

METFORMINA Y LONGEVIDAD SALUDABLE

JOSÉ R. CABO SOLER

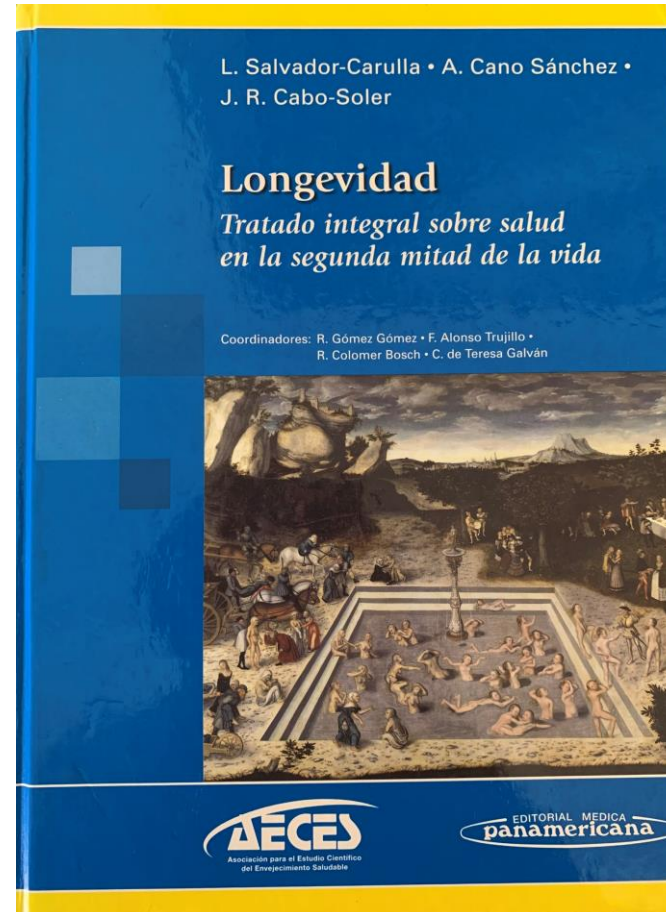
jose.cabo@uv.es

11 MAYO 2022



ACADEMIA DE FARMACIA
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

NUESTRO LIBRO SOBRE LONGEVIDAD, 2004



Prof. Juan Ramón Zaragoza Rovira



Una vida larga y sana

Editorial Planeta, 1990

PLAN CEDRO

QUÉ SE PUEDE HACER PARA UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE?

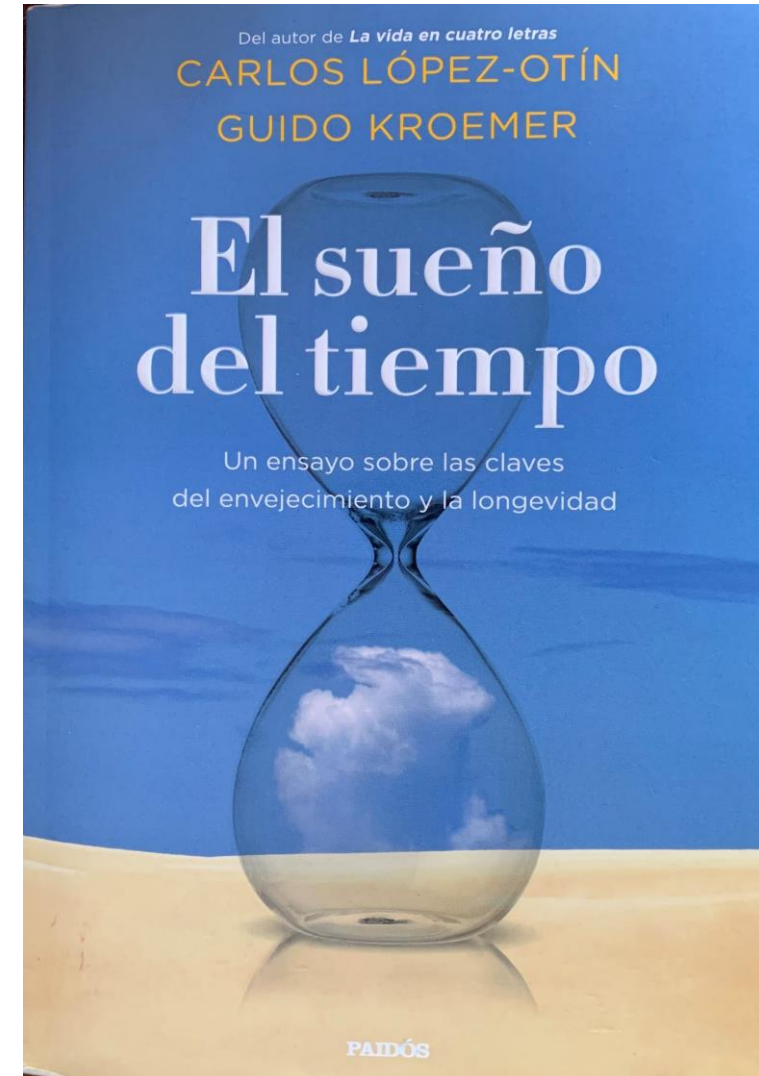
PLAN CEDRO

Una vida larga y sana. Editorial Planeta. (1990)

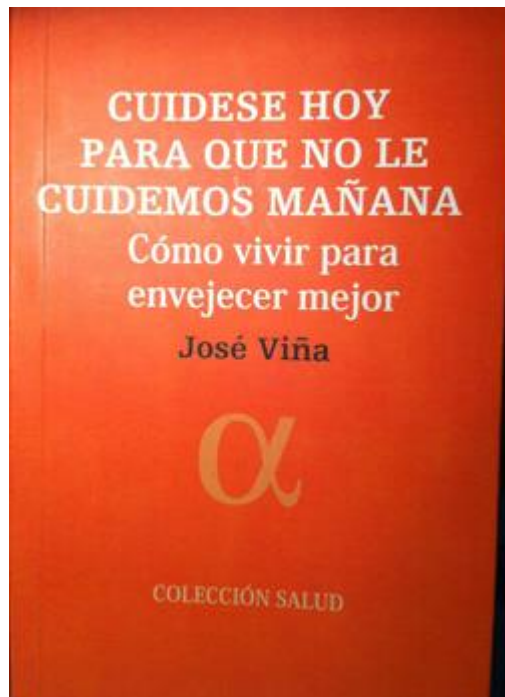
- Cuidado Corporal
- Ejercicio
- Dieta
- Relajación (evitar el estrés)
- Orientación Vital (objetivos)

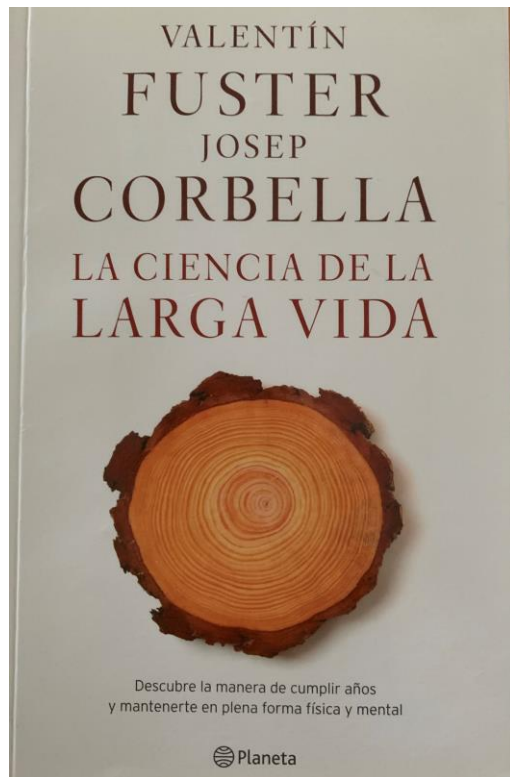


Prof. Carlos López-Otín



Prof. José Viña Ribes

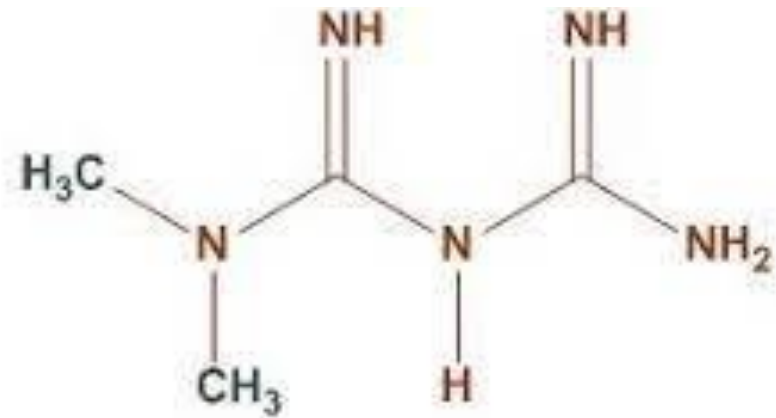




Prof. Valentin Fuster



ESTRUCTURA QUÍMICA



1,1-Dimetilbiguanida.

METFORMINA

Fórmula química: $C_4H_{11}N_5$

Peso molecular (g/mol): 129,16

Se utiliza el Hidrocloruro HCl

Lila francesa (*Galega officinalis*)



La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2 (Transportadores de Cationes Orgánicos)

La co-administración de metformina con:

- Inhibidores de OCT1 (como **verapamilo**) puede reducir la eficacia de metformina
- Inductores de OCT1 (como **rifampicina**) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, **trimetoprim**, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina
- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina

Por lo tanto, se recomienda **precaución**, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se **administran conjuntamente** con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse **un ajuste de dosis de metformina**, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina

EFECTOS ADVERSOS

- Los **trastornos gastrointestinales** son los efectos secundarios más comunes de la metformina
- Las reacciones más características son **náuseas, vómitos, diarreas**, anorexia, lo que se traduce en bajada de peso, alteraciones del gusto, **disminución de la absorción**, incluyendo la vitamina **B₁₂**
- Los riesgos de **Acidosis Láctica** parecen ser pequeños, (**incidencia menor** que con otras biguanidas), ya que en una serie de 194 estudios que incluyeron 36 893 años-paciente de uso de metformina, no se observaron casos de acidosis láctica fatal o no fatal
- Algunos de los **otros efectos secundarios** informados son dolor muscular, dificultad para respirar, pérdida de apetito, síntomas parecidos a la gripe y fatiga
- Se han reportado también **reacciones alérgicas**, como erupción cutánea, picor, opresión en el pecho y urticaria..

