

Actualización sobre los mecanismos de acción y su reposicionamiento terapéutico emergente de la metformina

Update on Metformin Mechanisms of Action and Its Emerging Therapeutic Repositioning

Noel Taboada Lugo^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1254-8087>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noeltl@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La metformina ha sido el agente hipoglucemiante más utilizado en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 durante los últimos 60 años a nivel mundial. Sorprendentemente, los mecanismos que subyacen en su acción terapéutica son complejos y aún no se comprenden completamente. Basado en la eficacia y la seguridad de los registros del uso de la metformina en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, se ha ido reposicionando su uso como parte de la terapia adjunta de diferentes tipos de cáncer, y de las enfermedades relacionadas con la edad como las enfermedades inflamatorias, la obesidad, los estados hiperinflamatorios y los procesos infecciosos como la COVID-19.

Objetivos: Describir el reposicionamiento terapéutico emergente de la metformina y su actualización en los mecanismos de acción genéticos y moleculares.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en función de criterios cronológicos y temáticos, tanto para monografías científicas como para los artículos publicados en revistas médicas indexadas en bases de datos en línea, en los idiomas español e inglés. Para ello se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico con una combinación de palabras clave.

Conclusiones: Describir la actualización de los últimos avances sobre el conocimiento de los mecanismos de acción glucorreguladores de la metformina han permitido identificar nuevas indicaciones potenciales, que amplía el espectro de las prescripciones terapéuticas y su reposicionamiento terapéutico emergente.

Palabras clave: metformina, diabetes *mellitus* tipo 2, farmacocinética, uso fuera de lo indicado; acciones farmacológicas.

ABSTRACT

Introduction: Metformin has been the most widely used hypoglycemic agent in the treatment of type 2 diabetes mellitus for the past 60 years worldwide. Surprisingly, the mechanisms underlying its therapeutic action are complex and still not fully understood. Based on the efficacy and safety records of the use of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus, its use has been repositioned as part of the adjunctive therapy of different types of cancer, and age-related diseases such as inflammatory diseases, obesity, hyperinflammatory states, and infectious processes such as COVID-19.

Objectives: To describe the emerging therapeutic repositioning of metformin and its update on genetic and molecular mechanisms of action.

Methods: A literature review was conducted based on chronological and thematic criteria, both for scientific monographs and for articles published in medical journals indexed in online databases, in Spanish and English. For this purpose, the Google Scholar search engine was used with a combination of keywords.

Conclusions: Describing the update of the latest advances in the knowledge of the glucoregulatory action mechanisms of metformin has allowed us to identify new potential indications, which broadens the spectrum of therapeutic prescriptions and its emerging therapeutic repositioning.

Keywords: metformin; type 2 diabetes mellitus; pharmacokinetics; off-label use; pharmacological actions.

Recibido: 17/10/2023

Aceptado: 30/10/2023

Introducción

El médico francés Jean Sterne introdujo el uso clínico de la metformina para el tratamiento de la diabetes *mellitus* de inicio en la edad adulta a finales de la década de los años 50, fármaco al que denominó glucófago o “devorador de glucosa”, debido al mecanismo por el que logra el control glucémico. Fue inicialmente extraída de la planta lila francesa (*Galega officinalis*) y se sintetizó por primera vez en el año 1922. El primer informe sobre su uso para reducir los niveles sanguíneos de glucosa en conejos se publicó en 1929.

Exactamente 20 años después este fármaco denominado entonces flumina, se usó para el tratamiento de la influenza en Filipinas y se observó que reducía los niveles de glucosa en sangre en algunos de los pacientes tratados. En la actualidad este medicamento

constituye de primera línea para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) en la mayoría de las guías terapéuticas, y la utilizan diariamente más de 200 millones de personas como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa.^(1,2,3)

La metformina (1,1-dimetilbiguanida dihidrocloruro) es una biguanida sintética con dos moléculas acopladas de guanidina, que se absorbe fundamentalmente en la parte superior del intestino delgado de forma lenta e incompleta y con una biodisponibilidad oral limitada, entre un 50-60 %, aunque se reduce cuando se administra con alimentos. Esta es administrada por vía oral como formulación de liberación inmediata o de liberación prolongada, la dosis habitual para un adecuado control de la glucemia a largo plazo es entre 0,5 a 2,5 gramos diarios y tiene una vida media plasmática corta, entre dos y seis horas.^(1,2)

