



Revisión

Metformina: paradigma de pleiotropismo terapéutico (1922-2025)

Alberto de Leiva Hidalgo^{a,*} y Ferran Morell Brotad^b^a Departamento de Medicina, Universidad Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^b Vall d'Hebron Institut de Recerca, Servei de Pneumologia, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2025

Aceptado el 4 de julio de 2025

Palabras clave:

Metformina

Diabetes

Microbiota gastrointestinal

Protección cardiorrenal

Cáncer

Longevidad

Fibrosis pulmonar

RESUMEN

Werner y Bell sintetizaron la metformina en 1922. En 2006, la Federación Internacional de Diabetes reconoció a la metformina como el fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La presente revisión actualiza las propiedades farmacológicas, efectos adversos y pleiotropismo terapéutico de la metformina aplicada al tratamiento y prevención de diabetes mellitus, diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico, regulación del apetito, disbiosis de la flora intestinal, protección cardiovascular y renal, tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, disminución del riesgo y mortalidad por diversas neoplasias, y prolongación de la supervivencia.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Metformin: Paradigm of therapeutic pleiotropism (1922-2025)

ABSTRACT

Werner and Bell synthesized metformin in 1922. In 2006, the International Diabetes Federation recognized metformin as the first-line drug for the treatment of type 2 diabetes. This review updates the pharmacological properties, adverse effects and therapeutic pleiotropism of metformin applied to the treatment of diabetes mellitus, gestational diabetes, polycystic ovary syndrome, appetite regulation, intestinal flora dysbiosis, cardiovascular and renal protection, treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, reduction of risk and mortality from various neoplasms, and prolongation of lifespan.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Metformin

Diabetes

Gastrointestinal microbiota

Cardio-renal protection

Cancer

Longevity

Pulmonary fibrosis

Introducción: de *Galega officinalis* a metformina

El enciclopédico herbolario de Culpeper reveló que la *Galega officinalis* ya se utilizaba en la Edad Media para el tratamiento de la poliuria. En 1861, Strecker aisló guanidina a partir de la galega. En 1918, Watanabe demostró experimentalmente la actividad hipoglucemiante de la guanidina. Werner y Bell sintetizaron la metformina (dimetil-biguanida) en 1922¹. En 1926, Frank intro-

dujo el derivado guanidínico *sintalina* como primer antidiabético oral.

En 1956, Sterne realizó los primeros ensayos clínicos con metformina (MET), descubriendo que permitía reducir las dosis diarias de insulina en sujetos con diabetes juvenil y reemplazar a la insulina en pacientes con diabetes de la edad adulta sin riesgo de hipoglucemia²⁻⁵. En Inglaterra se prescribió MET para el tratamiento de la diabetes a partir de 1958 y en Canadá a partir de 1972. En EE. UU., se retrasó su introducción en la clínica hasta 1994⁶. En 2006, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) reconoció a la MET como fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2)⁷. En 2011, la OMS incluyó a la MET en la lista de medicamentos esenciales⁸.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Alberto.deLeiva@uab.cat, aleiva@fdiabem.org (A. de Leiva Hidalgo).

Metformina: acciones sobre el metabolismo intermediario

La biodisponibilidad de MET es del orden del 50%; la vida media en plasma, 6-7 h; se elimina intacta por la orina mediante filtración glomerular (20%) y secreción tubular (80%). Su acción más reconocida consiste en disminuir la resistencia a la insulina (RI). Reduce la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis), contrarrestando la acción del glucagón, y aumenta la captación de glucosa por el músculo esquelético mediante los transportadores GLUT1 y GLUT4. Al ingresar en la célula aceptora, MET inhibe el complejo enzimático mitocondrial 1, la transferencia de electrones (cadena respiratoria) y la síntesis de ATP, aumentando los niveles celulares de ADP y AMP y la actividad enzimática AMP cinasa (AMPK), sensor clave del estado energético⁹. Por acción directa sobre las células L intestinales, la MET aumenta la secreción del péptido similar al glucagón-1¹⁰ (GLP-1). Mediante acción indirecta, inhibe la secreción hepática de ácidos biliares y su absorción ileal al facilitar el acoplamiento de la AMPK con el receptor FXR y su fosforilación, lo que puede influir en la reducción de los niveles de colesterol sérico.

Metformina: intervenciones terapéuticas

Metformina y diabetes mellitus tipo 2

La dispensación de fenformina en EE. UU. (única biguanida autorizada en 1973) se asoció a un aumento de casos de acidosis láctica, con muerte de 4 pacientes por cada mil tratados. Por ello, la fenformina fue excluida del mercado farmacéutico por la FDA en 1977¹¹. Por el contrario, la incidencia de acidosis láctica bajo tratamiento con MET ha sido mínima, inferior a 3/100.000 pacientes-año. La mayor parte de casos publicados corresponde a pacientes con insuficiencia renal avanzada, asociada a procesos clínicos que elevan la producción de ácido láctico o la reducción de su aclaramiento (sepsis, hipoperfusión, cirrosis hepática)¹².

La publicación en 1995 del Multicenter Metformin Study Group consolidó el uso clínico de MET en EE. UU.⁶. La glucemia media en ayunas se redujo en 52 (5) mg/dl (media [desviación estándar]) ($p < 0,001$) y la hemoglobina glicosilada en 1,04 (0,1) % (media [desviación estándar]) ($p < 0,001$).

