

TRABAJO FINAL DE GRADO



**UNIVERSITAT
JAUME I**

**METFORMINA: ANTIDIABÉTICO Y/O MOLÉCULA
ANTIENVEJECIMIENTO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

CURSO 2021-2022

Autor: Xavier Cifuentes Batalla

Tutor: Juan Vicente Sánchez Andrés

ÍNDICE

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR.....	3
2. ABREVIATURAS.....	4
3. RESUMEN.....	5
4. ABSTRACT.....	6
5. EXTENDED SUMMARY.....	7
6. INTRODUCCIÓN.....	9
6.1 Antecedentes.....	9
6.2 Justificación.....	19
6.3 Objetivos.....	20
6. METODOLOGÍA.....	21
7.2 Fuentes de información.....	22
7.3 Estrategia de búsqueda.....	22
7.4 Selección de estudios.....	24
7.5 Extracción y lista de datos.....	24
7.6 Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	25
7.7 Análisis y síntesis.....	25
8. RESULTADOS.....	25
8.1 Selección de los estudios.....	25
8.2 Características de los estudios.....	26
8.3 Riesgo de sesgo de los estudios individuales.....	33
8.4 Resultado de los estudios individuales.....	36
8.5 Síntesis de los resultados.....	45
9. DISCUSIÓN.....	48
10. CONCLUSIONES.....	51
11. AGRADECIMIENTOS.....	54
12. BIBLIOGRAFÍA.....	55
13. ANEXOS.....	.60

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG:

**METFORMINA: ANTIDIABÉTICO Y/O MOLÉCULA
ANTIENVEJECIMIENTO**

ALUMNO: Xavier Cifuentes Batalla

DNI: 20919864F

PROFESOR/A TUTOR/A: Juan Vicente Sánchez Andrés

JUAN
VICENTE|
SANCHEZ|
ANDRES

Firmado digitalmente por
JUAN VICENTE|
SANCHEZ|ANDRES
Fecha: 2022.05.24
01:17:01 +02'00'

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

2. ABREVIATURAS

DM: Diabetes mellitus	ECA: ensayo clínico aleatorizado
FBG: glucosa en sangre en ayunas	DXA: densitometría ósea
HbA1c: hemoglobina glucosilada	TC: tomografía computarizada
T2DM: Diabetes mellitus tipo 2	SFCA: ácidos grasos de cadena corta
IGT: intolerancia a la glucosa	CAC: carga arterioesclerótica coronaria
IFG: alteración de la glucosa en ayunas	OGTT: prueba de tolerancia oral a la glucosa
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1	FPG: prueba de glucosa en plasma en ayunas
AMPK: adenosina 5'-monofosfato-proteína quinasa activada	IC: insuficiencia cardíaca
mTOR: diana mecánica del complejo de rapamicina	MMP: metaloproteinasas de matriz extracelular
ATP: trifosfato de adenosina	TG: triglicéridos
ADP difosfato de adenosina	BNP: péptido natriurético cerebral
AMP: monofosfato de adenosina	LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad
ACC: acetil-CoA carboxilasa	LVMI: índice de masa del ventrículo izquierdo
IR: resistencia a la insulina	TFGe: tasa de filtrado glomerular
ROS: especies reactivas de oxígeno	TG: triglicéridos
ERC: enfermedad renal crónica	VAS: escala analógica visual
TFG: tasa de filtrado glomerular	IGT: alteración de la tolerancia a la glucosa
ECV: enfermedades cardiovasculares	IMC: Índice de masa corporal
RCV: riesgo cardiovascular	PCR: proteína C reactiva
ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial	tPA: activador del plasminógeno tisular
ETC: cadena de transporte de electrones	PAS: presión arterial sistólica
PRT: progressive resistance exercise training	
RPS6: proteína ribosomal S6	

3. RESUMEN

Introducción: La metformina es el principal medicamento hipoglucemiante utilizado como primera línea de tratamiento en pacientes con T2DM. Sus características sugieren que aporta beneficios para la salud diferentes al control glucémico, sin embargo, no están claramente definidos sus mecanismos ni efectos.

Objetivos: Evaluar los posibles efectos beneficiosos de la metformina en la salud de pacientes sanos y/o diabéticos.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática a través de la búsqueda de artículos en PubMed, Cochrane y Scopus mediante la combinación de palabras clave, ecuaciones de búsqueda y filtros. Se confeccionó una tabla de extracción de datos de los estudios y se analizó de forma individual y conjunta la evidencia de los mismos.

Resultados: Se analizaron un total 9 artículos publicados entre 2015 y 2022. Se observa que la metformina atenúa las adaptaciones musculares en respuesta al ejercicio no obstante mejora la expresión génica de algunos genes característicos de biopsias musculares jóvenes y promueve la mejora del metabolismo lipídico muscular. Modula la microbiota intestinal aumentando principalmente *E.Coli* y disminuyendo *I.Bartletti* además de producir un aumento de acetato y butirato relacionado con mejoras en la glucemia. Reduce el RCV a varios niveles (carga arterioesclerótica coronaria, perfil lipídico, microvascular, etc.) sin alterar parámetros funcionales cardíacos. Reduce la trigliceridemia postprandial mediante su administración preprandial en pacientes diabéticos y regula vías relacionadas con el envejecimiento a nivel del tejido muscular y adiposo.

Conclusión: La metformina aporta beneficios para la salud más allá de su papel como agente hipoglucemiante, destacando efectos a nivel cardiovascular, metabólico, muscular e intestinal, pudiendo abrir una ventana al futuro tratamiento como terapia antienvjecimiento.

Palabras clave: Metformina, Diabetes Mellitus tipo 2, salud, envejecimiento, tratamiento, beneficios.

4. ABSTRACT

Introduction: Metformin is the main hypoglycemic drug used as the first line of treatment in patients with T2DM. Its characteristics suggest that it provides health benefits other than glycemic control, however, its mechanisms and effects are not clearly defined.

Objectives: To evaluate the possible beneficial effects of metformin on the health of healthy and/or diabetic patients.

Methods: A systematic review was carried out by searching for articles in PubMed, Cochrane and Scopus by combining keywords, search equations and filters. A data extraction table of the studies was prepared and the evidence of the studies was analyzed individually and jointly.

Results: A total of 9 articles published between 2015 and 2022 were analyzed. It is observed that metformin attenuates muscle adaptations in response to exercise, however, it modulates the gene expression of some characteristic genes of young muscle biopsies and improves muscle lipid metabolism. Modulates the intestinal microbiota, mainly increasing E.Coli and decreasing I.Bartletti, as well as producing an increase in acetate and butyrate related to improvements in blood glucose. It reduces CVR at various levels (coronary arteriosclerotic load, lipid profile, microvascular, etc.) without altering functional cardiac parameters. It reduces postprandial triglyceridemia through its preprandial administration in diabetic patients and regulates pathways related to aging at the level of muscle and adipose tissue.

Conclusions: Metformin provides health benefits beyond its function as a hypoglycemic agent, highlighting effects at the cardiovascular, metabolic, muscular and intestinal levels, and may open a window to future treatment as anti-aging therapy.

Keywords: Metformin, Type 2 Diabetes Mellitus, health, aging, treatment, benefits.

5. EXTENDED SUMMARY

Introduction: Metformin is the main hypoglycemic drug used as first line treatment in patients with T2DM. In recent decades, different uses of metformin have been discovered and its benefits for various diseases have been verified by improving different clinical parameters such as inflammation, lipid profile, CVR and even possible anti-cancer and anti-aging properties. Its characteristics suggest that it provides health benefits other than glycemic control, however, despite this widespread use and efficacy, the mechanisms under which metformin regulates aging and disease are not as clear.

Objectives: To evaluate the possible beneficial effects of metformin on the health of healthy and/or diabetic patients, as well as to establish an approach towards its possible antiaging effects.

Methods: A systematic review was carried out through the search for articles in PubMed, Cochrane and Scopus using the combination of keywords: "metformin", "anti-aging", "aging", "health", "diabetes mellitus type 2" and "healthy people". In addition, search equations and filters were established based on predetermined exclusion and inclusion criteria that were adapted to our requirements, in such a way that publications carried out between 2015 and 2022, clinical trials in human adults, studies in a healthy population or whose pathology main study is type 2 diabetes and articles in English or Spanish with full and accessible text were included. In this way, studies prior to 2015, observational, carried out on minors or pregnant women, carried out on non-human subjects, carried out on unhealthy subjects or with the main pathology under study other than type 2 diabetes or that tested treatment with metformin in association with other drugs were excluded. Subsequently, a data extraction table of the studies was prepared and the evidence of the studies was analyzed individually and jointly.

Results: A total of 9 articles published between 2015 and 2022 were analyzed, which showed some effects of metformin in healthy and diabetic patients. It is observed that metformin in healthy aged adults attenuates muscle mass and

density adaptations in response to exercise without altering functional strength tests, however it modulates the gene expression of some genes related to young muscle biopsies and muscle lipid metabolism via AMPK.

Modulates the intestinal microbiota, mainly increasing E.Coli and decreasing I.Bartletti, as well as producing an increase in acetate and butyrate related to improvements in blood glucose.

It reduces CVR by reducing coronary arteriosclerotic load and, to a lesser extent, improving parameters such as dyslipidemia, hypertension, metabolic syndrome, or CRP levels. It decreases the incidence of diabetes in subjects with impaired glucose tolerance and thus reduces microvascular complications. In addition, it lowers BMI and LDL-C levels in diabetic and hypertensive patients without altering cardiac functional parameters such as BNP or diastolic function. It reduces postprandial triglyceridemia through its preprandial administration in diabetic patients and regulates pathways related to aging at the level of muscle and adipose tissue.

Discussion and conclusions: Metformin provides health benefits beyond its function as a hypoglycemic agent, establishing itself as a promising drug with great therapeutic potential. Among the scientific evidence reviewed, its protective effect at the cardiovascular level stands out, its modifications in the microbiota as a factor that can help understand its mechanisms, its impact at the metabolic level and its repercussions at the level of gene expression in the muscle associated with training and at the level of the fat tissue by regulating AMPK and mTORC1 pathways. In this way, the possible positive effects of metformin on longevity could be derived from adequate glycemic control by patients, as well as from its various beneficial effects at the systemic level (vascular, muscular, metabolic, etc.).

6. INTRODUCCIÓN

6.1. ANTECEDENTES

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica y crónica, no transmisible y de etiología multifactorial, producida por defectos en la secreción y/o acción de la insulina ². La insulina es una hormona que regula la concentración de glucosa en la sangre, es decir, la glucemia. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, que, con el tiempo, daña gravemente muchos órganos y sistemas, sobre todo los nervios y los vasos sanguíneos⁷.

Esta modalidad clínica en sus etapas iniciales es asintomática y se observa preferentemente en las personas mayores de 40 años, la epidemiología de la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 muestra que 20 a 40% de los enfermos presenta alguna complicación en el momento del diagnóstico.² Además, las personas con diabetes tipo 2 tienden a tener otras afecciones coexistentes, como presión arterial alta (hipertensión) y colesterol alto. Estas condiciones pueden aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos y enfermedades vasculares periféricas.⁸

Los niveles altos de glucosa en sangre HbA1c, FBG y postprandial 2h son algunos de los desafíos más difíciles a los que se enfrentan los pacientes con T2DM y estos parámetros podrían utilizarse como indicadores principales para establecer el control glucémico. Los niveles de HbA1c pueden reflejar los niveles de glucosa en sangre en 2-3 meses antes de la extracción de sangre y, en consecuencia, el control glucémico a largo plazo de estos pacientes.⁹ Los objetivos del tratamiento para la diabetes tipo 2 son prevenir o retrasar las complicaciones y mantener la calidad de vida. Esto requiere el control de la glucemia y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, un seguimiento regular y, lo que es más importante, un enfoque centrado en el paciente para mejorar la participación del paciente en las actividades de autocuidado.¹⁰

METFORMINA

El clorhidrato de metformina es el medicamento oral para reducir la glucosa más popular en la mayoría de los países. Las directrices publicadas por las asociaciones nacionales e internacionales de diabetes han apoyado inequívocamente el uso de este fármaco como terapia de primera línea junto con los cambios en el estilo de vida para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) recién diagnosticada con o sin ningún riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) o ERC. Esta reputación ha sido el resultado de sus capacidades efectivas para reducir la glucosa, su bajo costo, la neutralidad del peso y su buen perfil de seguridad general (especialmente la falta de hipoglucemia como efecto adverso).³⁻⁴

Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de HbA1c entre el 1,5 y el 2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, además se asocia a una reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos, colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad, PAI-1 y otros marcadores de inflamación vascular. Sobre la base de estas importantes características, sigue habiendo un gran interés en este compuesto, incluso ahora, muchos años después de su incorporación a la terapéutica de la diabetes.³⁻¹⁶

HISTORIA

La metformina se deriva de la galegina, un producto natural de la planta *Galega officinalis*, utilizada en medicina herbal en la Europa medieval¹. Fue redescubierta en la búsqueda de agentes antipalúdicos en la década de 1940 y, durante las pruebas clínicas, resultó útil para tratar la gripe cuando redujo la glucosa en sangre. Esta propiedad fue perseguida por el médico francés Jean Sterne, quien informó por primera vez del uso de metformina para tratar la diabetes en 1957. Sin embargo, la metformina recibió una atención limitada, ya que era menos potente que otras biguanidas hipoglucemiantes (fenformina y buformina), que generalmente se suspendieron a finales de la década de 1970 debido al alto riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, la metformina era relativamente segura y, después de 20 años de uso clínico en Europa fue aprobada por la FDA en 1995 para el tratamiento de la diabetes en los Estados

Unidos poniendo a la metformina en camino hacia su posición actual como agente inicial preferido para controlar la hiperglucemia en la diabetes tipo 2.⁵⁻⁶

MECANISMO DE ACCIÓN

Químicamente, la metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) es una biguanida que contiene dos moléculas acopladas de guanidina con sustituciones adicionales. A diferencia de la mayoría de los medicamentos modernos, la metformina se deriva de un producto natural utilizado en la medicina herbal y no fue diseñada para dirigirse a una vía o mecanismo de enfermedad en particular.¹

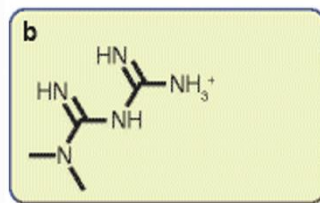


Figura 1. Estructura química de la metformina¹.

