

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Metformina. Su uso en dermatología. Pequeña revisión bibliográfica al respecto.

Verónica Úraga*, María Cecilia Briones,** Enrique Úraga***

* Dermatólogo del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
<https://orcid.org/0009-0009-7195-6417>

** Dermatólogo del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"

*** Director del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
<https://orcid.org/0009-0004-1531-8916>

Correspondencia a:
drenriqueuragap@hotmail.com

Palabras clave: Metformina, Terapia, Dermatopatías, Revisión bibliográfica

Fecha de recepción: 9/10/2023
Fecha de aceptación: 10/27/2023

RESUMEN

La metformina es actualmente y desde hace muchos años, el tratamiento de elección para millones de pacientes afectados por la diabetes mellitus tipo 2. Aproximadamente desde el año 2010 se reportan diversas enfermedades dermatológicas como el hirsutismo, la hidrosadenitis supurativa, el acné y otros procesos son tratadas con esta droga con prometedores resultados no sin tener igualmente efectos colaterales indeseables. Haremos una pequeña revisión bibliográfica del tema centrándonos especialmente en sus usos dermatológicos.

INTRODUCCIÓN

La metformina es una biguanida muy conocida por ser un medicamento especialmente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Históricamente este producto, originario de Europa Central y Meridional, Asia Menor e Irán, está unido a la Galega officinalis (Foto No. 1) la cual también es conocida como ruda de cabra, lila francesa o hierba profesora, entre otros nombres, un medicamento de uso tradicional medieval en el viejo mundo, rico en guanidina y que ya en el año 1918 se demostró que reducía la glucosa en la sangre,¹ si bien, ya desde el año 1772 era utilizado para tratar los síntomas de la diabetes como la poliuria y la polidipsia,² para sin embargo, ser posteriormente olvidada, siendo en la década de 1940 cuando es redescubierta como un medicamento útil para tratar la influenza, notándose entonces que en estos pacientes con influenza, se producía una disminución de la glucosa en sangre. Podemos resumir entonces indicando, que esta droga (clorhidrato



Foto No.1. Galega officinalis. Tomado de Wikipedia.

de 1,1-dimetilbiguanida) durante los últimos 60, años ha sido el medicamento más utilizado para reducir la glucosa y es el producto farmacológico considerado como de primera línea para pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2, estimándose que al momento,

es utilizada diariamente por más de 200 millones de pacientes, bien sea como monoterapia o combinada con sulfonilureas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa³. El nombre Galega proviene del griego gala, que significa leche y de ega, que significa provocar, ya que se la usaba como galactógeno en pequeños animales domésticos (tomado de Wikipedia)⁴.

En adultos el tratamiento con metformina por lo común se inicia con una dosis de 500 mg a 850 mg dos veces al día, dosis que se puede incrementar 500 mg cada semana o 850 mg cada dos semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 2550 mg⁵.

No debemos olvidar que este medicamento no está exento de efectos adversos. Se calcula que el 10% de estos efectos incluyen alteraciones gastrointestinales, cefalea, erupción cutánea, mareos, déficit de vitamina B12, hipoglucemia, hemólisis y con menor frecuencia y siempre asociado a dosis elevadas, la acidosis láctica, que se puede presentar junto con otras complicaciones como insuficiencia renal y disfunción hepática, sin descuidar la posibilidad de intoxicación por metformina⁶. Se ha reportado igualmente la posibilidad de pesadillas y sueños anormales con la administración de este medicamento y que se atribuyen a una alteración de la glucosa cerebral durante la noche, la hipoglucemia nocturna, si bien suele ser clínicamente asintomática, puede ocasionar molestias relacionadas con una mala calidad del sueño⁷.

Si bien existen incógnitas sobre el mecanismo exacto de acción de la metformina dada su complejidad y dificultad para su comprensión, se ha podido determinar ciertos aspectos de gran importancia sobre su mecánica de acción³:

- El hígado y el intestino son los principales órganos diana de esta droga.
- Las mitocondrias y los lisosomas son los orgánulos objetivos de la actividad hipoglucemiante de la metformina.
- La interacción huésped-microbiota intestinal contribuyen a los efectos terapéuticos de la metformina.
- La metformina posee capacidad antiinflamatoria e inmunomoduladora en diversas patologías relacionadas con el sistema inmune, a través de meca-

nismos dependientes e independientes de la enzima AMPK (proteína quinasa activada por AMP) que involucran tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo.