La biodistribución y la farmacodinamia del fármaco dependen de la expresión de transportadores de compuestos de cationes orgánicos, el transportador de monoaminas de la membrana plasmática y las proteínas de extrusión de toxinas y fármacos múltiples.⁽¹⁾

La indicación médica más frecuente del fármaco es para el tratamiento en los pacientes obesos con DM2. Sin embargo, en los últimos años se describe un reposicionamiento o readaptación del fármaco con nuevas aplicaciones terapéuticas emergentes, en lo que se denomina “uso fuera de prospecto”. En este sentido se ha descrito la prescripción de la metformina en otras entidades clínicas, después del proceso regulatorio de aprobación para su nuevo uso terapéutico.⁽⁴⁾

El objetivo de la presente revisión es realizar una actualización de los mecanismos de acción genéticos y moleculares de este fármaco, y describir el reposicionamiento terapéutico emergente que ha tenido en los últimos años.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en función de criterios cronológicos y temáticos, tanto para las monografías científicas como para los artículos publicados en revistas médicas indexadas en bases de datos en línea, en los idiomas español e inglés. Para ello se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico y se usó una combinación de palabras clave.

Discusión

El uso de un medicamento fuera de las indicaciones para el que fue aprobado o para un uso diferente en una forma diferente se le denomina “uso fuera de prospecto” y su aprobación para la comercialización depende de las agencias reguladoras de medicamentos de cada país. Con la aprobación y registro de un medicamento se define una ficha técnica o *dossier* donde se especifican las condiciones de uso, que se reflejan en el prospecto.⁽⁵⁾

Basado en la eficacia y la seguridad de los registros del uso de la metformina en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, se ha reposicionado su uso fuera de prospecto como parte de la terapia adjunta de diferentes tipos de cáncer, y otras como enfermedades relacionadas con la edad, enfermedades inflamatorias, la obesidad, la diabetes gestacional, el síndrome de ovarios poliquísticos, los estados hiperinflamatorios y los procesos infecciosos como la tuberculosis y la COVID 19.^(5,6,7,8,9)

La metformina actúa a nivel celular disminuyendo la expresión de las histonas, en particular de la histona 3 (H3K4me3) en la región reguladora del promotor de genes que intervienen en la regulación positiva del ciclo celular, por lo que se usa como coadyuvante en el tratamiento de determinados tipos de cáncer de pulmón.^(4,5,6,7,8,9,10)

Los primeros estudios que relacionaron el efecto protector de la metformina en el cáncer fueron realizados en el año 2005 por Andrew Morris y otros investigadores en la Universidad de Dundee en el Reino Unido. Se describe un menor riesgo de desarrollar cáncer en las personas con DM2 que usan metformina en comparación con otros hipoglucemiantes.^(8,11)

Mediante experimentos *in vitro* se demostró que la metformina detenía el crecimiento de tumores de mama a través de la activación de la quinasa dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPK), uno de los mecanismos implicados en la reducción de la glucemia.⁽¹⁰⁾

Wang y otros⁽¹²⁾ y Wabitsch y otros⁽¹³⁾ realizaron un ensayo clínico utilizando bajas dosis de metformina (250 mg/día) observaron que el fármaco promueve la inmunidad anticancerígena a través de la modulación del microambiente inmunológico del tumor, en particular incrementando los niveles de células T CD8+ citotóxicas que se infiltran en el tumor y disminuye los niveles de macrófagos CD163+ promotores de tumores en el carcinoma de células escamosas del esófago.

