.
- Evans, J.M., Donnelly, L.A., Emslie-Smith, A.M., Alessi, D.R. and Morris, A.D. (2005) *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients*. *BMJ* 330, 1304–1305
- Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasanawala SS, Maecker H, et al. (2019). *Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans*. *Aging Cell*, 18:e13028.
- Feng, Y., Ke, C., Tang, Q., Dong, H., Zheng, X., Lin, W., Ke, J., Huang, J., Yeung, S.-C.J. and Zhang, H. (2014) *Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling*. *Cell Death Dis*. 5, e1088
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. (2018). *Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases*. *Nat Rev Endocrinol*. 14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4. PMID: 30046148.
- Franciosi, M., Lucisano, G., Lapice, E., Strippoli, GFM, Pellegrini, F. and Nicolucci, A. (2013) *Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review*. *PLoS One* 8, 1–12
- Fuster, Valentín y Josep Corbella. *La ciencia de la larga vida*, Barcelona, Planeta, 2016
- Gajendran M, Bauer AJ, Buchholz BM, Watson AR, Koutroubakis IE, Hashash JG, Ramos-Rivers C, Shah N, Lee KK, Cruz RJ, Regueiro M, Zuckerbraun B, Schwartz M, Swoger J, Barrie A, Harrison J, Hartman DJ, Salgado J, Rivers WM, Click B, Anderson AM, Umapathy C, Babichenko D, Dunn MA, Binion DG (2018). *Ileocecal Anastomosis Type Significantly Influences Long-Term Functional Status, Quality of Life, and Healthcare Utilization in Postoperative Crohn's Disease Patients Independent of Inflammation Recurrence*. *Am J Gastroenterol*. 113(4):576-583. doi: 10.1038/ajg.2018.13. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29610509.
- Glossmann, H. H., & Lutz, O. M. D. (2019). *Metformin and Aging: A Review*. In *Gerontology* (Vol. 65, Issue 6, pp. 581–590). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000502257>
- Grossman, T. (2012). *Mechanisms of Aging and Disease & Lifespan Research*. The Top 10 Life Extension Nutrients and Drugs.
- He, L., & Wondisford, F. E. (2015). *Metformin action: Concentrations matter*. *Cell Metabolism*, 21(2), 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.003>
- Herath, P. M., Cherbuin, N., Eramugolla, R., & Anstey, K. J. (2016). *The Effect of Diabetes Medication on Cognitive Function: Evidence from the PATH Through Life Study*. <https://doi.org/10.1155/2016/7208429>

- Hervás, D., Fornés-Ferrer, V., Gómez-Escribano, A. P., Sequedo, M. D., Peiró, C., Millán, J. M., & Vázquez-Manrique, R. P. (2017). *Metformin intake associates with better cognitive function in patients with Huntington's disease*. PLoS ONE, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179283>
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. *10-Year Follow-Up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med (2008) 359:1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
- Hu, D., Xie, F., Xiao, Y., Lu, C., Zhong, J., Huang, D., Chen, J., Wei, J., Jiang, Y., & Zhong, T. (2021). *Metformin: A potential candidate for targeting aging mechanisms*. Aging and Disease, 12(2), 480–493. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0702>
- Ingram, D.K., Anson, R.M., de Cabo, R., Mamczarz, J., Zhu, M., Mattison, J., Lane, M.A. and Roth, G.S. (2004) *Development of calorie restriction mimetics as a longevity strategy*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1019, 412–423
- Islam, K B M, Fukiya, S., Hagio, M. et al. (2011). *Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats*. Gastroenterology 141(5), 1773-81
- Jiang, L.-L., & Liu, L. (2020). *Effect of metformin on stem cells: Molecular mechanism and clinical prospect*. World Journal of Stem Cells, 12(12), 1455–1473. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i12.1455>
- Johnson, S. C., Rabinovitch, P. S., & Kaeberlein, M. (2013). *MTOR is a key modulator of ageing and age-related disease*. Nature, 493(7432), 338–345. <https://doi.org/10.1038/NATURE11861>
- Justice, J. N., Niedernhofer, L., Robbins, P. D., Aroda, V. R., Espeland, M. A., Kritchevsky, S. B., Kuchel, G. A., & Barzilai, N. (2018). *Development of clinical trials to extend healthy lifespan*. In Cardiovascular Endocrinology and Metabolism (Vol. 7, Issue 4, pp. 80–83). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000159>
- Kanigur Sultuybek, G., Soydas, T., & Yenmis, G. (2019). *NF-κB as the mediator of metformin's effect on ageing and ageing-related diseases*. In Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (Vol. 46, Issue 5, pp. 413–422). <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13073>
- Kato, M., Noda, M., Suga, H., Matsumoto, M. y Kanazawa, Y. (2009). *Fasting plasma glucose and incidence of diabetes implication for the threshold for impaired fasting glucose: results from the population-based Omiya MA cohort study*. J. Atherosclerosis Thromb., 16 (6), 857-861
- Kaushik, S., and Cuervo, A.M. (2015). *Proteostasis and aging*. Nat. Med. 21,1406–1415
- Ke, H., Li, F., Deng, W. et al. (2021). *Metformin Exerts Anti-inflammatory and Mucus Barrier Protective Effects by Enriching Akkermansia muciniphila in Mice With Ulcerative Colitis*. Frontiers in Pharmacology. 12. Artículo 726707
- Konopka, A. R., & Miller, B. F. (2019). *Taming expectations of metformin as a treatment to extend healthspan*. GeroScience, 41(2), 101–108. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00057->