Si bien está claro que la acción principal de la metformina es la supresión de la producción de glucosa hepática, sus mecanismos secundarios son objeto de controversia, ya que se han propuesto varios objetivos y vías de señalización. La evidencia actual apoya la idea de que el principal mecanismo del efecto hepático de la metformina se produce a través de su acción mitocondrial o, al menos, se origina a partir de ella.¹²

Metformina e hígado: vías AMPK y mTORC1

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la diana mecanicista del complejo 1 de rapamicina (mTOR) (mTORC1) son reguladores clave del metabolismo que se activan e inhiben respectivamente en respuesta aguda al agotamiento de la energía celular. La metformina ejerce sus efectos antihiperglucémicos principalmente suprimiendo la producción de glucosa hepática a través de **vías dependientes e independientes de AMPK**. Además, la activación de la AMPK conduce a la **inhibición de mTORC1**, lo que también resulta en la supresión de la gluconeogénesis.¹⁷⁻¹⁸

Se sabe que el AMPK de mamíferos se activa por la caída del estado de la energía celular, lo que se indica por el aumento de las relaciones AMP/ATP y

ADP/ATP. La metformina activa el AMPK a través de su acción mitocondrial de tal forma que inhibe el Complejo mitocondrial I, reduciendo la producción mitocondrial de ATP y, por lo tanto, aumentando las proporciones citoplasmáticas ADP:ATP y AMP:ATP. Una elevada relación AMP/ATP desencadena la activación de AMPK, un regulador clave de numerosas vías metabólicas, incluido el metabolismo de la glucosa, el metabolismo lipídico y la homeostasis energética promoviendo reacciones catabólicas que generan más ATP e inhiben las vías anabólicas que consumen energía, incluida la gluconeogénesis.¹⁻¹²⁻¹⁸⁻¹⁹

La AMPK activada fosforila las isoformas ACC1 y ACC2 de ACC (acetil-CoA carboxilasa), inhibiendo la síntesis de grasa y promoviendo la oxidación de esta, reduciendo así las reservas de lípidos hepáticos y mejorando la sensibilidad a la insulina hepática.¹

Cabe destacar que la AMPK también puede activarse por inanición de glucosa y por bajas concentraciones de metformina ya que esta puede imitar un estado de suministro austero de nutrientes por un mecanismo diferente al mitocondrial que implica la formación de un complejo proteico en el lisosoma. Por lo tanto, la metformina también podría activar la AMPK mediante un mecanismo que involucra al lisosoma, en lugar de la mitocondria.¹⁻²⁰

La diabetes tipo 2 se caracteriza por las concentraciones plasmáticas elevadas de glucagón que desempeñan un papel en la producción de glucosa hepática desregulada. La acción del glucagón está mediada por el aumento del AMP cíclico (cAMP) a través de la estimulación de la adenilato ciclasa y la posterior activación de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA).¹³ Parece seguro que algunos de los efectos agudos de la metformina en la inhibición de la producción de glucosa hepática son independientes de la AMPK. El aumento de AMP producido por metformina podría tener un **efecto adicional independiente de AMPK** inhibiendo la adenilato ciclasa y reduciendo el AMPc de tal forma que antagoniza los efectos del glucagón y reduce la expresión de enzimas gluconeogénicas. Además, Los aumentos en la relación AMP:ATP también inhiben la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), lo que resulta en la inhibición aguda de la gluconeogénesis.¹ Todos estos procesos se encuentran plasmados en la **figura 2**.

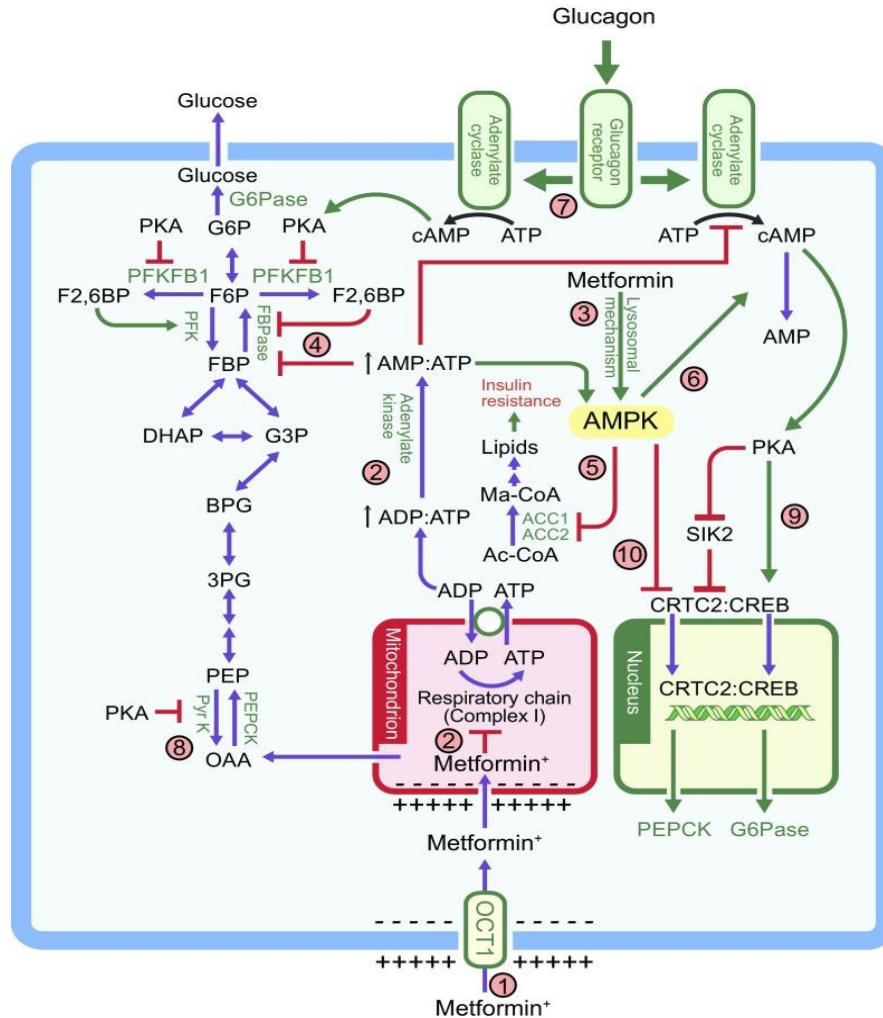


Figura 2. Mecanismo de acción de la metformina en el hígado.¹

Existe evidencia de que la metformina actúa principalmente en el hígado reduciendo la producción de glucosa y, en segundo lugar, aumentando la absorción de la misma en los tejidos periféricos, principalmente en los músculos. Así pues, reduce la resistencia a la insulina, la secreción, los niveles de glucosa en sangre, la inflamación y la angiogénesis, así como la reducción del crecimiento celular y el metabolismo que media su actividad antitumoral. Estos efectos están regulados por mecanismos dependientes o independientes de AMPK que conducen a la **inhibición de la señalización mTOR**.^{6,11}

La proteína serina/treonina cinasa mTOR es un miembro conservado de la familia de quinasas componente clave de dos complejos distintos denominados complejo mTOR 1 (mTORC1) y complejo mTOR 2 (mTORC2). Estos complejos distintos realizan funciones separadas en la célula: mTORC1 controla

principalmente el crecimiento celular, mientras que mTORC2 participa en el control de la supervivencia y proliferación celular. Como punto de pivote entre los procesos anabólicos y catabólicos, la señalización del complejo mTOR 1 (mTORC1) ha establecido funciones en la regulación del metabolismo y la autofagia. Si bien mTOR está estrechamente controlado en condiciones fisiológicas, la pérdida de regulación negativa de esta vía puede conducir al crecimiento celular implicando una serie de patologías humanas específicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y el cáncer. Por el contrario, una disminución en la activación de mTOR se asocia con la longevidad.¹⁵

Metformina y otros tejidos

Además de disminuir la producción de glucosa hepática, la metformina también disminuye los niveles de glucosa al aumentar GLUT4 (transportador de glucosa 4) mediada por la absorción de glucosa en los **músculos esqueléticos** y la absorción de glucosa en los **intestinos**. Dentro del intestino, se ha demostrado que la metformina aumenta la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una hormona incretina intestinal hipoglucemiante que se secreta en respuesta a la ingestión de alimentos y normaliza la glucemia postprandial mejorando así la secreción de insulina y reduciendo los niveles plasmáticos de glucosa.¹²⁻¹⁸⁻²⁴ Además, los pacientes con diabetes tipo 2 se caracterizan por un grado moderado de disbiosis microbiana intestinal, una disminución de algunas bacterias productoras de butirato y un aumento de varios patógenos oportunistas. Estudios recientes sugirieron que la **microbiota intestinal** puede ser un sitio diana de la metformina.¹⁸⁻²⁵

METFORMINA Y OTROS POSIBLES USOS

Estudios preclínicos y clínicos recientes han sugerido que la metformina no solo mejora la inflamación crónica a través de la mejora de parámetros metabólicos como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica, sino que también tiene una **acción antiinflamatoria** directa. Los estudios han sugerido que la metformina suprime la respuesta inflamatoria mediante la inhibición del factor nuclear κ B (NF κ B) a través de vías independientes y dependientes de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).²¹

Se cree que el estrés oxidativo contribuye a una amplia gama de afecciones clínicas, como la inflamación, la lesión por isquemia-reperfusión, la diabetes, la aterosclerosis, la neurodegeneración y la formación de tumores. La hiperglucemia induce estrés oxidativo, lo que resulta en disfunción lipoproteica y disfunción endotelial, lo que aumenta el riesgo de ECV. Se ha demostrado que la metformina **disminuye la incidencia de ECV** en pacientes con diabetes mejorando la disfunción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reduciendo las modificaciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las reducciones de la disfunción HDL mejoran el transporte de colesterol y disminuyen el riesgo cardiovascular. Además, la metformina mejora los niveles de estrés oxidativo endotelial y atenúa la inflamación inducida por la hiperglucemia, disminuyendo la aparición de ECV.¹⁸⁻²³

Por otra parte, se considera que la resistencia a la insulina es fundamental para la patogénesis del **síndrome metabólico** (Síndrome X), una agrupación de factores de riesgo cardiovascular tradicionales en pacientes con DM tipo 2. Además, la IR (resistencia a la insulina) *per se* tiene un impacto directo en la función endotelial, a diferencia de los efectos relacionados con cambios desfavorables en la composición lipídica o la presión arterial. Se ha sugerido que los efectos beneficiosos de la metformina en el estrés oxidativo, la función mitocondrial, la función endotelial y las interacciones leucocito-endotelio pueden ser clave para prevenir el daño vascular y el desarrollo de un proceso aterogénico en T2D.¹²⁻²⁶

En ensayos con animales, se encontró que la metformina previene el desarrollo de una **enfermedad del hígado graso** inducida por una dieta alta en grasas en ratones ob/ob, que mostraron una disminución del contenido de triglicéridos hepáticos. En los seres humanos, también se descubrió que la metformina reduce la incidencia de hígado graso y causa una respuesta a nivel histológico. Sin embargo, otros estudios mostraron que la metformina no mejoró la histología hepática, la esteatosis hepática y la inflamación.¹⁸ Otros estudios celulares han demostrado que la metformina puede tener un papel **neuroprotector**, reduciendo la lesión neuronal y mejorando la privación de oxígeno/glucosa, lo que resulta en una mejor supervivencia neuronal.²⁸

Recientemente, se propuso que la metformina podría ser protectora contra las enfermedades neoplásicas. Las actividades **anticancerígenas** de la metformina están asociadas con los efectos indirectos y directos de este medicamento. La activación de la vía AMPK puede estar implicada significativamente en los mecanismos anticancerígenos de la acción de la metformina mediante la inhibición de la señalización mTOR, el principal regulador del crecimiento y la proliferación celular. Los mecanismos independientes de la AMPK también pueden explicar el mecanismo anticancerígeno de la acción de la metformina ya que esta puede inhibir el daño del ADN celular al prevenir la generación de ROS por el complejo I mitocondrial.²² El cáncer y el envejecimiento pueden compartir orígenes comunes. La acumulación de daño celular dependiente del tiempo se considera ampliamente la causa general del envejecimiento. Al mismo tiempo, el daño celular puede proporcionar ocasionalmente ventajas aberrantes a ciertas células, que eventualmente pueden producir cáncer. Por lo tanto, el cáncer y el **envejecimiento** pueden considerarse como dos manifestaciones diferentes del mismo proceso subyacente, a saber, la acumulación de daño celular.²⁹ En las personas que envejecen, la metformina puede proporcionar muchos beneficios además del control glucémico. Estos beneficios pueden mejorar la función física (por ejemplo, movilidad, fuerza muscular y resistencia), los resultados clínicos (por ejemplo, presión arterial, peso y salud cardiovascular) y la salud psicológica (por ejemplo, cognición, depresión y calidad de vida)²⁸.