Metformina y prediabetes

En el estudio «Programa de prevención de la diabetes», después de 2,8 años de seguimiento de 3.234 personas no diabéticas, la incidencia de diabetes se redujo en un 58% entre los participantes tratados con cambios saludables en el estilo de vida y en un 31% en el grupo tratado con MET¹³. La Asociación Médica Americana (AMA) recomienda el tratamiento con MET en personas con prediabetes para prevenir la progresión a DM2.

Metformina y diabetes gestacional

En 2008, el Estudio MIG investigó el tratamiento aleatorizado con insulina frente a MET en 750 mujeres con diabetes gestacional (DG). La MET se mantuvo hasta el final del embarazo, aunque el 46,3% de las pacientes necesitaron insulina suplementaria¹⁴. Diez años más tarde, el mismo equipo amplió las consecuencias sobre el bienestar materno-fetal con el estudio MiG TOFU¹⁵. Ambos ensayos demostraron que la MET es segura y eficaz en el tratamiento de la DG. Un metaanálisis que incluyó 8 ensayos clínicos confirmó un impacto glucémico similar de insulina y de MET en el control glucémico de 1.712 mujeres con DG¹⁶. Sin embargo, dado

que la MET atraviesa la placenta se prefiere la insulina como más conveniente.

Metformina y síndrome de ovario poliquístico

Al disminuir la RI, la MET corrige la intolerancia a la glucosa, reduce los niveles de andrógenos circulantes y controla el ciclo menstrual en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP)¹⁷, ya sea sola o combinada con clomifeno¹⁸.

Tolerancia a la metformina: efectos secundarios adversos

Metformina: intolerancia gastrointestinal

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia gastrointestinal, principalmente en las primeras semanas. El abandono del tratamiento por este motivo no supera el 5% de los casos¹⁹.

Metformina: efectos sobre los niveles séricos de vitamina B₁₂

El tratamiento prolongado con MET puede condicionar niveles séricos disminuidos de vitamina B₁₂, circunstancia que aumenta con la edad^{20,21}. La Encuesta de Examen de Salud y Nutrición (NHANES: 1990-2006) estudió la prevalencia de la deficiencia de vitamina B₁₂ en 1.621 adultos con DM-2 tratados con/sin metformina. La deficiencia se definió por niveles séricos inferiores a 148 pmol/l y la deficiencia límite por niveles entre 148 y 221 pmol/l. La deficiencia de vitamina B₁₂ se detectó en el 5,8% de los pacientes tratados con MET y en el 2,4% que no lo tomaban. (ORa, 2,92; IC del 95%, 1,16-6,78). La deficiencia límite fue del 16,2% y el 8,8%, respectivamente²². La suplementación diaria oral de vitamina B₁₂ recomendada por el Instituto de Medicina (2-4 µg) resultó marcadamente insuficiente en estos pacientes²².

El mecanismo más plausible para la inducción de la deficiencia de vitamina B₁₂ por MET es la inhibición de la absorción dependiente de calcio del complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂ en el íleon terminal. A nivel celular, la vitamina B₁₂ sirve como cofactor de la enzima metionina sintetasa que cataliza la transformación de la homocisteína en metionina (con la colaboración del ácido 5-metil-tetrahidrofólico que dona el grupo metilo a la homocisteína). La vitamina B₁₂ también es un cofactor de la enzima metilmalonil-CoA mutasa que cataliza la conversión a succinil-CoA en la mitocondria. Por ello, su deficiencia genera acumulación de ácido metilmalónico (AMA) y homocisteína (HCIS) que contribuyen a la degeneración de la mielina y desarrollo de neuropatía autonómica y periférica, que puede erróneamente interpretarse como neuropatía diabética. Niveles séricos de AMA inferiores a 0,28 µmol/l y de HCIS a 15 µmol/l descartan la deficiencia de vitamina B₁₂. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B₁₂ incluyen: fatiga, taquicardia, palidez cutánea, anemia megaloblástica, pancitopenia, glositis, infertilidad, sordera y degeneración macular de retina. La deficiencia no tratada progresa a daño neurológico periférico y central (manifestaciones neurocognitivas con alteraciones de la memoria, demencia, delirio y psicosis)²³.

El tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ inducida por MET requiere una suplementación capaz de corregir la deficiencia y prevenir el riesgo de lesión neural y complicaciones hematológicas. Como la MET interfiere con la absorción intestinal de vitamina B₁₂, las vías de administración sublingual o intramuscular parecen las más efectivas. Los pacientes con manifestaciones neurológicas pueden beneficiarse de inyecciones intramusculares mensuales de 1000 µg de vitamina B₁₂. También son eficaces dosis sublinguales diarias de metilcobalamina (1.000-2.000 µg)²⁴.

