

## Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI

José Ildefonso Arocha Rodulfo\*, Trina Navas Blanco\*\*, Gestne Aure\*\*\*, Anselmo Palacios\*\*\*\*

### Resumen

Por muchos años, la metformina se ha consolidado como el principal pilar del tratamiento de la diabetes mellitus; sin embargo, los aspectos de su mecanismo de acción han permanecido mal definidos. Avances recientes han revelado que esta droga, además de su propiedad de reducir la glucemia, puede ser promisoria para identificar blancos metabólicos entre la señalización metabólica normal y anormal. El centro del mecanismo de acción de la metformina es la alteración del metabolismo energético de la célula, de tal forma que su efecto hipoglucemiante ocurre por inhibición de la gluconeogénesis hepática, opuesto a la acción del glucagón. La inhibición del complejo I mitocondrial resulta en defectos en AMPc y señalización de la proteína cinasa A en respuesta al glucagón. La estimulación de la proteína cinasa activada 5'AMP, aunque dispensable para el efecto hipoglucemiante de la metformina, confiere sensibilidad a la insulina, principalmente por modulación del metabolismo lipídico. Conjuntamente con su efecto hipoglucemiante se ha despertado interés en las potenciales acciones relevantes sobre las enfermedades cardiovasculares y cáncer. No obstante, tales mecanismos de acción permanecen esquivos. La data convincente coloca al metabolismo energético en el centro del mecanismo de acción de la metformina en la diabetes y también puede jugar un papel importante en las enfermedades cardiovasculares y cáncer. En esta revisión se discute el

conocimiento actualizados de la acción antigluconeogénica de la metformina y sus implicaciones en el descubrimiento de nuevos objetivos.

**Palabras clave:** Hipoglucemiante; diabetes; metformina; insulina.

### Metformin, the paradigm medication of the XX1th Century

#### Abstract

Metformin has been the mainstay of therapy for diabetes mellitus for many years; however, the aspects of its action remained ill defined. Recent advances revealed that this drug, in addition to its glucose-lowering action, might be promising for specifically targeting metabolic differences between normal and abnormal metabolic signaling. The knowledge gained from dissecting the principal mechanisms by which metformin works can help us develop novel treatments. The center of metformin's mechanism of action is the alteration of the energy metabolism of the cell. Metformin exerts its prevailing, glucose-lowering effect by inhibiting hepatic gluconeogenesis and opposing the action of glucagon. The inhibition of mitochondrial complex I results in defective cAMP and protein kinase A signalling in response to glucagon. Stimulation of 5'-AMP-activated protein kinase, although dispensable for the glucose-lowering effect of metformin, confers insulin sensitivity, mainly by modulating lipid metabolism. Besides its glucose-lowering effect, there is interest in actions of the drug of potential relevance to cardiovascular diseases and cancer. However, the underlying mechanisms of action remain elusive. Convincing data place energy metabolism at the center of metformin's

\* Cardiólogo, Capítulo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Venezolana de Cardiología.

\*\* Internista, Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", UCV.

\*\*\* Internista y Endocrinólogo, Asociación Venezolana para el Estudio de la Obesidad, Centro Médico Docente la Trinidad.

\*\*\*\* Internista y Endocrinólogo, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", UCV.

*mechanism of action in diabetes and may also be of importance in cardiovascular diseases and cancer. Here, we discuss the updated understanding of the antigliconeogenic action of metformin in the liver and the implications of the discoveries of metformin targets for the treatment of diabetes mellitus and cancer.*

**Key words:** *hypoglicemia; diabetes; metformin; insulin.*

### Introducción

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de la Galega *offininalis*, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes. La metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus. Sin embargo, las primeras biguanidas como la fenformina se retiraron de su uso clínico en muchos países debido a que se demostró su relación con la acidosis láctica y en 1977, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado.

No obstante, la metformina se siguió prescribiendo en varios países del mundo para el tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A lo largo de más de 50 años de vida, este fármaco se ha convertido en el antidiabético oral prescrito con más frecuencia en la mayoría de los países y es el medicamento de primera elección y en la primera línea del esquema de tratamiento recomendado en las diversas pautas vigentes de tratamiento, tanto en el continente americano como en el europeo<sup>(1,2)</sup>.

Sin embargo, su utilidad como antidiabético no es la única demostrada. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró los efectos antiaterogénicos de este fármaco<sup>(3)</sup>; previamente ya se conocía que reducía significativamente ciertas condiciones clínicas asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia<sup>(4)</sup>. Otro estudio de referencia, el Programa de Prevención de Diabetes de Estados Unidos, compro-

bó el potencial de la metformina en la prevención de diabetes<sup>(5)</sup>. Más sorprendente todavía es la capacidad que ha demostrado esta droga en retardar el crecimiento de ciertos tipos de cáncer, lo cual es motivo de una intensa investigación<sup>(6)</sup>. Todos estos efectos ocurren por un mecanismo de acción complejo que hasta el día de hoy no se conoce por completo.

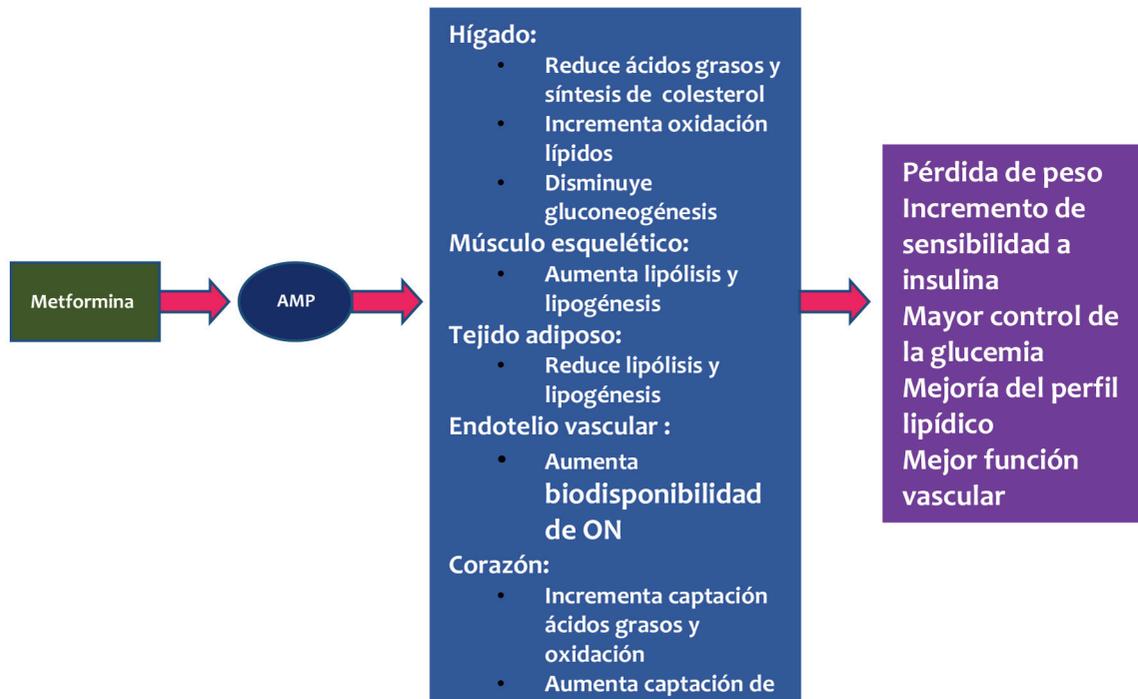
### Propiedades y acciones de la metformina

Como punto inicial, la metformina es una molécula hidrofílica básica, cuya difusión pasiva a través de la membrana celular es muy limitada<sup>(7)</sup>. Su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina<sup>(7)</sup>.