INTERACCIONES Y PRECAUCIONES

- La Metformina **potencia** el efecto de los **anticoagulantes** y de los **fibrinolíticos**
- La droga puede **inhibir** la **absorción** de la vitamina **B₁₂**, en algunos casos aislados

No se recomienda su uso con:

- Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de **acidosis láctica**, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática

- Medios de contraste yodados

La administración de metformina se debe **interrumpir** antes o en el momento de la prueba y no se debe **reanudar** hasta pasadas al menos **48 horas**, siempre que se haya reevaluado la **función renal** y comprobado que es **estable**

Se requieren ciertas precauciones para su uso con:

- Algunos **medicamentos** pueden **afectar** de forma adversa la **función renal**, lo que puede incrementar el **riesgo de acidosis láctica**, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los **inhibidores de la ECA**, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los **diuréticos**, en especial, los diuréticos del asa
- Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario **supervisar** de manera estrecha la **función renal**
- **Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca** (ej. glucocorticoides (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos)

Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento

Si es necesario, hay que **ajustar la posología** de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión

Diabetes tipo 2

Cuatro mecanismos principales de acción para reducir la glucosa en sangre (Grossman, 2012).

- (1) Disminuye absorción de glucosa del tracto GI
- (2) Inhibe la gluconeogénesis hepática (que es su principal mecanismo de acción)
- (3) Aumenta la sensibilidad y el número de receptores de insulina aumentando la captación de glucosa periférica y
- (4) aumenta la oxidación de ácidos grasos.

Efectos favorables de la Metformina en la DM2

- La Metformina no estimula la secreción de insulina (no genera hipoglucemia),
- Inhibe la producción hepática de glucosa
- Aumenta la captación periférica de glucosa
- Reduce las necesidades de insulina
- Tiene un efecto favorable en el aparato cardiovascular y en el metabolismo lipídico, tiene un efecto neutro o favorable para controlar el peso corporal

Metformina: Otras indicaciones

que pueden ayudar a un Envejecimiento Saludable

Entre los **problemas** de salud y cambios que se dan en el **envejecimiento** están:

- Sobrepeso y la Obesidad
- Resistencia a la insulina y la Diabetes tipo 2
- Enfermedades cardiovasculares
- Diferentes tipos de cánceres
- Alteraciones cognitivas frecuentes y
- Cambios en la microbiota

y **todos** pueden **beneficiarse** del uso de la **Metformina**

Efectos favorables de la Metformina para otras indicaciones

- Disminuye la resistencia a la insulina
- Tiene un efecto favorable en el aparato cardiovascular y en el metabolismo lipídico, tiene un efecto neutro o favorable para controlar el peso corporal
- Modula la Microbiota
- Se han descrito posibles efectos anticancerígenos
- Se han observado diversas mejoras cognitivas

A la Metformina se la ha llamado por sus múltiples y potenciales efectos beneficiosos como la **Aspirina del siglo XXI** (Romero et al., 2017)

OTROS USOS DE LA METFORMINA

- Síndrome de Ovario Poliquístico
- Control Peso Corporal,
incluyendo el aumento de peso por fármacos
- Control de Lípidos plasmáticos
- Disminución de riesgo cardiovascular:
Metformina para **normoglucémicos** con más de **85 mg/dL**
- Menor incidencia de algunos Cánceres
- Modulación de la Microbiota
 - está presente en altas concentraciones en la mucosa intestinal y afecta a la **microbiota**
 - (actuando en el metabolismo de los folatos y de la metionina, lo que en roedores retrasa el envejecimiento),
- Enfermedades Cognitivas: posible atenuación de algunos problemas

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

LA METFORMINA:


- Inhibe Complejo I Mitocondrial: Activa la AMPK
- Inhibe mTOR1

CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACIÓN DE LA AMPK

(Estrés oxidativo, Ejercicio Físico, Ayuno – Restricción Calórica, Algunas sustancias: **Metformina**, berberina resveratrol...)

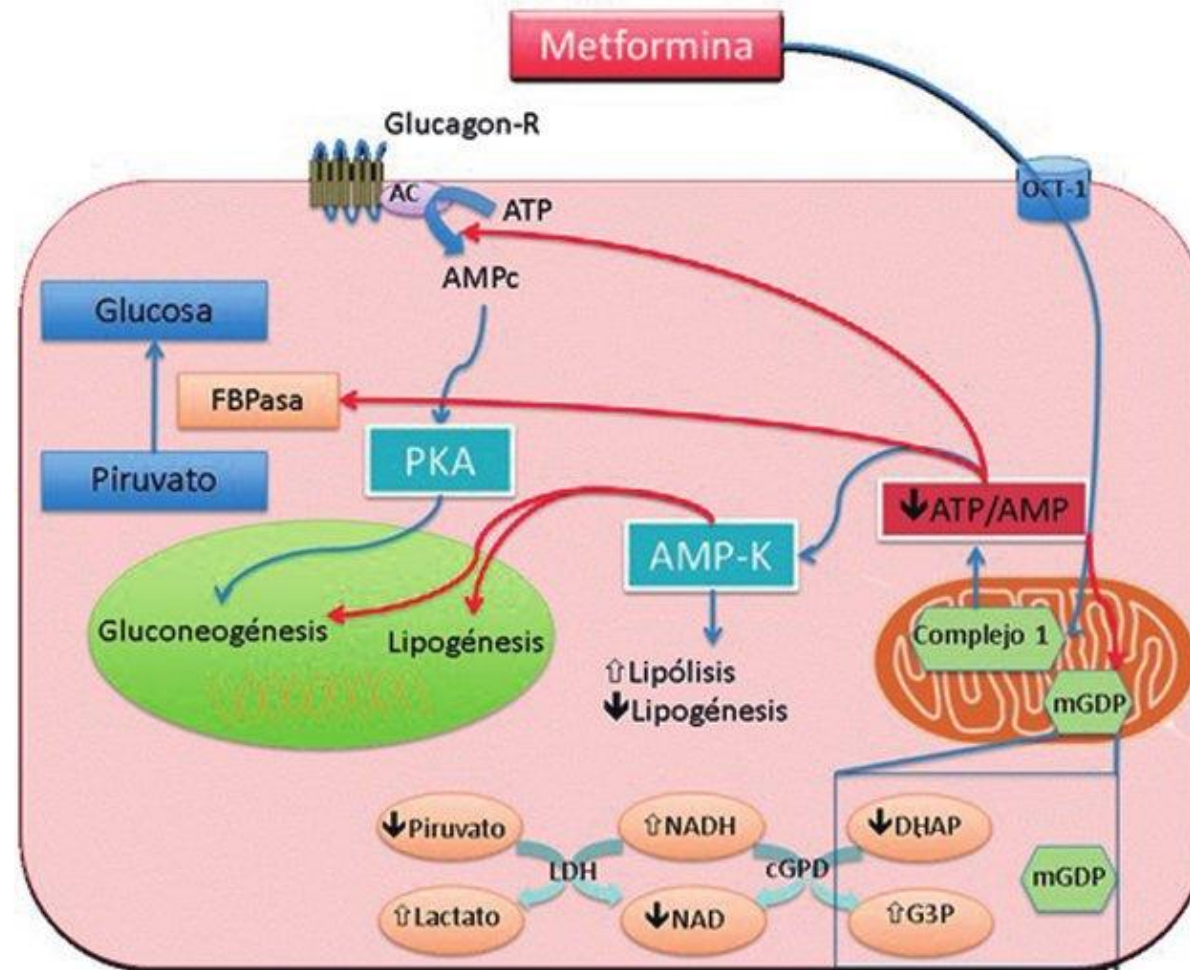
- Se reduce la producción hepática de glucosa
- Suprime la gluconeogénesis hepática, controlando la expresión de genes gluconeogénicos
- Aumenta la incorporación a las membranas del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4)
- Mejora la resistencia a la insulina y previene el desarrollo de diabetes tipo 2 al aumentar la sensibilidad a la insulina
- Activa la vía de la beta- oxidación de ácidos grasos
- Suprime la lipogénesis
- Reduce la esteatosis hepática

CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACIÓN DE LA AMPK

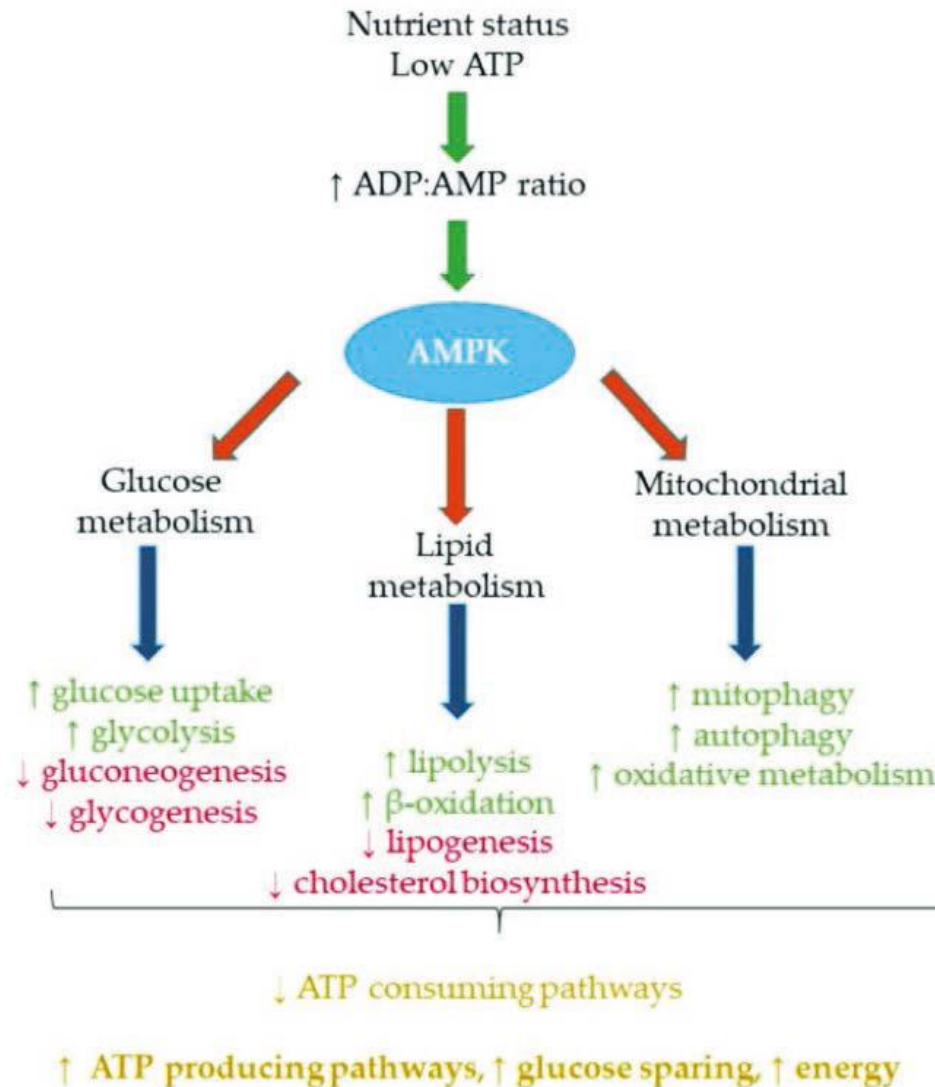
- Promueve la **autofagia celular**
- Promueve la **biosíntesis mitocondrial** y el **metabolismo oxidativo**  Hace que las mitocondrias, funcionen mejor
- **Baja la inflamación** al **inhibir** directamente el **NFKB**
- **Reduce** la producción de especies reactivas de oxígeno (**ROS**)

Por todo eso, se piensa que la activación de la AMPK tiene un **efecto favorable en el envejecimiento**

Efectos de la Metformina sobre el metabolismo de glúcidos y lípidos (SciELOColombia)



Efectos metabólicos de la Metformina



mTOR

(mammalian Target Of Rapamycin)

- La **diana de rapamicina en células de mamífero** o **mTOR** por sus siglas en inglés (mammalian Target of Rapamycin) es una **serina/treonina quinasa** de 289 kDa
- **Tiene funciones pleiotrópicas** y participa en la regulación de la respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales
-
- La **mTOR** es una proteína específica sumamente importante en los **procesos anabólicos** de nuestro cuerpo
- Es una proteína que ayuda a controlar varias funciones celulares, incluso la multiplicación y la supervivencia de las células
- La **señalización aberrante** de mTOR está involucrada en muchos estados de **enfermedad**, incluidos el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes
- La mTOR es **más activa** en algunos tipos de **células cancerosas** que en las células normales. Es posible que impedir la acción de mTOR cause la destrucción de las células cancerosas
- La regulación a la **baja de mTOR**, por ej. por la **AMPK**, conduce a la **activación de la autofagia**

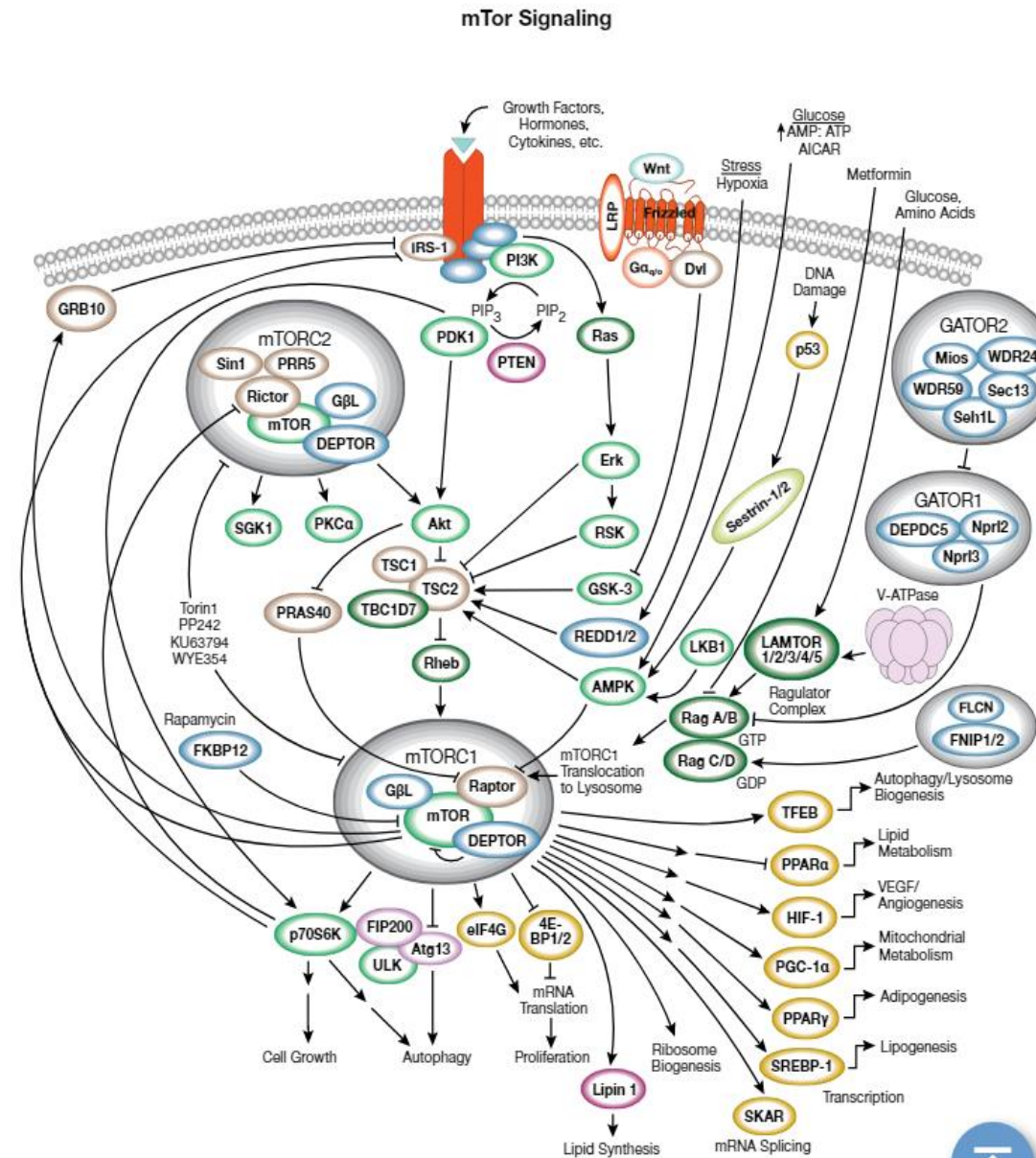
Complejos mTOR

mTORC1

Dos complejos:

- Complejo sensible a rapamicina (***mTORC1***): interactúa con la proteína **raptor** (*regulatory-associated protein of mTOR*)
 - Es un **regulador maestro del crecimiento** que detecta e integra diversas señales nutricionales y ambientales, incluidos factores de crecimiento, niveles de energía, estrés celular y aminoácidos
 - Regula el **crecimiento celular** (acumulación de masa celular) y la **proliferación**
 - **Potencia los procesos anabólicos**, como la traducción del ARNm y la síntesis de lípidos y/o **limita los procesos catabólicos**, como la autofagia
 - Responde a nutrientes y a factores de crecimiento
- Complejo insensible a rapamicina (***mTORC2***), que interactúa con **rictor** (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*)

Múltiples efectos biológicos de los dos complejos de la mTOR (<https://www.cellsignal.com> > mtor-s).



Regulación de mTORC1

- Integración de múltiples señales, incluidos las de mitógenos, nutrientes y energía
- Los aminoácidos regulan la activación, en especial la leucina
- Un **exceso** de **activación** de la ruta mTOR puede llevar, entre otros, al **cáncer**, **resistencia a la insulina**, **diabetes**, **Alzheimer** y **Parkinson (Saxton y Sabatini 2017)**