Metformina: efectos adversos sobre el sistema reproductor masculino y anomalías congénitas neonatales en varones expuestos

Existe evidencia de que la exposición *in útero* a la MET induce alteraciones reproductivas en células testiculares fetales humanas y de ratón²⁵. Un estudio nacional danés ha demostrado entre más de 1.100.000 niños investigados que los nacidos varones de padres tratados con MET (n = 1.451) durante los 3 meses del periodo de preconcepción (tiempo necesario para completar la espermatogénesis y la maduración final de los espermatozoides en el epidídimo) presentaron una alta frecuencia de defectos genitales congénitos (ORa, 3,39; IC del 95%, 1,82-6,30)²⁶. Una publicación reciente no ha confirmado los resultados del estudio danés²⁷.

Metformina: nuevas investigaciones en curso y perspectivas de futuro

Metformina: acciones sobre el apetito

La *N-lactoilfenilalanina* (*Lac-Phe*) es un metabolito generado por la fusión de lactato y fenilalanina con la intervención de la carnosina dipeptidasa 2 (CNDP2). Investigaciones recientes han reconocido que la secreción de *Lac-Phe* es inducible por el ejercicio intenso, suprime el hambre y puede contribuir a reducir el aumento ponderal²⁸. Una colaboración entre investigadores del Trinity College de Dublin y la División de Endocrinología del Brigham and Women's Hospital, Universidad de Harvard, ha demostrado en estudios que involucran a un gran número de pacientes que los niveles plasmáticos de *Lac-Phe* aumentan en individuos con y sin DM2 tratados con MET. Los niveles plasmáticos de *Lac-Phe* se elevaron postingesta, contribuyendo a la saciedad. Además, la administración de MET con alimentación sólida sube los niveles de *Lac-Phe*, mientras que con bebidas azucaradas genera una respuesta mínima. Las concentraciones plasmáticas de *Lac-Phe* fueron 5,7 veces superiores en individuos obesos con DM2 en comparación con los voluntarios control, con/sin diabetes, y se observó una fuerte correlación entre los niveles séricos de *Lac-Phe* y de MET. Los autores demostraron en ratones *knockout* para CNDP2 que la MET inhibe el complejo mitocondrial I en las células intestinales y concluyeron que la elevación de las concentraciones séricas de *Lac-Phe* es específica del tratamiento con MET y no de la DM2²⁹ (tabla 1).

Metformina: microbiota gastrointestinal

La microbiota intestinal (MI) contiene en torno a $3,8 \times 10^{13}$ microorganismos (bacterias, virus, hongos y protozoos) que habitan el tracto gastrointestinal en simbiosis con el huésped. En la mayoría de adultos sanos, el 90% de la población bacteriana de la MI está constituida por *Bacteroidetes* (gramnegativos) y *Firmicutes* (grampositivos) y el 10% restante por *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucobacterias*. La modificación de la MI en la DM2 se caracteriza por: a) aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*; b) liberación de liposacáridos con actividad inflamatoria que aumentan la permeabilidad de la pared intestinal, y c) reducción de las poblaciones bacterianas *Akkermansia muciniphila* y *Bifidobacterium*, productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), con lo que disminuye la actividad de las vías metabólicas reguladas por GLP-1 y por péptido YY, aumenta la RI y se altera la función pancreática endocrina. La primera publicación que demostró efectos inmediatos de la MET sobre la MI en sujetos sanos fue un ensayo longitudinal con 18 voluntarios tratados diariamente con 1.700 mg de MET durante una semana. Los resultados indicaron reducción de la diversidad de

Tabla 1
Metformina: usos clínicos y efectos adversos

Uso clínico recomendado
Fármaco de primera línea en el tratamiento de pacientes con DM2 con peso normal, sobrepeso u obesidad moderada
Prevención de DM2 en personas con prediabetes acompañando al tratamiento dietético y práctica regular de ejercicio
Uso clínico beneficioso
Diabetes gestacional (en condiciones óptimas es preferible la insulinoterapia)
Síndrome de Ovario Poliquístico (asociada o no a clomifeno)
Prevención de complicaciones cardiovasculares y renoprotección en la DM2
Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática
Tratamiento complementario en determinadas neoplasias (cáncer hepático, colorrectal, carcinoma escamoso de cabeza y cuello)
Uso clínico potencial
Se investigan posibles beneficios en longevidad y prevención de ciertos procesos neurodegenerativos
Efectos adversos
Intolerancia gastrointestinal, principalmente al iniciar tratamiento (abandono terapéutico <5%)
Niveles séricos deficitarios de vitamina B ₁₂ (confirmación con niveles altos de homocisteína/ácido metilmalónico)
Contraindicación
Elevación de la lactacidemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada, hepatopatía grave, hipoperfusión, sepsis. La incidencia de acidosis láctica en casos tratados con metformina es inferior a 3/100.000 pacientes año