- Kulkarni, A. S., Brutsaert, E. F., Anghel, V., Zhang, K., Bloomgarden, N., Pollak, M., Mar, J. C., Hawkins, M., Crandall, J. P., & Barzilai, N. (2018). *Metformin regulates metabolic and non-metabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults*. *Aging Cell*, 17(2), 1–5. <https://doi.org/10.1111/accel.12723>
- Kulkarni, A. S., Gubbi, S., & Barzilai, N. (2020). *Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging*. *Cell Metabolism*, 32(1), 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>
- Kupis, W., Pałyga, J., Tomal, E., & Niewiadomska, E. (2016). *The role of sirtuins in cellular homeostasis*. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 72(3), 371–380. <https://doi.org/10.1007/s13105-016-0492-6>
- Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM (2009). *New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. 32(9):1620-5.
- Lin, J. J., Gallagher, E. J., Sigel, K., Mhango, G., Galsky, M. D., Smith, C. B., LeRoith, D., & Wisnivesky, J. P. (2015). *Survival of patients with stage IV lung cancer with diabetes treated with metformin*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(4), 448–454. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1395OC>
- Lin, S, C. Hardie, D. G. (2018). *AMPK: Sensing Glucose as well as Cellular Energy Status*. *Cell Metabolism*, 21 (2), 299-313.
- Longo, V. D., Antebi, A., Bartke, A., Barzilai, N., Brown-Borg, H. M., Caruso, C., Curiel, T. J., De Cabo, R., Franceschi, C., Gems, D., Ingram, D. K., Johnson, T. E., Kennedy, B. K., Kenyon, C., Klein, S., Kopchick, J. J., Lepperdinger, G., Madeo, F., Mirisola, M. G., ... Fontana, L. (2015). *Interventions to slow aging in humans: Are we ready?* *Aging Cell*, 14(4), 497–510. <https://doi.org/10.1111/ACEL.12338>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). *The hallmarks of aging*. In *Cell* (Vol. 153, Issue 6, p. 1194). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M. P., Madeo, F., & Kroemer, G. (2016). *Metabolic Control of Longevity*. *Cell*, 166(4), 802–821. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2016.07.031>
- López-Otín, Carlos y Guido Kroemer. *El sueño del tiempo*, Paidós, Planeta, Barcelona, 2020
- Markowicz-Piasecka, M., Huttunen, K. M., Mateusiak, L., Mikiciuk-Olasik, E., & Sikora, J. (2016). *Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 23, Issue 17). <https://doi.org/10.2174/1381612822666161201152941>
- Masoro, E.J., Yu, B.P. and Bertrand, H.A. (1982) *Action of food restriction in delaying the aging process*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79, 4239–4241
- Mattagajasingh I, Kim C-S, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung S-B, et al. *SIRT1 Promotes Endothelium-Dependent Vascular Relaxation by Activating Endothelial Nitric Oxide Synthase*. *Proc Natl Acad Sci* (2007) 104:14855–60. doi: 10.1073/pnas.0704329104