Su paso al espacio intracelular se da en razón de los Receptores Orgánicos de Cationes (OCT -por sus siglas en inglés-) que están divididos en cinco subtipos; de éstos, el OCT1 y OCT3 son los principales implicados en su función antidiabética porque están localizados principalmente en los hepatocitos<sup>(7,8)</sup>.

Durante muchos años, el blanco molecular de la metformina había sido elusivo, en 2001 Zhou y colaboradores<sup>(9)</sup> reportaron que la activación de la proteincinasa activada por la Adenosin Monofosfato (AMPK) estaba asociada estrechamente con los efectos pleiotrópicos de la metformina (**Figura 1**). La AMPK es una proteína que actúa como medidor del estado de energía celular y sistémica y desempeña un papel decisivo en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. Es activada por el incremento en la proporción AMP-ATP (Adenosin Monofosfato - Adenosin Trifosfato), que cambia cuando hay desequilibrio en la producción y el consumo de ATP<sup>(10)</sup>. Cuando el AMP se une a una de las subunidades de la AMPK se genera un cambio conformacional molecular que inhibe la desfosforilación en el sitio de activación de la subunidad alfa de esta molécula. En resumen, las vías catabólicas que aumentan la cantidad de ATP (ejemplo: consumo de glucosa y glucólisis) se activan por la enzima AMPK, mientras que las vías anabólicas consumidoras de ATP y otros procesos no esenciales (ejemplo: síntesis de proteínas, gluconeogénesis) se desactivan.

Figura 1. Efectos de la Activación de la AMPK por la metformina<sup>(8-12)</sup>



AMPK= proteincinasa activada por adenosin monofosfato; ON= óxido nítrico

Pero, por otro lado, existe evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente sus acciones<sup>(11)</sup>.

El mecanismo exacto por el que la metformina funciona aún no se ha documentado suficientemente; sin embargo, se conoce que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos<sup>(11)</sup>. Esto induce la disminución en la Oxidación del Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina (NADH), del paso de los protones a través de la membrana interna de la mitocondria y del índice de consumo de oxígeno, todo esto lleva a la reducción del gradiente de protones y, por último, a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP, con lo cual se estimula la AMPK, ya definida como un sensor regulatorio del balance energético intracelular (**Figura 2**)<sup>(11,12)</sup>.

Los principales efectos metabólicos de la metformina (**Figura 3**), se resumen en<sup>(13,14,15)</sup>:

**a. Efectos anhipoglucemiantes**

- Disminuye la absorción intestinal de carbohidratos (reduce la hiperglucemia posprandial).
- Inhibición de la gluconeogénesis hepática.
- Favorece el transporte de insulina dentro del músculo esquelético.

**b. Efecto protector antidiabético**

Protección de la célula beta pancreática de la glucolipototoxicidad.

**c. Efecto antiobesidad**

- Disminución del apetito.
- Incremento en secreción de GLP-1

**d. Efectos antilipidémicos**

- Incremento en esterificación de ácidos grasos libres e inhibición de lipólisis en adipocitos.

**e. Efecto hepatoprotector**

- Disminución de resistencia hepática a la insulina.

**f. Efectos cardioprotectores**

- Mejoría del perfil lipídico.

## METFORMINA, EL FÁRMACO PARADIGMA DEL SIGLO XXI

Figura 2. Mecanismos moleculares potenciales de la acción de la metformina sobre la gluconeogénesis hepática<sup>(8)</sup>

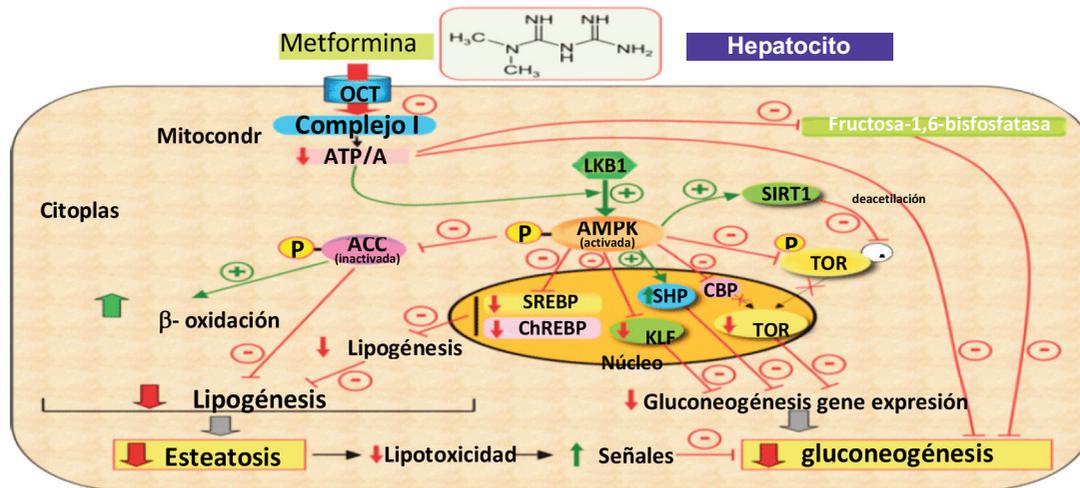
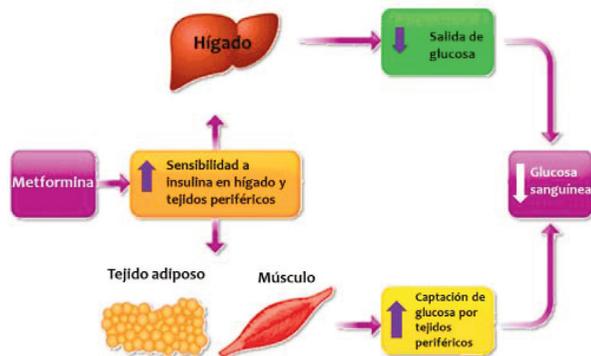


Figura 3. Efectos metabólicos de la metformina que resultan en descenso de la glucemia<sup>(13-15)</sup>



### Características farmacocinéticas de las formulaciones de metformina

Las características farmacocinéticas de la metformina de Liberación Inmediata (IR) se resumen en<sup>(16,17)</sup>:

- Absorción limitada gastrointestinal debido a permeabilidad; su absorción ocurre casi exclusivamente en el tubo gastrointestinal superior con pobre permeabilidad en el tubo gastrointestinal inferior.
- La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 500 mg de metformina IR varía de 50 a 60% y disminuye al incrementarse la dosis; esto sugiere alguna forma de absorción saturable o absorción limitada por tiempo o permeabilidad. La comida disminuye la biodisponibilidad de la metformina IR.