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

la MI en las primeras 24 h, asociación entre la gravedad de efectos adversos gastrointestinales de la MET y aumento en la abundancia del patógeno oportunista *Escherichia-Shigella* spp. Al finalizar el ensayo hubo reducción significativa de las familias *Peptoestreptococcaceae* y *Clostridiaceae*-1³⁰. La relación entre la MI y la tolerancia gastrointestinal a la MET en personas con DM-2 demostró variaciones del perfil microbiótico. El grupo caracterizado por buena tolerancia a la MET presentó mayor abundancia de *Prevotella stercorea*, *Megamonas funiformis*, *Bacteroides xylanisolvens* y *Blautia producta*, en comparación con el grupo con intolerancia, en el que *Subdoligranulum*, *Ruminococcus torques*.1, *Phascolarctobacterium faecium* y *Eubacterium* ofrecieron mayor presencia³¹. Una revisión sistemática reciente sobre los efectos de la MET sobre la MI (análisis de 13 estudios) propuso influencias del fármaco sobre la distribución de las poblaciones bacterianas; no obstante, las comparaciones entre los ensayos clínicos evidenciaron falta de consistencia y hallazgos conflictivos³². Estas contradicciones han sido corroboradas en otras publicaciones, indicando que solo empezamos a entender cómo actúa la MET sobre microorganismos específicos en el intestino³³. Metformina y protección cardiovascular Múltiples estudios clínicos sugieren la eficacia de la MET para reducir la progresión de la aterosclerosis en pacientes con DM2 y en sujetos sin diabetes. El Estudio Prospectivo UKPDS asignó al azar a 1.704 pacientes con sobrepeso y DM2 recién diagnosticada para recibir tratamiento con dieta sola (control) o metformina, sulfonilurea o insulina. Tras un seguimiento medio de 10,7 años, el grupo MET experimentó una mortalidad por todas las causas inferior y un riesgo concurrente menor en la incidencia de infarto de miocardio³⁴. Transcurrido otro periodo adicional de 10 años, se corroboró el efecto protector de la MET con disminución del riesgo de infarto de miocardio asociada a cambios favorables de la hemoglobina glucosilada³⁵. Un informe más reciente de dicho estudio ha confirmado que los beneficios cardiovasculares de la MET persisten durante muchos años a lo largo de la vida de pacientes con DM2, con reducción del 20% de la

mortalidad por cualquier causa y del 31% por infarto de miocardio³⁶. Se ha demostrado, adicionalmente, que la MET reduce el índice de masa del ventrículo izquierdo y la presión sistólica en pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria y resistencia insulínica. La reducción observada del consumo de oxígeno sugiere una mayor eficiencia miocárdica.

En la actualidad, ensayos aleatorizados a gran escala intentan corroborar la eficacia protectora cardiovascular de la MET. VA-IMPACT es un proyecto coordinado por la Administración de Veteranos, EE. UU., programado para finalizar en 2029. El estudio recluta a 7.410 personas con Hb glucosilada entre un 5,7 y un 6,5% en un ensayo clínico prospectivo multicéntrico que intenta corroborar si el tratamiento con MET reduce la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en personas con prediabetes y enfermedad cardiovascular establecida³⁷.

Metformina: efecto renoprotector en pacientes con DM2

Se considera a la MET como una opción segura en pacientes con enfermedad renal crónica. Estudios realizados con modelos animales y líneas celulares humanas han demostrado que el fármaco ejerce efectos protectores diversos: disminución del estrés oxidativo, reducción de la fibrosis tubulointersticial y de la glomerulosclerosis, disminución de la pérdida de podocitos y de la albuminuria, prevención de la calcificación vascular. Se ha asociado la MET con un menor riesgo de deterioro de la función renal o muerte en comparación con las sulfonilureas y a una mayor probabilidad de supervivencia del injerto con reducción de la mortalidad en pacientes con trasplante de riñón³⁸.

El efecto renoprotector de la MET en pacientes con DM2 fue investigado en un estudio de cohorte multicéntrico observacional y retrospectivo que incluyó 13.096 pacientes tratados y 13.096 pacientes no tratados con MET. Se investigaron la duplicación de la creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y la enfermedad renal terminal (ERT). El grupo MET mostró mejores resultados renales, incluida una menor incidencia de duplicación de la creatinina sérica (HR, 0,71; IC del 95%, 0,65-0,77); menor reducción de la TFGe $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR 0,61; IC del 95%, 0,53-0,71) y menor incidencia de ERT (HR 0,55; IC del 95%, 0,47-0,66)³⁹.

Metformina: cáncer

La National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials homeweb recopila las estadísticas anuales de ensayos clínicos que investigan los beneficios potenciales de la MET en el tratamiento del cáncer desde 2001. Estudios retrospectivos han demostrado que las personas con DM2 tratadas con MET presentan un menor riesgo de cáncer que una población sana o pacientes con DM2 nunca tratados con MET⁴⁰ y que el fármaco aumenta la sensibilidad de los tumores a la quimioterapia⁴¹ y a la radioterapia^{42,43}.

Son varios los argumentos propuestos para apoyar efectos anticancerígenos de la MET; el fármaco inhibe el transporte de electrones por el complejo mitocondrial-1; la activación de la AMPK inhibe la vía mTOR, la síntesis de proteínas y la proliferación celular, y en paralelo, regula positivamente la actividad de la proteína p53, supresora del desarrollo tumoral.

Un metaanálisis de 8 estudios de cohortes iniciado en 2012 reveló una disminución de la mortalidad, general y específica, entre los pacientes con DM2 tratados con MET y diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR), en comparación con los pacientes con CCR y DM2 que no recibieron MET⁴⁴. Aún más, un conjunto de ensayos clínicos que incluyeron más de 1,5 millones de personas, demostró que el tratamiento con MET redujo la incidencia de cáncer hepático (-78%), de páncreas (-46%), de colon (-23%) y de mama (-6%), así como la mortalidad en carcinomas hepático y mamario⁴⁵. Se

ha propuesto que la RI influye principalmente en el aumento de incidencia de determinados tipos de cáncer, principalmente hígado y páncreas. En la población senescente, la MET parece reducir el riesgo de fibrosis ovárica, disminuyendo el riesgo de neoplasia⁴⁶.

En pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello la MET aumenta la infiltración de células asesinas (*natural killers*) y la actividad citotóxica liberadora de *perforina*, proteína responsable de la generación de poros en las membranas de las células tumorales, proceso de citólisis independiente de la activación de la AMPK⁴⁷.

Metformina y longevidad

La MET ha demostrado ser un agente prometedor en aumentar la esperanza de vida en nematodos, mosca de la fruta y roedores. Los efectos antienvjecimiento de la MET en primates no humanos ofrecen información crítica con valor potencial para extender la longevidad humana.

En un estudio longitudinal de 40 meses, de reciente publicación, se administró MET a macacos machos adultos sanos —*Macaca fascicularis*— (edad entre 13 y 16 años, equivalente a 40-50 años en humanos). La investigación incluyó transcriptómica pantisular, metilación del ADN, proteómica plasmática y metabolómica. Los resultados mostraron disminución de la atrofia cortical, mejoría de la función cognitiva, retraso de la pérdida ósea periodontal y de la edad metabólica de hígado, pulmones y corazón, equivalente a la reducción de 6 años biológicos para estos primates (símil de 18 años en humanos)⁴⁸.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas y múltiples estudios observacionales han aportado, o intentan aportar, evidencias de que la MET puede retrasar el envejecimiento humano⁴⁹.

El ensayo MILES (*Metformin in Longevity Study*) ha demostrado que el tratamiento con MET genera cambios transcriptómicos en las vías patogénicas asociadas al envejecimiento acelerado, enfermedad inflamatoria, degeneración neurológica y procesos de reparación del ADN. La inactivación de la vía mTOR influye favorablemente sobre estos procesos y la activación de la AMPK complementa dichas funciones, actuando como un sensor que coordina múltiples señales relacionadas con la producción de energía y el control asociado del metabolismo intermediario⁵⁰.

El ensayo «Influencias de la metformina sobre la salud muscular en adultos de edad avanzada» investiga si la MET frena parámetros adversos del reposo prolongado en cama en personas ancianas: infiltración grasa, inflamación y pérdida de masa muscular. Resultados preliminares han confirmado que la MET disminuye la fibrosis y la deposición de colágeno en el músculo^{51,52}.

El ensayo «Prevención de la fragilidad en personas ancianas de alto riesgo» estudia los efectos de la MET sobre el fenotipo frágil, caracterizado por 5 criterios: pérdida de peso involuntaria, agotamiento, movilidad lenta, debilidad muscular y bajo nivel de actividad física⁵³.

El ensayo TAME (Targeting Aging with Metformin), que se realiza en 14 centros de investigación de EE. UU., recluta a 3.000 personas sin diabetes con edades entre 65 y 79 años para un seguimiento de 6 años con el objetivo de conocer si el tratamiento con MET retrasa la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el deterioro cognitivo y los biomarcadores de inflamación y senescencia. Los objetivos primarios incluyen: a) la reparación de alteraciones en la regulación de nutrientes; b) la inestabilidad genómica; c) la pérdida de proteostasis, y d) la alteración de la comunicación intercelular. Los objetivos secundarios añaden: 1) la reparación de la disfunción mitocondrial; 2) el rejuvenecimiento de las células madre; 3) la regulación transcripcional y epigenética; 4) la senescencia tisular, y 5) la rectificación del acortamiento progresivo de los telómeros⁵⁴.

Metformina: fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de fibrosis crónica, progresiva y de causa desconocida. Se presenta principalmente en adultos mayores, se limita a los pulmones y se define por el patrón histopatológico o radiológico de neumonía intersticial usual. Debe considerarse en todos los pacientes adultos con disnea crónica de esfuerzo inexplicable, tos, crepitaciones inspiratorias bibasales y/o hipocratismo digital, que se presentan sin síntomas constitucionales y otros que sugieran una enfermedad multisistémica. La guía clínica elaborada conjuntamente por The American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society y Asociación Latinoamericana de Tórax define la fibrosis pulmonar progresiva (FPP) como una entidad que incluye al menos 2 de estos 3 criterios: progresión de síntomas, alteraciones radiológicas y determinaciones fisiológicas a lo largo del año anterior⁵⁵.

La incidencia de la FPI aumenta con la edad avanzada y el antecedente de tabaquismo. Hace 10 años, se comercializaron 2 fármacos antifibróticos: *pirfenidona* y *nintedanib*, que con el tiempo también han sido aceptados para el tratamiento de la FPP, basándose en el análisis estadístico de estudios observacionales poscomercialización sugerentes de prolongación de la supervivencia. Autores expertos en análisis estadístico han informado que dichos estudios adolecen de un sesgo temporal, que ponen en tela de juicio la afirmación de que dichos fármacos prolongan la vida de los pacientes con FPI⁵⁶. La realidad es que tan solo un 25% de los pacientes diagnosticados en EE. UU. cumplen con el tratamiento. Recientemente, se ha demostrado que el *nerandomilast*, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4B (PDEA), que ya demostró un efecto antifibrótico e inmunomodulador en estudios preclínicos, puede retardar el descenso de la capacidad vital forzada en pacientes con FPI y FPP^{57,58}.