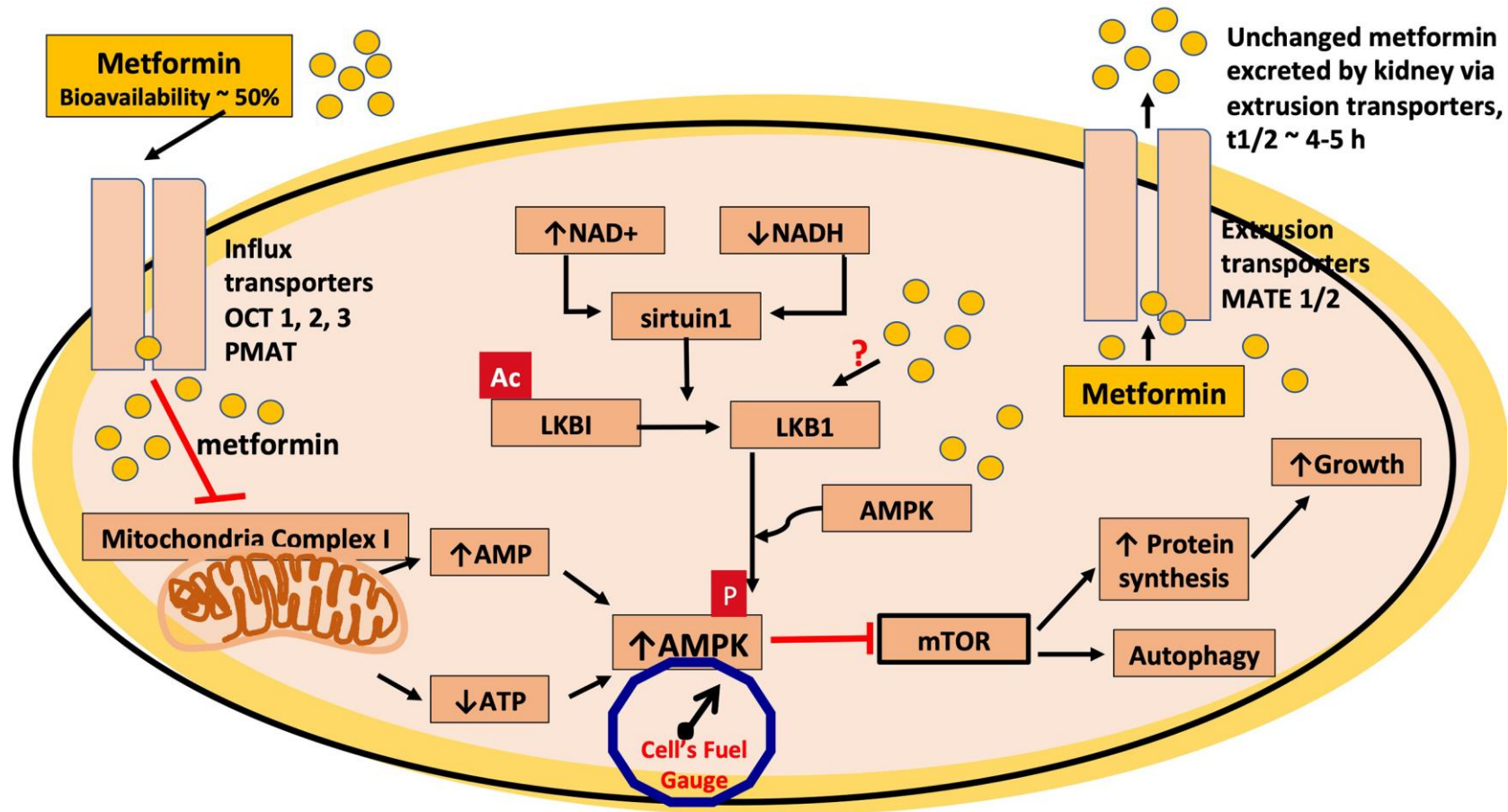
Inhibición mTOR1

- Metformina por activar AMPK, al aumentar el AMP y disminuir el ATP
- La Metformina puede inhibirla directamente
- Restricción calórica
- Rapamicina
- Inhibidores Farmacológicos
 - Sirolimus
 - Everolimus
- La **inhibición** de la **ruta mTOR** se ha ligado a un **aumento** de la **longevidad** de determinados organismos (Johnson et al., 2013)

AMPK y mTOR

- Se puede resumir destacando que la ruta enzimática **AMPK** induce la **degradación de tejido**, mientras **que** la **mTOR** induce la **creación de tejido**
- En nuestro organismo existe un **equilibrio** entre estos dos procesos, de manera **que** las rutas metabólicas implicadas actúan de manera **sincronizada**
- La **homeostasis de proteínas** mediada por **mTOR**, juega un papel clave en el **retraso del envejecimiento**

LA METFORMINA INHIBE EL COMPLEJO I MITOCONDRIAL, ACTIVA LA AMPK E INHIBE LA mTOR

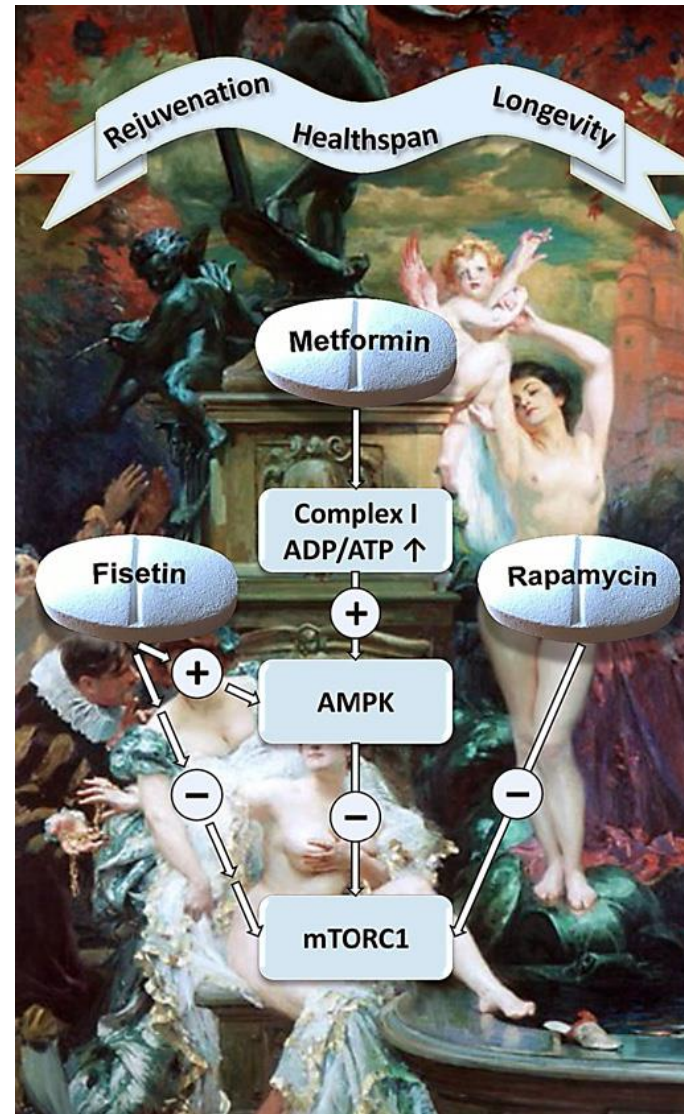


Mohammed, I., et al. (2021). A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12)

Efectos de la Metformina

- Activa las sirtuínas : Las sirtuinas resetean el cuerpo durante el ayuno, reparando los genes dañados y las células enfermas o alteradas
- Modula de forma positiva la microbiota intestinal
- Reduce la inflamación
- Inhibe la angiogénesis
- Mejora la disfunción endotelial, probablemente a través de un efecto sobre las mitocondrias
- Reduce el nivel de AGEs, un marcador del envejecimiento,
- Mantiene la homeostasis de ROS y reduce el nivel de estrés oxidativo
- Activa la autofagia
- Induce la apoptosis
- Modula la epigenética

METFORMINA Y LONGEVIDAD SALUDABLE



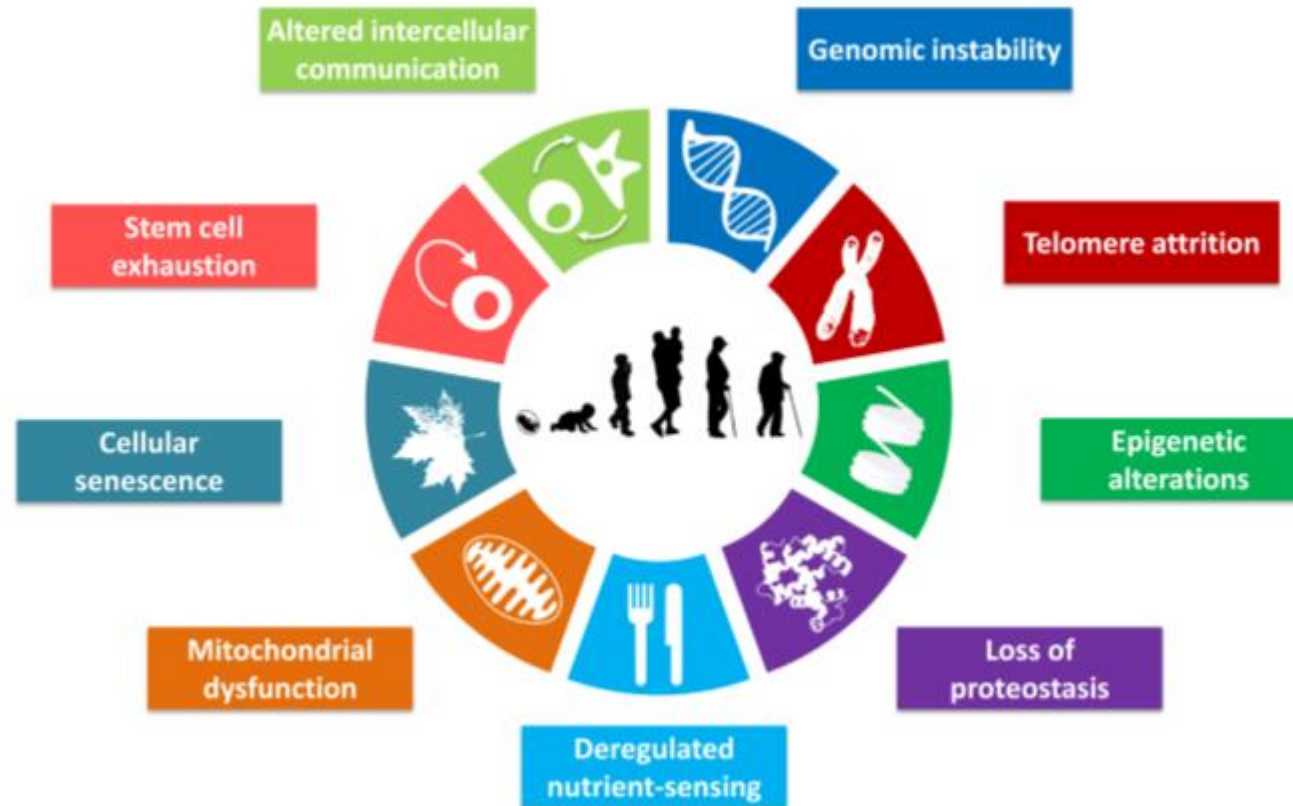
Glossmann, H. H., & Lutz, O. M. D. (2019).

Metformin and Aging: A Review.

