

La metformina y el envejecimiento: ¿Nueva posible aplicación?

Luis Martínez Rivera, MD, MPH

Especialista en Medicina Preventiva
Medicina Regenerativa y del Manejo de la Edad
Presidente, Sociedad Latinoamericana
de Medicina Regenerativa



La metformina es uno de los medicamentos más conocidos y utilizados a nivel mundial. Fue descubierta en 1922 por los químicos Werner y Bell. El diabetólogo francés Sterne fue el primero en usarla en pacientes diabéticos y publicó sus primeros resultados en 1957. No fue hasta el 1995 cuando se aprobó en los Estados Unidos como tratamiento para la diabetes tipo 2. Actualmente se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS/WHO (Organización Mundial de la Salud).

Mecanismo en diabetes

A pesar de su reconocido uso como primera línea para tratar la diabetes tipo 2, poco se conocía acerca de los múltiples mecanismos de acción farmacológica y de sus posibles aplicaciones a otros trastornos celulares. Su mecanismo de acción principal, según aplica al manejo de la diabetes, se relaciona con la inhibición de la producción hepática de glucosa y con el aumento de la sensibilidad a la insulina, la cual produce un incremento en la entrada de la glucosa en las células a nivel periférico.

Efecto sobre la AMPK y sus beneficios

Sin embargo, es la modulación de la enzima AMPK (proteína quinasa activada por AMP), lo que ha causado un mayor interés en la metformina y en sus posibles beneficios contra el envejecimiento. La enzima AMPK funciona como un regulador maestro de la modulación de la insulina, del estado energético del organismo y del

metabolismo de los carbohidratos y grasas. Adicionalmente, la activación del AMPK puede aumentar la biogénesis mitocondrial e inhibir la expresión de la enzima mTor (diana de rapamicina en células de mamíferos). Ambas intervenciones se han asociado con alargamiento de la vida en estudios experimentales con animales. Se contempla que la metformina, como activador de AMPK, podría producir dichos beneficios en los humanos.

En estudios en animales, el uso de la metformina se ha asociado con un aumento en la vida máxima del organismo, una reducción en la incidencia de tumores, una disminución en los llamados “*advanced glycation end products*” al igual que en los productos de estrés oxidativo celular. Adicionalmente, la activación del AMPK produce un estado simulado de restricción calórica y reduce el fenotipo secretorio asociado a la senescencia celular.

Estudios en humanos y primeros resultados

Estudios en humanos han mostrado reducciones en el riesgo de ciertos tipos de cáncer en usuarios de la metformina. Adicionalmente, su uso también se ha asociado con la disminución de compuestos pro inflamatorios. Dados estos hallazgos y dada la capacidad de la metformina de fungir como mimético de restricción calórica en animales, se ha despertado interés en la comunidad científica para estudiar su uso en el envejecimiento.

Con este propósito en mente, el Colegio de Medicina Albert Einstein en Nueva York ha iniciado el primer estudio randomizado placebo doble para estudiar el impacto de la metformina sobre los procesos metabólicos y celulares asociados con el envejecimiento. Dicho estudio busca, principalmente, evaluar los patrones de expresión genética en una población envejeciente (60 años o más), con la intención de ver si el uso del medicamento es capaz de promover un perfil de expresión más juvenil.

Efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones

La metformina es un medicamento que se utiliza en todo el mundo ya por varias décadas y que tiene un perfil de seguridad relativamente alto. Sin embargo, al igual que con cualquier fármaco, debemos tener presentes sus efectos secundarios, entre los que destacan principalmente la diarrea y el malestar gastrointestinal generalizado. El uso crónico de la metformina se ha asociado a niveles elevados de la homocisteína y a niveles bajos de la vitamina B12.

Además, en raras ocasiones, la metformina se ha asociado con la acidosis láctica. Esta asociación se ha observado principalmente en pacientes con insuficiencia renal. A pesar de esto, estudios han señalado que la incidencia de acidosis láctica en usuarios de la metformina no es mayor que la de los usuarios de otros medicamentos antidiabéticos.

Comentario

De obtenerse resultados positivos en este estudio, y reconociendo la gradual aceptación de la comunidad científica en torno al envejecimiento como proceso patológico y reversible, existe la posibilidad de que la metformina logre convertirse eventualmente en el primer fármaco a nivel mundial con indicación para tratar el envejecimiento como enfermedad. Independientemente, los efectos pleiotrópicos de este compuesto sugieren beneficios más allá de su indicación actual. 

Literatura

- Werner E, Bell J (1921). The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc, Transactions* 121: 1790-5.
- Jácome Roca A. Historia de los medicamentos. Acad Nacionl Medicine, (2003) p163.

- Anti-aging effect of metformin on brain in naturally aged .and accelerated senescence model of rat. Garg G, Singh S, Singh AK, Rizvi SI. *Rejuvenation Res.* 2016 Nov 29.
- AMPK as a Pro-longevity Target. Burkewitz K, Weir HJ, Mair WB. *EXS.* 2016; 107:227-256.
- Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Tseng CH. *Aging (Albany NY).* 2016 Aug;8(8):1636-49.
- Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, McNeilly AD, Balfour DJ, Savinko T, Wong AK, Viollet B, Sakamoto K, Fagerholm SC, Foretz M, Lang CC, Rena G. *Circ Res.* 2016 Aug 19; 119(5):652-65.
- Metformin as a Tool to Target Aging. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. *Cell Metab.* 2016 Jun 14;23(6):1060-5.
- AMPK Activation by Metformin Suppresses Abnormal Extracellular Matrix Remodeling in Adipose Tissue and Ameliorates Insulin Resistance in Obesity. Luo T, Nocon A, Fry J, Sherban A, Rui X, Jiang B, Xu XJ, Han J, Yan Y, Yang Q, Li Q, Zang M. *Diabetes.* 2016 Aug;65(8): 2295-310.
- Metformin-mediated increase in DICER1 regulates microRNA expression and cellular senescence. Noren Hooten N, Martin-Montalvo A, Dluzen DF, Zhang Y, Bernier M, Zonderman AB, Becker KG, Gorospe M, de Cabo R, Evans MK. *Aging Cell.* 2016 Jun;15(3):572-81.
- Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. Novelle MG, Ali A, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Mar 1;6(3): a025932.
- Vitamin B12 screening in metformin-treated diabetics in primary care: were elderly patients less likely to be tested? Fogelman Y, Kitai E, Blumberg G, Golan-Cohen A, Rapoport M, Carmeli E. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Feb 22
- AMPK activation protects cells from oxidative stress-induced senescence via autophagic flux restoration and intracellular NAD(+) elevation. Han X, Tai H, Wang X, Wang Z, Zhou J, Wei X, Ding Y, Gong H, Mo C, Zhang J, Qin J, Ma Y, Huang N, Xiang R, Xiao H. *Aging Cell.* 2016 Jun;15(3):416-27.
- Lactic acidosis and the relationship with metformin usage: Case reports. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(46): e4998.
- Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. *Arch Intern Med.* 2003 Nov 24;163(21):2594-602.