- La metformina es altamente soluble en agua, lo que resulta en rápida disolución de la dosis y ello significa que se requieren grandes cantidades de polímeros para controlar su liberación.
- Cuando se administra con la cena, el sistema de difusión de gel de la formulación de liberación prolongada o extendida (XR) trabaja en concierto con la fisiología normal del vaciamiento gastrointestinal lento nocturno y resulta en absorción prolongada de metformina que permite que sea una sola dosis al día. Con el tiempo, la desintegración de la masa de polímeros hidratada pasa por el píloro o se puede fracturar por la peristalsis normal en el tubo gastrointestinal. Los componentes inertes biológicamente de la metformina XR a veces permanecen intactos durante el tránsito intestinal y se eliminan en las heces como una masa suave hidratada.

La metformina XR muestra un pico en su concentración plasmática 2 a 3 horas más tarde que la metformina IR debido al sistema de liberación mencionado<sup>(16)</sup>.

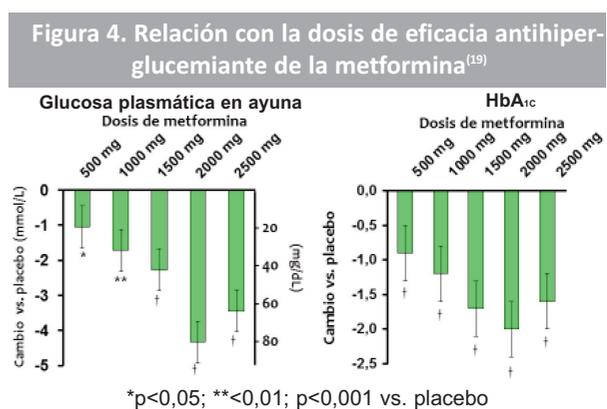
En términos de eficacia, la metformina IR y la XR son similares siempre y cuando el paciente tenga un cumplimiento al 100%; la única diferencia es su farmacocinética.

Sin embargo, la eliminación de metformina XR es más rápida que la de la formulación IR, condición a la que le han llamado fenómeno de flip-flop aplicado a medicamentos de lenta absorción y rápida eliminación. La concentración máxima de metformina XR es de 7 horas comparada con las 3 horas de la metformina IR<sup>(18)</sup>. La concentración máxima de la mayor dosis permitida por día de metformina XR (2000 mg) es 36% más alta que la dosis de 1000 mg de metformina IR, dos veces al día. La biodisponibilidad de metformina XR 2000 mg una vez al día es de 100%, la misma que con la metformina IR 1000 mg dos veces al día; sin embargo, los eventos adversos gastrointestinales son mayores con metformina IR.

En resumen, los estudios comparativos de farmacocinética han demostrado un incremento en la biodisponibilidad y retraso en el tiempo de alcanzar la Cmax en el estado posprandial en comparación con la obtenida en el estado de ayuno, sin diferencias significativas en los valores de la Cmax y vida media<sup>(16,17)</sup>. Por su parte, la formulación IR muestra diferencias significativas en todos los parámetros, aunque con vida media similar.

*Eficacia antihiper glucemiante* en función de la dosis. En un estudio controlado<sup>(19)</sup> con placebo, de varias semanas de seguimiento en sujetos con DM2 y glucemia superior a 180 mg/dL y utilizando esquemas diferentes de administración de la metformina (500, 1000, 1500, 2000 y 2500 mg diarios), la reducción en la Glucemia Plasmática en Ayunas (GPA) y HbA<sub>1c</sub> estuvo relacionada a la dosis (**Figura 4**). Los efectos fueron observados aún con la dosis más baja de 500 mg y la máxima disminución con la dosis más alta permitida. Todos los esquemas de dosificación fueron bien tolerados y los eventos adversos ocurrieron en 15% del grupo placebo y en 28% con metformina, siendo principalmente de trastornos digestivos como la diarrea.

Debido a que la metformina se elimina exclusivamente por vía renal, su empleo está contraindicado en los pacientes con falla renal, fundamentalmente por el mayor riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, análisis reciente de publicaciones sobre el tema<sup>(20,21)</sup> no encuentran una relación tan estrecha



entre acidosis láctica y metformina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), por lo que actualmente se recomienda dosificar la metformina según la Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe)<sup>(20,21,22)</sup>:

TFGe (mL/min/1,73 m2)	Dosis máxima diaria permitida de metformina
> a 60	2.550 mg
45 a 59	No más de 2.000 mg
30 a 44	No más de 1.000
< 45	No iniciar terapia con metformina
<30	Uso contraindicado

Pero, por otro lado, hay una serie de condiciones que afectan la función y, en consecuencia, limitan el uso de metformina como es el caso de<sup>(22)</sup>:

- Estudios con contraste yodado y el riesgo de daño renal, se recomienda suspender metformina un día antes en pacientes con TFGe mayor de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; con valores menores, sugieren suspender dos o tres días previos.
- Tratamiento concurrente con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, se sugiere el control eventual de la TFGe.
- En las demás situaciones, la TFGe debe ser evaluada cada 3 a 6 meses dependiendo de su valor basal, su estabilidad, otros medicamentos y condiciones crónicas comórbidas y más frecuentemente en el caso de eventos médicos agudos.

#### Apego y cumplimiento con metformina XR

En un estudio realizado para demostrar el apego

al tratamiento de los medicamentos antidiabéticos, la concentración de la HbA1c fue positivamente relacionada con la frecuencia de la toma de dichos medicamentos<sup>(23)</sup>. Sólo 46% de los pacientes reportó cumplimiento de las tomas y hubo una diferencia en la HbA1c de 1,4% entre el grupo con apego al tratamiento comparado con el grupo sin adherencia.

Los efectos adversos gastrointestinales relacionados con la metformina IR han mostrado un impacto negativo en la calidad de vida del paciente que repercuten en falta de apego y pobre control; sin embargo, con la formulación retardada la frecuencia de tales manifestaciones es mucho menor<sup>(24)</sup>.

Mientras que la metformina IR tiene una posología de 2 a 3 tomas al día, con la formulación XR se reduce a una sola toma lo cual simplifica el régimen y mejora el apego, resultando en un mejor control glucémico y disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares.

Para sustentar lo anterior, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado se evaluó la eficacia y la seguridad de ambas formulaciones en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente, en tratamiento con dieta, ejercicio y medicación oral antidiabética se asignaron aleatoriamente para recibir metformina XR o IR durante 24 semanas<sup>(25)</sup>. En los resultados hubo una gran reducción de la HbA1c con metformina XR 2000 mg al día (-1.06%) comparada con la obtenida con metformina IR que fue de sólo 0,36%.