También aumenta la infiltración de células asesinas naturales y la citotoxicidad en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello al promover la liberación de perforina secundaria a una regulación negativa de CXCL1 independiente de AMPK y mediada por mTORC1-STA1.⁽¹⁴⁾

La metformina induce la reprogramación metabólica de las células T CDS hepáticas, lo que conduce a una mayor motilidad de estas células infiltrantes de tumores y a una mayor eficacia con anticuerpos antiPD1 contra tumores hepáticos en modelos murinos de carcinoma hepatocelular.⁽¹³⁾

Sin embargo, las elevadas concentraciones utilizadas en estudios *in vitro* podrían no traducirse fácilmente en efectos en estudios preclínicos y clínicos, lo que plantea dudas sobre cuál podría ser la dosis de exposición adecuada para obtener un efecto anticancerígeno directo.⁽¹⁾

Los estudios iniciales demostraron que la metformina actúa a nivel de las mitocondrias de las células hepáticas, sin embargo, la identificación de una nueva diana en la superficie de los lisosomas podría revelar un nuevo mecanismo de acción.^(1,4)

Se describe que bajas dosis de metformina a nivel de los hepatocitos de ratones activan la AMPK en los lisosomas a través de un mecanismo AMP dependiente, que involucra el reclutamiento de un complejo génico compuesto de AXIN y de la quinasa LKB1 en la superficie de los lisosomas y que incluye la unión de la enzima ATPasa con el sistema vacuolar H⁺, formando el complejo regulador v-ATPasa.⁽¹⁵⁾

En una reciente investigación se identificó a la proteína activadora de membrana presenilina 2 (PEN 2) una subunidad del complejo secretasa, como asociada a la metformina. A nivel molecular los residuos de PEN 2 fenilalanina 35 (F35), glutamato 40 (E40) y la tirosina 47 (Y47) resultan críticos para la unión a la metformina al interactuar con el grupo biguanido de la molécula. La metformina unida a PEN 2 es reclutada por una proteína accesoria de v-ATPasa, la ATP6AP1, lo que resulta en la inhibición de la enzima v-ATPasa y la activación de AMPK en la superficie del lisosoma sin alterar los niveles celulares de AMP.⁽¹⁶⁾

Tradicionalmente se ha pensado que los efectos antihiper glucémicos de la metformina radican principalmente a nivel hepático; sin embargo, la evidencia emergente respalda la función de los mecanismos extrahepáticos. En los últimos años, el tracto gastrointestinal ha sido foco de atención como sitio de acción adicional o incluso alternativo de la metformina en el tratamiento de la DM2; se han propuesto múltiples mecanismos, no necesariamente, mutuamente excluyentes, incluidas acciones directas del fármaco sobre las células intestinales o alteraciones en la composición y el perfil metabólico de la microbiota intestinal.^(1,5,17)

En los humanos la metformina ingresa a los enterocitos mediante el transporte apical saturable, pero su liberación a través de la membrana basolateral es ineficaz debido a la ausencia de transportadores intestinales de eflujo, que secuestran y concentran el fármaco dentro de los enterocitos. Por lo tanto, la metformina en la luz intestinal podría tener un transporte paracelular, predominantemente saturable a través del intestino humano para acceder a la sangre circulante.^(1,5,15)

El efecto de la metformina sobre la microbiota intestinal contribuye también a potenciar sus efectos antitumorales. En estudios realizados en ratones, solamente la metformina administrada por vía oral suprimió el crecimiento tumoral a diferencia de la inyección intraperitoneal de este fármaco.⁽¹⁷⁾

La influencia de la metformina en la composición de la microbiota intestinal puede deberse a efectos directos sobre el crecimiento bacteriano y a cambios en el entorno intestinal. El tratamiento con metformina altera la composición de la microbiota intestinal, que depende de la AMPK en el intestino y probablemente resulta de la modulación de la expresión de péptidos antimicrobianos, incluida la proteína regeneradora derivada de los islotes 3y.^(17,18)

La disbiosis se asocia a diferentes enfermedades, incluido el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, metabólicas e inflamatorias del intestino. El uso de la metformina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal demostró efectos positivos a través de su acción sobre las vías inflamatorias, la integridad de la barrera intestinal y la microbiota intestinal.⁽¹⁹⁾

Se ha identificado una elevada acumulación de metformina en el intestino con concentraciones entre 30 y 300 veces mayores que en el plasma u otros tejidos, sugiriendo que el intestino es un importante reservorio de esta droga en humanos y en modelos animales.^(1,17)