La efectividad cuestionable de los antifibróticos plantea la urgente necesidad de acceder a otros medicamentos más útiles para aumentar la supervivencia y bienestar. En este sentido, conviene resaltar los resultados prometedores ofrecidos por la administración de MET tanto en estudios preclínicos como clínicos. La MET ralentiza la progresión de la fibrosis en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones, según Rangarajan et al., afirmativo de que el fármaco facilita la resolución de la fibrosis establecida, en mayor medida, por su efecto activador de la AMPK, en asociación a otros factores adicionales antifibróticos al inhibir la producción de *transforming growth factor-beta-1* (TGF- β 1), proteína homodimérica implicada en el control de múltiples procesos biológicos tales como angiogénesis, proliferación, y diferenciación. En un modelo experimental de silicosis la MET redujo significativamente la inflamación pulmonar y la fibrosis en ratones a los que se les instiló SiO₂ en etapas fibróticas temprana y tardía⁵⁹.

Aunque un estudio publicado por Spagnolo et al.⁶⁰ en 2018 no logró demostrar resultados beneficiosos de la MET, un análisis *post hoc*, elaborado por los editores de la propia revista, de los datos registrados de pacientes que habían recibido placebo en los ensayos clínicos (CAPACITY —2 ensayos— y ASCEND), puntualizaron que el estudio presentaba inconvenientes importantes que impedían la generalización de los resultados a la población general de enfermos con FPI.

Teague et al. publicaron en 2022 un estudio de cohorte, liderado por la Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, que incluyó 3.599 adultos con FPI y DM2. El ensayo reclutó 1.110 pacientes tratados con MET y 1.100 pacientes emparejados no tratados con el fármaco. El grupo tratado con MET mostró una reducción significativa (53%) de mortalidad por todas las causas ($p < 0,001$) y también de hospitalización ($p = 0,003$). Aunque no se han dilucidado las razones de estos datos, podrían explicarse por combinación de efectos protectores de la MET: a)

Tabla 2

Metformina: principales acciones, mecanismos y beneficios clínicos

Diabetes mellitus (efecto antihiperglucemiante)
↓ RI: aumento captación de glucosa por músculo estriado (translocación GLUT4)
↓ complejo enzimático mitocondrial (cadena respiratoria); mayor actividad AMPK
↓ gluconeogénesis, contrarrestando la acción de glucagón
↑ secreción de GLP-1 por célula L intestinal, vía AMPK
↓ secreción hepática y absorción ileal de ácidos biliares (reducción de colesterolemia)
↓ apetito (aumento de niveles séricos de Lac-Phe), reducción ponderal discreta
Riesgo cardiovascular
↑ captación glucosa, control metabólico y eficiencia miocárdica (actividad AMPK)
↑ función endotelial: disminución de productos de glicación avanzada (AGE), menor estrés oxidativo
y mayor producción de óxido nítrico
↓ índice de masa del volumen ventrículo izquierdo y presión arterial sistólica
↓ incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria (reducción de HbA1c)
Protección renal
↓ estrés oxidativo, glomerulosclerosis diabética y calcificación vascular
↑ supervivencia del injerto; reducción de mortalidad en pacientes con trasplante renal
Acciones antineoplásicas
↓ actividad complejo mitocondrial 1; supresión de lesión de ADN mediada por ROS
↑ AMPK: inhibición vía mTOR, angiogénesis, síntesis proteica y proliferación celular
↓ incidencia y mortalidad por determinadas neoplasias
↑ sensibilidad tumoral a la quimioterapia y a la radioterapia

ROS: especies reactivas de oxígeno.

sobre la enfermedad cardiovascular; b) sobre las complicaciones respiratorias de la fibrosis pulmonar; c) sobre la salud general del paciente, y d) por una interacción positiva entre la MET y el fármaco antifibrótico que simultáneamente realizaban el 23% de los pacientes⁶¹.

La iniciativa del tratamiento de la FPI con MET culmina la investigación de su pleiotropía terapéutica⁶² (tabla 2).

Conclusiones

La MET se mantiene en primera línea del tratamiento inicial de la DM2. Activa la captación de glucosa por el tejido muscular y adiposo, aumentando la sensibilidad a la insulina, principalmente por la activación del enzima AMPK, sensor clave del estado energético. La señalización inactivada de la *proteína cinasa A* (PKA) inhibe la gluconeogénesis y activa la glucólisis y oxidación de ácidos grasos. La MET retrasa/previene la transición prediabetes-DM2; su utilización aumenta en diabetes gestacional y SOPQ. La MET no induce, en sí misma, acidosis láctica.

Investigaciones recientes reconocen el intestino como diana fundamental de las acciones de la MET, aumentando la secreción de GLP-1 por las células L, y disminuyendo la absorción de ácidos biliares, lo que contribuye a la reducción de la colesterolemia. La relación entre la MET y la microbiota intestinal representa un tópico de creciente interés. Lac-Phe, metabolito inducible por la MET suprime el apetito, aumenta la saciedad y facilita la reducción ponderal, lo que puede contribuir al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad.