METFORMINA Y LONGEVIDAD

El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la función fisiológica, que impulsa el desarrollo de morbilidades crónicas, incluidos trastornos metabólicos, cardiovasculares, neoplásicos y neurodegenerativos, así como síntomas geriátricos como la fragilidad y la inmovilidad.²⁷ El proceso de envejecimiento es complejo y multifactorial. Existen algunos sellos distintivos que generalmente se considera que contribuyen al proceso de envejecimiento y juntos determinan el fenotipo del envejecimiento: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis,

detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada.²⁹

Más allá del impacto de la metformina en el control glucémico, este medicamento también se propone para alterar los mecanismos relacionados con el envejecimiento²⁸. Existe evidencia de que en ratones y *C. elegans*, la metformina prolonga la vida útil y mejora varios indicadores de la esperanza de salud.²⁷

Los mecanismos de acción de metformina para atenuar las características del envejecimiento biológico dependen en parte de la regulación del metabolismo de la glucosa. Estos posibles efectos antienviejimiento se ejercen a través de 3 grupos de acción: 1) metabólico; 2) oxidativo y 3) inflamatorio:¹⁸⁻²⁷

- 1) Es ampliamente aceptado que la mitocondria es un objetivo principal de la metformina responsable de su efecto antiglucémico. La metformina inhibe el crecimiento de las células cancerosas a través de sus acciones sobre el complejo I mitocondrial. Como hemos comentado, al dirigirse al complejo I inhibiéndolo provoca la activación de AMPK y este a su vez la **inhibición de mTOR**. El complejo mTORC1 funciona como sensor de nutrientes/energía/redox y su intensa actividad trófica y anabólica señalada a través la vía mTORC1 es uno de los principales aceleradores del envejecimiento. La inhibición de mTORC1 ayuda con la autofagia, aumenta la respiración en las mitocondrias para proteger contra las especies reactivas de oxígeno y conserva las células madre en su condición indiferenciada.³¹⁻³² La metformina también conduce a una disminución de los niveles de insulina y suprime la señalización IGF-1, todo esto en conjunto resulta en la supresión de la inflamación y la autofagia que es beneficiosa para el proceso de envejecimiento.¹⁸
- 2) La inhibición del ETC mitocondrial también conduce a efectos independientes de la AMPK. Al inhibir el complejo mitocondrial I, la metformina **reduce la producción endógena de ROS** (especies reactivas de oxígeno) y, posteriormente, disminuye el daño al ADN reduciendo el daño macromolecular.¹⁸⁻²⁷

3) Los **efectos antiinflamatorios** son evidentes a través de la regulación a la baja de las citocinas proinflamatorias, Al activar la AMPK, la metformina es capaz de inhibir la señalización NF- κ B y atenuar la inflamación celular. Además de la inhibición directa de la inflamación, la acción de la metformina para reducir el peso corporal y mejorar el metabolismo y la sensibilidad a la insulina también tiene implicaciones indirectas en la reducción de la inflamación sistémica.¹⁸⁻²⁷

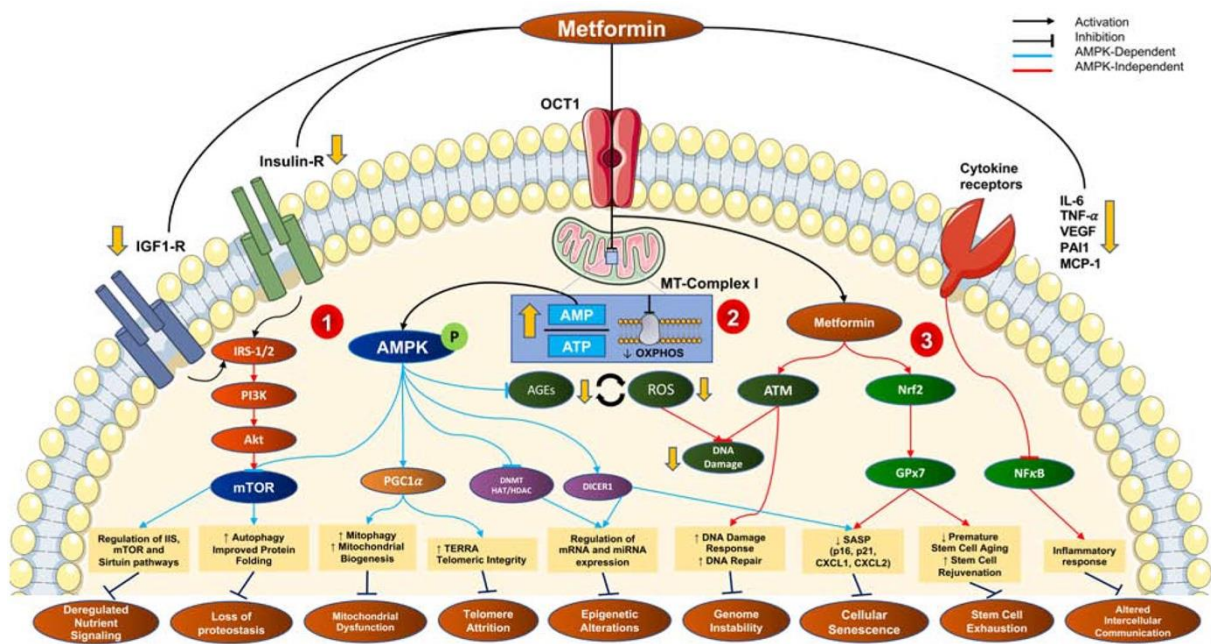


Figura 3. Mecanismos de acción de la metformina para atenuar las características del envejecimiento biológico.²⁷

En conjunto, parece que la metformina tiene el potencial de modular los efectos sobre la función mitocondrial, la función lisosomal, la señalización celular y la inflamación sobre la base de alteraciones en la homeostasis del metal lisosomal. No obstante, es necesario seguir investigando para revelar completamente si la acción de la metformina sobre los iones lisosomales contribuye a la longevidad y a los efectos promotores de la salud del medicamento.³²

EFFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

Los principales efectos secundarios de la metformina son intolerancia gastrointestinal debido a la hinchazón, las molestias abdominales y la diarrea; estos se pueden mitigar mediante un ajuste gradual de la dosis.³⁵

La principal excepción es que la metformina causa aumentos subclínicos en el ácido láctico y parece causar acidosis láctica en sobredosis extrema. La acidosis láctica en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grave probablemente esté mediada por la acumulación de niveles excesivos de metformina, que se elimina por vía renal, pero la metformina no es en sí misma tóxica para el riñón. Así pues, se ha desaconsejado el uso de metformina en pacientes con factores de riesgo de acidosis láctica, incluyendo insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca aguda, ERC y pacientes con TFG inferior a 30 ml/min. En pacientes con insuficiencia cardíaca compensada estable y perfusión adecuada del corazón, la metformina parece segura.¹⁴

6.2. JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas, se han descubierto diferentes usos de la metformina y se han verificado los beneficios de esta para diversas enfermedades e incluso para el envejecimiento. Estas enfermedades incluyen cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hueso, cáncer colorrectal y melanoma), obesidad, enfermedades hepáticas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales.¹⁸

Recientemente se descubrieron algunas vías nuevas, además de la activación de AMPK, que pueden explicar las propiedades positivas adicionales de la metformina, donde la disminución del nivel de energía celular puede inhibir directamente el proceso gluconeogénico. Estas nuevas propiedades de la metformina están atrayendo la atención de investigadores en campos distintos de la diabetes ya que el perfil terapéutico de la metformina apoya su uso para enfermedades relacionadas con la edad y la longevidad.²²⁻³⁰

Por otra parte, el uso de metformina como fármaco antienvjecimiento se ha sugerido recientemente en función de su amplia aplicación en la práctica clínica, así como de su conocida farmacocinética y toxicidad aceptable²²; además, la metformina exhibe efectos beneficiosos más allá del control glucémico en

diabéticos. A pesar de este uso y eficacia tan generalizados, los mecanismos por los que la metformina regula las vías fundamentales en el envejecimiento y las enfermedades no se dilucidan completamente.²⁷

Es por esto por lo que cobra especial importancia la necesidad de una revisión de la evidencia científica más reciente para determinar los posibles efectos beneficiosos que podría tener la metformina como terapia en sujetos sanos y diabéticos, así como sus posibles efectos como terapia antienvjecimiento de tal forma que podamos actualizar la última evidencia e intentar completar la ya revisada con la finalidad de conseguir un conocimiento más completo e íntegro del fármaco.

6.3. OBJETIVOS

Siguiendo el modelo de Medicina Basada en la Evidencia, se lleva a cabo la elaboración de una pregunta que sirva como objetivo principal y como guía en la búsqueda de información de calidad en los diferentes estudios científicos. Esta pregunta se lleva a cabo a través del sistema PICO: P (paciente); I (intervención); C (comparación) y O (Outcome).

De esta forma, la pregunta PICO de esta revisión que determina el **objetivo principal** es: En población sana y/o diabética adulta el tratamiento con metformina versus aquella que no ha recibido metformina ¿Presenta efectos beneficiosos en la salud más allá del control glucémico?, siendo P: población sana y/o diabética adulta; I: metformina, C: población sana y/o diabética adulta sin metformina y O: efectos beneficiosos para la salud más allá del control glucémico.

Además, como **objetivo secundario** planteamos:

- Evaluar la evidencia de los posibles efectos de la terapia con metformina como agente antienvjecimiento y la consistencia de estos.

Así pues, con esta revisión se pretende buscar un enfoque lo más claro y homogéneo posible acerca de los efectos beneficiosos de la metformina en la salud más allá de su papel como antidiabético, además de realizar una

aproximación o análisis de la evidencia actual sobre los posibles efectos de la metformina en el envejecimiento.

7. METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática ha sido realizada basándose en las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA 2020 (ANEXO 1) con la finalidad de obtener un resultado lo más estructurado posible.

7.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para cumplir con los objetivos establecidos, se llevó a cabo una revisión de la evidencia científica aplicando una serie de criterios de inclusión y exclusión plasmados en la **tabla 1**, los cuales permitieran realizar una búsqueda lo más precisa y ajustada a nuestras necesidades.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Publicaciones en los últimos 8 años (entre 2015-2022).	Estudios no concluidos o previos a 2015
Ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados.	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, libros y documentos.
Estudios en adultos.	Estudios en menores de edad o embarazadas.
Estudios en población actualmente sana o cuya patología principal a estudio sea la diabética tipo 2.	Estudios en población actualmente no sana o cuya patología principal a estudio sea distinta a la diabética tipo 2.
Artículos en inglés o español.	Estudios que prueben tratamiento con metformina asociado a otros fármacos.
Estudios en sujetos humanos.	Estudios en sujetos no humanos.
Texto completo y accesible.	Artículo no accesible.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.

Debido a la amplia variedad de estudios acerca de posibles efectos beneficiosos de la metformina tanto en sujetos sanos, como diabéticos como en otras patologías ha sido necesario acotar la búsqueda a estudios realizados en pacientes sanos o sujetos a patología diabética para poder obtener unos resultados lo más precisos y ajustados posibles a nuestra población objetivo. Además, existe una amplia variedad de combinaciones terapéuticas a nivel farmacológico asociadas a la metformina, por lo que también ha sido necesario acotar la búsqueda a estudios centrados en monoterapia farmacológica con metformina.

7.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Durante esta revisión sistemática se llevaron a cabo búsquedas en varias bases de datos especializadas en el ámbito de las ciencias de la salud, siendo PubMed, Cochrane Library y Scopus las elegidas.

7.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para cumplir con los requisitos de esta revisión sistemática se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos antes citadas siguiendo una estrategia de búsqueda marcada por palabras clave, ecuaciones de búsqueda y filtros basados en los criterios de inclusión; dicha búsqueda fue realizada entre diciembre de 2021 y febrero de 2022.

Así pues, como palabras clave se utilizaron: **Metformin**, **Anti-aging**, **Aging**, **Health**, **“Diabetes Mellitus Type 2”** y **“Healthy people”**. Los filtros aplicados fueron enfocados a los criterios de temporalidad y tipo de estudio reflejados en los criterios de inclusión y exclusión antes citados, de tal forma que se fijaron estudios comprendidos entre 2015 y 2022 así como ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados con texto completo y accesible.