En resumen:

- Los estudios farmacocinéticos han demostrado una biodisponibilidad similar de la metformina XR administrada una vez al día con la desplegada por la formulación de liberación inmediata (IR) suministrada dos veces al día.
- Adicionalmente, la formulación XR demostró una proporcionalidad casi lineal a la dosis con una biodisponibilidad relativa del 80% de la dosis más alta a la baja; mientras que con la formulación IR esta cifra es de apenas 58%.
- La formulación XR tiene una relación

positiva con los alimentos y debe ser administrada con una comida, preferiblemente la cena.

### Experiencia clínica

La metformina es el antihiper glucemiante más estudiado y ha servido como patrón de comparación para evaluar la eficacia de otros fármacos<sup>(1,2,12,14,26-28)</sup>.

Su más amplia difusión proviene del grupo de investigación del United Kingdom Prevention Diabetes Study (UKPDS) en cuyo seno se han realizado numerosos ensayos clínicos que han establecido pauta dentro del tratamiento antidiabético.

En una de sus publicaciones (UKPDS 33)<sup>(29)</sup> se demostró que el control intensivo de la glucemia, bien con sulfonilurea o insulina, en los pacientes con DM2 estaba asociado con una disminución sustancial en el riesgo de complicaciones microvasculares.

En el UKPDS 33 se investigó si el control intensivo de la glucemia con metformina tiene alguna ventaja o desventaja específica en sujetos con sobrepeso y DM2 de reciente aparición. Los participantes recibieron bien el tratamiento.

En resumen, los tratados con metformina convencional (principalmente con dieta sola), una sulfonilurea, insulina o metformina en comparación al grupo de tratamiento convencional, mostraron reducción del:

- 32% (IC 95% 13-47, p=0,002) en el riesgo de desarrollar cualquier punto final relacionado a la diabetes,
- 42% (9-63, p=0,017), en el riesgo de muerte relacionada a diabetes,
- 36% en la mortalidad global (9-55, p=0,011).

Entre los pacientes asignados al control intensivo, metformina mostró un mayor efecto que la clorpropamida, glibenclamida o insulina en:

- Cualquier evento final relacionado a la diabetes (p=0,0034).
- En cuanto a la mortalidad total (p=0,021).

- Ictus (p=0,032).

Hasta la reciente publicación del estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>(30)</sup> con el uso de empaglifozina que demostró reducción en los puntos finales cardiovasculares, la metformina era la única medicación antihiper glucemiante oral que había demostrado un efecto significativo sobre los eventos y mortalidad cardiovascular, aunque es necesario mencionar que tal hallazgo resultó en un pequeño subgrupo de la cohorte del UKPDS3 y hasta el momento no hay estudios controlados que avalen el impacto relativo de la metformina, aunque diversos metaanálisis si lo respaldan<sup>(31,32)</sup>.

En un análisis de la Colaboración Cochrane<sup>(31)</sup> se incluyeron 29 ensayos con 37 brazos (5259 participantes) que compararon metformina (37 brazos y 2007 participantes) con sulfonilureas (13 y 1167), placebo (12 y 702), dieta (3 y 493), tiazolidinedionas (3 y 132), insulina (2 y 439), meglitinidas (2 y 208) e inhibidores de la glucosidasa (2 y 111). La metformina produjo cambios beneficiosos importantes en el control de la glucemia y moderados en el peso, los lípidos, la insulinemia y la presión arterial diastólica. Las sulfonilureas, los inhibidores de la alfa glucosidasa, las tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no lograron mostrar más efectos beneficiosos para el control de la glucemia, el peso corporal o los lípidos que la metformina.

Un meta análisis de estudios aleatorios<sup>(32)</sup> que evaluaron el uso de metformina e incluyó a más de 18.000 pacientes de 32 estudios, encontró que la misma determinó un efecto beneficioso versus placebo en relación con eventos cardiovasculares: OR=0,79 IC 95% 0,64-0,91; p= 0,031. El mayor beneficio se obtuvo en personas jóvenes que mantuvieron el tratamiento por períodos prolongados. La metformina como monoterapia no determinó mayor sobrevida, (OR=0,80 IC 95% 0,625-1,024; p=0,076), mientras que el uso combinado con sulfonilureas se asoció a un aumento de la mortalidad.

### Metformina y prevención de la diabetes tipo 2

Es bien conocida que la DM2 está precedida por largo tiempo por una serie de alteraciones metabólicas, actualmente identificadas como pre-

diabetes caracterizada por la glucemia alterada en ayunas (100 a 125 mg/dL); intervenir en este periodo es una estrategia de gran importancia. Varios estudios demuestran que el mejor tratamiento preventivo de la evolución de esta entidad patológica es el cambio en el estilo de vida aunado a ciertas intervenciones farmacológicas, donde la metformina es la primera opción.

Varias experiencias clínicas con metformina (resumidas en la tabla 2) han confirmado la eficacia de este fármaco en la prevención de la diabetes<sup>(33)</sup>.

Tabla 2. Efectividad de la metformina en prevención de la diabetes en pacientes con deterioro a la tolerancia a la glucosa

Estudio	Aleatorio	País	n	Duración (años)	Media del cambio en el riesgo con MET (%)	Media del cambio en el riesgo con cambios en el estilo de vida(%)
<b>Diabetes Prevention Program<sup>(35)</sup></b>	Si	USA	3234	3	-31%	-58%
<b>Indian Diabetes Prevention Program<sup>(36)</sup></b>	Si	India	522	3	-26.4%	-28.2%
<b>Yang et al<sup>(37)</sup></b>	Si	China	321	2.5	-77%	-
<b>Diabetes Prevention Outcome Study<sup>(38)</sup></b>	Si	USA	2766	5.7	-18%	-34%

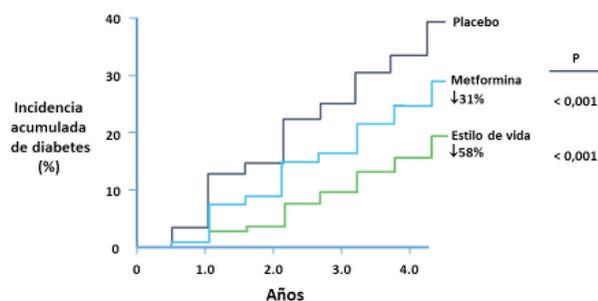
Quizás el estudio emblemático sea el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP por - *Diabetic Prevention Program*-)<sup>(35)</sup>, donde se reclutaron 3000 participantes con riesgo de desarrollar DM2, y se les asignó al azar: intervención en el estilo de vida (asesoramiento intensivo tanto en la dieta como en el ejercicio; con la meta de reducir un 7% el peso corporal), metformina de 850 mg dos veces al día o placebo. Los pacientes que tomaron metformina o placebo recibieron información acerca de la dieta y el ejercicio, pero ningún asesoramiento intensivo de modificación de conducta fue previsto.