In *Gerontology* (Vol. 65, Issue 6, pp. 581–590)

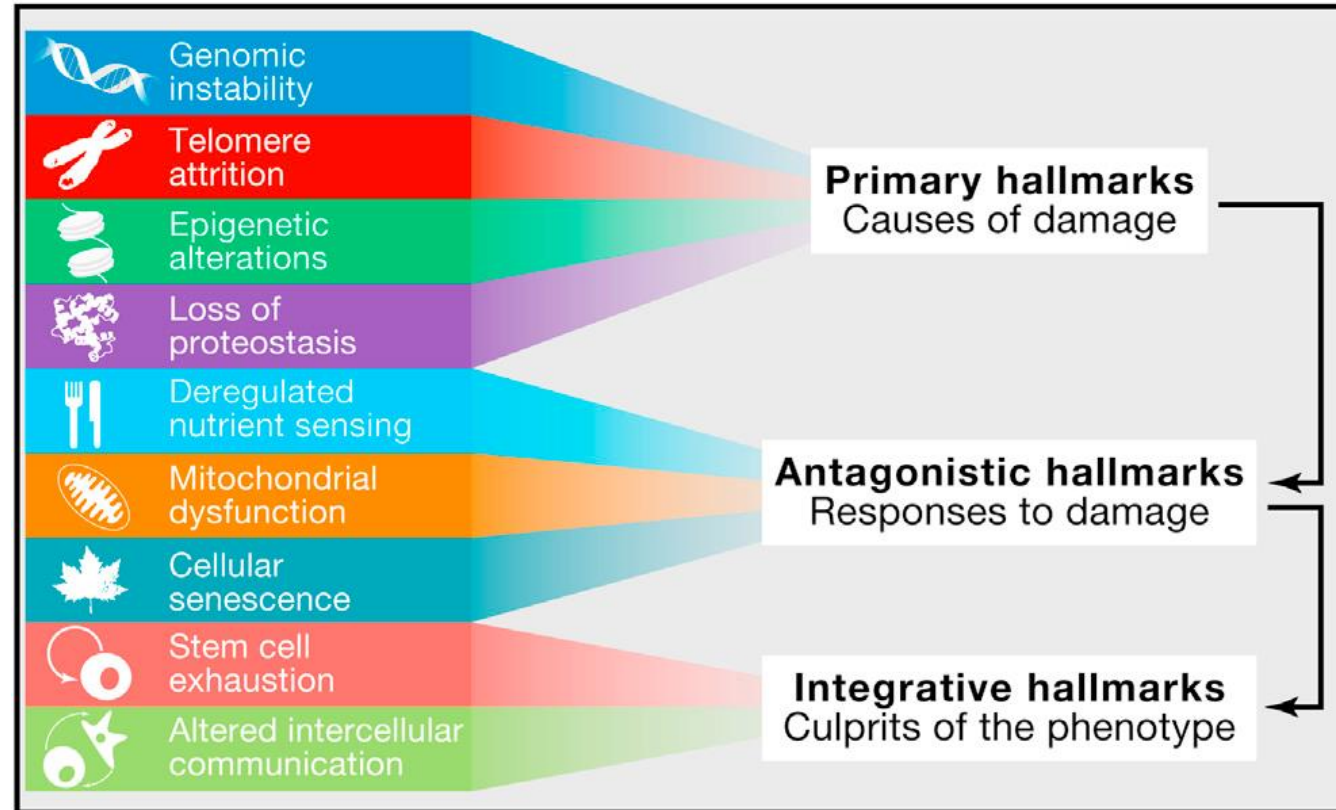
Painting: Capitole Toulouse, Salle des Illustres, Paul Gervais (1908)

Las claves del envejecimiento (The Hallmarks of Aging)