Para establecer las ecuaciones de búsqueda se utilizó el operador booleano “AND” el cual se utiliza para asociar dos términos o frases de tal forma que los resultados deben contener todos los términos de búsqueda especificados. De esta forma se establecieron varias ecuaciones de búsqueda comunes para las diferentes bases de datos reflejadas en la **tabla 2**.

Para realizar la búsqueda en **PubMed** se estableció el término MeSH (Medical Subject Heading) "metformin" como centro de la temática asociándolo con el resto de términos MeSH correspondientes a las palabras clave antes citadas, por lo que se realizaron diferentes búsquedas mediante el operador booleano "AND" dando como resultado la búsqueda detallada en la tabla 2. Para realizar la búsqueda en **Cochrane Library** y en **Scopus** se siguió la misma estrategia de búsqueda.

BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	RESULTADOS CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN
PubMed	("Metformin"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	6637	1328
PubMed	("Metformin"[Mesh]) AND "Aging"[Mesh]	293	35
PubMed	("Metformin"[Mesh]) AND "Anti-aging"[Mesh]	98	12
PubMed	("Metformin"[Mesh]) AND "Health"[Mesh]	45	9
PubMed	("Metformin"[Mesh]) AND "Healthy People"[Mesh]	687	128
Cochrane	TITLE-ABS-KEY (metformin AND diabetes mellitus type 2)	25	2
Cochrane	TITLE-ABS-KEY (metformin AND health) AND TITLE-ABS-KEY (helathy people)	20	3
Cochrane	TITLE-ABS-KEY (metformin AND aging) AND TITLE-ABS-KEY (anti-aging)	7	0

Scopus	TITLE-ABS-KEY (metformin AND health) AND TITLE-ABS-KEY (healthy people)	202	17
Scopus	TITLE-ABS-KEY (metformin AND aging) AND TITLE-ABS-KEY (anti-aging)	183	2
NÚMERO TOTAL DE ESTUDIOS		8197	1536

Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda y resultados.

7.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras la realización de la primera búsqueda y la obtención de los estudios se llevó a cabo la aplicación de una serie de filtros basados en los criterios de inclusión. Posteriormente se eliminaron los artículos que no se adaptaban a los criterios de elegibilidad fijados, evaluando el título/resumen de los mismos y posteriormente realizando una lectura crítica de los restantes con el fin de elegir aquellos que más se adaptaban a nuestras necesidades. Finalmente, la selección final de artículos se centró en PubMed, estando la totalidad de los ensayos requeridos en esta base de datos. Este proceso de selección se ve reflejado en el diagrama de flujo del apartado 8.1. *Selección de los estudios.*

7.5. EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS

Una vez llevada a cabo la selección de los estudios, finalmente fueron 9 los artículos escogidos para la su análisis y extracción de evidencia científica. Así pues, se elaboró una tabla estandarizada con el fin de extraer los datos más relevantes de cada estudio: título-autor principal-fecha, diseño (tipo de estudio, tamaño muestral e intervención por grupos) y objetivos, variables a estudio, calidad de la evidencia y resultados.

De esta forma, para evaluar la calidad de la evidencia de los estudios escogidos se empleó la herramienta **SIGN** (ANEXO 2) a modo de checklist. Con todos estos datos se elaboró una tabla de extracción de datos la cual puede verse representada en el apartado 8.2. *Características de los estudios.*

7.6. RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Para realizar el análisis individual del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta **CASPe** (ANEXO 3) la cual es de gran utilidad a la hora de realizar la lectura crítica de los mismos. El resultado de esta se encuentra plasmado en la **tabla 4** del apartado 8.3. *Riesgo de sesgo de los estudios individuales*.

7.7 ANÁLISIS Y SÍNTESIS

Una vez realizada la lectura crítica de los estudios escogidos se elaboró una tabla que recoja las principales características y evidencia de cada artículo según los ítems nombrados en el apartado 7.5. *Extracción y lista de datos* con la finalidad de sintetizar la información de una forma más visual; dicha tabla queda reflejada posteriormente en los resultados de la presente revisión.

8. RESULTADOS

8.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para llevar a cabo la selección de los estudios se realizó una primera búsqueda mediante las ecuaciones de búsqueda planteadas previamente la cual resultó en un total de 8197 artículos. Posteriormente se llevó a cabo la aplicación de filtros en las bases de datos basados en los criterios de elegibilidad (publicaciones posteriores a 2015, ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados y estudios con texto completo y accesible, estudios en humanos y adultos) dando como resultado un total de 1536 artículos.

Tras ello, se procedió a eliminar los artículos duplicados y se procedió a la lectura de los títulos y, en el caso que fuera necesario, de los abstract descartando aquellos estudios que presentaran algún criterio de exclusión quedando 24 artículos. Finalmente, se realizó un análisis más exhaustivo del texto completo eliminando aquellos artículos que tuvieran grandes limitaciones, no se adaptaran lo suficiente a los objetivos de la revisión o carecieran de resultados relevantes dando como resultado una selección definitiva de 9 artículos.

Este proceso de selección queda plasmado en el diagrama de flujo correspondiente a la figura 4.

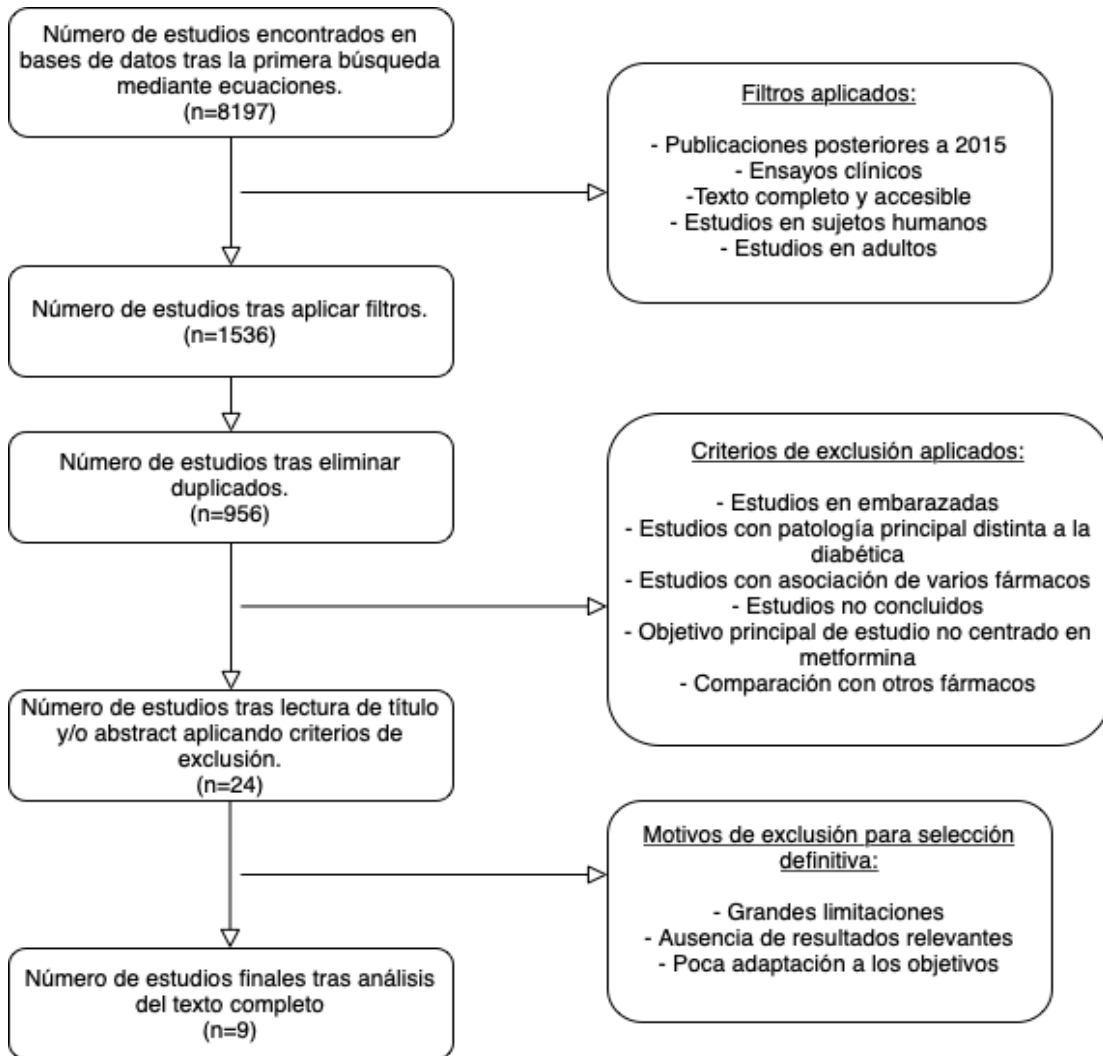


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

8.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Tras la selección de los 9 artículos finales, cada uno de ellos fue sometido a una lectura crítica y extracción de datos más relevantes recogidos en la **tabla 3**, estructurada según los ítems descritos en el apartado 7.5. *Extracción y lista de datos.*

TÍTULO Autor principal (Fecha)	DISEÑO	OBJETIVO - VARIABLES A ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RESULTADOS
<p>Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults.³⁴ (A)</p> <p>Walton et al. (2019)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado controlado</p> <p>Hombres y mujeres sanos de ≥65 años.</p> <p>PRT + placebo (n=48) PRT + metformina 1700mg/día (n=46)</p>	<p>Papel de la metformina en la respuesta muscular a PRT.</p> <p>Porcentaje graso, masa magra, masa muscular, fuerza, composición de fibras musculares, área transversal del muslo, densidad del muslo, macrófagos, células satélite, niveles de fosforilación AMPK, ACC y RPS6.</p>	<p>Calidad SIGN: Aceptable. Validez interna aceptable. Resultados poco extrapolables a nuestra población.</p>	<p>La administración de metformina atenúa las mejoras musculares en cuanto a masa magra total, masa muscular, área y densidad del muslo. Reduce la disminución de fibras tipo I sin afectar a la composición del resto de fibras.</p> <p>Las pruebas funcionales de fuerza, los macrófagos y las células satélite no tuvieron cambios respecto a placebo.</p> <p>Los niveles de fosforilación de AMPK, ACC aumentaron y los de RPS6 disminuyeron.</p>
<p>Metformin alters skeletal muscle transcriptome adaptations to</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado controlado</p>	<p>Mecanismos subyacentes del efecto atenuante de la metformina en la respuesta muscular a PRT.</p>	<p>Calidad SIGN: Aceptable. Validez interna aceptable.</p>	<p>La administración de metformina atenúa la respuesta muscular a PRT.</p>

<p>resistance training in older adults.³⁵ (B)</p> <p>Kulkarni et al. (2020)</p>	<p>Hombres y mujeres sanos de ≥65 años.</p> <p>PRT + placebo (n=24) PRT + metformina 850-1700 mg/día (n=23)</p>	<p>Expresión génica (secuenciaciones de ARN) en biopsias de músculo esquelético.</p>	<p>Resultados extrapolables a nuestra población.</p>	<p>Reduce la expresión de genes diferenciales entre biopsias de músculo joven y viejo.</p> <p>Promueve el metabolismo lipídico a través de la activación de la vía AMPK/ACC.</p>
<p>Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids.³⁶ (C)</p> <p>Mueller et al. (2021)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado controlado</p> <p>Adultos con sobrepeso y obesos tratados por tumores sólidos en el pasado y curados. Metformina hasta 2.000mg (n=42); Pérdida de peso (n=39); Control (n=40)</p>	<p>Efectos a largo plazo de la metformina y la pérdida de peso en la microbiota intestinal y los SCFA.</p> <p>ADN microbiano de muestras de heces y niveles de SFCA en suero.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta calidad. Validez interna aceptable. Resultados poco extrapolables a nuestra población.</p>	<p>La administración de metformina provoca alteraciones en la microbiota intestinal aumentando principalmente <i>E.Coli</i> y disminuyendo <i>I. Bartlettii</i> tras 12 meses de tratamiento; la pérdida de peso no provocó estos cambios.</p> <p>La metformina aumentó las concentraciones de algunos SCFA principalmente acetato y butirato a los 6 meses, pero no a los 12; mientras que la pérdida de peso solo aumentó el acetato a los 6 meses y metilbutirato a los 12 meses.</p>

<p>Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men. (D)</p> <p>Bryrup et al.³⁷ (2021)</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p>	<p>Evaluar los cambios en la microbiota intestinal producidos por la metformina en el estado no diabético. Evaluar la relación entre la microbiota intestinal y los efectos secundarios gastrointestinales.</p>	<p>Calidad SIGN: Baja. Validez interna aceptable. Resultados extrapolables a nuestra población.</p>	<p>El tratamiento con metformina induce cambios en la microbiota aumentando <i>Escherichia</i>, <i>Shigella</i> y <i>B. wadsworthia</i> y disminuyendo <i>Intestinibacter</i> y <i>Clostridium</i>. Los efectos secundarios gastrointestinales están relacionadas con microbiotas abundantes en <i>Sutterella</i>, <i>Akkermansia</i> y <i>Allisonella</i>, previas al tratamiento con metformina.</p>
	<p>Hombres sanos no diabéticos entre 18-35 años. Metformina hasta 1g (n=27)</p>	<p>ADN microbiano de muestras de heces y escala analógica visual (VAS) de síntomas gastrointestinales.</p>		
<p>Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium.³⁸ (E)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado controlado</p>	<p>Evaluar el papel de la metformina y modificaciones en el estilo de vida como prevención de la diabetes.</p>	<p>Calidad SIGN: Aceptable. Validez interna aceptable. Resultados extrapolables</p>	<p>El tratamiento con metformina reduce la CAC en hombres pero no en mujeres ($p=0,002$ y $p>0,20$ respectivamente). Las modificaciones en el estilo de vida provocan reducciones más significativas que la metformina en dislipemia, diabetes,</p>
	<p>Adultos ≥ 25 años con IGT de 140-199 mg/dl de</p>	<p>Niveles de calcio en arteria coronaria, incidencia de diabetes, IMC, HbA1c, PAS,</p>		