## METFORMINA, EL FÁRMACO PARADIGMA DEL SIGLO XXI

El riesgo de desarrollar DM2 se redujo un 58% en el grupo que modificó intensivamente el estilo de vida, mientras que la metformina lo redujo un 31%. La metformina fue menos efectiva en pacientes de mayor edad (mayores de 45 años) y más efectiva en pacientes jóvenes (25-44 años) y con mayor índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) (**Figura 5**).

**Figura 5. DPP: Beneficio de la dieta/ejercicio o metformina en la prevención de diabetes en sujetos de alto riesgo**

N = 3234 glucemia alterada en ayunas o intolerancia glucosada sin diabetes



El estudio de seguimiento luego de retirar la metformina confirmó que las acciones farmacológicas de esta droga al menos retrasan la progresión desde un estado de tolerancia alterada a la glucosa a DM2<sup>(36)</sup>.

Está bien documentado que el tratamiento precoz con metformina en la DM2 está asociado con mejor control glucémico, mayor reducción de peso y un menor riesgo de intensificación de la terapia, razones por demás que sustentan su lugar protagónico en las pautas internacionales vigentes.

### Efectos de la metformina no relacionados a la glucemia

Existe un rápido crecimiento de publicaciones en la literatura biomédica demostrando un papel efectivo de la metformina, bien como adyuvante en el tratamiento de condiciones distintas a la diabetes como la aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico y cáncer o resurgiendo con nuevos usos como es el caso de la enfermedad renal diabética. Adicionalmente, otras evidencias sugieren que este fármaco retarda el proceso de envejecimiento en animales de experimentación. Sin embargo, desconocemos casi por completo cómo la metformina

ejerce tales acciones pleiotrópicas. A continuación se hace una corta descripción de los efectos de la metformina no relacionados a la glucemia.

### a.- Sobre los mecanismos de la aterosclerosis y factores de riesgo

La aterosclerosis prematura es una característica prominente del exceso de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociado con la diabetes tipo 2. El inicio temprano y una progresión más rápida del proceso aterogénico en la DM2 se correlaciona estrechamente con la alta ocurrencia de infarto del miocardio, así como de enfermedad arterial periférica e ictus.

La fisiopatología de la enfermedad vascular en la DM2 involucra anomalías en la función endotelial, del músculo liso vascular y de las plaquetas<sup>(37)</sup>. Las alteraciones metabólicas que la caracterizan, tales como la hiperglucemia, el incremento en los ácidos grasos libres, y la resistencia a la insulina, individualmente provocan mecanismos moleculares que contribuyen a la disfunción vascular. Estos incluyen la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico, el incremento del estrés oxidativo, los trastornos en la transducción de señales intracelulares y la activación de los receptores de los productos finales avanzados de glicación (AGE por las siglas en inglés). Además, la función plaquetaria es anormal, y existe un incremento en la producción de varios factores protrombóticos. Estas anomalías contribuyen al desarrollo de eventos celulares que conducen a la aterosclerosis y subsecuentemente a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Como fue mencionado, en el estudio UKPDS 33 y otros estudios<sup>(27)</sup>, la metformina fue capaz de reducir la incidencia de infarto del miocardio e incrementar la supervivencia en sujetos con DM2 y sobrepeso. Este aparente beneficio, por demás inverosímil, parece ser independiente de sus acciones sobre la reducción de glucosa en la sangre, dado que la terapia con sulfonilurea o insulina produjo un control glucémico similar pero con una incidencia de eventos coronarios significativamente superior.

La creciente evidencia actual sugiere que la metformina retarda la progresión de la aterogénesis en el hombre a través de diversos mecanismos poco

conocidos. Aunque individualmente modesta en magnitud, el impacto acumulativo de estos efectos es consistente con la reducción a largo plazo de la enfermedad coronaria observada después de la terapia con metformina en el UKPDS 34<sup>(3)</sup>.

Brevemente, las acciones de la metformina sobre los factores de riesgo cardiovascular y mecanismos de la aterosclerosis se resumen en<sup>(4,15,32,37-40)</sup>:

- Descenso modesto de la presión arterial.
- Reduce la agregación plaquetaria.
- Modula la migración y proliferación de células del músculo liso vascular.
- Disminución modesta de la concentración de triglicéridos y del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).
- Retarda o inhibe la migración subendotelial de monocitos.
- Favorece la fibrinólisis.
- Incremento en la concentración de adiponectina.
- Elevación del HDL-C.

#### **b.- Metformina e insuficiencia cardíaca**

La insuficiencia cardíaca (IC) frecuentemente está asociada con la DM2, bien como causa o comorbilidad<sup>(41)</sup>. Se ha comprobado que la hiperglucemia incrementa el riesgo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con IC, empeora su evolución a través, entre otras vías, por las proteínas de glicación, resistencia a la insulina, activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y estrés oxidativo lo que se traduce en fibrosis miocárdica y deterioro en la relajación con la consecuente disfunción diastólica<sup>(42)</sup>. El estatus de la metformina en los pacientes con IC se mantiene como fármaco de primera línea<sup>(43)</sup>. Contrario a lo que antes se conceptualizaba y uso restringido en estos pacientes, los estudios de cohorte y meta análisis han demostrado que el uso de metformina en pacientes con IC es bien tolerado y acompañado de una reducción importante en el riesgo de desenlaces clínicos (mortalidad total, mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca)<sup>(44-46)</sup>.

#### **c.- Metformina y Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)**

El aumento en la concentración de insulina,

como reflejo de la resistencia a la insulina, contribuye a la excesiva producción de testosterona por los ovarios y las glándulas adrenales, disminuyendo la producción de la globulina hepática transportadora de hormona sexual e incrementando las concentraciones de testosterona libre y total<sup>(47)</sup>. El exceso de andrógenos deteriora la acción de la insulina creándose un círculo vicioso cuyo inicio es difícil identificar. La metformina, al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir sus concentraciones, reduce la producción de andrógenos y aumenta el estradiol en el SOP<sup>(48)</sup>.

Recientemente se realizó un meta análisis de 12 estudios controlados que compararon modificación del estilo de vida + metformina versus placebo, demostrando que el tratamiento con metformina se asociaba a una menor índice de masa corporal y de tejido adiposo e incremento en el número de ciclos menstruales con un menor nivel de testosterona y mayor probabilidad de embarazo<sup>(49)</sup>. Aparentemente, estos efectos benéficos se basan en la mejoría de las concentraciones de insulina en el ovario por una acción directa de la metformina en esa área<sup>(50)</sup>. Sin embargo, se requiere de estudios clínicos controlados dada la compleja naturaleza y los diversos fenotipos del SOP<sup>(51)</sup>.

#### **d.- Metformina, función y protección renal**

Nuevos hallazgos han sugerido mecanismos protectores de la metformina en la Enfermedad Renal Diabética (ERD). Se conoce que la hiperglucemia incrementa la producción de las especies reactivas del oxígeno en las células renales y hasta hace poco tiempo no se había demostrado que ningún fármaco tuviera la capacidad de evitar esta situación, hasta que en el año 2010 Piwkowska y colaboradores<sup>(52)</sup> demostraron que la activación de AMPK generada por la metformina disminuye la acción de oxidasa del NADPH, lo que lleva a la disminución de la producción de especies reactivas del oxígeno en podocitos renales humanos cultivados.

