

Revisión Bibliográfica

Metformina y su rol más allá del control glucémico: una revisión narrativa

Metformin and its role beyond glycemic control: a narrative review

 Jiménez, Jorge Tadeo¹;  Palacios, Mafalda¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo | Paraguay.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Jiménez, J.; Palacios, M. Metformina y su rol más allá del control glucémico: una revisión narrativa.
An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) 2026; 59(1): e59012670.

RESUMEN

Esta revisión narrativa sobre la metformina con objetivo de abordar potenciales beneficios más allá de su efecto como antidiabético oral bien reconocido. Se realizó una sinopsis histórica, análisis de su mecanismo de acción y de la evidencia acumulada sobre otros beneficios de la droga más allá del control glucémico. Los estudios en humanos iniciaron en los años 50 por el médico francés Jean Sterne e introducida como medicación en Francia, en 1957. Es la medicación antidiabética oral más ampliamente utilizada, sola o combinada, en el tratamiento de la diabetes tipo 2, en todas las Guías o Consensos de Manejo. Actúa fundamentalmente a nivel hepático disminuyendo el gasto hepático de glucosa e incrementando ligeramente la insulinosensibilidad y a nivel intestinal actúa sobre la absorción de glucosa. En las últimas dos décadas se la ha analizado en cuanto a potenciales efectos beneficiosos más allá del control glucémico y metabólico: una aparente acción o efecto antiinflamatorio, actuando eventualmente sobre el proceso de envejecimiento, como “droga de la edad”, además, acciones a nivel neuromuscular, en trastornos neurovasculares o degenerativos y con aparentes beneficios en algunas patologías oncológicas. A casi siete décadas de uso de metformina resulta evidente que la misma ejerce efectos pleiotrópicos más allá del manejo de la disglucemia de grado variable. Además del efecto antihiper glucemiante, destaca particularmente el efecto antiinflamatorio, el antitumoral, antiaterosclerótico y antiobesidad. Sin embargo, muchos de los mecanismos mediante los cuales está siempre sorprendente medicación ejerce estos y otros efectos, quedan aún por ser mejor estudiados y comprendidos.

Palabras clave: Metformina, Mecanismo de acción, Revisión, Potenciales efectos más allá de glucemia.

Autor correspondiente: Jorge Tadeo Jiménez. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo | Paraguay. Email: jimenezjorgetadeo@hotmail.com.

Editor responsable:  Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez*,  Dra. Lourdes Talavera*.

*Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de recepción el 3 de febrero del 2026; aceptado el 26 de marzo del 2026.

ABSTRACT

This narrative review aims to examine the potential benefits of metformin beyond its well established antihyperglycemic effects. A historical synopsis of the evolution of the drug, and a complete analysis of the published evidence regarding its mechanism of action and the potential contribution of metformin beyond the glycemic control. The studies about biguanides began in the early twenties of the past century, up to its medical use as metformin, as an antidiabetic option, in 1957. Since then, metformin has become one of the most study and prescribed initial oral drug treatment for type 2 diabetes. An analysis of the mechanism of action of the drug points mainly at; to diminish hepatic glucose output and increasing, although moderately, insulin sensitivity, as well as an inhibition of intestinal glucose absorption. In the last past decades, there has been a growing interest to study metformin regarding its potential benefits, beyond its antidiabetic and metabolic effects, on most chronic health conditions; an apparent antiinflammatory action interacting on the ageing process, on neuromuscular and neurovascular conditions, and possible benefits on some oncologic pathologies. After almost seven decades of metformin use it become evident that apart of the disglycemia modulation, it does exert some of its benefits through pleiotropic effects, as antiinflammatory, antitumoral, antiatherosclerotic, and antiobesity. Even though, many of these and other actions of this medication remains to be carefully studied to amplify even more our knowledge on this always amazing drug.

Keywords: Metformin, Mechanism of action, Review, Potential effects beyond glycemia.

"Es imposible, para cualquiera, empezar a aprender algo, si piensa que lo conoce Todo". Epicteto (55 – 135 d.C.)

Introducción

Metformina es una biguanida descubierta en 1922. Los estudios en humanos iniciaron en los años 50 por el médico francés Jean Sterne y, fue introducida como medicación en Francia, en 1957. En Paraguay se la introdujo en el arsenal terapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2 o DT2) en 1990, y en los EUA en 1995.