<p>Godlberg et al. (2017)</p>	<p>glucosa plasmática 2h post-carga. Metformina 850mg 2 veces/día (n=1073); Placebo 2 veces/día (n=1082); Programa de estilo de vida (n=1079)</p>	<p>perfil lipídico, PCR, TFG y tPA.</p>	<p>a nuestra población.</p>	<p>PCR e hipertensión, pero no reduce los niveles de CAC.</p>
<p>Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications.³⁹ (F)</p> <p>Nathan et al. (2016)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado controlado</p> <p>Adultos ≥25 años con IGT de 140-199 mg/dl de glucosa plasmática 2h post-carga. Metformina 850mg 2 veces/día (n=1073); Placebo 2 veces/día</p>	<p>Evaluar el papel de la metformina y modificaciones en el estilo de vida como prevención de la diabetes y su relación con complicaciones microvasculares.</p> <p>Incidencia de diabetes, nefropatía, neuropatía y retinopatía y HbA1c.</p>	<p>Calidad SIGN: Aceptable. Validez interna aceptable. Resultados extrapolables a nuestra población.</p>	<p>El tratamiento con metformina reduce la incidencia de diabetes pero en menor grado que la intervención en el estilo de vida ($p<0,0001$ y $p=0,001$ respectivamente). El tratamiento con metformina y las modificaciones del estilo de vida no reducen la incidencia de complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos, pero sí que las reduce un 28% entre aquellos que no llegan a desarrollar diabetes.</p>

	(n=1082); Programa de estilo de vida (n=1079)			
Metformin and left ventricular size and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.⁴⁰ (G) Ono et al. (2020)	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Evaluar posibles beneficios cardioprotectores de la metformina en pacientes con T2DM e hipertensión arterial sin IC en curso.	Calidad SIGN: Aceptable. Validez interna aceptable. Resultados extrapolables a nuestra población.	El tratamiento con metformina no afecta a la función diastólica ni a la masa del VI, sin embargo, reduce de forma significativa los niveles de IMC ($p=0,001$) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) ($p<0,00016$), además de preservar la función renal ($p<0,0074$) en comparación con otros agentes hipoglucemiantes.
	Adultos 30-75 años con T2DM e hipertensión sin IC en curso. Metformina 500-2250mg (n=83) Control con otros hipoglucemiantes (n=81)	Péptido natriurético cerebral (BNP), el índice de masa del ventrículo izquierdo (LVMI), indicadores ecocardiográficos de la función diastólica del VI ecocardiográficos, IMC, TFG, creatinina, LDL-C, HDL-C.		
Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing	Ensayo clínico aleatorizado (abierto y cruzado)	Evaluar la eficacia de la administración preprandial de la metformina en la reducción de la hipertrigliceridemia postprandial y su relación con	Calidad SIGN: Baja. Validez interna aceptable. Resultados	La administración de metformina de forma preprandial reduce los niveles plasmáticos de TG, glucosa e insulina respecto al protocolo postprandial, además aumenta

<p>in patients with type 2 diabetes mellitus.⁴¹ (H)</p> <p>Sato et al. (2019)</p>	<p>Adultos <70a años con T2DM y buen control de glucosa.</p> <p>Metformina 500-1000mg preprandial (n=5); postprandial (n=6)</p>	<p>efectos adversos gastrointestinales.</p> <p>Síntomas gastrointestinales (VAS), glucosa, insulina sérica, GLP-1 y saciedad</p>	<p>poco extrapolables a nuestra población.</p>	<p>la saciedad sin aumentar los síntomas gastrointestinales negativos.</p> <p>No se observan cambios en los niveles de GLP-1 activos entre ambos protocolos.</p>
<p>Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults.⁴² (I)</p> <p>Kulkarni et al. (2018)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado (cruzado)</p> <p>Adultos con IGT y ~70 años.</p> <p>Metformina (n=7); Placebo (n=7)</p>	<p>Evaluar el efecto del tratamiento con metformina en la modulación de vías biológicas relacionadas con el envejecimiento.</p> <p>Expresión génica en biopsias de músculo esquelético y tejido adiposo subcutáneo.</p>	<p>Calidad SIGN:</p> <p>Baja. Validez interna aceptable.</p> <p>Resultados poco extrapolables a nuestra población.</p>	<p>El tratamiento con metformina modula el metabolismo del piruvato y la reparación del ADN a nivel muscular. A nivel adiposo regula el metabolismo de los ácidos grasos, colágeno y remodelación de la matriz extracelular.</p> <p>En ambos tejidos se aprecia una sobrerrepresentación de vías relacionadas con la regulación</p>

				inflamatoria, la vía mTORc1 y el oncogen MYC.
--	--	--	--	---

Tabla 3. Extracción de datos.

8.3. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Con la finalidad de evaluar la calidad de la evidencia científica y detectar posibles sesgos se realizó una lectura crítica mediante la herramienta **CASPe** (ANEXO 3). Los resultados de los diferentes estudios se ven reflejados en la **tabla 4** inferior.

	Wallton <i>et al.</i> ³⁴ (2019)	Kulkarni <i>et al.</i> ³⁵ (2020)	Mueller <i>et al.</i> ³⁶ (2021)	Bryrup <i>et al.</i> ³⁷ (2021)	Golberg <i>et al.</i> ³⁸ (2017)	Nathan <i>et al.</i> ³⁹ (2016)	Ono <i>et al.</i> ⁴⁰ (2020)	Sato <i>et al.</i> ⁴¹ (2019)	Kulkarni <i>et al.</i> ⁴² (2018)
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?									
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?									

¿Fueron adecuadamente considerados todos los pacientes hasta el final del estudio?									
¿Se mantuvo el cegamiento?									
¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?									
¿Los grupos fueron tratados de igual modo?									
¿Es muy grande el efecto del tratamiento?									
¿Cuál es la precisión del tratamiento?			95%	95%	95%	95%			
¿Pueden aplicarse los resultados a tu población?									
¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?									

¿Los beneficios justifican los riesgos?										
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 4. *Tabla de detección de sesgos CASPe.*

8.4. RESULTADO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

A) Walton *et al.* (2019). **Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults.**

El entrenamiento progresivo de resistencia (PRT) es una de las principales medidas para la atrofia muscular en personas de edad avanzada, no obstante, la respuesta al mismo puede verse limitada por la susceptibilidad a la inflamación muscular. Una de las características de la metformina es su papel antiinflamatorio, por lo que en este estudio se plantea la hipótesis de que la metformina aumente la respuesta muscular de este tipo de pacientes al PRT.

Para ello, se llevó a cabo un ECA donde se compararon dos grupos constituidos por hombres y mujeres sanos de 65 años o más, uno tratado con metformina (1.700mg/día) y otro con placebo. Ambos grupos realizaron un programa de 14 semanas de PRT supervisado.

En primer lugar, se utilizó la DXA para medir los cambios en la **composición corporal** y en la masa muscular del muslo de forma bilateral. El porcentaje de grasa se vio reducido en ambos grupos sin haber diferencias significativas entre ellos. El cambio porcentual de **masa magra** y de **masa muscular del muslo** fue mayor en el grupo placebo versus el grupo con metformina ($p=0,003$ y $p<0,001$ *respectivamente*). También se midieron los cambios en la **fuerza** mediante pruebas funcionales de extensión de rodilla, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

En segundo lugar, se estudió la **composición de fibras musculares** del área transversal del muslo mediante inmunohistoquímica, donde se pudo apreciar que la metformina atenuó la disminución en la frecuencia de la fibra tipo I ($p=0,007$) sin haber cambios significativos en el resto de tipos de fibras respecto al grupo placebo. Tampoco hubo diferencias significativas en los aumentos de **células satélite** relacionadas con hipertrofia ni en los aumentos de **macrófagos** musculares.

Mediante TC se evaluó el **área transversal del muslo** (cm²) y la **densidad** de este (Hounsfield Units) utilizando la media de ambas piernas. Tanto el área muscular como la densidad tuvieron un cambio porcentualmente mayor en el

grupo placebo versus el grupo tratado con metformina ($p=0,005$ y $p=0,02$ respectivamente).

Por último, se estudiaron los niveles de fosforilación de **AMPK** y **ACC** (elementos catabólicos) y **RPS6** relacionado con mTORC1 (anabólico), donde se pudo apreciar que el grupo tratado con metformina aumentaba la fosforilación de las vías metabólicas, siendo únicamente significativa la fosfo-ACC ($p=0,035$) y disminuía la fosforilación de RPS6 sin alcanzar significación estadística.

B) Kulkarni *et al.* (2020). Metformin alters skeletal muscle transcriptome adaptations to resistance training in older adults.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego el cual es la continuación del estudio A. Anteriormente se demostró que la metformina atenuaba la respuesta muscular hipertrófica al entrenamiento progresivo de resistencia (PRT), por ello, el objetivo de este estudio es dilucidar los posibles mecanismos subyacentes de este efecto inhibitorio de la respuesta hipertrófica muscular. Así pues, se analizó el **transcriptoma muscular** de 23 pacientes tratados con metformina (850-1700mg/día) + PRT versus 24 pacientes tratados con placebo + PRT mediante biopsias del vasto lateral del cuádriceps al inicio y al final de la intervención. Dichos pacientes (todos mayores de 65 años) fueron sometidos a **2 semanas** de tratamiento exclusivo con **metformina o placebo** seguido de **14 semanas** de **PRT + placebo/metformina**, lo cual hace un total de 16 semanas de intervención.

Tras 16 semanas de intervención, el PRT mostró cambios similares en los perfiles globales de **expresión génica** en ambos grupos de tratamiento, con 918 genes comunes entre ellos, 1130 genes alterados exclusivamente en el grupo placebo y 517 genes alterados exclusivamente en el grupo de metformina. Tras la intervención se observó que en ambos grupos el **PRT** indujo cambios transcripcionales sustanciales en el músculo esquelético, regulando al alza los genes involucrados en el **remodelado de la matriz extracelular** (principalmente a través de MMP2) y regulando a la baja los genes del metabolismo del ARNm, lo cual se traduce en **adaptaciones musculares beneficiosas**.

Los genes que se veían expresados de forma diferencial en el grupo de **metformina** modulan vías relevantes para el **envejecimiento**, como pueden ser la senescencia celular y la autofagia.

Para **comparar estos genes**, se realizaron secuenciaciones de ARN en biopsias de músculo esquelético en adultos jóvenes voluntarios (edad media 24 años) en condiciones de descanso, para así comparar dichas biopsias con las de los adultos de nuestro estudio en la semana 0 (antes de la intervención). Se pudo observar una diferencia de **4654 genes expresados diferencialmente entre la biopsia de músculo joven con la de músculo viejo**.

Una vez llevada a cabo la intervención de 16 semanas, se apreció una reducción en la expresión de genes diferenciales entre ambas muestras, siendo de 3987 en el grupo placebo + PRT y 3542 en el grupo metformina + PRT, lo cual significa que la **metformina** redujo aún más el número de genes diferenciales entre jóvenes y mayores. Este efecto se informó a través de la regulación del **metabolismo de los lípidos** mediante un aumento en la fosforilación y por tanto, activación de AMPK/ACC (vías de oxidación de ácidos grasos) las cuales estaban desreguladas con la edad al inicio de la intervención.

C) Mueller et al. (2021). Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids.

El objetivo de este estudio fue examinar los efectos del tratamiento con metformina y de la pérdida de peso en la composición de la **microbiota intestinal** y los **ácidos grasos de cadena corta** (SCFA) durante 12 meses en adultos con sobrepeso y obesos que habían sido tratados por tumores sólidos en el pasado (9 años) pero que actualmente no tenían ningún tratamiento contra el cáncer. Para llevar a cabo el estudio se realizaron 3 grupos: 1) tratado con metformina (hasta 2.000 mg), 2) pérdida de peso dirigida por entrenadores) y 3) control. Se hizo un estudio a los 6 y a los 12 meses donde se recolectaron heces extrayendo el ADN microbiano y suero en ayunas donde se midieron la cantidad de SCFA.