Múltiples publicaciones han demostrado el pleiotropismo terapéutico de la MET, más allá de sus beneficios sobre el metabolismo intermediario, vía mecanismos dependientes e independientes de la acción de la AMPK. Ensayos clínicos prospectivos han corroborado acciones protectoras de la MET de índole cardiovascular y renal. Revisiones sistemáticas y metaanálisis han evidenciado su

efecto beneficioso sobre incidencia, morbimortalidad de diversas neoplasias y prolongación de la esperanza de vida. Un importante estudio de cohortes recomienda la MET en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, enfermedad muy grave sin solución farmacológica convincente hasta la fecha.

En suma, la MET, sintetizada hace más de 100 años, significa un medicamento efectivo, seguro y muy económico, merecedor de proyectos de investigación innovadores.

Consideraciones éticas

Los autores manifiestan la originalidad del manuscrito, con la debida citación de fuentes y ausencia de plagios. Ambos autores han compartido en régimen de igualdad el diseño, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión del manuscrito y aprobación del texto final

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Declaramos ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Werner EA, Bell CJ. The preparation of methyl guanidine and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Trans*. 1992;121:1790–4, <http://dx.doi.org/10.1039/CT9222101790>.
- Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN dimethylamine guanylguanidine (N.N.D.G.). *Maroc Med*. 1957;36:1295–6 [article in French].
- Sterne J. Blood sugar lowering effect of 1,1-dimethylbiguanide. *Therapie*. 1958;13:650–9. French. PMID: 13603402.
- Sterne J. Treatment of diabetes mellitus with N, N-dimethylguanylguanidine (LA, 6023, glucophage). *Therapie*. 1959;14:625–30. French. PMID: 13834497.
- Sterne. Report on 5 years' experience with dimethylbiguanide (Metformin, Glucophage) in diabetic therapy. *Wien Med Wochenschr*. 1963;113:599–602. French. PMID: 13983969.
- De Fronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:541–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199508313330902>.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: Recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23:579–93, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x>.
- World Health Organization. WHO model list of essential medications [consultado 14 Abril 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70640/a95053eng.pdf?sequence=1>
- Wu T, Horowitz M, Rayner CK. New insights into the antidiabetic actions of metformin: from the liver to the gut. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:157–66, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1273769>.
- Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanism underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal cell. *Endocrinology*. 2011;152:4610–9, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2011-1485>.
- Natrass M, Alberti KGMM. Biguanides. *Diabetologia*. 1978;14:71–4, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01263443>.
- Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type diabetes mellitus. *Drug Safety*. 1999;20:489–503, <http://dx.doi.org/10.2165/00002018/199920060-00003>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, for the MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2003–15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>.
- Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018:e000456, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdc-2017-000456>.
- Balsells M, García-Patterson A, Sola I, Roqué M, Corcoy R. Glibenclamide, metformin and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h102>.
- Sam S, Ehrman DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2017;60:1656–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4306-3>.
- Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: A comprehensive review. *Endocrine Rev*. 2009;30:1–50, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2008-0030>.
- Bailey CJ, Howlett HCS. Tolerability of metformin. En: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editores. *Metformin: The gold standard/A scientific handbook. The atrium, southern gate. Chichester: John Wiley & Sons Ltd*; 2007. p. 173–6.
- Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD. Vitamin B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971;2:685–7, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.25763.685>.
- Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. Megaloblastic anemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. *Br Med J*. 1980;280:1214–5, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.280.6225.1214>.
- Reinstatler L, Ping QY, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements. The National Health and Nutrition Examination Survey, 1990–2006. *Diabetes Care*. 2012;35:327–33, <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1582>.
- Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabri M. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12:916–31, <http://dx.doi.org/10.4239/wjdv12.i7.916>.
- Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16:102634, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>.
- Tartarin P, Moison D, Guibert E, Dupont J, Habert R, Rouiller-Fabre V, et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Human Reprod*. 2012;27:3304–14, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des264>.
- Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, et al. Preconception antidiabetic drugs in man and birth defects in offspring: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2022;175:665–73, <http://dx.doi.org/10.7326/M21-4389>.
- Huybrechts KF, Straub L, Rotem RS, Bateman BT, Hernández-Díaz S. Paternal preconception metformin use and offspring risk of congenital malformations. *JAMA Netw Open*. 2025;8:e2515002, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.15002>.
- Li VL, Yang H, Contrepoint K, Liu H, Kim JT, Wiggenshorn AL, et al. An exercise-inducible metabolite that suppresses feeding and obesity. *Nature*. 2022;7915:785–90, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-022-04828-5>.
- Scott B, Day EA, O'Brien K, Scanlan J, Cromwell G, Scannell AN, et al. Metformin and feeding increase levels of the appetite-suppressing metabolite Lac-Phe in humans. *Nature Metabolism*. 2024;6:651–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-024-01018-7>.
- Elbere I, Kalnina I, Konrade I, Zaharenko L, Sekake K. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLOS ONE*. 2018;13:e020431, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204317>.
- Díaz-Perdigones CM, Muñoz-Garach A, Alvarez-Bermúdez MD, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Gut microbiota of patients with type 2 diabetes and gastrointestinal intolerance to metformin differs in composition and functionality from tolerant patients. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112448, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112448>.
- Petakh P, Kamyshna I, Kamyshnyl A. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review. *Mol Metab*. 2023;77:101805, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101805>.
- Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Kozłowska M, Krokora J, Slivinska A. The gut microbiota-related antihyperglycemic effect of metformin. *Pharmacol (Basel)*. 2025;18:55, <http://dx.doi.org/10.3390/ph18010055>.
- 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Mathews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
- Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet*. 2024;404:145–55, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00537-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00537-3).
- Schwartz GG. National Library of Medicine (US). Identifier NCT02915198. VA-IMPACT: Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT), 201. 2016 [consultado 3 Abr 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198>
- De Broe ME, Kajbaf F, Lalau JD. Renoprotective effects of metformin. *Nephron*. 2018;138:261–74, <http://dx.doi.org/10.1159/000481951>.
- Wang HH, Lin SH, Hung SY, Chiou YY, Hsu WC, Chang CM, et al. Renal protective effect of metformin in type 2 diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110:1224–34, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae477>.
- Evans JMM, Donnelly L, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330:1304–5, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>.
- Jiralspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3297–302, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.19.6410>.
- Song CW, Lee H, Dings RPM, Williams B, Powers J, Dos Santos T, et al. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Scientific Reports*. 2012;2:362, <http://dx.doi.org/10.1038/srep00362>.