La producción intestinal de lactato y acetato establece una interacción entre el intestino y el hígado para mitigar la producción de glucosa hepática, posiblemente a través de la reducción de la actividad de la piruvato carboxilasa hepática al reducir el PH en la vena porta, como consecuencia del aumento del lactato, y de los portadores de piruvato mitocondrial hepático 1 y 2 por acetilación como consecuencia del aumento del acetato. La producción de lactato a nivel intestinal también podría participar en un ciclo entre el intestino y el hígado que resulta en un mayor gasto de energía durante el tratamiento a largo plazo con metformina, lo cual ha sido identificado en ratones con una dieta alta en grasas.^(1,20)

Se describe una reducción moderada del peso corporal, posiblemente mediante la regulación positiva del factor de diferenciación de crecimiento de citoquinas anoréxicas (GDF 15, por sus siglas en inglés).^(21,22)

Debido a los efectos pleiotrópicos en los mecanismos de acción de la metformina sobre diferentes vías de señalización, el reposicionamiento de su uso fuera de prospecto se ha expandido hasta incluir varias condiciones fisiopatológicas.^(2,5) La metformina es una opción que ha emergido en el tratamiento de la diabetes gestacional y en el síndrome de ovarios poliquísticos para mejorar la anovulación y la concepción.^(2,23,24)

Aunque el uso de la metformina en el embarazo en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos parece ser segura, resulta importante resaltar que en gestantes sin

síndrome de ovarios poliquísticos la ingestión prenatal de este fármaco se ha asociado con un incremento con el riesgo de obesidad en la niñez, aunque no es posible distinguir entre el efecto del medicamento y de la condición que propició su indicación, como la diabetes *mellitus* tipo II y la obesidad asociada.^(23,24,25)

La metformina disminuye los niveles de andrógenos en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, pero esto no resulta claro, ya que durante la gestación aumenta la sensibilidad a la insulina e inhibe la producción de glucosa hepática al incrementar la proporción AMP/ATP mediante la activación de la AMPK. En adición la metformina suprime la señal del glucagón mediante la disminución de la producción hepática de cAMP y regula las vías de detección de nutrientes en la placenta.⁽²⁵⁾

El tejido adiposo pardo es un órgano metabólicamente activo y es bien reconocido por su función termogénico al disipar la energía del calor. Sin embargo, un número creciente de estudios ha demostrado que este órgano contribuye a la regulación de la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo y se ha sugerido que podría ser un tejido diana en el tratamiento y prevención de la DM2. Los perfiles de expresión génica de la proteína transportadora de cationes orgánicos revelaron una amplia expresión de OCT3 tanto en el tejido adiposo pardo, tanto en humanos como en ratones, resultado que respalda a este tejido como un órgano diana de la metformina.^(20,26)

Por otra parte, la metformina disminuye la inflamación al provocar la degradación del factor inducible de la hipoxia HIF1 α , el principal regulador de la senescencia de las células endoteliales durante el envejecimiento vascular, además de atenuar la cascada de señales proinflamatorias mediada por macrófagos e incrementar la autofagia y normalizar la función mitocondrial, lo que permite aliviar los procesos de inflamación asociados al envejecimiento.^(27,28)

El tratamiento con metformina mejora también las funciones mitocondriales en las células mononucleares de la sangre periférica, lo que se asocia con un incremento de la fosforilización del AMPK y de la mitofagia, además de reducir los niveles de las especies reactivas del oxígeno y de las citoquinas proinflamatorias TNF e interleuquinas IL-6, lo que resulta de interés para atenuar la tormenta de citoquinas y la inflamación pulmonar que se describe en el curso de la infección por el virus SARS-CoV-2.^(27,28,29,30)

El sistema inmunológico tiene una función fundamental en el inicio y la progresión de muchas enfermedades. Está bien documentada la contribución de la inflamación crónica de bajo grado a la disfunción metabólica en el caso de las enfermedades cardiometabólicas, en el desarrollo de aterosclerosis y a los trastornos relacionados con la edad como la senescencia inmune. Esta llamada metainflamación, también predispone al individuo a comorbilidades, como el síndrome respiratorio agudo grave por la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) o la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.^(31,32,33,34)