- La terapia con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mejora la liberación de la citoquina GDF15, lo que podría facilitar la pérdida de peso, pero no necesariamente reduce los niveles de glucosa en sangre.

CONTRAINDICACIONES

En lo que respecta a contraindicaciones para el uso de la metformina, se podría indicar dos puntos esenciales, el primero, la hipersensibilidad a este fármaco y el segundo, pacientes con alto riesgo de acidosis láctica entre los que se incluyen⁵:

1. Insuficiencia renal moderada
2. Casos de acidosis metabólica aguda y crónica incluida la cetoacidosis diabética
3. Casos de hipoxemia como insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, etc.
4. Insuficiencia hepática, alcoholismo crónico

NUEVAS INDICACIONES DE LA METFORMINA: DERMATOLOGÍA

En los últimos años se ha intensificado el interés por nuevos usos de este medicamento que permiten abordar el tratamiento del síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, estados hiperandrogénicos y últimamente múltiples patologías dermatológicas, como son enfermedades inflamatorias de la piel tales como, psoriasis o hidradenitis supurativa, cáncer de piel demostrando propiedades antitumorales, dermatosis relacionadas con patología endócrina, como hirsutismo o acantosis nigricans y el uso de crema tópica de metformina, que ha demostrado buenos resultados en el tratamiento del melasma^{5,8,9}.

Conocemos que el hiperandrogenismo asociado con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina pueden tener una significativa importancia en la aparición de varios procesos dermatológicos. La resistencia a la insulina se

caracteriza por una disminución de la absorción celular de glucosa. La fracción citoplasmática del transportador de glucosa 4 sensible a la insulina (GLUT4) disminuye significativamente y la metformina contrarresta este proceso permitiendo una mayor absorción de glucosa y por tanto una disminución de la resistencia a la insulina, todo lo anterior le da a la metformina una marcada importancia en el tratamiento de diferentes dermatosis.¹⁰

METFORMINA EN EL ACNÉ VULGAR

Sabemos que la patogenia del acné vulgar se asocia con un fuerte aumento de los andrógenos, la hormona del crecimiento y su mediador, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Este hiperandrogenismo, la elevación de IGF-1 y la resistencia a la insulina están igualmente asociados con el síndrome de ovario poliquístico de gran influencia en la persistencia y gravedad del acné. La metformina mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la lipogénesis y además disminuye la biodisponibilidad de IGF-1 en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Si pensamos que el acné moderado a grave a pesar de los adelantos terapéuticos, sigue constituyéndose en un dilema en muchas ocasiones y que los pacientes expresan en muchas ocasiones preocupación por los tratamientos antibióticos o con isotretinoína, se hacen necesarias otras opciones y eso, le da importancia al tratamiento complementario con metformina.¹¹

La eficacia de la metformina en pacientes que no adolecen de síndrome de ovario poliquístico es de conocimiento limitado. Existe un estudio que nos dice que la metformina puede ser utilizada como terapia complementaria en el acné, al inhibir la mecánica del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), sin embargo, y a pesar de existir un consenso sobre los beneficios del uso de la metformina en el acné, aún se precisan estudios para conocer el mecanismo de acción de este medicamento en esta patología.¹²

En un estudio realizado en pacientes con acné¹³ se sugirió que el mecanismo de acción no era totalmente atribuible a su acción directa contra la resistencia a la insulina. Si pensamos que la administración oral de metformina

mejora la glicemia y que la administración IV no logra el mismo resultado, podemos deducir que la acción de la metformina podría estar relacionada con el intestino. Por otra parte, hace tiempo se conoce que el acné vulgar afecta a algunos mecanismos gastrointestinales, y estos autores, concluyen que su trabajo demuestra que la metformina podría tratar el acné de moderado a grave mediante la regulación de la microbiota intestinal.¹³

Rosas et al., revisan varios artículos sobre el mismo tema y obtienen como conclusión que la metformina produce una mejoría notoria en el acné, reduciendo tanto las lesiones inflamatorias como las no inflamatorias con relativamente pocos efectos adversos, siendo los más notorios, los trastornos y distensión abdominal, así como cefalea, trastornos todos de carácter autolimitado.¹⁴