Diversos estudios realizados en animales de laboratorio han mostrado otros efectos favorables de la metformina sobre la protección renal, adicionalmente al control de la glucemia elevada, en situaciones como:

- a. Isquemia y reperfusión posiblemente por la activación de la AMPK y de la sintasa del óxido nítrico<sup>(53)</sup>.
- b. Restauración de los podocitos en ratas diabéticas tratadas con metformina quizás por amortiguación o represión de la agresión oxidativa<sup>(54)</sup>, lo cual explicaría la reducción de la albuminuria en los pacientes con DM2<sup>(55)</sup>.
- c. Reprogramación de la autofagia, un mecanismo esencial con el cual la célula degrada y recicla macromoléculas y organelos y sirve como un mecanismo esencial para mantener la homeostasis del glomérulo y del túbulo renal<sup>(56)</sup>, proceso que se altera por el estrés oxidativo y la carga hiperglucémica. La activación de la AMPK por la metformina o resveratrol restaura debidamente el proceso de autofagia<sup>(57)</sup>.

### e.- Metformina y microbiota intestinal

Las décadas pasadas han sido testigo de la inmensa cantidad de investigación y del avance en el campo de la obesidad, diabetes y síndrome metabólico, recibiendo la microbiota intestinal una especial atención en el triángulo de la nutrición, salud y enfermedad siendo motivo de numerosas publicaciones en este campo intrigante de la investigación; sin embargo, mucho permanece por ser aclarado, especialmente el papel preciso en el metabolismo y funciones inmunes así como sus implicaciones en el inicio, progresión y/o regresión de los trastornos metabólicos.

Se calcula que la microbiota intestinal está conformada por trillones de microorganismos que habitan en el intestino y que en conjunto pueden tener un peso de 1,5 kg. Está considerado como un órgano microbiano que lleva a cabo funciones claves que el ser humano es imposible de realizar por sí mismo y su flora está dominada por las bacterias anaerobias, representada por más de 1.000 especies y se ha sugerido la existencia de un matriz de genes microbianos necesaria para el funcionamiento correcto de este ecosistema<sup>(58)</sup>.

Entre sus múltiples funciones se cuenta la protección contra patógenos, su ayuda en la madura-

ción y “educación” constante del sistema inmune, regulación en la secreción de hormonas intestinales y de la actividad nerviosa gastrointestinal. Además, miembros de la microbiota sintetizan vitamina K y varios componentes del complejo B como folato y vitamina B12, así como producen ácidos grasos de cadena corta por la fermentación de carbohidratos no digeribles<sup>(58,59)</sup>.

En el transcurso de la presente década se ha logrado conocer mejor las relaciones de la metformina con la microbiota intestinal. Los estudios pioneros en animales mostraron que el tracto intestinal juega un rol significativo en el efecto hipoglucemiante de la metformina al facilitar la captación y utilización de glucosa<sup>(60)</sup>. La concentración de metformina alcanza los niveles más elevados en la mucosa intestinal en comparación con otros tejidos corporales, lo cual en parte puede estar en relación a los efectos adversos gastrointestinales de la droga.

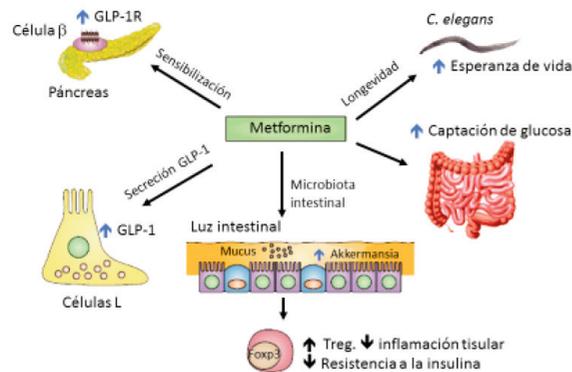
Entre las numerosas acciones de la metformina a nivel intestinal (**Figura 6**), destacan<sup>(60-63)</sup>:

- Inducción de la liberación del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) a partir de las células intestinales L y aumento en la expresión de receptores de GLP-1 en las células beta del páncreas.
- Incremento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila*, una bacteria Gram-negativa degradadora de moco y asociada con la restauración de células regulatorias y alivio de la microinflamación tisular en el tejido adiposo de animales obesos.
- En modelos experimentales de ratas se ha comprobado que la administración de metformina modifica la estructura de la microbiota intestinal e incrementa la supervivencia de *Clostridium* spp, revirtiendo los efectos inducidos por dieta rica en grasas.

Al parecer, y así lo sugiere la creciente evidencia, la metformina “moldea” la plasticidad metabólica del tracto gastrointestinal al inducir alteración en la recirculación de ácidos biliares y de la composición de la microbiota intestinal, lo cual resulta en favorecer la secreción de GLP-1 en pacientes

con DM2<sup>(64)</sup>. Por consiguiente, los efectos hipoglucemiantes agudos y crónicos de la metformina, pueden estar modulados en gran parte por una combinación de sus efectos locales a nivel intestinal y hepático.

Figura 6. Acciones de la metformina a nivel intestinal<sup>(60)</sup>



Modificado de Hur KY, Lee MS. J. Diabetes investig 2015; 6: 600-609

#### f.- Diabetes, metformina y cáncer

El incremento de la prevalencia de varios tipos de cáncer en los pacientes con DM2 es un hecho ampliamente conocido y varias publicaciones han llamado la atención sobre una mayor frecuencia con el uso de ciertas drogas antidiabéticas como la pioglitazona<sup>(65)</sup>. En consecuencia, la DM2 y el cáncer tienen algo en común.

En el estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer<sup>(66)</sup> se comprobó que la diabetes estaba asociada a una mayor incidencia de cáncer invasivo (HR 1,13;  $p < 0,001$ ) y de mortalidad por cáncer (HR 1,46;  $p < 0,001$ ). Aunque no hubo una diferencia global en la incidencia de cáncer por el tipo de terapia; sin embargo, se detectó un menor riesgo de muerte por cáncer en las usuarias de metformina en comparación a los otros antihiperoglucemiantes. Los resultados también sugirieron que el bajo riesgo de cáncer asociado a la terapia con metformina era evidente solamente en los casos con su uso prolongado. Entre los mecanismos que vinculan a la diabetes y cáncer se encuentran la hiperinsulinemia, hiperglucemia y las citoquinas inflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral, la proteína C reactiva y la interleuquina-6 y de estos la que

tiene una mayor implicación es la hiperglucemia, por ser la glucosa una molécula imprescindible para la generación de la energía celular a través de la glicólisis aeróbica, tanto en la DM2 como en el cáncer, aunque con mayor intensidad en estos últimos (efecto Warburg), apartando el posible papel protagónico de la disfunción mitocondrial común en ambas patologías. Razón por la cual ha emergido el bloqueo de las alteraciones metabólicas como un abordaje razonable al tratamiento antineoplásico y la privación de glucosa es una de tales estrategias<sup>(67)</sup>.