La metformina es la medicación antidiabética oral (ADO) más ampliamente utilizada, presente como medicación antihiper glucemiente inicial, sola o combinada, en el tratamiento de la DT2 en todas las Guías o Consensos de Manejo de la DT2, así como también en el estado de pre-diabetes ⁽¹⁾. La evidencia acumulada en este sentido a lo largo de años es prácticamente incontestable; es segura, barata y efectiva, lo que ratifica su vigencia hasta hoy día ^(1,2).

Actúa fundamentalmente a nivel hepático,

disminuyendo el gasto hepático de glucosa (GHG) e incrementando, aunque ligeramente, la insulinosensibilidad. También a nivel intestinal actúa sobre la absorción de glucosa, dependiendo de sus concentraciones. Igualmente, ejerce acción en conjunción con GLP-1 o péptidos tipo Glucagón. El principal efecto colateral es a nivel gastrointestinal (diarrea y/o gastritis), 20% o menos de los que utilizan metformina discontinúa por ello ⁽³⁾. Es reconocida por la *World Health Organization's List of Essential Medicines* desde 2011 como una de las más importantes medicaciones para estar en el Sistema de Salud de cualquier país.

En los últimos diez años y poco más se la ha analizado en cuanto a potenciales efectos beneficiosos más allá del control glucémico y metabólico en general: aparente acción o

efecto antiinflamatorio, “droga de la edad” (*ageing drug*), potenciales acciones a nivel neuromuscular (Enfermedad de Parkinson) y neurovascular/cognitivo (Alzheimer), trastornos neurovasculares o, degenerativos a nivel de retina, aparentes beneficios en algunas patologías oncológicas y un cada vez mayor número de enfermedades crónicas potencialmente beneficiadas con su uso.

El propósito de la presente revisión narrativa es precisamente analizar la Metformina, cercana ya a sus 70 años, de una manera sopesada y crítica, poniéndola por sobre todo en contexto, desde nuestra visión como especialistas con experiencia decantada por los años y un siempre renovado entusiasmo por su constante redescubrimiento.

Sinopsis histórica:

La metformina es una droga perteneciente a la familia de las biguanidas, sustancias ricas en guanidina. Esta fue sintetizada (*dimethyl biguanide*) en 1922. Históricamente relacionada a la *Galega officinalis*, llamada popularmente galega o ruda cabruna, es una especie herbácea perteneciente a la familia de las fabáceas tradicionalmente utilizada como hierba medicinal, según reportes hallados en la Europa de finales del siglo XVIII. Entre 1918 y 1922 se dieron reportes de uso en animales, obteniéndose disminución de la glucosa en sangre. Derivados de la Guanidina fueron sintetizados y utilizados para tratar la diabetes en humanos en los años 1920 a 1930, pero fueron discontinuados debido a su aparente toxicidad. En la década de los 40 la metformina (1,1-dimetilbiguanida) fue descubierta como droga, pero fue en busca de agentes antimaláricos, cuando en los test clínicos se observó disminución de la glucemia ⁽³⁾.

Esta propiedad aparentemente hipoglucemiante fue mejor estudiada por el médico francés Jean Sterne y colaboradores, y fue el quien finalmente reportó su uso para tratar la diabetes en 1957 ⁽³⁾.

Entre 1957 y 1959 otras dos biguanidas (fenformina y buformina), aparentemente más potentes que la metformina, se utilizaron para el tratamiento de la diabetes. No obstante, en el Reino Unido y en varios países europeos, fue la metformina la introducida en el armamentarium del por entonces aún

muy limitado arsenal terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2 o DT2), con los actualmente conocidos como antidiabéticos orales (ADO). Las dos biguanidas anteriormente mencionadas fueron finalmente retiradas de uso y discontinuadas en su producción debido a su alto riesgo de facilitación de acidosis láctica, efecto potencial este que de alguna manera frenó también la introducción de la metformina en los EUA y otros países. La incidencia de acidosis láctica con el uso de metformina ha sido no obstante siempre menor, por no decirlo casi anecdótico, y la mayoría de las veces debido a una mala indicación o evidente contraindicación para su prescripción como farmacoterapia; función renal muy comprometida por enfermedad renal crónica, o insuficiencia renal aguda y/o pacientes con compromiso circulatorio o respiratorio severo ^(3,4).