En el estudio realizado por Albalat et al.¹⁵ en 50 pacientes en los cuales se investigaron los niveles de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1) en todos, antes y después de la administración de metformina, basándose en el hecho de que en otro estudio realizado por Rahaman et al.¹⁶ en pacientes con acné, se encontraron niveles séricos de IGF-1 elevados y que ese nivel se correlaciona con la gravedad del acné, siendo más alto entre los casos graves que entre los leves y moderados. Estos pacientes fueron tratados con metformina y se demostró una disminución estadísticamente significativa, lo que sugiere que el nivel elevado de IGF-1 y la resistencia a la insulina juegan un papel en pacientes con acné y concluyen que especialmente en aquellos casos resistentes a otras terapias, la metformina puede jugar un papel interesante disminuyendo su gravedad así como el recuento de lesiones inflamatorias.

METFORMINA EN HIDRADENITIS SUPURATIVA

Este proceso consiste en una inflamación crónica cutánea y sistémica, que compromete zonas de la piel con glándulas apocrinas ubicadas sobre todo en axilas, ingles y zonas anogenitales, con lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas en forma de nódulos, abscesos y fistulas que dejan cicatrices cribiformes acompañadas de contracturas y, que por lo común, se inicia en la etapa pospuberal. La oclusión folicular, como consecuencia de hiperplasia epitelial folicular es

muy importante en la patogenia de la hidradenitis supurativa lo que posteriormente conduce a la formación de quistes, inflamación y ruptura folicular posterior. Este proceso si bien no tiene aún una patogenia claramente establecida, se la ha encontrado asociada con diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad.

Los tratamientos si bien múltiples y bajo variados protocolos, tienen un éxito variable y muchas veces no abordan las comorbilidades que tienen un alto porcentaje de asociación con esta enfermedad.¹⁷ Los autores concluyen que la metformina es un tratamiento eficaz, bien tolerado y económico con la ventaja adicional de mejorar la resistencia a la insulina que es una comorbilidad frecuente.

En otro reporte de una paciente de 22 años con hidradenitis supurativa, con sobrepeso pero sin resistencia a la insulina ni presencia de ovarios poliquísticos, que había recibido antibióticos tópicos y orales durante meses, cloruro de aluminio tópico y corticoides intralesionales, todo ello con muy poca respuesta. Ante estos decepcionantes resultados se le administró metformina y sorpresivamente luego de 12 días, las lesiones remitieron y un año después seguía libre de lesiones. La metformina podría constituirse en una excelente opción para el manejo de esta enfermedad.¹⁸

METFORMINA EN ACANTOSIS NIGRICANS

Este proceso se caracteriza por un engrosamiento e hiperpigmentación de la piel afectando axilas, ingles, cuello, nuca, región submamaria y piel articular del dorso de las manos. Se clasifica según su etiología en: familiar benigna, asociada a obesidad, sindrómica, maligna, inducida por fármacos y mixta. La forma benigna ha sido claramente relacionada con obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, siendo los tratamientos más utilizados rosiglitazona, octreotida, análogos de la vitamina D, ácido retinoico y la metformina, la cual ha sido aceptada como beneficiosa para el tratamiento de esta dolencia, reportándose buenos resultados incluso en niños obesos con este problema, especialmente cuando se la combina con cambios en el estilo de vida, lo que contribuye a una disminución del índice de masa corporal.^{19,20}

Existen reportes de tratamiento exitoso de acantosis nigricans muy intensa, combinando terapia sistémica para actuar sobre las causas subyacentes y terapia tópica cosmética a fin de lograr mayor rapidez en la respuesta clínica. Se administró a una paciente con un cuadro severo, metformina 850 mg / día, además, se le recetó un anticonceptivo oral con drospirenona / etinilestradiol para reducir el hiperandrogenismo y mejorar el síndrome de ovario poliquístico, dieta hipocalórica (150 Kcal) y actividad física para reducir la hiperinsulinemia. A lo anterior se agregó crema de tacalcitol QD, obteniéndose marcada mejoría a los 2 meses de tratamiento especialmente en cuello y axilas.²¹