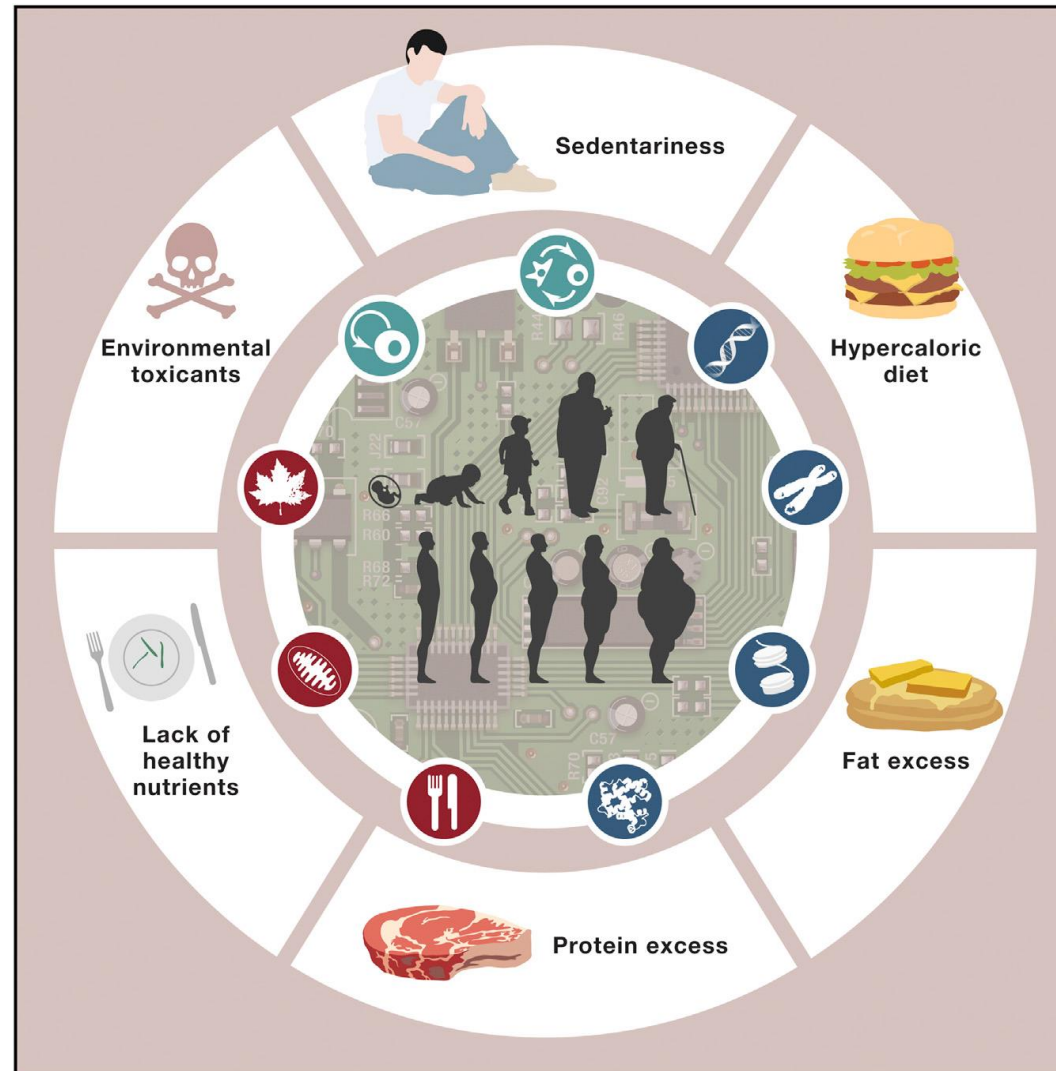


López-Otín et al., Cell. 2013 June 6; 153(6): 1194–1217

Tipos (Grupos) de claves del envejecimiento

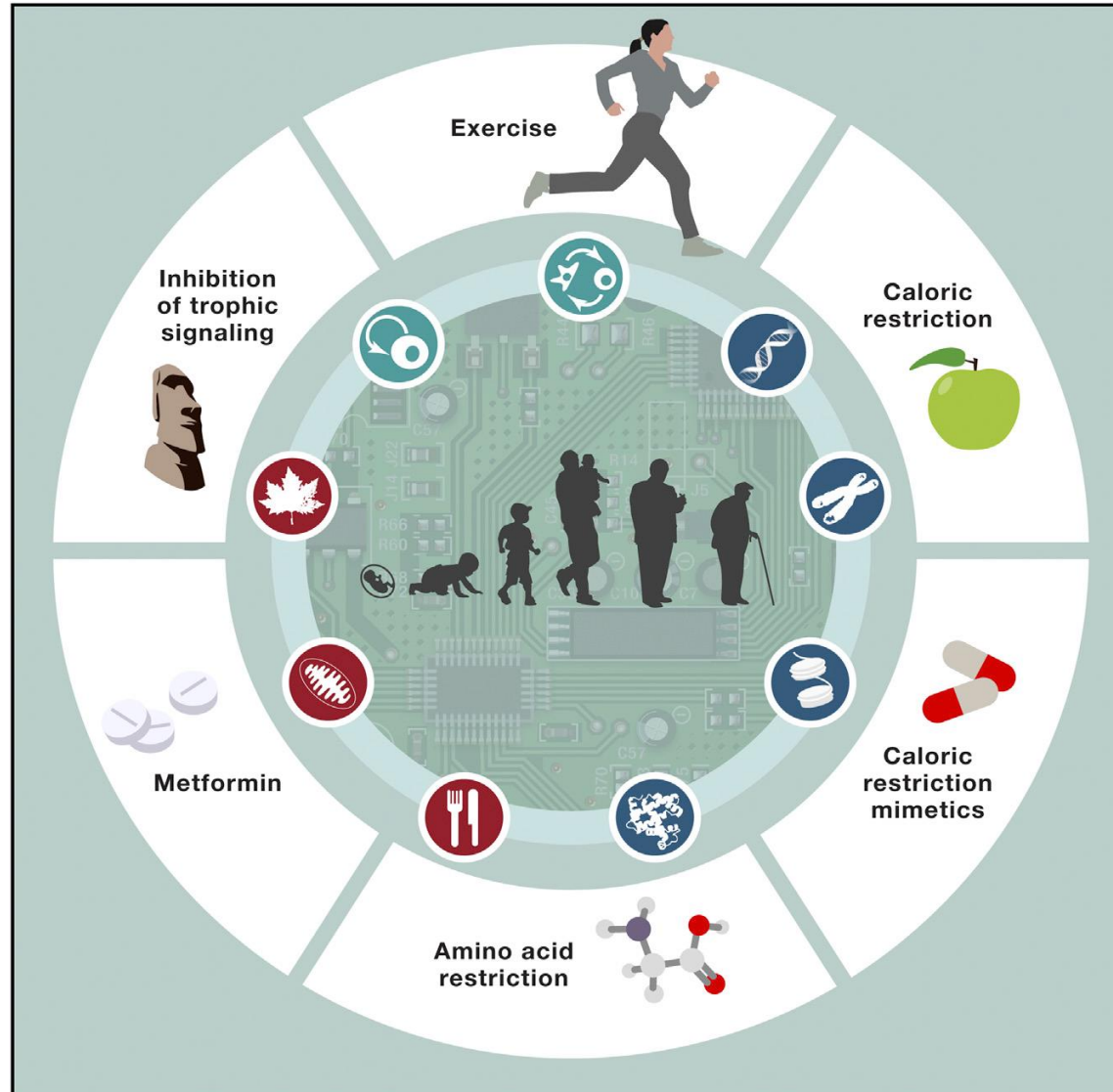


Impacto negativo del estilo de vida occidental en la Longevidad humana



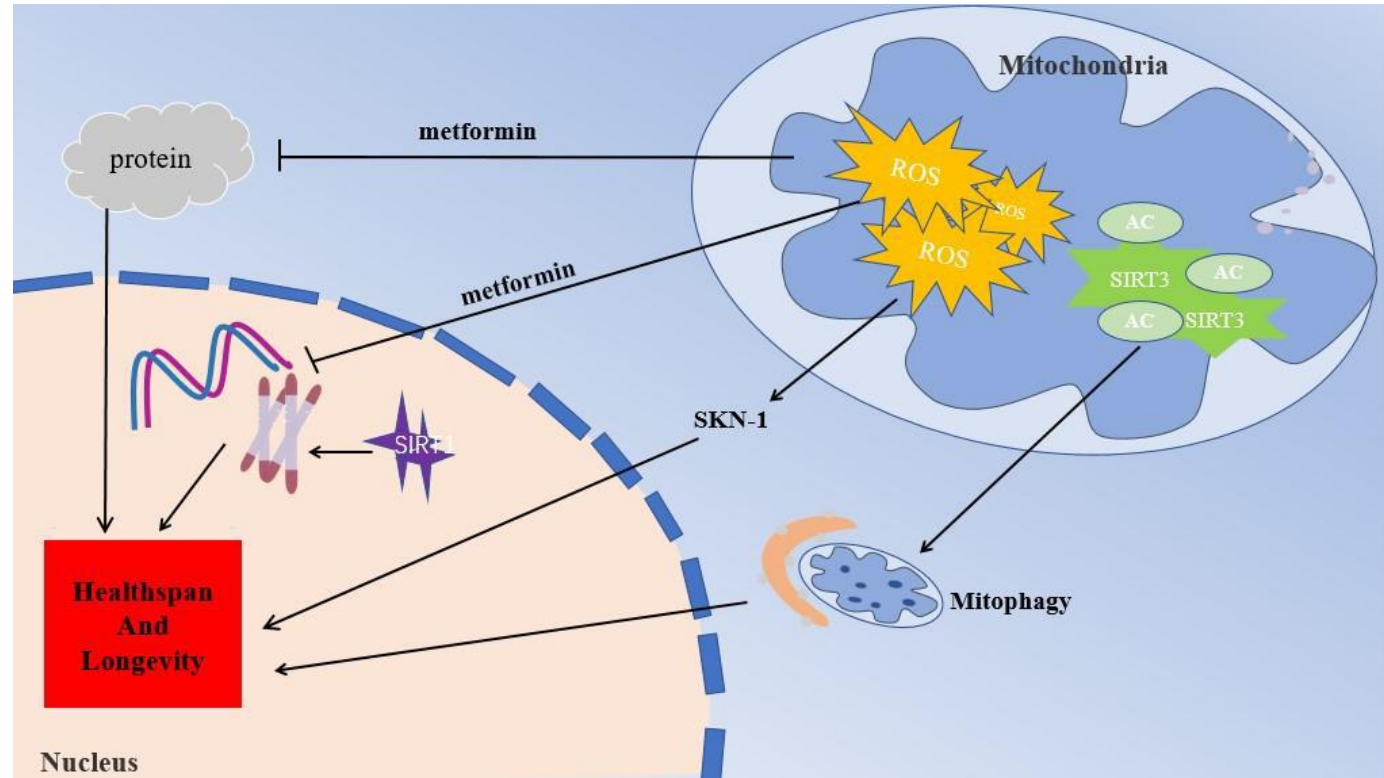
Carlos López-Otín et al., Metabolic Interventions that Improve Longevity
Cell 166, August 11, 2016

Intervenciones metabólicas que mejoran la Longevidad



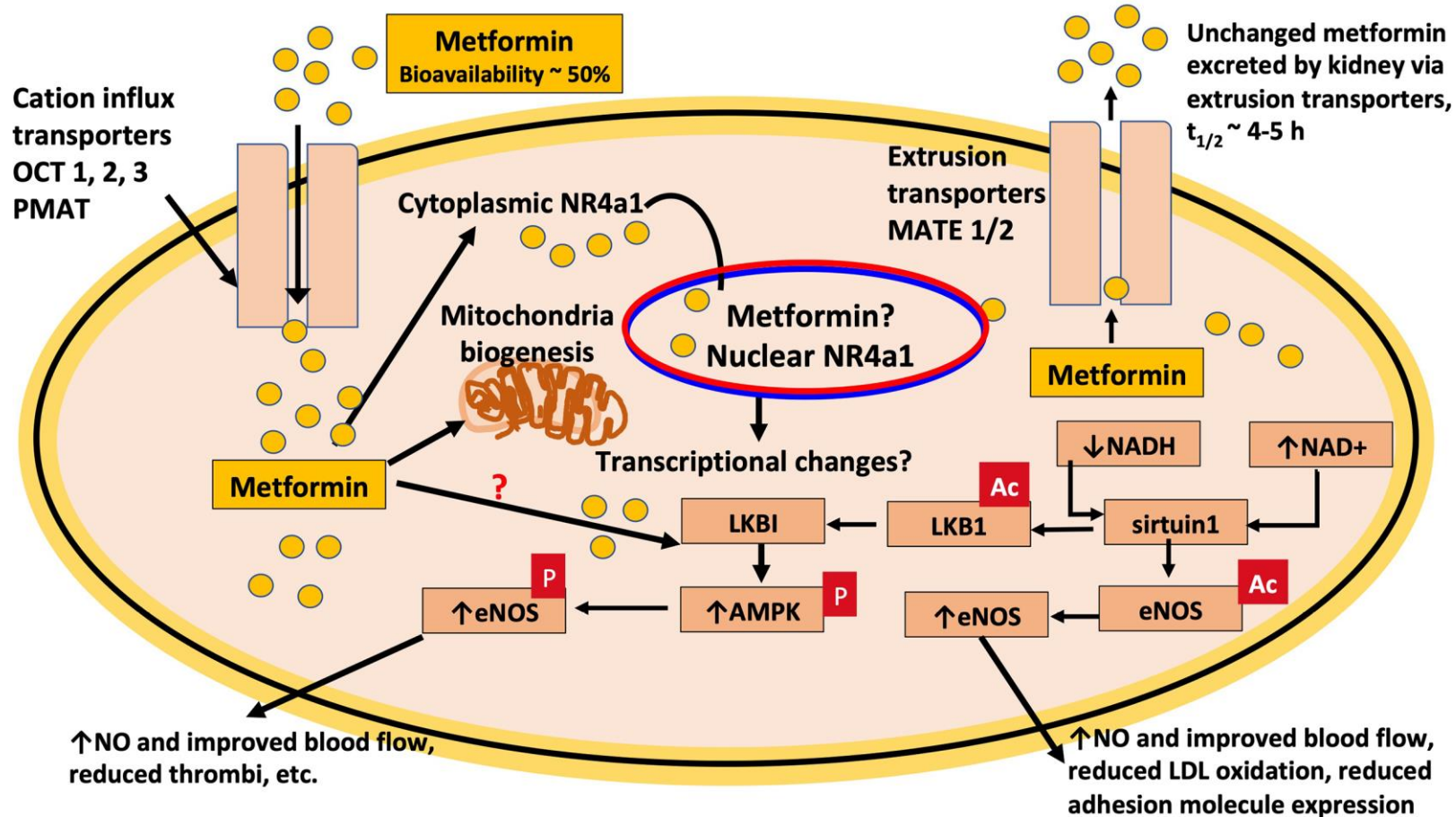
Metabolic Interventions that Improve Longevity
Carlos López-Otín et al., Cell 166, August 11, 2016

La Metformina retrasa el envejecimiento reduciendo el estrés oxidativo



Hu D., et al Anti-aging mechanisms of metformin.
Aging and Disease • Volume 12, Number 2, April 2021

LA METFORMINA PROTEGE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y MEJORA LA CIRCULACIÓN