Se pudo observar como la **metformina aumentó** la abundancia relativa de ***Escherichia coli*** y **disminuyó *I. bartlettii*** y ***Roseburis intestinalis***. Además, la

metformina también disminuyó *Roseburia faecis* a los 6 meses y aumentó *Ruminococcus* a los 12 meses. Los efectos de la metformina sobre *E. coli* fueron dosis-dependientes. Por otra parte, **no se observaron cambios significativos en el microbioma en el grupo control ni en el grupo de pérdida de peso a los 6 o 12 meses.**

La **metformina** alteró varias vías funcionales destacando el aumento de acetato, butirato y valerato de los SCFA séricos a los 6 meses los cuales se correlacionaron con disminuciones de la glucosa en ayunas, pero estos cambios no persistieron a los 12 meses; mientras que el grupo de pérdida de peso (entre 3,5 y 2,7kg perdidos) únicamente aumentó el acetato a los 6 meses y disminuyó el metilbutirato a los 12 meses. Los aumentos en *E. coli* estuvieron relacionados con aumentos en el acetato que a su vez se relacionaron con disminuciones de la insulina en ayunas, lo cual sugiere que los cambios en la microbiota pueden estar relacionados con los efectos de la metformina en la glucemia y la salud. El aumento de acetato y la disminución de la glucosa en ayunas también se presentó en el grupo de pérdida de peso, por lo que puede que estos efectos no sean exclusivos de los cambios en la microbiota por metformina.

D) Bryrup et al. (2019). Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men.

La evidencia sugiere que el tracto gastrointestinal y los microorganismos que residen en él están involucrados en la mediación de los efectos beneficiosos y adversos de la metformina. Por tanto, este estudio tiene como objetivo estudiar los **cambios** en la composición de la **microbiota intestinal** inducidos por la **metformina** en sujetos sanos no diabéticos, así como examinar si la microbiota previa al tratamiento con metformina estaba relacionada con los **efectos adversos gastrointestinales** que se daban a posteriori durante el tratamiento.

Para ello se realizó un ensayo clínico no ciego con intervención de un solo brazo constituido por **27 hombres jóvenes** (18 a 35 años) sanos de los cuales 23 completaron el estudio el cual consistía en un período previo a la intervención, otro de intervención (tratados con hasta 1g de metformina dos veces al día) y un último período posterior a la intervención, cada uno de ellos de 6 semanas de

duración. A lo largo de todo el proceso se recogieron **muestras fecales** para evaluar la composición de la microbiota intestinal así como **síntomas gastrointestinales subjetivos** (dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, diarrea, flatulencia, sabor metálico, náuseas y satisfacción con la consistencia de las heces) mediante escala analógica visual (VAS).

El resultado del estudio evidenció cambios en la composición de la **microbiota intestinal**, los cuales volvieron a los niveles basales después de la interrupción del tratamiento. Además, la composición de la microbiota previa al tratamiento puede predecir el riesgo de desarrollo de efectos adversos gastrointestinales a la metformina. Entre los géneros bacterianos que aumentaron destacan ***Escherichia*, *Shigella*** y ***B. wadsworthia*** así como una disminución de ***Intestinibacter*** y ***Clostridium*** en respuesta al tratamiento con metformina.

Los **efectos gastrointestinales adversos** del tratamiento se vieron relacionados con microbiotas basales (previas a la intervención) abundantes en ***Sutterella*, *Akkermansia*** y ***Allisonella***, las cuales están implicadas en la fermentación bacteriana, la función de barrera intestinal y la producción de histamina; no obstante, es necesario un mayor tamaño muestral para confirmar estas asociaciones.

E) Goldberg et al. (2018). Metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium.

El **riesgo de enfermedad coronaria** relacionado con la diabetes es elevado, por lo que este estudio tiene como objetivo dilucidar el papel de la **metformina** y las intervenciones en el **estilo de vida** como parte del programa de **prevención de la diabetes** mejorando así el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Para ello se aleatorizaron 3 grupos: 1) metformina 850mg dos veces al día; 2) placebo dos veces al día (ambos durante un tiempo promedio de 3,2 años) y 3) un programa intensivo de modificación del estilo de vida basado en actividad física y modificaciones en la alimentación basado en una reducción de peso de al menos el 7% y la realización de actividad física moderada durante al menos 150min/semana. Todos ellos tenían tolerancia a la glucosa deteriorada/prediabetes (glucosa post-carga de 2 horas de 140-199 mg/dl).

Para medir la **carga arterioesclerótica coronaria** (CAC) se utilizaron mediciones de calcio de la arteria coronaria como marcador temprano de aterosclerosis coronaria subclínica y así poder evaluar los efectos a largo plazo (13-14 años) de la intervención.

Los resultados del grupo tratado con **metformina** mostraron diferencias entre hombres y mujeres; la presencia de **CAC** se vio **reducida** en los **hombres** mientras que estos cambios no se vieron en mujeres ($p=0,002$ y $p>0,20$ *respectivamente*). No obstante, la gravedad del CAC en el estudio fue considerablemente menor en las mujeres que en los hombres, lo cual pudo haber dificultado la identificación del efecto de la metformina en las mujeres.

En los hombres con un CAC muy elevado el efecto de la metformina fue menor que en aquellos con puntuaciones de CAC menores, lo cual sugiere que el efecto de la metformina implica placas más pequeñas y recientemente calcificadas, en lugar de lesiones bien establecidas. Los resultados sugieren que la metformina puede tener un efecto favorable en la aterosclerosis tanto en la fase de prediabetes como en la diabetes mellitus temprana en hombres.

Aunque la **modificación en el estilo de vida** provoca reducciones más significativas en el desarrollo de otros parámetros como dislipemia, hipertensión, prevención de la diabetes y niveles de PCR, no obstante, **no muestra cambios** en cuanto a la **CAC** respecto al grupo placebo. No obstante, aunque no se reflejen cambios en el CAC sí que tiene efectos beneficiosos en la prevención de la aparición de enfermedades cardiovasculares.

F) Nathan *et al.* (2016). Metformin and lifestyle intervention on Diabetes development and microvascular complications.

Este ensayo clínico aleatorizado tiene como objetivo dilucidar los efectos beneficiosos de la intervención en el estilo de vida y la metformina en la **prevención de la diabetes**, así como su relación con las **complicaciones microvasculares**. Se trata de un estudio complementario al estudio E del programa de prevención de la diabetes con un enfoque a largo plazo (15 años).

Para ello se establecieron 3 grupos al igual que en el estudio C: 1) tratado con metformina (850 mg dos veces al día); 2) un programa de intervención de estilo de vida conductual basado en la pérdida de peso de un 7%, una dieta saludable y 150 min/semana de actividad física y 3) placebo en el programa de prevención de diabetes en población de riesgo.

El desarrollo de diabetes se determinó mediante 75gr. de OGTT realizado anualmente y FPG cada 6 meses y las complicaciones vasculares se objetivaron a través de la presencia de nefropatía, neuropatía (medidas anualmente) y retinopatía (medida el último año).

Durante un seguimiento medio de 15 años, la **incidencia de diabetes** se redujo en un 27% en el grupo de intervención de estilo de vida y en un 18% en el grupo de metformina en comparación con el grupo placebo ($p < 0,0001$ y $p = 0,001$ respectivamente) con diferencias decrecientes a lo largo del tiempo. En cuanto a las **complicaciones microvasculares**, no hubieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento a pesar de las diferencias en la incidencia de la diabetes, no obstante, aquellos que no desarrollaron diabetes tuvieron una prevalencia agregada de enfermedades microvasculares de un 28% más baja con respecto a aquellos que sí que la desarrollaron.

G) Ono *et al.* (2020). Metformin and left ventricular size and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.

La T2DM y la IC son dos patologías que están bastante ligadas entre ellas. La metformina puede tener efectos beneficiosos en ambas patologías, no obstante, la IC aguda o inestable sigue siendo una contraindicación para el tratamiento con este fármaco. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar los posibles efectos cardioprotectores de la metformina en pacientes con T2DM e hipertensión sin IC en curso; así pues, se analizan los efectos de la metformina en la **masa del VI** y la **función diastólica** en **pacientes con T2DM con antecedentes de hipertensión**.

Para llevar a cabo el estudio, se incluyeron un total de 164 pacientes divididos en dos grupos: 1) tratado con metformina (ajustada desde 500 mg/día hasta 2250 mg/día) y 2) otros agentes hipoglucemiantes como grupo de control, ambos

durante 1 año. Los criterios de valoración del estudio fueron los niveles de **péptido natriurético cerebral (BNP)**, el **índice de masa del ventrículo izquierdo (LVMI)** y los **indicadores ecocardiográficos de la función diastólica del VI**.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en el LVMI, en los niveles de BNP ni en la función diastólica del VI entre ambos grupos. No obstante, se analizaron también otros parámetros que sí que obtuvieron cambios entre ambos grupos. El **IMC** se redujo significativamente en el grupo tratado con metformina ($p=0,001$), los valores de **creatinina sérica** y de **tasa de filtración glomerular (TFGe)** se vieron deteriorados en el grupo control respecto al grupo tratado con metformina ($p<0,0074$) y por último, los **niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)** se vieron reducidos en el grupo de metformina ($p<0,00016$).

H) Sato et al. (2019). Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus.

La **administración preprandial de metformina** en animales reduce los niveles postprandiales de triglicéridos según algunos estudios. Así pues, el objetivo de este estudio es observar los **efectos** de la metformina preprandial en la **hipertrigliceridemia postprandial** y su relación con los **efectos adversos gastrointestinales** en pacientes con T2DM.

Para ello se estableció una cohorte de 11 pacientes que tomaron metformina en dosis única (500-1000 mg) de tal forma que se aleatorizaron dividiéndose en 6 pacientes administrados antes de la comida (30 min. antes) y 5 pacientes administrados después de la comida (15 min. después de comenzar la comida). Para llevar a cabo la prueba se administraron 75gr. de carbohidratos, 28,5gr. de grasas y 8gr. de proteínas en forma de galleta tras un ayuno de 10 horas. Se realizaron dos pruebas con 2-3 días de diferencia entre ellas; en la segunda prueba cada paciente pasó al grupo opuesto.

Para evaluar los **síntomas gastrointestinales** (pesadez estomacal, acidez estomacal, etc.) se utilizó una **escala analógica visual (VAS)**, además también

se evaluaron otros parámetros como la **glucosa** en sangre, **insulina sérica**, **GLP-1 plasmático activo** (ralentiza el vaciado gástrico) y la **saciedad**.

Los **niveles plasmáticos** de **TG** ($p < 0,05$), de **glucosa** en sangre y de **insulina** se vieron **reducidos** en el protocolo de **metformina preprandial** respecto al protocolo postprandial. Además, el protocolo preprandial aumentó la **saciedad** ($p = 0,036$) sin aumentar los **síntomas gastrointestinales** negativos como la pesadez o la acidez. Por otra parte, no se observaron cambios en los **niveles de GLP-1** activos.

I) Kulkarni et al. (2018). Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults.

La metformina aumenta la salud y la esperanza de vida en sistemas modelo reduciendo una amplia variedad de morbilidades relacionadas con la edad. Este ensayo tiene como finalidad el estudio en humanos de las propiedades vistas anteriormente de la **metformina** sobre la **modulación de vías biológicas** relacionadas con el **envejecimiento**.

Para llevar a cabo el estudio se crea una cohorte de 14 pacientes (en torno a 70 años) con tolerancia a la glucosa alterada, los cuales fueron tratados de forma aleatoria con metformina o placebo durante 6 semanas, seguidos de un periodo de descanso de 2 semanas y de otro periodo de 6 semanas donde los grupos recibieron el tratamiento opuesto. Tras la intervención se obtuvieron biopsias de músculo esquelético y de tejido adiposo subcutáneo para el estudio de la expresión génica de los diferentes tejidos.

La metformina influía en los **genes** y **vías metabólicas y no metabólicas** específicas del tejido estudiado expresando genes de forma diferencial tanto en el **músculo esquelético** como en el **tejido adiposo**. El tratamiento con metformina redujo la glucosa plasmática en 2 horas y la secreción de insulina en comparación con el placebo. En el **músculo** destaca la influencia sobre el metabolismo del piruvato y la reparación del ADN, mientras que en el **tejido adiposo** la metformina afecta principalmente al metabolismo de los ácidos

grasos, del colágeno y la remodelación de la matriz extracelular, lo cual podría mejorar la desregulación asociada al envejecimiento del tejido adiposo.

Además, se apreciaron una serie de vías comunes sobrerrepresentadas en **ambos tejidos** en respuesta a la metformina. Estas vías estaban relacionadas con la regulación de mediadores inflamatorios, de la vía mTORC1 o el oncogen MYC, todos ellos relacionados con la esperanza de vida y el envejecimiento.

8.5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Una vez realizada la síntesis de los estudios individuales se procede a sintetizar de forma conjunta los datos obtenidos con la finalidad de mostrar los resultados con mayor claridad para así poder establecer una primera aproximación de cara a la discusión y conclusiones finales.

Se han analizado de forma individual un total de 9 estudios con una heterogeneidad entre ellos considerable, por lo que se ha decidido separarlos por enfoque de acción de la metformina, ya que algunos de ellos investigaron sobre campos de acción similares, de tal forma que sintetizaremos la evidencia de los efectos de la metformina sobre músculo/hipertrofia, microbiota, riesgo cardiovascular, trigliceridemia postprandial y envejecimiento.

