PROPIEDADES ANTIENVEJECIMIENTO DE LA METFORMINA: MECANISMOS Y POTENCIALES APLICACIONES

AUTOR: SARAH IDALID OTERO MORENO

RESUMEN

La metformina, inicialmente desarrollada como un tratamiento antidiabético, ha demostrado efectos que van más allá del control glucémico, destacándose como un posible agente antienvejecimiento. Este artículo explora sus mecanismos de acción relacionados con la longevidad, incluyendo la activación de AMPK, la regulación de la inflamación crónica, la reducción del estrés oxidativo y la eliminación de células senescentes. También se destaca su capacidad para intervenir en la estabilidad genómica mediante modificaciones epigenéticas, protección de los telómeros y promoción de la autofagia. Estos procesos contribuyen a su potencial para retrasar la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento, como patologías neurodegenerativas, cardiovasculares y metabólicas.

Ensayos clínicos actuales, como el TAME, evalúan el impacto de la metformina en la prevención de enfermedades relacionadas con la edad, mientras que estudios en modelos animales han demostrado su capacidad para mejorar la esperanza de vida al modular procesos biológicos relacionados con el envejecimiento. La metformina se posiciona como una herramienta prometedora en la geriatría y el manejo integral del envejecimiento, con un potencial terapéutico que sigue siendo explorado en combinación con otros agentes innovadores.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso complejo que se caracteriza por la acumulación de daño celular, inflamación crónica y disfunciones metabólicas. Estos cambios afectan tanto la calidad como la esperanza de vida de los individuos. Aunque hasta ahora se ha considerado inevitable, la investigación científica moderna busca mitigar sus efectos y retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. En este contexto, la metformina, un medicamento utilizado ampliamente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ha despertado interés por sus posibles propiedades antienvejecimiento.

La metformina se desarrolló como una alternativa segura a la fenformina, un compuesto que fue retirado del mercado debido a su asociación con casos de acidosis láctica. Su eficacia como hipoglucemiante fue reportada por primera vez en 1957 por el diabetólogo J. Sterne, quien destacó sus beneficios en el manejo de la diabetes sin los riesgos asociados a los tratamientos prevalentes de la época (1). Desde entonces, la metformina se ha establecido como el tratamiento de primera línea para la diabetes tipo 2 gracias a su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y regular el metabolismo glucémico.

Sin embargo, los efectos de la metformina van más allá del control de la diabetes. Investigaciones recientes han evidenciado su impacto positivo en la pérdida de peso, el perfil lipídico y, especialmente, en el envejecimiento. Este medicamento ha mostrado un potencial significativo para reducir la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la senescencia celular, factores clave en el proceso de envejecimiento.(1) Por ello, la metformina se perfila como un fármaco prometedor en el campo de la gerontología.

PROPIEDADES ANTIENVEJECIMIENTO DE LA METFORMIA

La metformina tiene la capacidad de modular procesos biológicos centrales en el envejecimiento, incluyendo la inflamación, el estrés oxidativo, la senescencia celular y los mecanismos metabólicos. Estos efectos han generado interés en su uso como una herramienta terapéutica en los daños generados propios de la edad y los daños celulares.

ACTIVACIÓN DE AMPK

La metformina activa la proteína kinasa activada por AMP (AMPK), un regulador central del metabolismo energético. Esta activación conduce a la reducción de la síntesis de lípidos, un aumento en la oxidación de ácidos grasos y una disminución en la gluconeogénesis hepática. Además, inhibe la vía mTOR, que está asociada con el daño celular y la acumulación de deterioro tisular relacionados con el envejecimiento.(4) Estos mecanismos no solo benefician a pacientes diabéticos, sino que también intervienen en la prevención de enfermedades metabólicas y degenerativas asociadas al envejecimiento.

ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo es un factor clave en el daño celular y el envejecimiento. La metformina disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) al inhibir el Complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, lo que reduce la fuga de electrones y la formación de ROS. Además, promueve la expresión de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa 7 (GPx7), un mecanismo que está mediado por la vía Nrf2.(7) Estos efectos protegen las células del daño oxidativo y contribuyen a la longevidad celular.

EPIGENÉTICA Y ESTABILIDAD GENÓMICA

La encefalomielitis se caracteriza por una afectación multifocal del SNC, que puede incluir alteraciones cognitivas, motoras y mielopatías, y con frecuencia se acompaña de compromiso del sistema nervioso periférico. Los anticuerpos más comúnmente asociados con esta patología son anti-Hu, PCA-2 y anti-CV2. La mayoría de estos anticuerpos están relacionados con cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores neuroendocrinos.