Extensos estudios sobre la eficacia y seguridad de la metformina en los 80 e inicios de los 90, permiten, finalmente, que la metformina fuera aprobada para su uso en los EUA en 1995 ^(5,6).

La evidencia acumulada a lo largo de los últimos veinticinco años sobre los beneficios de la metformina es grande, tanto para el control glucémico en cuanto su acción anti-hiperglucemiante, ejercida ésta vía diversos mecanismos que aún hoy, a casi setenta años seguimos aprendiendo, como los sumados al poco o nulo riesgo de hipoglucemia y una escasa o ninguna ganancia de peso, hicieron de ella, como ya se mencionara anteriormente, la farmacoterapia inicial de elección en el manejo de la hiperglucemia o disglucemia ^(1,2).

Así también, los potenciales beneficios cardiovasculares a largo plazo, como los publicados y reafirmados en los UKPDS

(Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido) ^(7,8), contribuyeron a solidificar el rol central de la metformina, al inicio, y en la continuación del tratamiento de pacientes con DT2 ⁽⁹⁾.

La Metformina más allá del control glucémico - Análisis de los mecanismos de acción y potenciales beneficios

No obstante, la investigación a lo largo de décadas sobre los mecanismos moleculares por los cuales la metformina ejerce su acción sobre diversos tejidos y órganos siguen siendo estudiados activamente. Al tiempo de analizar resultados publicados por diferentes grupos de investigadores no puede ignorarse discrepancias; por las diferentes dosis y por ende la biodisponibilidad de la droga, así como también el rol que las variaciones genéticas pueden tener en la respuesta a la metformina ⁽¹⁰⁾.

Algunos investigadores han demostrado que la administración oral crónica de metformina incrementa los niveles de ayunas y postprandial del péptido tirosina o PYY en humanos. Esta hormona gastrointestinal PYY 1-36 es producida a nivel de las células L enteroendocrinas, localizadas en el intestino delgado distal y en el colon, que secretada desencadena efectos paracrinós y de señal neuroendocrina. Por tanto, entre las múltiples acciones de la metformina a nivel del sistema endocrino metabólico, es probable que por sus efectos faciliten cierta pérdida de peso o, no ganancia fácil de la misma, y que estén mediados por el efecto sobre PYY, y ya en la circulación, estaría cerrando el circuito a nivel del centro de la saciedad en el hipotálamo ⁽¹¹⁾.

Investigaciones recientes han atribuido el efecto antihiper glucemiante a una inhibición del complejo mitocondrial I (MCI) de la cadena de transporte de electrones (*ETC-electron transport chain*) in vitro, y ello ocurriría de manera reversible. Igualmente, la metformina parece modular la producción de GDF-15 (*growth differentiation factor*), una citoquina inflamatoria inducida por stress,

producida en los intestinos y riñones, con efectos de modulación sobre inflamación y, en estudios muy recientes, la señalan como estar muy relacionada con la pérdida de peso y particularmente, la caquexia en el cáncer ^(12,13,14).

El proceso del “envejecimiento” y la metformina

La combinación de una expectativa de vida más prolongada y el evidente aumento de la población adulta mayor se relacionan, casi consecuentemente diríamos, con el aumento de la prevalencia de múltiples enfermedades crónicas y la morbimortalidad relacionada a ellas, todo ello constituye hoy día una realidad, tanto en países desarrollados, como aquellos en vías de desarrollo. Si bien existen diferencias socioculturales y personales al respecto de qué se entiende por “adulto mayor”, o bien, a qué edad cronológica se considera una persona como “vieja/o”, no obstante, el consenso general es ubicarla alrededor de ≥ 65 años.

La definición de *envejecimiento* aceptada desde la perspectiva biológica incluye “la disminuida habilidad para regeneración de tejidos dañados...” o, “el deterioro en el mantenimiento de la homeostasis de procesos a lo largo del tiempo, que lleva a un deterioro funcional y el incremento de enfermedades y la muerte” ^(15,16).