En primer lugar, Walton *et al.*³⁴ observaron que la combinación de metformina y un programa de entrenamiento progresivo de resistencia en personas de edad avanzada atenúa las adaptaciones musculares disminuyendo los cambios porcentuales de masa magra y de masa muscular a nivel del muslo. El área transversal y la densidad del muslo también se ven disminuidas. Además, la composición de fibras musculares también se ve afectada con una disminución en la cantidad de fibras tipo I anaerobias. No obstante, el uso de metformina en estas situaciones no afecta a la ganancia de fuerza ni a la cantidad de macrófagos ni células satélite. Además, el uso de este protocolo (metformina+PRT) provoca una mayor activación de vías metabólicas AMPK y una menor activación de vías metabólicas mTORC1.³⁴

En continuación a este estudio y con resultados similares, Kulkarni *et al.*³⁵ estudiaron la expresión génica a nivel muscular mediante una intervención

similar a la del primer estudio, así pues, observaron como la metformina atenuaba las adaptaciones fisiológicas a nivel génico del músculo al PRT. Por otro lado, observaron como la metformina modulaba la expresión génica del músculo reduciendo el número de genes diferenciales expresados entre muestras en adultos jóvenes y ancianos de una forma mayor a la que lo hacía el placebo mejorando principalmente el perfil lipídico del mismo mediante la activación de vías de oxidación de ácidos grasos AMPK.³⁵

En segundo lugar, Mueller *et al.*³⁶ propuso establecer la relación entre el tratamiento con metformina y los cambios en la microbiota intestinal, de tal forma que 12 meses de tratamiento con metformina evidencia cambios en el microbioma, destacando un aumento *Escherichia coli* y una disminución en *Intestinibacter Bartlettii* de una forma dosis-dependiente. Además, se observa un aumento de algunos ácidos grasos de cadena corta (SFCA) en especial de acetato y butirato a los 6 meses los cuales están relacionados con una disminución de la glucosa en ayunas, no obstante, es necesaria una mayor investigación para dilucidar las causas y consecuencias de los mismos.³⁶

Por otra parte T. Bryrup *et al.*³⁷ confirmaron los cambios inducidos por la metformina en la microbiota intestinal observados en el anterior estudio, en este caso con un seguimiento de 18 semanas volviendo a destacar el aumento en *E. Coli* y la disminución de *I. Bartlettii*. Los efectos gastrointestinales adversos de la intervención estuvieron relacionados con microbiotas basales previas al tratamiento abundantes en determinados géneros bacterianos como son *Sutterella*, *Akkermansia* y *Allisonella*, sin estar confirmada con certeza la relación de causalidad entre ellos.³⁷

En tercer lugar, a la hora de valorar efectos de la metformina sobre el riesgo cardiovascular encontramos varios estudios con distintos enfoques. Por una parte, Goldberg *et al.*³⁸ estudiaron la relación entre la metformina, la diabetes y el riesgo de enfermedad coronaria mediante la carga arterioesclerótica coronaria (CAC) como parte de un programa de prevención de diabetes en sujetos con tolerancia oral a la glucosa alterada comparándolo con placebo y con modificaciones en el estilo de vida. Así pues, una intervención con metformina (850mg dos veces al día) durante 3,2 años de media evidencia una disminución del CAC reflejada a través de una disminución de los niveles de calcio de la

arteria coronaria en hombres, pero no en mujeres. Sin embargo, las intervenciones en el estilo de vida tuvieron mayor impacto en la mejora de algunos parámetros como dislipemia, hipertensión, síndrome metabólico y niveles de PCR respecto a la intervención con metformina.³⁸ En otro estudio dentro del mismo programa de prevención de la diabetes, Nathan *et al.*³⁹ valoraron el efecto de la terapia con metformina (850mg dos veces al día) en las complicaciones microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía) y en la prevención de la diabetes. La incidencia de diabetes se ve disminuida con el tratamiento con metformina pero en menor grado que con la intervención en el estilo de vida; las complicaciones microvasculares no se vieron disminuidas entre las personas que desarrollaron diabetes, no obstante, aquellas que no la desarrollaron tuvieron una incidencia un 28% menor.³⁹ En esta línea, Ono *et al.*⁴⁰ estudiaron los posibles efectos cardioprotectores del tratamiento con metformina en pacientes con T2DM y antecedentes de hipertensión sin IC en curso midiendo posibles cambios sobre la masa del VI y la función diastólica. No se presenciaron cambios significativos en el BNP, LVMI ni función diastólica del VI, pero sí que se presenció una disminución en el IMC de los pacientes y en los niveles de LDL-C así como una mejor preservación de la función renal (creatinina sérica y TFGe) respecto a otros agentes hipoglucemiantes.⁴⁰

En cuarto lugar, Sato *et al.*⁴¹ estudió la relación entre la administración de metformina preprandial y la trigliceridemia postprandial así como la relación con los efectos secundarios gastrointestinales observando que una administración preprandial de metformina reduce los niveles de TG, glucosa e insulina así como un aumento en la saciedad sin aumentar los efectos secundarios a nivel gastrointestinal.⁴¹

En quinto y último lugar, A. S. Kulkarni *et al.*⁴² plantearon como objetivo el estudio del uso de metformina y la regulación de vías metabólicas y no metabólicas asociadas al envejecimiento, de tal forma que mediante biopsias de músculo esquelético y de tejido adiposo subcutáneo se observó un aumento el metabolismo del piruvato y la reparación del ADN así como un aumento en el metabolismo de ácidos grasos, colágeno y remodelación de la matriz extracelular respectivamente. Además, en ambos tejidos se apreciaron cambios en la representación de vías no metabólicas relacionadas con la regulación del

envejecimiento, aunque sin dilucidar de forma clara la causalidad de las mismas.⁴²

9. DISCUSIÓN

Tras el análisis de los diferentes estudios seleccionados, hay evidencia de que la metformina aporta beneficios en la salud más allá de su papel como hipoglucemiante. El envejecimiento, la predisposición al desarrollo de la diabetes, la obesidad, la propia diabetes y otros muchos factores predisponen a los pacientes a sufrir un deterioro significativo de la salud con repercusiones claras en la calidad de vida. Así pues, en esta revisión se reúnen diferentes ámbitos de acción de la metformina diferentes al hipoglucemiante que pueden implicar mejoras tanto a nivel de salud como de envejecimiento.

El tratamiento con metformina asociado a un programa de entrenamiento progresivo de resistencia (PRT) en adultos sanos envejecidos atenúa algunas de las adaptaciones musculares beneficiosas como el aumento del área y densidad musculares, viéndose relacionado con la activación de las vías AMPK/ACC provocada por metformina y en consecuencia con la inhibición de la vía mTORC1, lo cual podría ser la explicación a este efecto atenuador a nivel muscular.³⁴ No obstante, esta activación de vías AMPK/ACC se ha visto relacionada con mejoras del metabolismo lipídico muscular el cual se encuentra desregulado con el envejecimiento. Además, se han visto interacciones de conjuntos génicos regulados de forma diferencial por metformina + PRT que promueven la regulación de vías metabólicas desreguladas en los pacientes de edad avanzada respecto a modelos de pacientes jóvenes, lo cual sugiere un posible efecto antienvjecimiento a nivel muscular.³⁵

Por otra parte, a nivel de la microbiota intestinal se evidencian cambios en cuanto a la composición bacteriana. En el año 2021, Mueller³⁵ mostró que en adultos con sobrepeso u obesidad y antecedentes de tumores sólidos ya curados el tratamiento a largo plazo con metformina afecta a la microbiota intestinal aumentando *E. Coli* y disminuyendo *I. Bartlettii* además de aumentar la producción de SCFA especialmente acetato, viéndose relacionado con una disminución de la glucosa en ayunas. No obstante, el grupo sometido a un

programa de pérdida de peso también evidenció aumentos en el acetato con mejoras de la glucosa en ayunas, por lo que sugiere que los efectos del tratamiento con metformina puedan tener similitudes a los de la pérdida de peso en los pacientes.³⁵ Previamente, Bryrup³⁶ en 2019 mostró que la metformina afectaba de igual forma a la microbiota intestinal en adultos jóvenes sanos, sugiriendo una posible relación entre el efecto terapéutico de la metformina y dichos cambios en la microbiota independientemente de la disbiosis producida por la diabetes ya que estos cambios se daban en sujetos sanos. Esta relación entre el tratamiento con metformina y los cambios en la microbiota podría abrir una ventana al tratamiento directo sobre especies bacterianas en pacientes con T2DM.³⁷

Siguiendo con otros posibles efectos beneficiosos, en el trabajo de Goldberg *et al.*³⁸ se evidenció que el tratamiento con metformina en hombres prediabéticos reduce la carga arterioesclerótica coronaria, dicho efecto no se apreció en mujeres. La razón de la diferencia entre el efecto de la metformina en hombres y mujeres no está clara, pero puede deberse a varios factores como interacciones hormonales, mujeres premenopáusicas con progresión más lenta de aterosclerosis o a una menor presencia de aterosclerosis y calcio coronario que los hombres, lo cual puede dificultar la identificación del efecto de la metformina en este grupo.³⁸ En este tipo de pacientes, Nathan *et al.*³⁹ concluyó que el uso de metformina también reduce hasta en un 18% la incidencia de diabetes y con ello, las complicaciones microvasculares típicas (nefropatía, neuropatía y retinopatía).³⁹ Estos resultados sugieren un claro efecto positivo de la metformina como terapia preventiva para la diabetes así como en la reducción de posibles complicaciones vasculares.

El uso de metformina en pacientes con T2DM no afecta a la función diastólica ni a la masa del VI, sin embargo, reduce de forma significativa los niveles de IMC y de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), además de preservar la función renal en comparación con otros agentes hipoglucemiantes.⁴⁰ Los pacientes con T2DM e hipertensión arterial podrían ser buenos candidatos para el tratamiento con metformina debido a la preservación de la función renal observada en el estudio. Además, pacientes con niveles elevados de LDL-C también podrían

verse beneficiados de los efectos de la metformina en la prevención de aterosclerosis.

En cuanto al timing de administración, Sato *et al.*⁴¹ vieron que la administración de metformina preprandial vs postprandial reduce los niveles de TG y proporciona un mayor control de la glucosa en sangre e insulina sérica aumentando la saciedad y sin aumentar los efectos secundarios gastrointestinales. La dislipidemia es un factor frecuente en pacientes con T2DM, concretamente la hipertrigliceridemia postprandial está asociada a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares lo cual la metformina, y más concretamente su administración preprandial, podría ser una posible medida terapéutica a la hora de reducir estos niveles de TG sin agravar los posibles efectos negativos a nivel gastrointestinal. Además, el aumento de la saciedad provocado por su administración preprandial podría traer resultados beneficiosos a la hora de conseguir una mayor supresión del apetito y por ende una posterior pérdida de peso, por lo que un simple cambio en el momento de administración del fármaco podría conllevar efectos beneficiosos extra para la salud además de los ya conocidos en pacientes diabéticos.⁴¹

Por lo que respecta a la modulación de vías biológicas, la metformina puede mejorar los trastornos metabólicos asociados a la edad en pacientes con la tolerancia a la glucosa alterada. Además, tiene efectos específicos en la expresión génica tanto del músculo como del tejido adiposo, regulando la reparación del ADN en el músculo y los genes de colágeno y mitocondriales en el tejido adiposo, todos ellos relacionados con sellos distintivos del envejecimiento. Se ha podido apreciar como la metformina también altera vías comunes previas a las anteriormente nombradas como la mTORC1 o vías inflamatorias, las cuales están también relacionadas con el envejecimiento. No obstante, son necesarios más estudios que muestren los mecanismos de la metformina orientada al envejecimiento para entender de una forma más completa su mecanismo de acción, además, los hallazgos de este estudio son muy específicos de los tejidos estudiados, lo cual acota mucho la posible extrapolación de los resultados.⁴²

Cabe mencionar la presencia de determinadas limitaciones a la hora de llevar a cabo la revisión sistemática. El nivel de evidencia de las conclusiones

alcanzadas puede encontrarse sesgado en algunos casos por tamaños muestrales pequeños, por lo que las muestras de estos podrían suponer limitaciones y la potencia de los resultados verse disminuida. Algunos estudios carecían de grupos de control secundarios que abarcaran un escenario más amplio a la hora de sacar conclusiones, por lo que muchas veces no se podía atribuir los resultados de la intervención únicamente a la metformina. Los efectos secundarios gastrointestinales también supusieron una clara limitación en algunos estudios, ya que un porcentaje de los pacientes tratados con metformina no pudieron completar los ensayos. La falta de adherencia implicó una limitación en los estudios que utilizaban modificaciones en el estilo de vida como intervención. Además, en algunos casos los estudios se daban en grupos de población muy específicos con un determinado IMC o con características muy concretas, lo cual dificultada la extrapolación a la población fuera del estudio. En cuanto al papel de la metformina como antienvjecimiento destaca como limitación la ausencia de artículos enfocados al uso de esta como terapia antiaging en humanos, contando únicamente con evidencias a nivel molecular o en estudios con animales o insectos; además, los pocos artículos en humanos de los que disponemos únicamente suponían una aproximación a los efectos moleculares de la metformina sin llegar a comprender con exactitud la causalidad de los mismos.