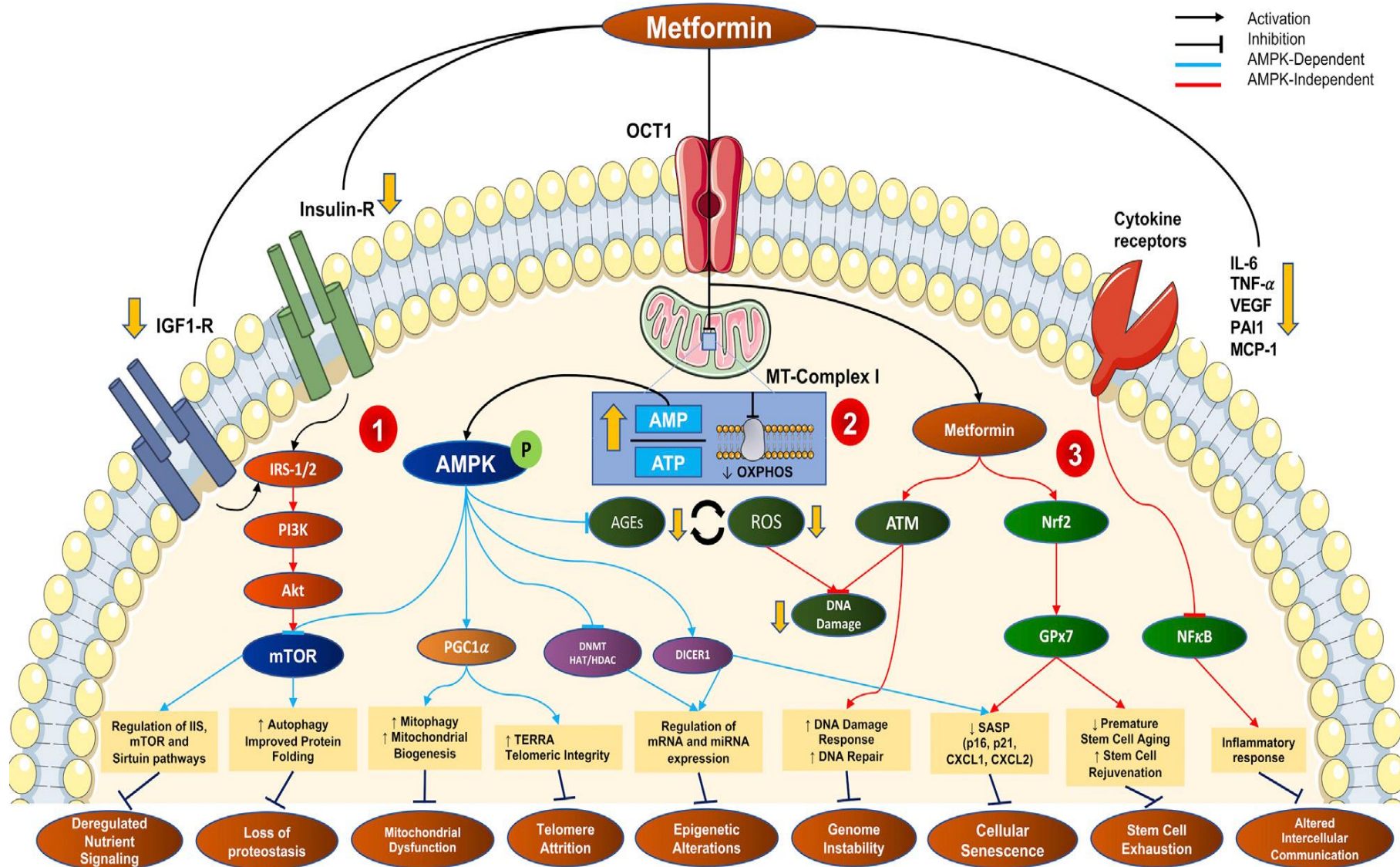


Mohammed, I., et al. (2021). A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12).

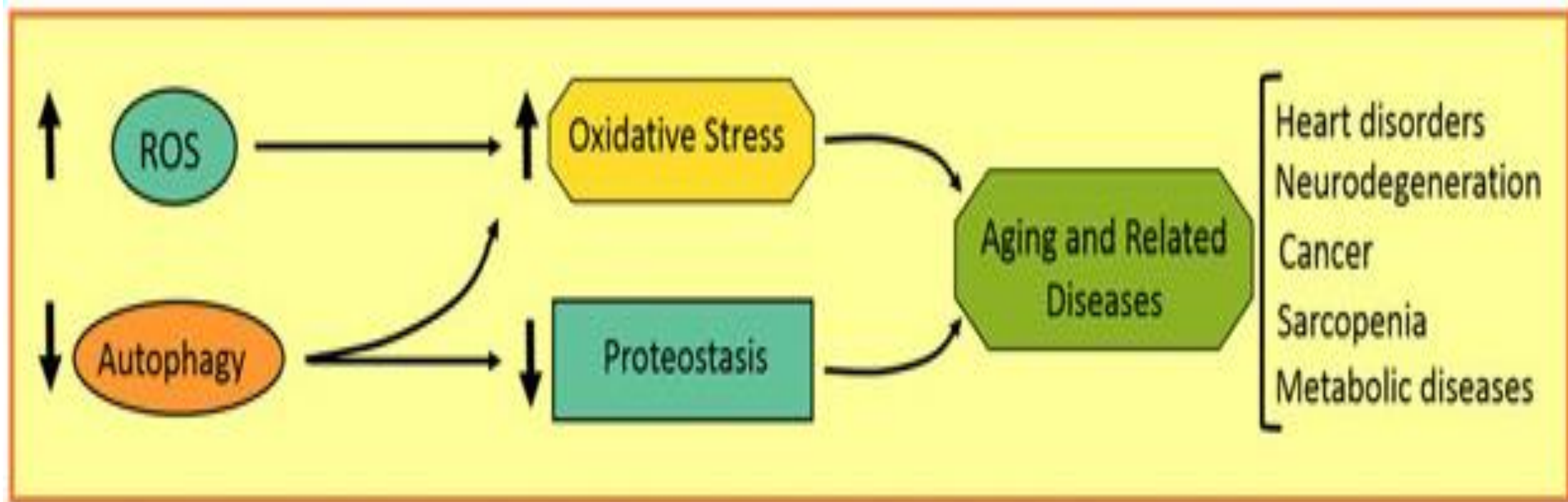
Mecanismos de atenuación de las Claves de la Longevidad por la Metformina

Kulkarni, A. S., Gubbi, S., & Barzilai, N. (2020)