El proceso de envejecimiento es complejo y multifactorial, sin dudas. La insulinoresistencia y la inflamación están asociados con las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles, que comprenden: la DT2, la enfermedad cardiovascular (ECV), el cáncer, la depresión, el deterioro psicológico y cognitivo, y la demencia, causando cada una de ellas y, en conjunto aún más, lo que se conoce actualmente como “estado de fragilidad” o de incrementada vulnerabilidad, que comprometen la salud y calidad de vida de la persona adulta mayor ^(17,18).

Teorías fisiológicas y de evolución pueden

argüirse para intentar entender los mecanismos del proceso de envejecimiento. Al tiempo de volvernos “mayores o viejos”, se acumulan las células senescentes, debido a una menor capacidad o inhabilidad del sistema inmune para “aclarar” o eliminar estas células, proceso éste conocido como inmunosenescencia^(15,17). Son estas células senescentes las que secretan factores proinflamatorios que, a su vez, crean un ambiente inflamatorio crónico que puede producir daño a las células vecinas, potenciándose así el proceso. Todo ello contribuye a la aparición de enfermedades o, patologías relacionadas a la edad o, del “envejecimiento”. Es así como el concepto de la “*senescencia celular*” constituye hoy día el núcleo o punto central de todo lo que entendemos como el proceso de la edad (*ageing process*)^(15,16,18,19).

El daño a nivel DNA viene siendo un área de investigación en desarrollo desde hace años, con la esperanza de identificar vías que pudieran ser modificadas para detener o, retrasar por lo menos, el proceso del envejecimiento en sí. Fuentes endógenas para el daño del DNA incluyen las especies oxígeno reactivas o ROS (*reactive oxygen species*), proceso de hidrólisis y alquilación son objetivos de investigación constante. En tanto que como factores exógenos incidentes para el daño vía genética se investiga a químicos, radiación ultravioleta y otras radiaciones, además de otros factores, que, causando daño al DNA, y afectando traslación de proteínas, explicarían en parte los mecanismos del envejecimiento^(17,19).

La metformina, insistimos, tiene probada eficacia en la prevención y el manejo de la DT2. Si bien en la parte inicial del estudio denominado Programa de Prevención de la Diabetes o *Diabetes Prevention Program* (DPP), la eficacia de la metformina en adultos mayores de 60 años no fue evidente, sin embargo, en el seguimiento posterior en años (DPPOS) si lo fue, con una reducción de riesgo de diabetes en 21% en la población de 60 años o más al inicio del estudio⁽²⁰⁾.

No obstante, el cuerpo de conocimientos sobre los beneficios potenciales del uso de metformina sigue creciendo, ella actuaría fundamentalmente reduciendo la inflamación, antes que eliminando células senescentes per se⁽²¹⁾. Es así como el eventual impacto sobre las condiciones clínico-patológicas frecuentemente asociadas durante el proceso de envejecimiento de las personas es objeto de constante estudio con drogas como la metformina.

El deterioro neurológico-cognitivo y la salud mental

El diagnóstico de demencia en una persona tiene consecuencias devastadoras para la familia, el entorno social y conlleva una gravosa carga médico-sanitaria. La DT2 está asociada a un riesgo mayor de déficit o deterioro cognitivo y de demencia. Otros factores de riesgo cardiovasculares y endocrino-metabólicos importantes, muy frecuentemente concurrentes, son la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, sobre todo cuando el inicio de estos factores de riesgo ocurre en adultos jóvenes, además, la suma de hábitos viciosos como el tabaquismo, aumentan también per se, y enfatizamos, en conjunción, el riesgo de deterioro neurocognitivo y de desarrollo de demencia⁽²²⁻²⁵⁾.