- Menendez, J. A., Cufí, S., Oliveras-Ferraras, C., Vellon, L., Joven, J., & Vazquez-Martin, A. (2011). *Geropressant metformin: Less is more*. *Aging*, 3(4), 348–362. <https://doi.org/10.18632/aging.100316>
- Mohammed, I., Hollenberg, M. D., Ding, H., & Triggle, C. R. (2021). *A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan*. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718942>
- Moiseeva, O., Descheˆnes-Simard, X., St-Germain, E., Igelmann, S., Huot, G., Cadar, A.E., Bourdeau, V., Pollak, M.N. and Ferbeyre, G. (2013) *Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation*. *Aging Cell* 12, 489–498
- Moreira, P. I. (2014). *Metformin in the diabetic brain: Friend or foe?* *Annals of Translational Medicine*, 2(6), 2–4. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10>
- Napolitano, A., Miller, S., Nicholls, A.W., Baker, D., Van Horn, S., Thomas, E., Rajpal, D., Spivak, A., Brown, J.R. and Nunez, D.J. (2014) *Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus*. *PLoS One* 9, e100778
- Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. *Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function Among Older Adults With Diabetes*. *J Alzheimers Dis* (2014) 41:61–8. doi: 10.3233/JAD-131901
- Novelle, M. G., Ali, A., Diéguez, C., Bernier, M., & de Cabo, R. (2016). *Metformin: A hopeful promise in aging research*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(3), 1–12. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025932>
- Ocampo, A., Reddy, P., Martinez-Redondo, P., Platero-Luengo, A., Hatanaka, F., Hishida, T., Li, M., Lam, D., Kurita, M., Beyret, E., Araoka, T., Vazquez-Ferrer, E., Donoso, D., Roman, J. L., Xu, J., Rodriguez Esteban, C., Nuñez, G., Nuñez Delicado, E., Campistol, J. M., ... Izpisua Belmonte, J. C. (2016). *In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming*. *Cell*, 167(7), 1719–1733.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.052>
- Ouyang, J., Ribeiro De Barros Cardoso, C., Wullaert, A., Van Weyenbergh, J. et al. (2020). *The Bacterium Akkermansia muciniphila: A Sentinel for Gut Permeability and Its Relevance to HIV-Related Inflammation*. *Frontiers in Immunology*. 11. Artículo 645.
- Piskovatska, V., Stefanyshyn, N., Storey, K. B., Vaiserman, A. M., & Lushchak, O. (2019). *Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence*. In *Biogerontology* (Vol. 20, Issue 1, pp. 33–48). <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9773-5>
- Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. (2017). *Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects*. In *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej* (Online) (Vol. 71, pp. 170–175). <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3801>
- Pollak, M. (2008) *Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia*. *Nat. Rev. Cancer* 8, 915–928

- Prattichizzo, F., Giuliani, A., Mensà, E., Sabbatinelli, J., de Nigris, V., Ripponi, M. R., la Sala, L., Procopio, A. D., Olivieri, F., & Ceriello, A. (2018). *Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing*. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 48, pp. 87–98). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.003>
- Pryor, R., & Cabreiro, F. (2015). *Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets*. In *Biochemical Journal* (Vol. 471, Issue 3, pp. 307–322). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/BJ20150497>
- Pulito, C., Donzelli, S., Muti, P., Puzzo, L., Strano, S., & Blandino, G. (2014). *MicroRNAs and cancer metabolism reprogramming: The paradigm of metformin*. *Annals of Translational Medicine*, 2(6). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.03>
- Ren, R., Ocampo, A., Liu, G. H., & Izpisua Belmonte, J. C. (2017). *Regulation of Stem Cell Aging by Metabolism and Epigenetics*. In *Cell Metabolism* (Vol. 26, Issue 3, pp. 460–474). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.019>
- Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., Maymon, E., Panaitescu, B., Conde-Agudelo, A., Pacora, P., Yoon, B. H., & Grossman, L. I. (2017). *Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(3), 282–302. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.003>
- Saisho, Y. (2015). *Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect*. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 15(3), 196–205. <https://doi.org/10.2174/1871530315666150316124019>
- Salminen, A., and Kaarniranta, K. (2012). *AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network*. *Ageing Res. Rev.* 11, 230–241.
- Salvador-Carulla, L., Cano-Sánchez, A. y Cabo-Soler, J. R. *Longevidad. Tratado integral sobre salud en la segunda mitad de la vida*. Eds. Panamericana Médica, Madrid (2004).
- Salvatore, T., Pafundi, P. C., Morgillo, F., di Liello, R., Galiero, R., Nevola, R., Marfella, R., Monaco, L., Rinaldi, L., Adinolfi, L. E., & Sasso, F. C. (2020). *Metformin: An old drug against old age and associated morbidities*. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 160). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108025>
- Saxton, R. A. and Sabatini, D. M. (2017). *mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease Cell*. 2017 March 09; 168(6): 960–976. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004
- Shah, M., & Vella, A. (2014). *Effects of GLP-1 on appetite and weight*. *Rev Endocr Metab Disord*, 15 (3), 181–187. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9289-5>
- Shih, C.T., Yeh, Y.T., SLin, C. C. et al. (2020). *Akkermansia muciniphila is Negatively Correlated with Hemoglobin A1c in Refractory Diabetes*. *microorganisms*.8, 1360 (13 páginas).