43. Rao M, Gao C, Guo M, Law BYK, Yuen B, Law K, et al. Effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4881–90, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S174535>.
44. Wang Y, Xiao J, Zhao Y, Du S, Du J. Effect of metformin on the mortality of colorectal cancer patients with T2DM: Meta-analysis of sex differences. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:827–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-020-03539-5>.
45. Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S. Association of Metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:207–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.009>.
46. McCloskey CW, Cook DP, Kelly BS, Azzi F, Allen CH, Forsyth A, et al. Metformin abrogates age-associated ovarian fibrosis. *Clin Cancer Res.* 2020;26:632–42, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0603>.
47. Crist M, Yaniv B, Palackdharry S, Lehn MA, Medvedovic M, Stone T, et al. Metformin increases natural killer functions in head and neck squamous cell carcinoma through CXCL1 inhibition. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e005632, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2022-005632>.
48. Zhang T, Zhou L, Makarczyk MJ, Feng P, Zhang J. The anti-aging mechanism of metformin: From molecular insights to clinical applications. *Molecules.* 2025;30:816, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules30040816>.
49. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect in diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;40:31–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.003>.
50. Kulkarni AS, Brutsaert E, Anghel V, Zhang K, Bloomgarden N, Polk M, et al. Metformin regulates metabolic and non-metabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell.* 2018;17:e12723, <http://dx.doi.org/10.1111/acer.12723>.
51. McKenzie AI, Mahmassani ZS, Petrocelli JJ, de Hart NMMP, Fix DK, Ferrara PJ, et al. Short-term exposure to a clinical 12 of metformin increases skeletal muscle mitochondrial, H₂O₂ emission and production in healthy, older adults: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol.* 2022;163:111804, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2022.111804>.
52. Petrocelli JJ, McKenzie AI, de Hart NMMP, Reidy PT, Mahmassani ZS, Keeble AR, et al. Dissuse-induced muscle fibrosis, cellular senescence, and senescence associated secretory phenotype in older adults are alleviated during reambulation with metformin pre-treatment. *Aging Cell.* 2023;22:e13936, <http://dx.doi.org/10.1111/acer.13936>.
53. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journal Gerontol A Biol Sci Med.* 2001, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
54. Justice JN, Niedernhofer L, Robbins PD, Aroda VR, Espeland MA, Kritchevsky SB, et al. Developments of clinical trials to extend healthy life span. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2018;7:80–3, <http://dx.doi.org/10.1097/XCE.0000000000000159>.
55. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care Med.* 2022;205:e18–47, <http://dx.doi.org/10.1164/rcc.202292-0399ST>.
56. Suissa S, Suissa K. Antifibrotics and reduced mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: Immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;297:105–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202207-1301LE>.
57. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, Jiang S, Park DW, Bernard K, et al. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nat Med.* 2018;8:1121–7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0087-6>.
58. Richeldi L, Azuma A, Cottin A, Kreuter M, Martínez FJ, Oldham J, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N England J Med.* 2025;392:2193–202, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2414108>.
59. Maher TM, Assassi S, Azyma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2025;392:2203–14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2503643>.
60. Spagnolo P, Kreuter M, Maher TM, Wuys W, Bonella F, Corte TJ, et al. Metformin does not affect clinically relevant outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2018;96:314–22, <http://dx.doi.org/10.1159/000489668>.
61. Teague TT, Payne SR, Kelly BT, Dempsey TM, McCoy RG, Sangaralingham LR, et al. Evaluation for clinical benefit of metformin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and type 2 diabetes mellitus: A national claims-based cohort analysis. *Respir Res.* 2021;23:91, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-022-02001-0>.
62. Drzewoski J, Hanfeld M. The current and potential therapeutic use of Metformin –The Good Old Drug. *Pharmaceuticals.* 2021;14:122, <http://dx.doi.org/10.3390/ph14020122>.