La diabetes favorece el desarrollo de demencia, acelerando el daño cerebrovascular y neurodegenerativo vía la hiperglucemia, por sobre todo parece que la gran variabilidad glucémica observada en diabéticos, incluyendo en los tratados, sería la responsable de la “aceleración” para la aparición de demencia. La hiperinsulinemia precedente al inicio clínico de la DT2 y muchas veces, la provocada o mantenida hiperinsulinemia por algunas drogas o medicaciones antidiabéticas, parece contribuir al desarrollo del daño neurocognitivo, por mecanismos aún poco aclarados. El aumento del estrés oxidativo y la inflamación o estado inflamatorio sostenido que ocurre sobre todo en la DT2, contribuyen para el desarrollo más temprano o prevalente del deterioro neurocognitivo y, en

la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, más específicamente. La evidencia aportada en este sentido sugiere la influencia de la condición de diabetes en el mecanismo de depósito de amiloides y de su aclaramiento a nivel cerebral ^(23,25).

Metformina y riesgo de cáncer

El cáncer es la segunda causa de muerte tanto en países en desarrollo como los desarrollados. Además, se estima que la carga de compromiso de la salud asociada al cáncer aumentará importantemente conforme se incrementa el envejecimiento de la población mundial ⁽²¹⁾.

Hallazgos reportados en varios estudios basados en poblaciones han demostrado que pacientes diabéticos presentan mayor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer ^(31,32). De ello deriva el interés creciente en años recientes por investigar la eventual relación entre cáncer y DT2, más específicamente, atendiendo a una eventual modificación del mencionado riesgo con medicación antidiabética oral.

La insulinoresistencia, la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico parecen jugar un rol importante como factor de riesgo para la relación entre ciertos tipos de cáncer y diabetes ⁽³¹⁻³⁵⁾. Igualmente, la hiperinsulinemia per se, frecuentemente asociada a DT2 y obesidad, parecería estar asociada negativamente al pronóstico de cáncer ^(32,35). Los niveles de insulinemia elevados en varones obesos exacerban el potencial carcinogénico e incrementan el crecimiento tumoral a nivel celular ⁽³²⁾. El síndrome metabólico (SM) como “conglomerado clínico patológico” ⁽³⁵⁾, aumenta el riesgo de varios cánceres frecuentes, como el colorectal y el de mamas en postmenopausia ^(36,37).

Algunos estudios de hace unos años ⁽³¹⁾, ya apuntaban que la Metformina pudiera reducir la incidencia de cáncer, su progresión y, aún más, mejorar su pronóstico ^(31,38,39).

La metformina inhibe la mitosis de células cancerígenas mediante, o, induciendo la

activación de la adenosina-monofosfato-proteinkinasa (AMPK) a nivel hepático, una inhibición de la gluconeogénesis y, consecuentemente, reduce la señal para el factor de crecimiento tumoral, esto parecería bloquear el crecimiento tumoral al disminuir niveles de insulina circulantes ^(32,34). Estudios laboratoriales sugieren que la metformina reduce la inflamación por acción sobre el complejo mitocondrial ⁽¹²⁾. La quelación de varios metales, tales como el cobre, níquel y el cobalto, han sido reportados como parte de la acción bioquímica de la metformina ^(12,33,34). Particularmente, la metformina parece inducir cambios en la dinámica del cobre, y mediante ello impactaría en la función mitocondrial, lo cual a su vez contribuye a la actividad anticancerígena de la droga ^(12,33). Otros posibles mecanismos que pudieran explicar el aparente efecto antineoplásico de la metformina pudieran ser por su efecto anti-obesidad, vía reducción de la actividad inflamatoria sistémica, frecuente en circunstancias de sobrepeso y obesidad ^(32,34-37).

Aunque con hallazgos dispares, sobre todo en cuanto a población investigada, varios estudios han reportado que la metformina puede reducir el riesgo de diversos tipos de cáncer de órganos o tejidos en la población diabética, tales como: cáncer de tiroides; cáncer oral; cáncer gástrico; cáncer de hígado; cáncer de vejiga; cáncer de próstata; cáncer de mamas; cáncer endometrial; cáncer ovárico, ^(32,34,36-45) y últimamente se ha reportado sobre el uso de metformina y riesgo de cáncer de piel tipo no-melanoma ⁽⁴⁶⁾.

No obstante, al analizar críticamente la evidencia hasta aquí acumulada, sobre todo en población diabética; la considerable heterogeneidad de poblaciones incluidas en los diversos estudios podría contribuir a una posible sobreestimación de los efectos anticáncer de la Metformina, ello debido a factores de confusión y de influencia sinérgica, como el concomitante uso de la insulina o sulfonilureas en varios estudios.