10. CONCLUSIONES

La metformina es un fármaco prometedor con varios beneficios aparte de su claro papel como antidiabético. Pese al conocimiento de su potencial, hoy en día seguimos sin comprender con exactitud la causalidad del resto de efectos que provoca en el organismo, de tal forma que el conocimiento existente es todavía bastante superficial. Así pues, tras haber analizado los estudios que se adaptaban a nuestros criterios de elegibilidad prefijados podemos concluir varios efectos positivos de la metformina en la salud:

- A nivel muscular atenúa las ganancias musculares en respuesta al entrenamiento, no obstante, mejora el metabolismo lipídico a través de la vía AMPK y reduce la expresión de genes diferenciales entre biopsias de

músculo envejecido y joven, modulando de forma indirecta el envejecimiento muscular.³⁴⁻³⁵

- Modula la microbiota intestinal independientemente de la disbiosis producida por la diabetes sugiriendo una relación de causalidad entre su mecanismo de acción y la composición de esta lo cual es de interés para futuros estudios.³⁶⁻³⁷
- Disminuye el RCV mediante la disminución de la CAC, ayuda a la prevención de la diabetes y por tanto de las complicaciones microvasculares y disminuye los niveles de IMC y LDL-C sin afectar a la tensión arterial ni a la masa del VI ni la función diastólica, lo que lo convierte un buen fármaco en pacientes diabéticos hipertensos y cardiópatas en fases compensadas de la enfermedad.³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰
- Disminuye los niveles de TG postprandiales y mejora el control de los niveles de insulina y glucosa en sangre mediante su administración preprandial.⁴¹
- Favorece la expresión de genes relacionados con el antienvjecimiento a nivel muscular y del tejido graso así como modular vías antiinflamatorias, mTORC1 y AMPK.⁴²

Es importante destacar que otras intervenciones conductuales como modificaciones en el estilo de vida, programas de ejercicio o pérdida de peso han mostrado ser más efectivas a la hora de mejorar algunos parámetros relacionados con la salud como prevención de la diabetes, dislipemia o hipertensión. No obstante, la metformina ha demostrado ser un fármaco muy a tener en cuenta a la hora de mejorar dichos parámetros con diferentes enfoques como un mayor control de triglicéridos, glucosa e insulina, una reducción del riesgo cardiovascular, una mejora del metabolismo lipídico a nivel muscular o incluso de ofrecer una ventana de estudio hacia la terapia antienvjecimiento, que aunque tenga un presente poco evidenciado, tiene un futuro prometedor que posiblemente pasa por dilucidar los biomarcadores o genes relevantes en este proceso, para así diseñar futuros fármacos que actúen de forma específica sobre los mismos consiguiendo un efecto más directo y, tal vez, más potente para atacar el envejecimiento.

Los pacientes con enfermedades diabéticas y cardiovasculares a los que se les receta metformina tienen mayores tasas de supervivencia³⁰. De esta manera, los posibles efectos positivos de la metformina en la longevidad podrían derivarse de un adecuado control glucémico por parte de los pacientes, así como de sus diversos efectos beneficiosos a nivel sistémico (vascular, muscular, metabólico, etc.).

11. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor, Juan Vicente Sánchez, quien se ha preocupado por mí durante todo el proceso y me ha brindado la oportunidad de debatir con él impresiones y puntos de vista acerca de la temática del trabajo, aportándome puntos de vista que me servían como guía para enfocar el trabajo.

Me gustaría agradecer también a mi familia, la cual de una forma indirecta me ha apoyado durante todo el curso facilitándome mucho las cosas y haciéndome esta época de mi vida mucho más fácil, siempre están ahí.

Por último y no menos importante, me gustaría agradecer también a mis amigos, la familia que uno elige que me apoya incondicionalmente en cualquier momento y que me ha dado fuerzas para seguir adelante en los momentos más complicados, sin ellos nada de esto habría sido posible. A todos vosotros, solo puedo decirles gracias por formar parte de mi vida y hacerme las cosas más fáciles.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. In *Diabetologia* (Vol. 60, Issue 9, pp. 1577–1585). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
2. Durán Agüero, S., Carrasco Piña, E., & Araya Pérez, M. (2012). Alimentación y diabetes. In *Nutricion Hospitalaria* (Vol. 27, Issue 4, pp. 1031–1036). <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5859>
3. Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: clinical use in type 2 diabetes. In *Diabetologia* (Vol. 60, Issue 9, pp. 1586–1593). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
4. Das, A. K., Shah, S., Singh, S. K., Juneja, A., Mishra, N. K., Dasgupta, A., Deka, N., Abhyankar, M., & Revankar, S. (2021). Real-World Clinical Experience on the Usage of High-Dose Metformin (1500-2500 mg/day) in Type 2 Diabetes Management. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 14. <https://doi.org/10.1177/11795514211030513>
5. Bailey, C. J. (2017). Metformin: historical overview. In *Diabetologia* (Vol. 60, Issue 9, pp. 1566–1576). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
6. 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. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 217, Issue 3, pp. 282–302). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.003>
7. Diabetes [Internet]. Who.int. [citado el 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
8. Type 2 diabetes [Internet]. American Association of Clinical Endocrinology. [citado el 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aace.com/disease-and-conditions/diabetes/type-2-diabetes>
9. Wang, L. L., Wang, Q., Hong, Y., Ojo, O., Jiang, Q., Hou, Y. Y., Huang, Y. H., & Wang, X. H. (2018). The effect of low-carbohydrate diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/nu10060661>
10. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). In *Diabetes Care* (Vol. 41, Issue 12, pp.

- 2669–2701). American Diabetes Association Inc. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
11. Rojas, L. B. A., & Gomes, M. B. (2013). Metformin: An old but still the best treatment for type 2 diabetes. In *Diabetology and Metabolic Syndrome* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>
 12. Apostolova, N., Iannantuoni, F., Gruevska, A., Muntane, J., Rocha, M., & Victor, V. M. (2020). Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. In *Redox Biology* (Vol. 34). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101517>
 13. Johanns, M., Lai, Y. C., Hsu, M. F., Jacobs, R., Vertommen, D., van Sande, J., Dumont, J. E., Woods, A., Carling, D., Hue, L., Viollet, B., Foretz, M., & Rider, M. H. (2016). AMPK antagonizes hepatic glucagon-stimulated cyclic AMP signalling via phosphorylation-induced activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 4B. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms10856>
 14. Flory, J., & Lipska, K. (2019). Metformin in 2019. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 321, Issue 19, pp. 1926–1927). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3805>
 15. Condon, K. J., & Sabatini, D. M. (2019). Nutrient regulation of mTORC1 at a glance. *Journal of Cell Science*, 132(21). <https://doi.org/10.1242/JCS.222570>
 16. Cases, M. M. (2008). Metformin and type-2 diabetes mellitus. *Atencion Primaria*, 40(3), 147–153. <https://doi.org/10.1157/13116631>
 17. Howell, J. J., Hellberg, K., Turner, M., Talbott, G., Kolar, M. J., Ross, D. S., Hoxhaj, G., Saghatelian, A., Shaw, R. J., & Manning, B. D. (2017). Metformin Inhibits Hepatic mTORC1 Signaling via Dose-Dependent Mechanisms Involving AMPK and the TSC Complex. *Cell Metabolism*, 25(2), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.009>
 18. Lv, Z., & Guo, Y. (2020). Metformin and Its Benefits for Various Diseases. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>
 19. Lin, S. C., & Hardie, D. G. (2018). AMPK: Sensing Glucose as well as Cellular Energy Status. In *Cell Metabolism* (Vol. 27, Issue 2, pp. 299–313). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.009>
 20. Zhang, C. S., Li, M., Ma, T., Zong, Y., Cui, J., Feng, J. W., Wu, Y. Q., Lin, S. Y., & Lin, S. C. (2016). Metformin Activates AMPK through the Lysosomal Pathway. In *Cell Metabolism* (Vol. 24, Issue 4, pp. 521–522). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.003>
 21. Saisho, Y. (2015). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. In *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* (Vol. 15).

22. 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>
23. Rojas, L. B. A., & Gomes, M. B. (2013). Metformin: An old but still the best treatment for type 2 diabetes. In *Diabetology and Metabolic Syndrome* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>
24. Kristensen, J. M., Treebak, J. T., Schjerling, P., Goodyear, L., & Wojtaszewski, J. F. P. (2014). Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 306(10). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00417.2013>
25. Qin, J., Li, Y., & Wang, J. (2005). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes Access options Subscribe to Journal Accession codes Primary accessions Data deposits References. *J. Clin. Invest*, 115, 1111–1119. <https://doi.org/10.5524/100036>
26. Mather, K. J., Verma, S., & Anderson, T. J. (2001). *Endothelial Function Improved Endothelial Function With Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus*.
27. Kulkarni, A. S., Gubbi, S., & Barzilai, N. (2020). Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. In *Cell Metabolism* (Vol. 32, Issue 1, pp. 15–30). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>
28. Valencia, W. M., Palacio, A., Tamariz, L., & Florez, H. (2017). Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. In *Diabetologia* (Vol. 60, Issue 9, pp. 1630–1638). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4349-5>
29. 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>
30. 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). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025932>
31. Cornelissen, G., & Otsuka, K. (2017). Chronobiology of Aging: A Mini-Review. In *Gerontology* (Vol. 63, Issue 2, pp. 118–128). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000450945>
32. 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>

33. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2021. (2021). *Diabetes Care*, *44*, S111–S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
34. Walton, R. G., Dungan, C. M., Long, D. E., Tuggle, S. C., Kosmac, K., Peck, B. D., Bush, H. M., Villasante Tezanos, A. G., McGwin, G., Windham, S. T., Ovalle, F., Bamman, M. M., Kern, P. A., & Peterson, C. A. (2019). Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial. *Aging Cell*, *18*(6). <https://doi.org/10.1111/accel.13039>
35. Kulkarni AS, Peck BD, Walton RG, Kern PA, Mar JC, Windham ST, et al. Metformin alters skeletal muscle transcriptome adaptations to resistance training in older adults. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020;12(20):19852–66. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.104096>
36. Mueller, N. T., Differding, M. K., Zhang, M., Maruthur, N. M., Juraschek, S. P., Miller, E. R., Appel, L. J., & Yeh, H. C. (2021). Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: A randomized trial. *Diabetes Care*, *44*(7), 1462–1471. <https://doi.org/10.2337/dc20-2257>
37. Bryrup, T., Thomsen, C. W., Kern, T., Allin, K. H., Brandslund, I., Jørgensen, N. R., Vestergaard, H., Hansen, T., Hansen, T. H., Pedersen, O., & Nielsen, T. (2019). Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7>
38. Goldberg, R. B., Aroda, V. R., Bluemke, D. A., Barrett-Connor, E., Budoff, M., Crandall, J. P., Dabelea, D., Horton, E. S., Mather, K. J., Orchard, T. J., Schade, D., Watson, K., & Temprosa, M. (2017). Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*, *136*(1), 52–64. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483>
39. Nathan, D. M., Barrett-Connor, E., Crandall, J. P., Edelstein, S. L., Goldberg, R. B., Horton, E. S., Knowler, W. C., Mather, K. J., Orchard, T. J., Pi-Sunyer, X., Schade, D., & Temprosa, M. (2015). Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *3*(11), 866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0)
40. Ono, K., Wada, H., Satoh-Asahara, N., Inoue, H., Uehara, K., Funada, J., Ogo, A., Horie, T., Fujita, M., Shimatsu, A., & Hasegawa, K. (2020). Effects of Metformin on Left Ventricular Size and Function in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter, Phase IV Trial. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, *20*(3), 283–293. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00381-1>

41. Sato, D., Morino, K., Ogaku, S., Tsuji, A., Nishimura, K., Sekine, O., Ugi, S., & Maegawa, H. (2019). Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized cross-over pilot study. *Journal of Diabetes Investigation, 10*(5), 1284–1290. <https://doi.org/10.1111/jdi.13016>
42. 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 nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell, 17*(2). <https://doi.org/10.1111/accel.12723>

13. ANEXOS

ANEXO 1. Declaración PRISMA 2020. Lista de ítems a incluir en una revisión sistemática.

Lista de verificación PRISMA 2020


Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Metformina: antidiabético y/o molécula antienvjecimiento

Xavier Cifuentes Batalla

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	ArgUMENTE las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	ArgUMENTE las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	ArgUMENTE las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

ANEXO 2. Estudio de calidad de la evidencia SIGN.

 Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification (<i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i>)	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
<p>Before completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist. 	
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):	
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY	
<i>In a well conducted RCT study...</i>	<i>Does this study do it?</i>
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3 An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4 <u>The design</u> keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5 The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6 The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7 All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8 What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	
1.9 All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10 Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	<p>How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i></p> <p>¿Qué tan bien se realizó el estudio para minimizar el sesgo?</p> <p>Codifique de la siguiente manera:</p>	<p>High quality (++) <input type="checkbox"/></p> <p>Acceptable (+) <input type="checkbox"/></p> <p>Low quality (-) <input type="checkbox"/></p> <p>Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/></p>
2.2	<p>Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?</p> <p>Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto general se debe a la intervención del estudio?</p>	
2.3	<p>Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?</p> <p>¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes al que se dirige esta guía?</p>	
2.4	<p>Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p>	

ANEXO 3. Tabla de detección de sesgos CASPe.

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p><i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

Preguntas de detalle

<p>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio. 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