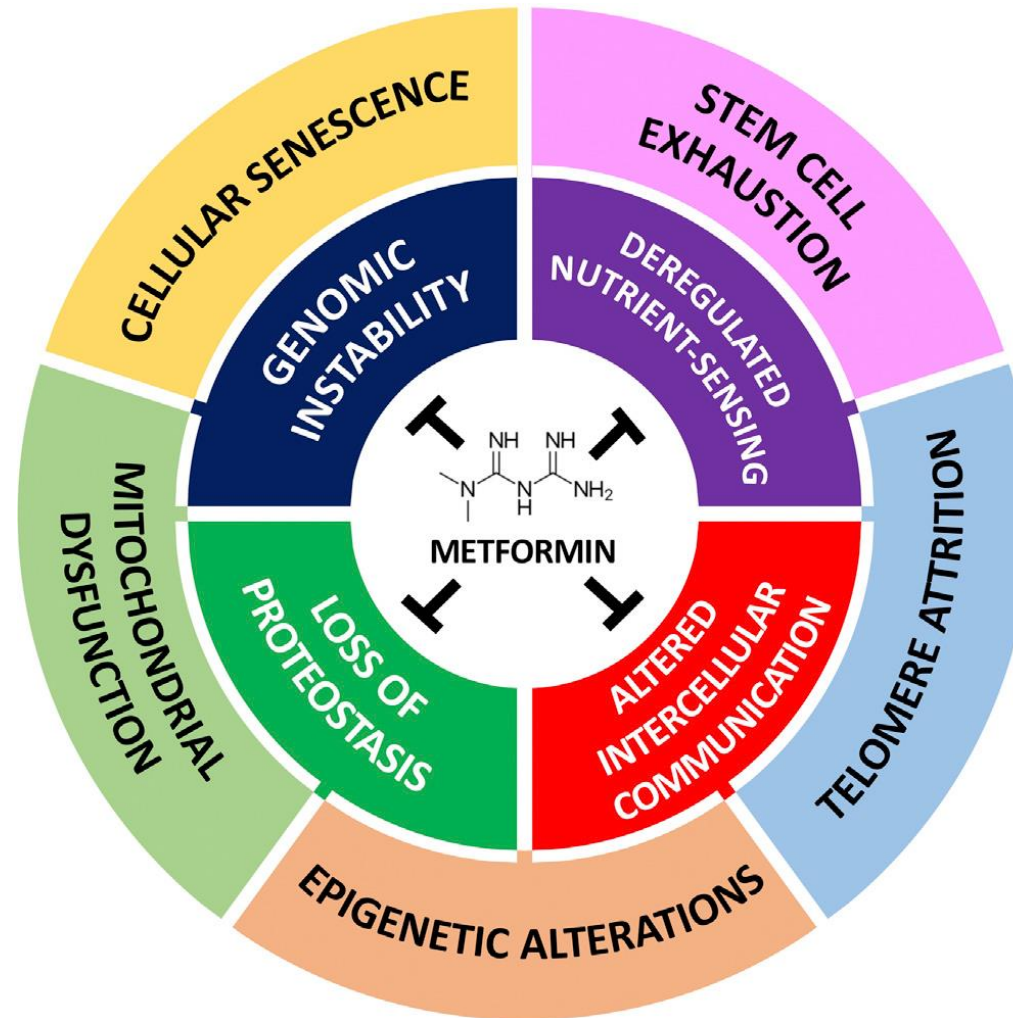
Cell Metabolism, 32(1), 15–30



Autofagia, Radicales Libres de Oxigeno y Envejecimiento

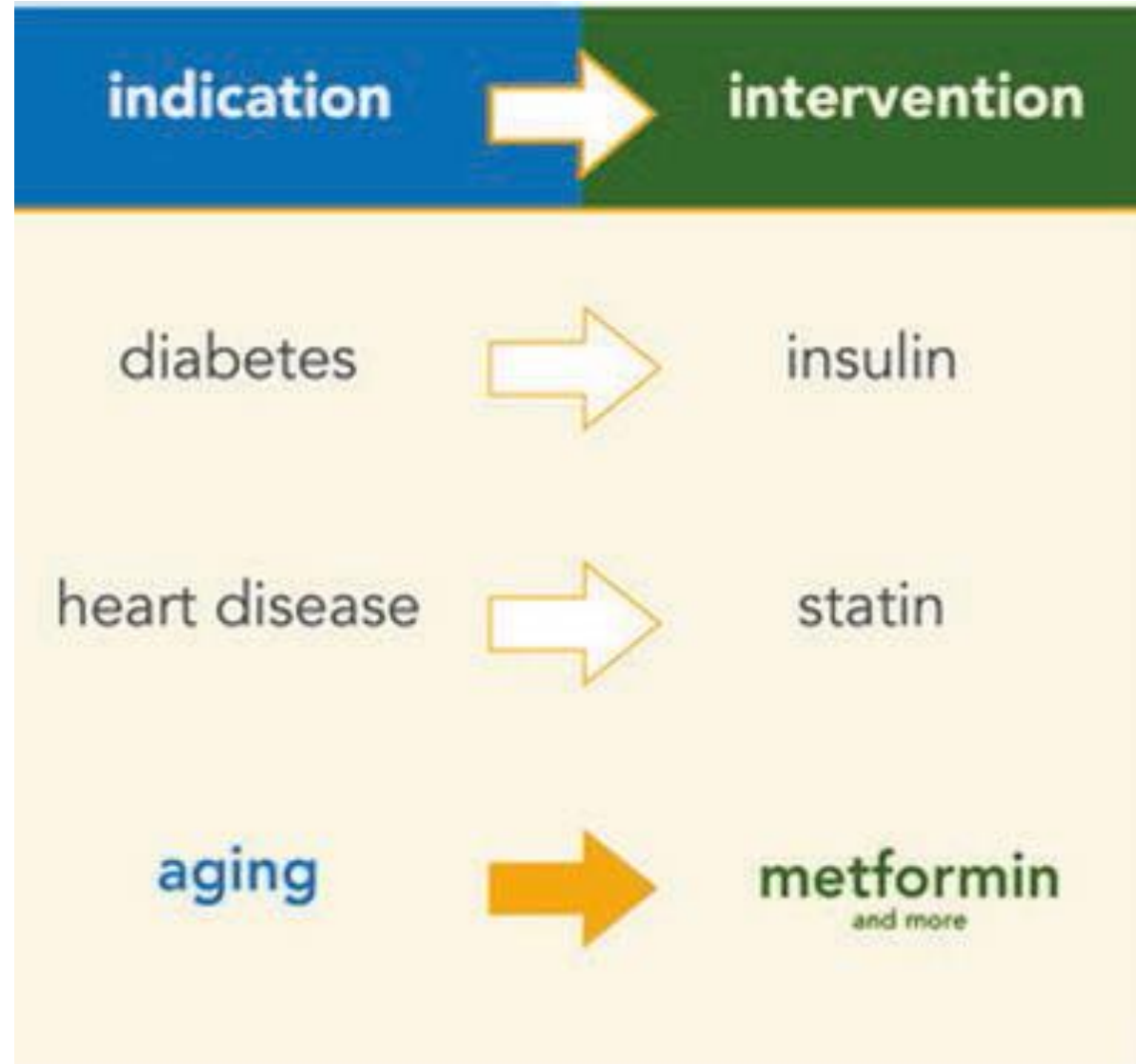


Dianas primarias y secundarias de la Metformina entre las Claves del Envejecimiento

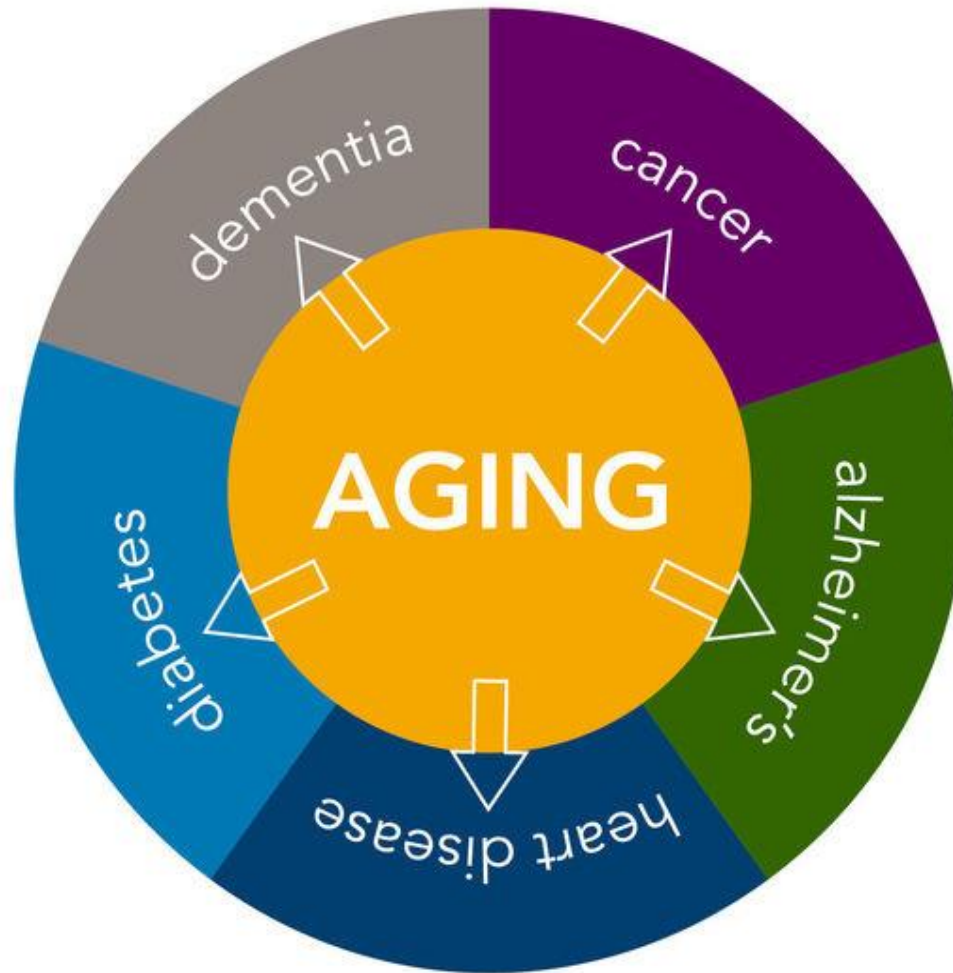


Kulkarni, A. S., Gubbi, S., & Barzilai, N. (2020)
Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging
Cell Metabolism, 32(1), 15–30

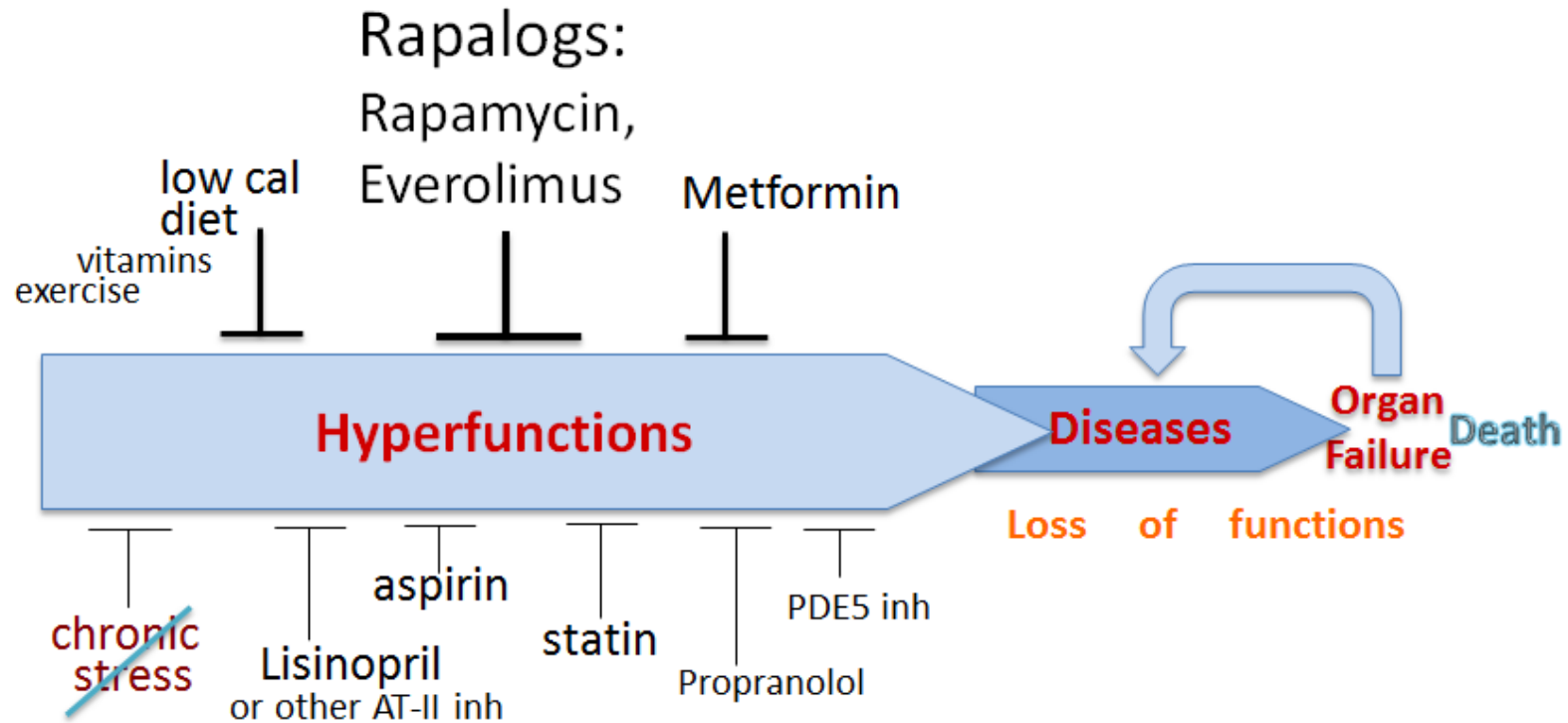
Indicaciones de enfermedades para intervenciones



Envejecimiento, base de diversas patologías



Potenciales tratamientos para mantener la salud y retrasar las enfermedades



Blagosklonny . M. V. (2017):
From rapalogs to anti-aging formula
Oncotarget, 8 (22), 35492-35507

METFORMINA Y LONGEVIDAD SALUDABLE

JOSÉ R. CABO SOLER

jose.cabo@uv.es

11 MAYO 2022

MUCHAS GRACIAS, POR SU AMABLE ATENCIÓN



ACADEMIA DE FARMACIA
DE LA COMUNITAT VALENCIANA