De evidencias, áreas grises y expectativas para develar

El cuerpo de evidencias acumuladas a la fecha posiciona claramente al síndrome metabólico (SM) como un factor de riesgo mayor para desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. Este conglomerado de circunstancias clínico patológicas es responsable de un incremento en cinco veces de la DT2, dos y medio veces de aumento de la mortalidad cardiovascular, dos veces mayor riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular, así como de sus consecuencias y/o comorbilidades^(35,37,47), constituye también 1.5 veces mayor riesgo de mortalidad global^(48,49). En una muy reciente publicación, los hallazgos sugieren fuertemente la disminución en la progresión de SM a Diabetes mediante el uso oportuno y adecuado de la metformina, juntamente con otras medidas que signifiquen un estilo de vida más saludable⁽⁵⁰⁾.

Al tiempo de ir cerrando la presente revisión narrativa sobre el uso de Metformina y sus potenciales beneficios, se hace patente que la misma ejerce efectos pleiotrópicos más allá del manejo de la disglucemia o hiperglucemia de grado variable. Sumado al ya mencionado efecto antihiperglucemiante destaca particularmente el efecto antiinflamatorio, además del antitumoral, antiaterosclerótico y antiobesidad. Sin embargo, a pesar de los importantes progresos hechos en las últimas décadas, muchos de los mecanismos mediante los cuales la Metformina ejerce estos y otros efectos, quedan aún por ser mejor develados y comprendidos.

Todo lo aquí analizado hace aún más desafiante el camino y, al mismo tiempo, apasionante, por cuanto que sin dudas seguiremos aprendiendo con la investigación en años venideros al respecto de esta singular medicación con casi siete décadas de vigencia.

Contribución de los autores: Ambos autores declaran haber contribuido por igual para el diseño de la investigación y la revisión bibliográfica emprendida. Igualmente, para la redacción y revisión del manuscrito en todas sus etapas, así como el diseño final del artículo presentado para su publicación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuente de Financiación: Los autores declaran que no han recibido ninguna forma de aporte o financiación para el emprendimiento y presentación de la investigación realizada.

Referencias Bibliográficas

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
3. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
4. Nattress M, Alberti KGMM. Biguanides. *Diabetologia*. 1978;14(2):71-74.
5. DeFronzo RA, Goodman AM; Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541-549. doi: 10.1056/NEJM199508313330902.
6. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-579. doi: 10.1056/NEJM199602293340906.
7. 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(9131):854-865. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
9. Bailey CJ. Metformin: therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl 1):3-19. doi: 10.1111/dom.15663.
10. Sundelin E, Jensen JB, Jakobsen S, Gormsen LC, Jesen N. Metformin biodistribution: a key to mechanisms of action? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):3374-