Adicionalmente a lo ya mencionado, se han identificado otros mecanismos por el cual la metformina restringe el crecimiento celular, donde destacan la inhibición de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), cierto efecto inmunomodulador sobre la células cancerígenas, inhibición de la apoptosis de CD8+ linfocitos Inducidos por Tumor (TILs), adicionalmente incrementa el efecto memoria de la población de células T a través de cambios en el fenotipo de CD8+ TILs favoreciendo la respuesta inmune contra las células tumorales<sup>(67,68)</sup>.

#### Metformina y diabetes tipo 1

En la última década se ha renovado el interés en el papel de resistencia a la insulina (RI) en la diabetes tipo 1. La RI es a menudo observada en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) durante la historia natural de la adolescencia, la pubertad y durante enfermedades intercurrentes; se conoce ahora que la disminución de la sensibilidad a la insulina puede ser una característica también en algunos pacientes con DM1 independientemente de la edad. En estos casos, la resistencia a la insulina puede empeorar con la ganancia de peso. Por desgracia, la obesidad está aumentando en estos pacientes; probablemente, al menos en cierto grado. En el estudio para el Control de la Diabetes tipo 1 y sus complicaciones y el seguimiento de estos pacientes en el estudio de Epidemiología de las Intervenciones para la Diabetes y Complicaciones (DCCT/EDIC), se demostró que el exceso de peso en el DCCT se asoció con aumentos sostenidos de obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento presión arterial, y

más extensa aterosclerosis durante el EDICT<sup>(69)</sup>.

Esta modificación en el peso ha motivado la realización de varios estudios prospectivos para evaluar el uso de la metformina junto a la insulina en estos pacientes. Los resultados condensados en la revisión sistemática y meta análisis de Liu y Yang<sup>(70)</sup> sobre cinco estudios con un total de 301 participantes concluyó en que tal asociación tuvo como resultado disminución en:

- Cifra de HbA1c.
- Dosis diaria de insulina (lo cual sugiere mejoría en la sensibilidad a la insulina).
- Índice de masa corporal (IMC).
- Peso corporal.

Sin embargo, el análisis de subgrupo demostró que los valores de HbA1c no cambiaron significativamente en los adolescentes con sobrepeso/obesidad pero sí en los controles. Por el contrario, el IMC y el peso se redujeron significativamente en los primeros pero no en los controles. Por supuesto, ocurrió una mayor frecuencia de eventos adversos especialmente gastrointestinales y de crisis de hipoglucemia con la combinación. Otros factores que pueden influir en RI en los pacientes con DM1 incluyen historia familiar de diabetes tipo 2, hiperglucemia crónica (glucotoxicidad), edad, el origen étnico, actividad física, y uso drogas<sup>(71)</sup>. De esta manera podemos observar que la resistencia a la insulina puede estar presente en un subgrupo de pacientes con DM1, lo cual representa un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares<sup>(72)</sup>, de allí que en la actualidad se encuentren en desarrollo varios estudios clínicos<sup>(73-76)</sup> con lo cual se espera obtener alguna información útil adicional sobre el tema y corroborar hallazgos previos donde la metformina mejora la función endotelial en pacientes con DM1<sup>(77)</sup>.

### Perfil de seguridad y tolerabilidad

Uno de los efectos adversos más conocidos es la acidosis láctica<sup>(78)</sup>, aunque es raro y no ha podido verificarse claramente que la metformina sea responsable de la misma. Dos mecanismos pueden contribuir a la generación de acidosis láctica<sup>(79)</sup>: aumento de la producción de ácido láctico, y disminución de la eliminación de lactato como resul-

tado de la supresión de la gluconeogénesis. Sin embargo, como ya se explicó anteriormente, los datos actuales sugieren que el riesgo de tal evento adverso es mayor en los pacientes con deterioro importante de la función renal.

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, como, dolor abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico, el riesgo se disminuye bajando la dosis con la cual se inicia el tratamiento, y comenzar con dosis baja es una buena manera de minimizar la severidad y frecuencia de los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, con la metformina XR estas manifestaciones prácticamente están ausentes, son transitorias o de poca monta<sup>(24,25)</sup>.

Debido a que su acción final es incrementar la sensibilidad a la insulina y que no afecta en forma directa su secreción, la metformina no está asociada con eventos de hipoglucemia, a diferencia de secretagogos (sulfonilureas y en menor medida repaglinida y nateglinida) o insulina.

De las interacciones de la metformina con otros agentes, vale destacar aquellas con materiales de contraste o furosemida que dificultan la eliminación de la metformina por vía renal y tienden a aumentar los niveles en sangre de esta droga. La nifedipina, furosemida y cimetidina pueden incrementar la biodisponibilidad de la metformina, facilitando su absorción intestinal<sup>(80)</sup>.

### Déficit de vitamina B12 con metformina

El uso de metformina ha sido asociado con riesgo de anemia<sup>(81)</sup>, esto puede ser debido a una reducción relacionada con la vitamina B12. Un 30% de los pacientes que reciben tratamiento crónico con metformina pueden presentar mala absorción de la vitamina B12 y disminución de la concentración de esta vitamina en suero en un 14% a 30%<sup>(82)</sup>.

La metformina induce malabsorción de vitamina B12 quizás por cambios en la flora intestinal, lo cual puede alterar la concentración de factor intrínseco y/o estructura morfológica ileal, factores necesarios para la absorción de la vitamina de B12<sup>(83,84)</sup>. Una sistemática revisión realizada en 2014 de estudios publicados en PubMed, Medline, Embase, y el

Registro Cochrane<sup>(85)</sup>, identificó estudios controlados aleatorios y estudios de observación que exploraron la relación entre metformina y la concentración de vitamina B12 en pacientes con DM2 o SOP y determinó que la reducción de la vitamina B12 puede ser inducida por la metformina en una forma dependiente de la dosis. Sin embargo, no está claro si los pacientes que reciben metformina requieren suplementos de vitamina B12.

Datos similares de deficiencia bioquímica de B12 fueron publicados recientemente por Aroda y colaboradores<sup>(86)</sup> del control por 9 años del Seguimiento de Desenlaces del Programa de Prevención de Diabetes (DPP/DPPOS).

Para finalizar, es de hacer notar que la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association -ADA-*) en su actualización de enero 2017 mantiene la orientación de la prescripción del medicamento como primera línea en la diabetes mellitus tipo 2<sup>(86)</sup>.

### Conclusión

Los datos disponibles sugieren que el empleo de la metformina contribuye a reducir la mortalidad y morbilidad cardiovascular en los pacientes portadores de DM2. Sus eventos adversos han sido ampliamente estudiados y son aceptables siempre y cuando se haga monitoreo de la función renal, especialmente en situaciones en la cuales exista riesgo de insuficiencia renal. El balance riesgo/beneficio de este fármaco es claramente favorable en la mayoría de los pacientes diabéticos, especialmente cuando adicionalmente se cumplen cabalmente con los cambios en el estilo de vida.