La metformina puede reducir la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, disminuir la progresión a tuberculosis activa y disminuir la mortalidad tanto en ratones como en humanos, parte de este efecto beneficioso puede estar mediado por respuestas inmunitarias antimicobacterianas mejoradas por el huésped. Estos resultados podrían respaldar su uso como nueva opción terapéutica para pacientes con tuberculosis o como fármaco complementario a la vacuna contra esta enfermedad.^(32,33)

Este fármaco ha sido considerado como tratamiento para atenuar las consecuencias perjudiciales del envejecimiento, en particular por sus posibles efectos sobre la senescencia inmune.^(4,35) Frasca y otros⁽³⁶⁾ de la Universidad estadounidense de Miami constataron que el tratamiento con metformina redujo la frecuencia de subconjuntos de células B proinflamatorias en la sangre de pacientes mayores de 70 años con DM2 y aumentó las respuestas de anticuerpos específicos de la vacuna contra la influenza después de la vacunación.⁽³⁶⁾

Debido a las propiedades inmunomoduladoras de la metformina que involucra directa o indirectamente la regulación de la respuesta inmune innata del huésped y la respuesta inmune adaptativa, la prescripción terapéutica es factible de expandirse a otras entidades clínicas en el futuro, resultando en un uso mucho más amplio y abarcador.⁽¹⁾

Se concluye que la metformina es uno de los medicamentos hipoglucemiantes más utilizados en todo el mundo durante más de 60 años, sin embargo, las bases genéticas y moleculares de los mecanismos que subyacen a sus efectos terapéuticos no son completamente conocidos. Los últimos avances sobre el conocimiento de sus mecanismos de acción glucorreguladores han permitido identificar nuevas indicaciones potenciales que amplían el espectro de las prescripciones terapéuticas y su reposicionamiento terapéutico emergente.

Referencias bibliográficas

1. Foretz M, Guigas B, Benoit V. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19:460-76. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>
2. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Vääräsmäki M, *et al.* Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diab Res Care.* 2022;10:e002363. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2021-002363>
3. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, *et al.* Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022;133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>

4. Foretz M, Guigas B, Benoit V. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes *mellitus*. *Nat Rev Endocrinol*. 2029;15:569-89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>
5. Speranza N, Tomosiunas G. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? *Bolet Farmacol*. 2016 [acceso 13/10/2023];7(2). Disponible en: <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy>
6. Taboada N. A propósito del artículo “Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes *mellitus* gestacional”. *Act Med Centr*. 2023 [acceso 13/10/2023];17(2). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1735/1606>
7. Durántez A. Metformina: una nueva estrategia antienvjecimiento. *Alimente*. 2020 [acceso 14/09/2023]. Disponible en: https://blogs.alimente.elconfidencial.com/mas-anos-mas-vida/2020-09-28/angel-durantez-antienvjecimiento-metformina_2760043/
8. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, *et al*. An epigenetic aging analysis of randomized metformin and weight loss interventions in overweight postmenopausal breast cancer survivors. *Clin Epigenetics*. 2021;13:224. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01218-y>
9. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in attenuating the hallmarks of aging. *Cell Metab*. 2020;32:15-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>
10. Kim D, Kim Y, Lee BB, Cho EY, Han J, Shim YM, *et al*. Metformin reduces histone H3K4me3 at the promoter regions of positive cell cycle regulatory genes in lung cancer cells. *Cancers (Basel)*. 2021;3:739. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040739>
11. Villegas CA, Frontela M, García I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. *Rev Cuban Endocrinol*. 2016;27(3) [acceso 13/10/2023]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000300008
12. Wang S, Lin Y, Xiong X, Wang L, Guo Y, Chen Y, *et al*. Low dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: Results of a phase II clinical trial. *Clin Can Res*. 2020;26(18). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0113>
13. Wabitsch S, McCallen JD, Kamenyeva O, Ruf B, McVey JC, Kabat J, *et al*. Metformin treatment rescues CD8+ T-cells response to immune checkpoint inhibitor therapy in mice with NAFLD. *J Hepatol*. 2022;77:748-60 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hep.2022.03.010>
14. Crist M, Yaniv B, Palackdharry S, Lehn MA, Medvedovic M, Stone T, *et al*. Metforin increases natural killer cell functions in head and neck squamous cell carcinoma through CXCL1 inhibition. *J Immunot Cancer*. 2022;10(11) DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005632>