- Song, Y., Wu, Z., & Zhao, P. (2022). *The Function of Metformin in Aging-Related Musculoskeletal Disorders*. *Frontiers in Pharmacology*, 13(Artículo 865524). <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.865524>
- Soukas, A. A., Hao, H., & Wu, L. (2019). *Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone?* In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 30, Issue 10, pp. 745–755). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.015>
- Sridhar, G. R., Lakshmi, G., Nagamani, G. (2015). *Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease*. *World Journal of Diabetes*, 6(5), 744. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v6.i5.744>
- Stevens, R. J., Ali, R., Bankhead, C. R., Bethel, M. A., Cairns, B. J., Camisasca, R. P., Crowe, F. L., Farmer, A. J., Harrison, S., Hirst, J. A., Home, P., Kahn, S. E., McLellan, J. H., Perera, R., Plüddemann, A., Ramachandran, A., Roberts, N. W., Rose, P. W., Schweizer, A., ... Holman, R. R. (2012). *Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: Systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials*. *Diabetologia*, 55(10), 2593–2603. <https://doi.org/10.1007/S00125-012-2653-7>
- Sunjaya, A. P., & Sunjaya, A. F. (2021). *Targeting ageing and preventing organ degeneration with metformin*. In *Diabetes and Metabolism* (Vol. 47, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.009>
- Tabatabaei Malazy, O., Bandarian, F., Qorbani, M., Mohseni, S., Mirsadeghi, S., Peimani, M., & Larjani, B. (2022). *The effect of metformin on cognitive function: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/02698811211057304>
- The Lancet Diabetes & Endocrinology. (2018). *Opening the door to treating ageing as a disease*. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 6, Issue 8, p. 587). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30214-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30214-6)
- UKPDS 34: *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of Intensive Blood-Glucose Control With Metformin on Complications in Overweight Patients With Type 2 Diabetes* (UKPDS 34. *Lancet* (1998) 352:854–65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- Ursini, F., Russo, E., Pellino, G., D'Angelo, S., Chiaravallotti, A., de Sarro, G., Manfredini, R., & Giorgio, R. (2018). *Metformin and autoimmunity: A "new deal" of an old drug*. *Frontiers in Immunology*, 9(JUN), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01236>
- Valencia, W.M., Palacio, A., Tamariz, L., and Florez, H. (2017). *Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control*. *Diabetologia* 60, 1630–1638.
- Viña Ribes, José. *Cuidese hoy para que no le cuidemos mañana*, Centro Francisco Tomás y Valiente, Valencia, 2008
- Wang, C., Chen, B., Feng, Q., Nie, C., & Li, T. (2020). *Clinical perspectives and concerns of metformin as an anti-aging drug*. In *Aging Medicine* (Vol. 3, Issue 4, pp. 266–275). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/agm2.12135>

- Wang, C., Rabadan Ros, R., Martínez-Redondo, P., Ma, Z., Shi, L., Xue, Y., Guillen-Guillen, I., Huang, L., Hishida, T., Liao, H. K., Nuñez Delicado, E., Rodríguez Esteban, C., Guillen-García, P., Reddy, P., & Izpisua Belmonte, J. C. (2021). *In vivo partial reprogramming of myofibers promotes muscle regeneration by remodeling the stem cell niche*. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23353-z>
- Wang, Y. W., He, S. J., Feng, X., Cheng, J., Luo, Y. T., Tian, L., & Huang, Q. (2017). *Metformin: A review of its potential indications*. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 11, pp. 2421–2429). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141675>
- Yankovskaya, F. L., Konstantynowicz, J., Książyk, J. B., Księżopolska-Orłowska, K., Lewiński, A., Litwin, M., Lohner, S., Lorenc, R. S., Lukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Milewicz, A., Misiorowski, W., Nowicki, M., Povoroznyuk, V., Rozentryt, P., Rudenka, E., Shoefeld, Y., Socha, P., ... Żmijewski, M. A. (2013). *Metformin — a new old drug* *Endokrynologia*. *Endokrynologia Polska*, 64(4), 319–327. <https://doi.org/10.5603/EP>
- Zajda, A., Huttunen, K. M., Sikora, J., Podsiedlik, M., & Markowicz-Piasecka, M. (2020). *Is metformin a geroprotector? A peek into the current clinical and experimental data*. In *Mechanisms of Ageing and Development* (Vol. 191). <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111350>
- Zaragoza Rovira, Juan Ramón. *Una vida larga y sana*, Barcelona, Planeta, 1990
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. (2001). *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. *J Clin Invest*, 108:1167-1174.

BIBLIOGRAFIA DE INTERNET

- <https://drdurantez.es/blog/>
- <https://www.neolifasalud.com/blog/prevencion-y-antiaging/mTOR-y-AMPK-las-dos-caras-del-metabolismo-que-debes-conocer-y-equilibrar-parte-i/>
- <https://www.afar.org/>
- TAME - Apuntando al envejecimiento con metformina - American Federation for Aging Research (afar.org)
- <https://www.cellsignal.com › mTOR-s>