En resumen, el tratamiento se basa en primer lugar en solucionar las causas subyacentes. Los agentes tópicos son de primera elección cuando se desconoce la causa subyacente o en la forma familiar, siendo lo más usado, queratolíticos, aclarantes, esteroides tópicos (útiles al combinarse con otros agentes), mientras que sistémicamente la metformina y la rosiglitazona han demostrado beneficios en la AN con resistencia a la insulina.²²

METFORMINA EN HIRSUTISMO

El hirsutismo es una afección en la que se presenta una cantidad excesiva de vellos maduros en zonas corporales dependientes de andrógenos, lo que significa un porcentaje de afección en mujeres de entre el 5 y el 10 % provocando una alteración en la calidad de vida y en su fondo emocional, dado que otros lo definen como el desarrollo anormal de vello de patrón masculino en el cuerpo de una mujer. Dentro de sus causales, 75 a 80% de los casos se deben al síndrome de ovario poliquístico asociado a niveles elevados de andrógenos, entre 5 y 20% es idiopático y menos del 5% a causas poco frecuentes como hipérplasia suprarrenal congénita no clásica, tumores dependientes de andrógenos, síndrome de Cushing y reacciones a fármacos.²³

En diversos trabajos como los de Barrionuevo et al.²⁴ se pudo demostrar que la combinación de anticonceptivos orales e insulinsensibilizadores o de fármacos antandrogénicos e insulinsensibilizadores se asociaban con una reducción estadísticamente significativas del hirsutismo, y en lo que respecta a fármacos específicos, la

combinación de píldoras anticonceptivas y metformina o de flutamida y metformina obtenían similares resultados pero, precisan mayores estudios.²⁴ Otros autores afirman que reducir los niveles circulantes de insulina reduce la cantidad de testosterona libre en la circulación, lo que sugiere que la metformina tendría utilidad en el tratamiento del hirsutismo.²⁵

METFORMINA EN PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con etiología genética, inmunológica y metabólica. Algunos estudios han demostrado, los beneficios de la metformina en pacientes con psoriasis.

Sabemos que en la psoriasis existe un riesgo aumentado de trastornos sistémicos como son obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus y morbilidad cardiovascular y que, en estos pacientes, se sobreproducen muchos factores inflamatorios como TNF alfa, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19 e, IL-23, todo lo cual conduce al síndrome metabólico.²⁶

Los pacientes que adolecen de diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar psoriasis, es por ello que es interesante el hecho de que estos pacientes diabéticos tienen un riesgo menor de sufrir psoriasis si usan metformina con frecuencia, en comparación con aquellos que la utilizan ocasionalmente.²⁶

Los autores concluyen resumiendo que:

- a) la metformina juega un papel importante en las enfermedades autoinmunes,
- b) se obtienen mejores resultados combinando metotrexato con metformina en comparación con metotrexato solo
- c) incluso con terapia tópica combinada con metformina se obtienen resultados,
- d) la metformina disminuye el riesgo de desarrollar psoriasis en pacientes diabéticos
- e) buenos resultados en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico siendo la metformina beneficiosa en ambos casos.²⁷

En otro estudio²⁸ de 66 pacientes en el que se evaluó la terapia combinada de metformina más metotrexato vs

metotrexato solo, en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico, se determinó una mejoría bastante más acentuada en los pacientes del primer grupo que en los tratados solo con monoterapia, no solo en su psoriasis sino igualmente en los niveles sanguíneos de azúcar y triglicéridos aproximadamente tres meses después de iniciado el tratamiento, sin presentar efectos adversos con esta terapia combinada.

En el presente año se publicó un metanálisis²⁶ realizado sobre 148 pacientes, sobre la eficacia de la metformina en el tratamiento de la psoriasis basándose especialmente en el hecho de que este medicamento puede servir como agente antiinflamatorio al activar la proteína quinasa activada a su vez por monofosfato de adenosina en la vía de señalización de la quinasa, que posteriormente inhibe la activación de las células dendríticas y de las células T al igual que la proliferación celular, todo lo cual aumenta la eficacia del tratamiento con metformina en la psoriasis. Este estudio comprobó esta afirmación, observándose la reducción tanto del PASI como del ESI (eritema, incrustación e induración) del 75% en ambos casos. El estudio confirmó una mejoría significativa de los parámetros del síndrome metabólico con beneficioso efecto sobre glicemia en ayunas, y triglicéridos, colesterol total y LDL en los pacientes con psoriasis.²⁶