15. Zhang CS, Li M, Ma T, Zong Y, Cui J, Feng JW, *et al.* Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell Metab.* 2016;24(4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.003>
16. Ma T, Tian X, Zhang B, Li M, Wang Y, Yang C, *et al.* Low dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature.* 2022;603:159-65. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04431-8>
17. Broadfield LA, Saigal A, Szamosi JC, Hammill JA, Bezverbnaya K, Wang D, *et al.* Metformin-induced reductions in tumor growth involves modulation of the gut microbiome. *Mol. Metab.* 2022;61:101498. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101498>
18. Zhang E, Jin L, Wang Y, Tu J, Zheng R, Ding L, *et al.* Intestinal AMPK modulation of microbiota mediate crosstalk with brown fat to control thermogenesis. *Nat Comm.* 2022;13(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28743-5>
19. Wanchaitanawong W, Thinrungrroj N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N, Shinlapawittayatorn K. Repurposing metformin as potential treatment for inflammatory bowel disease: evidence from cell to the clinic. *Internat Immunopharm.* 2022;61:101498. DOI: <https://doi.org/10.1016/intimp.2022.109230>
20. Sponton CH, Hosono T, Taura J, Jedrychowski MP, Yoneshiro T, Wang Q, *et al.* The regulation of glucose and lipid homeostasis via PLTP as mediator of BAT-liver communication. *EMBO Rep.* 2020;21(9). DOI: <https://doi.org/10.1015252/embrio.201949828>
21. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature.* 2020;578 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>
22. Day EA, Ford RJ, Smith BK. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab.* 2019;1(12). DOI: <https://doi.org/10.1038/s42455-019-0146-4>
23. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Arora C, Silagy M, *et al.* The role of maternal obesity in infant outcomes in polycystic ovary syndrome-a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(6):842-58. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12832>
24. Fornes R, Simin J, Nguyen MH, Cruz G, Crisosto N, van der Schaaf M, *et al.* Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide populationbased study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20:30-42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00905-6>
25. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, *et al.* Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be

- independent of obesity—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(5):659-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12829>
26. Yuan T, Li J, Effects of metformin on metabolism of White and Brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s/13098-019-0490-2>
27. Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, Nicholas DA, Hasturk H, Liu J, *et al.* Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab.* 2020;32:44-55.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.015>
28. Alique M, Sánchez-López E, Bodega G, Giannarelli C, Carracedo J, Ramírez R. Hypoxia-Inducible Factor-1 α : The master regulator of endothelial cell senescence in vascular aging. *Cells.* 2020;9:195. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9010195>
29. Bhansali S, Bhansali A, Dhawan V. Metformin promotes mitophagy in mononuclear cells: a potential in vitro model for unraveling metformin's mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1463:23-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.14141>
30. Marañón A M de, Canet F, Jiménez ZA, Jover A, Morillas C, Rocha M, *et al.* Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Redox Biol.* 2022;53:102342. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0019>
31. Xiong W, Sun KY, Zhu Y, Zhang X, Zhou YH, Zou X. Metformin alleviates inflammation through suppressing FASN-dependent palmitoylation of Akt. *Cell Death Dis.* 2021;12:934. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04235-0>
32. Xian H, Liu Y, Rundberg Nilsson A, Gatchalian R, Crother TR, Tourtellotte WG, *et al.* Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity.* 2021;54:1463-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.004>
33. Ecklold C, Kumar V, Weiner J, Alisjahbana B, Riza AL, Ronacher K, *et al.* Impact of intermediate hyperglycemia and diabetes on immune dysfunction in tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2021;72:69-78. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa751>
34. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542:177-85. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
35. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:251-65. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
36. Frasca D, Díaz A, Romero M, Blomberg BB. Metformin enhances B cell function and antibody responses of elderly individuals with type 2 diabetes *mellitus*. *Front Aging.* 2021;2. DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2021/715981>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.