

CARTA AL EDITOR

Las intermitencias de la metformina. El boom como terapia antienvjecimiento de un viejo fármaco

Juan Manuel Toro Escobar¹.

1. Médico, especialista en Medicina Interna, Magister en Epidemiología. Decano Escuela de Ciencias de la Vida y Medicina, Universidad EIA, Envigado, Colombia.

Como prestado el título de la novela de Jose Saramago “Las intermitencias de la muerte” para parafrasearlo y hacer analogía a los cambios que ha tenido el uso de la metformina. En los años ochenta, cuando era estudiante de pregrado, se nos enseñaba que este medicamento pudiera ser útil como hipoglucemiante, pero no debería utilizarse debido al efecto adverso grave de acidosis metabólica. En los noventa, con la publicación del estudio UKPDS no solo se mostró la rareza de la acidosis metabólica, sino que la metformina mostró su eficacia como hipoglucemiante y en la prevención de desenlaces cardiovasculares en prevención primaria de pacientes diabéticos tipo 2, y desde entonces ha sido la base del tratamiento en las guías de práctica clínica basadas en evidencia para los pacientes con este diagnóstico. En la última década se han diseñado nuevas terapias como los análogos de GLP-1 y los inhibidores de la SGLT2, que han mostrado los mismos beneficios e incluso algunos adicionales (1). La metformina perdió su protección de patente y se abandonó su promoción como antidiabético, mientras que en el mercadeo de las nuevas terapias se han invertido millones de dólares. El mensaje errado, recibido y acatado por muchos médicos, es preferir los nuevos fármacos y relegar la metformina a un segundo plano en el tratamiento de la diabetes. Actualmente, hay un renacer del uso de la metformina, pero impulsado por las investigaciones que muestran un posible efecto antienvjecimiento.

La hormesis es el proceso por el cual los seres vivos nos adaptamos a circunstancias adversas. Ciertas plantas para sobrevivir en ambientes climáticos o nutricionales poco favorables producen unas sustancias llamadas fitoalexinas que les incrementan las posibilidades de sobrevivir en ambientes adversos y protegerse de agentes exógenos. Por ejemplo, conocemos como los frutos de la *Vitis vinifera* en suelos poco favorables y en ubicaciones geográficas con estaciones expresan polifenoles y otras moléculas que les permiten a ellas la hormesis y a nosotros disfrutas de los grandes vinos. La *Galega officinalis*, más conocida como lila francesa es una de estas plantas que en climas con estaciones produce una fitoalexina de la cual se obtiene la metformina (2).

Recibido:
26 de marzo de 2024

Aceptado:
27 de marzo de 2024

Correspondencia:
juan.toro37@eia.edu.co

DOI: 10.56050/01205498.2350

“Hay un repunte en el uso de la metformina impulsado por las investigaciones que muestran un posible efecto antienvjecimiento.”

Durante muchos años, aun siendo ampliamente utilizada, se desconocía el mecanismo de acción de la metformina. Y fue, curiosamente por las investigaciones como terapia antienvjecimiento de la metformina que se logró hallar el mecanismo molecular por el cual ejerce sus efectos. Ahora conocemos que la metformina una vez ingresa a la célula por una molécula transportadora favorece la expresión de los genes mTOR (Target of Rapamicin) y AMPK (kinasa activada por AMP), y desencadena una cascada de eventos moleculares que simulan en la célula un estado de restricción calórica o ayuno (3). Una de las intervenciones antienvjecimiento que precisamente ha demostrado su eficacia es la restricción calórica (4,5).

El grupo liderado por el español Carlos López-Otín organizó una revisión sistemática sobre envjecimiento en lo que ellos llamaron los sellos (hallmarks) en 2013 (6) con una reciente actualización en 2023 (7). La metformina en diferentes investigaciones ha mostrado tener efectos en varios de estos sellos (8,9,10). Al activar la AMPK promueve la autofagia, mecanismo por el cual se renuevan moléculas y organelas intracelulares senescentes. Además del efecto epigenético al activar los genes mTOR y AMPK directa e indirectamente activa el SIRT1, que a su vez activa las sirtruininas, proteínas que activan varios procesos de protección celular, simulan la restricción calórica y parecen ser las res-

ponsables de los efectos benéficos de la metformina en cáncer, neurodegeneración y en la reducción de eventos cardiovasculares. La disbiosis es el sello más recientemente investigado, la metformina aumenta la presencia en la flora intestinal de especies de *akkermansia*, bacteria con efectos antienvjecimiento ya descritos (11,12).