Diversos estudios han mencionado que la metformina puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis. cuando se la combina con metotrexato,²⁹ en ambos casos comparten el mismo objetivo, la vía de la proteína quinasa que ya mencionamos anteriormente. Por otra parte estudios realizados en animales afirman que la metformina puede reducir la hepatotoxicidad provocada por el uso de metotrexato a largo plazo y el presente estudio fue realizado a fin de comprobar la eficiencia y seguridad de esta terapia combinada en psoriasis.²⁸

Finalmente se publicó un estudio de cohortes que utilizó la National Health Insurance Research Database, estudio destinado a determinar la seguridad del uso de metformina en pacientes con psoriasis con diabetes mellitus. Los resultados determinaron que la metformina puede prescribirse a pacientes diabéticos con psoriasis sin problemas de seguridad.³⁰

METFORMINA EN TUMORES MALIGNOS DE PIEL

La metformina ha sido asociada con disminución del riesgo de cáncer en pacientes con diabetes tipo 2. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la metformina previene el cancer pero aún falta por conocer sus efectos sobre el cáncer de piel. Este trabajo evaluó si el uso de la metformina podría estar asociado con una disminución del riesgo de cáncer de piel y para ello usaron la base de datos del Seguro Nacional de Salud.³¹ Los resultados publicados apoyan el efecto protector de la metformina sobre el cáncer de piel cuando se utilizó durante 4 años y con una dosis acumulativa de 1.594.000 mg, pero por supuesto se precisan más estudios al respecto.

En otro estudio publicado en el 2021 y realizado en Islandia con metformina, basándose en su efecto anti-envejecimiento y anticarcinogénico y, utilizando estudios de toda la población islandesa mediante los bancos del ICR y el Registro Islandés de Prescripciones Médicas y, pudieron concluir que la metformina esta asociada con una disminución del riesgo de CBC y que debe ser tomada en cuenta a futuro como un agente quimioprotector en pacientes con riesgo incrementado de CBC.³²

Finalmente en otro reporte sobre metformina y melanoma se indica que este medicamento actuando igualmente sobre la vía de la proteína quinasa provoca disminución de la síntesis de proteínas y la proliferación celular. Se conoce que la metformina disminuye el riesgo de cáncer en comparación con otros tratamientos anti-diabéticos. Concluyen afirmando que la metformina y en general las biguanidas, son buenos prospectos para el desarrollo de nuevas terapias contra el melanoma, dada su acción sobre el metabolismo y la activación de los mecanismos de muerte celular en las células del melanoma.³³

CONCLUSIÓN

Todos los trabajos apuntan hacia nuevos usos de una vieja droga en la patología dermatológica, con la ventaja de prometedores resultados que en algunos casos ya son realidades y con un espectro de efectos adversos muy limitados que generalmente no impiden su utilización. El acné, la acantosis nigricans, la psoriasis, son claros

ejemplos del beneficio de esta droga como un complemento terapéutico y con un horizonte muy prometedor de una posible acción anticancerosa dentro del panorama de la oncología dermatológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60:1566–1576
2. Ayala R., Martínez M., Mendieta M., Cassis DB., Frade R. Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. *Revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex.* 2020;88:161–175.
3. Foretz M., Guigas B., Violett B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology* |2023; 19: 460–476
4. Metformina. Wikipedia
5. Monte J., Villagrasa P., Cruañes J., Arbués P., Martínez S., García MF. Metformina en el tratamiento de enfermedades dermatológicas: una revisión narrativa. *Atención Primaria* 2022; 54: 102354
6. Upegui S, Orozco MA, Berrouet MC. Toxicidad por metformina, más allá de la falla renal y la acidosis láctica: reporte de dos casos. *Med UPB.* 2021;40:80–83.
7. Agrawal PK, Gautam A, Pursnani N, Parihar A, Singh B. An unusual side effect of metformin—Nightmare and abnormal dreams. *J Diabetol* 2021;12:530–532.
8. Bubna A., Metformin – For the dermatologist. *Indian J Pharmacol.* 2016; 48: 4–10.
9. Sung C, Chao T, Lee A, Foulad D, Choi F, Juhasz M, et al. Oralmefmetformin for treating dermatological diseases: A systematic review. *J Drugs Dermatol.* 2020;19:713–20.4
10. Hussein RS, Abdelbasset WK, Mahfouz O. Novel Metformin Indications and Skin Disorders. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12:521–525.
11. Badr D., Kurban M., Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *JEADV* 2013, 27, 1329–1335
12. Kamboj P., Kaushnik A., Handa S., Dutta P., Saikia UN., Pal A., De D. Effects of metformin on clinical, hormonal and relevant gene expression parameters in patients with acne: an observational study. *Clin Exp Dermatol* 2023; 48: 617–722
13. Deng Y., Jiang S., Huang Y., Tan Y., Huang Y., Chen L., Xu J., Xiong W., Zhou J., Xu Y. Metformin Contributes to the Therapeutic Effects of Acne Vulgaris by Modifying the Gut Microbiome *Dermatologic Therapy* Volume 2023, Article ID 9336867, 12 pages.