3383. doi: 10.1210/clinem/dgaa907.
11. Sun EW, Martin AM, Young RL, Keating DJ, Holmes JA, Wattchow DA, et al. Metformin triggers PYY secretion in human gut mucosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2668-2674. doi: 10.1210/jc.2018-02460.
12. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.
13. Reczek CR, Chakraborty PK, Booth CJ, Chandel NS. Metformin targets mitochondrial complex I to lower blood glucose. *Sci Adv.* 2024;10(29):eads5466. doi: 10.1126/sciadv.ads5466.
14. Zhang SY, Bruce KD, Danaei Z, Li RJW, Barros DR, Kuah R, et al. Metformin triggers a kidney GDF15-dependent area postrema axis to regulate food intake and body weight. *Cell Metab.* 2023;35(5):875-886.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.03.014.
15. Losordo DW, Henry TD. New definition of aging? Measuring regenerative capacity in patients. *Circ Res.* 2016;119(6):774-775. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.309622.
16. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes.* 2012;61(6):1315-1322. doi: 10.2337/db11-1300.
17. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care.* 2007;30(2):318-324. doi: 10.2337/dc06-0919.
18. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes.* 2014;63(7):2262-2272. doi: 10.2337/db13-1954.
19. Hoeijmakers JHJ. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(15):1475-1485. doi: 10.1056/NEJMr0804615.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2015;38(1):51-58. doi: 10.2337/dc14-0886.
21. Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia.* 2017;60(9):1630-1638. doi: 10.1007/s00125-017-4349-5.
22. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia.* 2020;63(1):3-9. doi: 10.1007/s00125-019-04977-9.
23. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016;39(2):300-307. doi: 10.2337/dc15-1588.
24. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP Jr, Mungas DM, DeCarli C, et al. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology.* 2017;89(18):1886-1893. doi: 10.1212/WNL.0000000000004602.
25. Li W, Huang E. An update on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(2):393-402. doi: 10.3233/JAD-160114.
26. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1225-1236. doi: 10.3233/JAD-180263.
27. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, Kochan NA, Wen W, Draper B, et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: the Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2691-2701. doi: 10.2337/dc20-0892.
28. Newby D, Linden AB, Fernandes M, Ghose A, Patel N, Smeeth L, et al. Comparative effect of metformin versus sulfonylureas with dementia and Parkinson's disease risk in US patients over 50 with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(6):e003036. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003036.
29. Doran W, Tunnicliffe L, Muzambi R, Manoharan I, Gokhale K, Thomas GN, et al. Incident dementia risk among patients with type 2 diabetes receiving metformin versus alternative oral glucose-lowering therapy: an observational cohort study using UK primary care records. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2024;12(1):e003548. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003548.
30. Zheng J, Xu M, Walker VM, Holmes MV, Zheng SL, Li X, et al. Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2022;65(10):1664-1675. doi: 10.1007/s00125-022-05743-0.
31. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 2005;330(7503):1304-1305. doi:10.1136/bmj.38415.708634.F7.
32. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ.* 2015;350:g7607. doi: 10.1136/bmj.g7607.
33. Logie L, Harthill J, Patel K, Bacon S, Hamilton DL, Macrae K, et al. Cellular responses to the metal-binding

- properties of metformin. *Diabetes* . 2012;61(6):1423-1433. doi: 10.2337/db11-0961.
34. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*. 2010;9(5):1092-1099. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1186.
35. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
36. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):836S-842S. doi: 10.1093/ajcn/86.3.836S.
37. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* . 2012;35(11):2402-2411. doi: 10.2337/dc12-0336.
38. Wang Z, Lai ST, Xie L, Zhao JD, Ma NY, Zhu J, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):19-26. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.007.
39. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Genari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(11):1451-1461. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157.
40. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type 2 diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism*. 2013;62(7):922-934. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.014.
41. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* . 2011;34(10):2323-2328. doi: 10.2337/dc11-0512.
42. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2347-2353. doi: 10.1210/jc.2012-1267.
43. Sun W, Lu J, Wu S, Bi Y, Mu Y, Zhao J, et al. Association of insulin resistance with breast, ovarian, endometrial and cervical cancers in non-diabetic women. *Am J Cancer Res*. 2016;6(10):2334-2344.
44. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2004;47(6):1071-1078. doi: 10.1007/s00125-004-1415-6.
45. Tseng CH. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(2):295-303. doi: 10.1007/s00592-014-0562-6.
46. Haq Z, Mirza FN, Abdi P, Diaz MJ, Libby TJ. Metformin use and risk of non-melanoma skin cancer: a propensity score-matched case-control study. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(12):1089-1093. doi: 10.36849/JDD.8249.
47. Lim YZ, Wang Y, Urquhart DM, Wluka AE, Cicuttini FM, Hussain SM, et al. Metformin for knee osteoarthritis with obesity: study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* . 2023;13(12):e079489. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079489.
48. Neven E, Vervaet BA, Brand K, Gottwald-Hostalek U, Opdebeeck B, De Maré A, et al. Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone disorder. *Kidney Int*. 2018;94(1):102-113. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.027.
49. Ning HH, Le J, Wang Q, Guo X, Li Q, Huang Q, et al. The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(3):528-534. doi: 10.1007/s12020-018-1697-0.
50. Pasanisi P, Oliverio A, Baldassari I, Bruno E, Venturelli E, Muti P, et al. Metformin treatment with or without Mediterranean diet for the prevention of age-related diseases in people with metabolic syndrome: the MeMeMe randomized trial. *Diabetes Care*. 2025;48(2):265-277. doi: 10.2337/dc24-1597.