Se han investigado los efectos de la metformina en varias especies animales, con algún éxito, pero también con el efecto adverso encontrado en ratas no diabéticas en las que se ha desencadenado una falla orgánica multisistémica (13,14). En humanos ha mostrado eficacia un desenlace intermedio, la reducción de la edad medida por alguno de los relojes epigenéticos de miden la metilación del DNA (15). Como el envjecimiento no es considerado una enfermedad, la FDA pone restricciones a la aprobación de ensayos clínicos que midan este desenlace. Varios pequeños estudios han tratado de investigar en pocos pacientes el impacto en desenlaces sustitutos del envjecimiento (16,17).

Los ensayos clínicos aleatorizados que nos pudieran ofrecer una mejor evidencia sobre los efectos antienvjecimiento de la metformina están apenas en curso o planeación. El estudio GLINT (18) está en curso y planea aleatorizar 20.000 adultos no diabéticos con riesgo cardiovascular alto para ver si persisten los efectos benéficos en reducción de eventos cardiovasculares observados en diabéticos. VA-IMPACT aleatorizará pacientes con prediabetes para medir eventos cardiovasculares e incidencia de cáncer. Pero el ensayo clínico diseñado específicamente para envjecimiento es el TAME (Targeting Aging with Metformin). Este es un estudio doble ciego controlado con placebo, multicéntrico en 3.000 pacientes no diabéticos entre los 65-80 años que se seguirían durante seis años para observar la incidencia de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, desenlaces funcionales y biomarcadores de envjecimiento. Desafortunadamente, aunque el NIH de los Estados Unidos puso la mitad de los recursos, no se consiguió la financiación restante por la industria farmacéutica y el protocolo ya fue retirado de la página clinicaltrials.gov.

Luego de esta revisión, como clínico puedo decir que si nuestro paciente es diabético o prediabético, tenemos un nuevo argumento para utilizar metformina. Si no es así, la evidencia clínica es aún insuficiente para recomendar la metformina con la sola intención de atenuar el envejecimiento.

Referencias

1. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. 2017;60(9):1561-1565. doi: 10.1007/s00125-017-4343-y.
2. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1105-7. doi: 10.1172/JCI14178.
3. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.
4. Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*. 2007;297(9):986-94. doi: 10.1001/jama.297.9.986.
5. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541-2551. doi: 10.1056/NEJMra1905136.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
7. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
8. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab*. 2020;32(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.001.
9. Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, Sinclair DA, Cuellar TL. Human age reversal: Fact or fiction? *Aging Cell*. 2022;21(8):e13664. doi: 10.1111/ace1.13664.
10. Khan J, Pernicova I, Nisar K, Korbonits M. Mechanisms of ageing: growth hormone, dietary restriction, and metformin. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):261-281. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00001-3.
11. Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(13):3509-3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054.
12. Rodriguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):294-301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468.
13. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, MacDonald R, Hollenberg MD, Hill MA. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155223.
14. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, Weinkove D, Schuster E, Greene ND, Gems D. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*. 2013;153(1):228-39. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.035.
15. Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasawala SS, Maecker H, Leipold MD, Lin DTS, Kobor MS, Horvath S. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13028. doi: 10.1111/ace1.13028.
16. Kulkarni A.S. Brutsaert E.F. Anghel V. Zhang K. Bloomgarden N. Pollak M. et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell*. 2018; 17:e12723https://doi.org/10.1111/ace1.12723.
17. Justice J.N. Niedernhofer L. Robbins P.D. Aroda V.R. Espeland M.A. Kritchevsky S.B. et al. Development of clinical trials to extend healthy lifespan. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2018;7:8083. https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000159.
18. Griffin SJ, Bethel MA, Holman RR, Khunti K, Wareham N, Brierley G, Davies M, Dymond A, Eichenberger R, Evans P, Gray A, Greaves C, Harrington K, Hitman G, Irving G, Lessels S, Millward A, Petrie JR, Rutter M, Sampson M, Sattar N, Sharp S. Metformin in non-diabetic hyperglycaemia: the GLINT feasibility RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(18):1-64. doi: 10.3310/hta22180.
19. Xenos D, Mecocci P, Boccardi V. A blast from the past: To tame time with metformin. *Mech Ageing Dev*. 2022;208:111743. doi: 10.1016/j.mad.2022.111743.