14. Rosas Morett MT., Jurado F., Peralta ML., Morales A., La eficacia de la metformina en el tratamiento del acné moderado a severo: una revisión sistemática. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2022; 31 (3): 75-78
15. Albalat W, Darwish H, Abd-Elaalm WH, AbouHadeed MH, Essam R. The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:6209-6214.
16. Rahaman SMA, Dipankar D, Handa S, et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):768-773.
17. Jennings L, Hambly R., Hughes R, Moriarty B., Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatological Treatment*, 2020;31: 261-263-
18. Niklitschek S, Vial V, Traipe MP, Kinzel F, Ramírez C, KolbachC. Hidradenitis suppurativa: Dramática respuesta a metformina en una paciente sin resistencia a la insulina. *RC Derm* 2016; 32:47-49
19. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *JEADV* 2013, 27, 1329-1335
20. Giri D, Alsaffar H, Ramakrisman R. Acanthosis Nigricans and Its Response to Metformin *Pediatric Dermatology* 2017;34 e281-e282
21. Rizzo A, TognettiL, Rubegni P, Cinotti E. Acanthosis nigricans monster successfully treated with topical tacalcitol, metformin, and oral contraceptives. *Dermatologic Therapy*. 2020;33:e13660.
22. Alkhayrat A, Alshamrani N, Lama A, Madhawi A, Atheer A, et al. Metformin as Adjunctive Therapy in Acanthosis Nigricans Treatment: Two Arms Single Blinded Clinical Trial. *Clin Dermatol Res J* 2019; 4:1.
23. Kadylak D, Polk K, Wojciechowska K, Bergler B. Metformin in skin diseases. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108: 27-37
24. Barrionuevo P., Nabhan M., Altayar O., Wang Z., Erwin P.J., Asi N., et al.: Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1258-1264
25. Hussein RS, Abdelbasset WK, Mahfouz O. Nuevas indicaciones de metformina y trastornos de la piel. *Revista Internacional de Biomedicina*. 2022;12(4):521-525
26. Huang Z, Li J, Chen H, Yu D, Sun A. The efficacy of metformin for the treatment of psoriasis: a meta-analysis study *Adv Dermatol Allergol* DOI: <https://doi.org/10.5114/ada>. 2023.130524
27. Simionescu, AA; Florea, M.; Diaconu, CC ¿Es la metformina un posible tratamiento beneficioso para la psoriasis? Una revisión del alcance. *J. Pers. Medicina*. 2021,11, 251-262
28. Xuan H, Dac LN, Minh N, Ngoc T, Thi B. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. *Dermatology Research and Practice* 2022; ID 9838867: 7 pages
29. Glossmann H, and Reider N. "A marriage of two "Methusalem" drugs for the treatment of psoriasis?" *Dermato-Endocrinology*, 2913;5: 252-263
30. Su Y, Chen T, Hsu C, Chiu W, Lin Y, Chi C. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. *Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3279-3286
31. Tseng C. Metformin is associated with decreased skin cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:694-700
32. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R, Wu R, Ratner D, Feng H, Ungar J, Silverberg JI, Olafsdottir GH, Kristjansson AK, Tryggvadottir L, Jonnasson JG. Metformin is associated with decreased risk of basal cell carcinoma: A whole-population case-control study from Iceland *J Am Acad Dermatol* 2021;85:56-61
33. Jaune E and Rocchi S. Metformin: Focus on Melanoma. *Front. Endocrinol*. 2018;9:Art 472.