A diferencia de otros fármacos novedosos, la eficacia y seguridad de la metformina ha superado la prueba del tiempo asombrando a la comunidad científica con sus potenciales usos en investigación y ello es razón suficiente para utilizarla racional y apropiadamente en todo paciente que la amerite por sus beneficios adicionales potenciales.

En resumen, la metformina es una molécula que continuamente se reinventa por sí misma y, al igual que los mejores vinos, el paso de los años no ha

hecho otra cosa que fortalecer sus cualidades e introducir un posible efecto favorable sobre el envejecimiento, el tiempo lo dirá.

### Referencias

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M ET AL. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-49.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
4. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med*. 1991;229(2):181-87.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
6. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011;2(12):896-917.
7. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-27.
8. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253-70.
9. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108(8):1167-74.
10. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013;56(9):1898-906.
11. Bridges Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J*. 2014;462:475-487.
12. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci*. 2014 Jul; 19(7): 658-664.
13. Bromage DI, Yellon DM. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:109.
- 14.- Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):907-17.
15. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: non-glycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016;22(8):999-1007.
16. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-9.
17. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(5):359-71.
- 18.- Schwartz SL, Gordi T, Hou E, Cramer M, Heritier M, Cowles VE. Clinical development of metformin extended-release tablets for type 2 diabetes: an overview. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(9):1235-43.
19. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-

## METFORMINA, EL FÁRMACO PARADIGMA DEL SIGLO XXI

- blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103(6):491-7.
20. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-2675.
  21. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 2015;87(2):308-322.
  22. Stanton RC. Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus With CKD: Is it time to liberalize dosing recommendations? *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):193-95.
  23. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab* 2003;29(1):79-81.
  24. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:16.
  25. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122(2):112-20.
  26. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 199;48:643-648.
  27. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304-11.
  28. American Diabetic Association. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S52-S59
  29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
  30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
  31. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
  32. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 ; 13: 221-8
  33. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 Feb 15;5(1):6.
  34. Ramachandran A, Snehalatha C, Mukesh M: Indian diabetes prevention programme (IDPP). the Indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006, 49: 289-297.
  35. Wenying Y, Lixiang L, Jinwu Q, Guangwei L, Zhiqing Y, Xiaoren P. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-34.
  36. Diabetes Prevention Program Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374 (9702): 1677-86.
  37. de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, Bottino D, Bouskela E. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2006;29:1083-1089.
  38. Kinaan M, Ding H, Triggle CR. Metformin: An Old Drug for the Treatment of Diabetes but a New Drug for the Protection of the Endothelium. *Med Princ Pract.* 2015;24(5):401-15.
  39. El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, Riksen NP. The cardioprotective effects of metformin. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(6):445-53.
  40. Forouzanmehr F, Salazar G, Patrushev N, Xiong S, Hilenski L, Fei B, Alexander RW. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014 Dec;3(6):e001202. doi: 10.1161/JAHA.114.001202.
  41. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591-599
  42. Lombardi C, Spigoni V, Gorga E, Dei Cas A. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure. *Herz.* 2016;41(3):201-207.
  43. Kasznicki J, Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and Management. *Arch Med Sci.* 2014;10(3):546-56.
  44. Ekeruo IA, Solhpour A, Taegtmeier H. Metformin in Diabetic Patients with Heart Failure: Safe and Effective? *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013;7(6):417-422.
  45. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, Navarro JP, Miñana G, García-Blas S, Valero E, Morell S, Sanchis J, Núñez J. Metformin and risk of long-term mortality following and admission for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 Jun 23. [Epub ahead of print].
  46. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ.* 2016 Jul 12;354:i3477.
  47. Moghetti P. Insulin resistance: what is its role in the polycystic ovary syndrome? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:444-450.
  48. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361:1894-1901.
  49. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74.
  50. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio Jr F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50.
  51. Tosca L, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Metformin induced stimulation of adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase (PRKA) impairs progesterone secretion in rat granulosa cells. *Biol Reprod* 2006;75:342-351.
  52. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak MH, Stepniński JK, Angielski S. Metformin induces suppression of NADPH oxidase activity in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(2):268-73.
  53. Taheri N, Azarmi Y, Neshat M, Garjani A, Doustar Y. Study the effects of metformin on renal function and structure after unilateral ischemia-reperfusion in rat. *Res Pharm Sci.* 2012;7:274.
  54. Kim J, Shon E, Kim CS, Kim JS. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:210821.
  55. Amador-Licona N, Guizar-Mendoza J, Vargas E, Sanchez-Camargo G, Zamora-Mata L. The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2000;31:571-75.
  56. Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *J Endocrinol.* 2015;224(1):R15-30.
  57. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regula-

- te autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*. 2011; 13:132–141.
58. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R167-77.
  59. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904.
  60. Hur KY, Lee M-S. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* 2015;6:600–609.
  61. Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology*. 2011;152(12):4610-19.
  62. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in mice. *Diabetologia*. 2011;54:339–349.
  63. Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FP, Flatt PR, Bell PM. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(5):654-57.
  64. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778.
  65. Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012; 344: e3645.
  66. Gong Z, Aragaki AK, Chlebowski RT, Manson JE, Rohan TE, Chen C et al. Diabetes, metformin and incidence of and death from invasive cancer in postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1915-27.
  67. Song I-S, Hang J, Lee HK. Metformin as an anticancer drug: A Commentary on the metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *J Diabetes Invest* 2015;6:516-18 [Comentarios].
  68. Chae YK, Arya A, Malecek MK, Shin DS, Carneiro B, Chandra S et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget*. 2016 Mar 19. doi: 10.18632/oncotarget.8194. [Epub ahead of print].
  69. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) Study. *Circulation*. 2013; 127: 180-187.
  70. Liu W, Yang XJ. The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3854071.
  71. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia and auto antibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in DCCT. *Diabetes*. 2003; 52: 2623-2629.
  72. Bjornstad P, Snell-Bergeon JK, Nadeau KJ, Maahs DM. Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. *World J Diabetes*. 2015;6(1):8-16.
  73. EMERALD: effects of Metformin on cardiovascular function in adolescents with Type 1 diabetes, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01808690>
  74. Metformin Vascular Adverse Lesions in Type 1 Diabetes (REMOVAL) trial (NCT01483560)
  75. Metformin Therapy for Overweight Adolescents With Type 1 Diabetes (NCT01881828)
  76. Effect of Metformin on Vascular and Mitochondrial Function in Type 1 Diabetes (MeT1, NCT01813929).
  77. Pitocco D, Zaccardi F, Tarzia P, Milo M, Scavone G, Rizzo P et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):427-31.
  78. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-75.
  79. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-29.
  80. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(2):69-83.
  81. Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T. Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia? *Aust Fam Physician* 2003;32: 383–384.
  82. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975–1979.
  83. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23: 1227–1231.
  84. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B deficiency. *Am Fam Physician* 2004;69:264–266.
  85. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B 12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One* 2014;9(6), e100379.)
  86. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl. 1):S64–S7.