SENESCENCIA CELULAR

Caracterizada por la acumulación de células disfuncionales que secretan mediadores inflamatorios (fenotipo SASP), se relaciona con la edad La metformina actúa como un agente senolítico al eliminar estas células o suprimir su actividad inflamatoria. Este efecto incluye la reducción de mediadores inflamatorios como IL-6 e IL-8, así como la promoción de mecanismos de reparación del ADN y autofagia.(1)

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica es un sello distintivo del envejecimiento. La metformina atenúa este proceso al reducir la activación de NF-κB, un factor de transcripción responsable de la expresión de genes inflamatorios. Este efecto mejora la comunicación intercelular y reduce el impacto de las citocinas inflamatorias en los tejidos al inhibirlos.(4)

MICROBIOMA INTESTINAL

La metformina modula el microbioma intestinal al favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas como Akkermansia muciniphila, que refuerzan la barrera intestinal y reducen la inflamación sistémica. (1) También estimula la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), que tienen efectos protectores en el metabolismo y la salud general.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Neuroprotección: Mejora la neurogénesis y protege contra la inflamación y la acumulación de proteínas tóxicas, siendo relevante en enfermedades como Parkinson y Alzheimer.(5)

- Salud Cardiovascular: Reduce la aterosclerosis y mejora la función endotelial mediante la regulación de AMPK y la disminución del estrés oxidativo, preservando la estructura de tejidos vasculares.
- Control Metabólico: Contribuye a la longevidad al mejorar la sensibilidad a la insulina y promover la pérdida de peso, factores clave en la reducción de la morbimortalidad.

INVESTIGACIÓN

Ensayos clínicos como el TAME (Targeting Aging with Metformin) investigan el potencial de la metformina para retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, patologías cardiovasculares y neurodegenerativas. En modelos animales, como ratones y C. elegans, se ha demostrado que la metformina puede extender la esperanza de vida al modular procesos metabólicos asociados con el envejecimiento.(1)

La combinación de la metformina con otros agentes, como senolíticos o inhibidores de mTOR, está siendo explorada para potenciar sus beneficios en la regeneración celular, la salud mitocondrial y el manejo de enfermedades crónico-degenerativas, ampliando así su potencial para futuras aplicaciones y mejoras respecto a daños propios de la edad.

CONCLUSIÓN

La metformina ha trascendido su papel como un simple fármaco antidiabético, emergiendo como un agente multifuncional con propiedades que podrían revolucionar el manejo del envejecimiento y sus enfermedades asociadas. Sus mecanismos de acción abarcan desde la activación de AMPK y la regulación de la inflamación hasta la protección frente al estrés oxidativo, la reparación del ADN y la mejora del microbioma intestinal. Además, su capacidad para promover la eliminación de células senescentes y estabilizar los telómeros resalta su impacto potencial en la longevidad.

Ensayos clínicos como el TAME y estudios en modelos animales continúan consolidando su relevancia como una herramienta terapéutica en la geriatría. La investigación futura deberá enfocarse en combinar la metformina con otros tratamientos innovadores, como los senolíticos, para maximizar sus beneficios. Así, la metformina se perfila como un aliado clave no solo en la prevención y manejo de enfermedades crónico-degenerativas, sino también en la mejora de la calidad de vida durante el envejecimiento.

REFERENCIAS

1. Sirtori CR, Castiglione S, Pavanello C. Metformin: From diabetes to cancer to prolongation of life. Pharmacological Research. 2024;208:107367. doi:10.1016/j.phrs.2024.107367
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S158-90. doi:10.2337/dc24-S009
3. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in the treatment of diabetes and beyond: Current evidence. Curr Diabetes Rev. 2022;18(7):e123120187797. doi:10.2174/1573399818666220329123448
4. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. Cell Metab. 2020;32(1):15-30. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.001. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333835; PMCID: PMC7347426.
5. Ameen O, Samaka RM, Abo-Elsoud RAA. Metformin alleviates neurocognitive impairment in aging via activation of AMPK/BDNF/PI3K pathway. Sci Rep. 2022;12(1):17084. doi:10.1038/s41598-022-20945-7. PMID: 36224264; PMCID: PMC9556637.thione peroxidase 7. Aging Cell. 2018;17(4):e12765. doi:10.1111/acel.12765. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29659168; PMCID: PMC6052468
6. Koslover J, Bruce D, Patel S, Webb AJ. Metformin-'BRAINS & AIMS' pharmacological/prescribing principles of commonly prescribed (Top 100) drugs: Education and discussion. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(3):931-938. doi:10.1111/bcp.15653. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36575901.
7. Fang J, Yang J, Wu X, Zhang G, Li T, Wang X, Zhang H, Wang CC, Liu GH, Wang L. Metformin alleviates human cellular aging by upregulating the endoplasmic reticulum glutathione peroxidase 7. Aging Cell. 2018;17(4):e12765. doi:10.1111/acel.12765. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29659168; PMCID: PMC6052468