

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

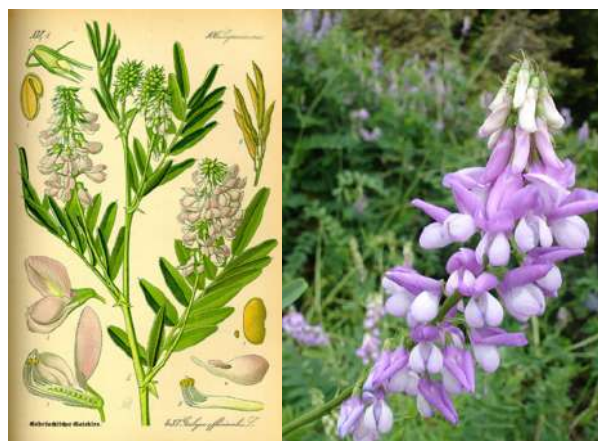


Foto No.1. Galega officinalis. Tomado de Wikipedia.

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 peptidasa.³ 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 mg.⁵

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 metformina.⁶ 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 sueño.⁷

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 acción:³

- 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 poliquístico, 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 tacaclitol 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 hiperplasia 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 antiandrogénicos 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 infamatorios 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 Salud³¹ 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-vejecimiento 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 CBC³²

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 melanoma³³

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. Oralmetformin 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 supurativa: Dramática respuesta a metformina en una paciente sin resistencia a la insulina. *RCDerm* 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.

REVIEW ARTICLE

Metformin. Its use in dermatology. Small bibliographic review on the subject.

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

* Dermatologist of the Dermatological Center “Dr. Úraga”
<https://orcid.org/0009-0009-7195-6417>

** Dermatologist of the Dermatological Center “Dr. Úraga”

*** Director of the Dermatological Center “Dr. Úraga”
<https://orcid.org/0009-0004-1531-89166>

Corresponding author:
drenriqueuragap@hotmail.com

Key words: Therapy, dermatopathies, bibliographic review

Reception date: 9/10/2023
 Acceptance date: 10/27/2023

ABSTRACT

Metformin is currently and for many years, the treatment of choice for millions of patients affected by type 2 diabetes mellitus. Approximately since 2010, several dermatological diseases such as hirsutism, hidrosadenitis suppurativa, acne and other processes are reported to be treated with this drug with promising results but also with undesirable side effects. We will make a small bibliographic review of the subject focusing especially on its dermatological uses.

INTRODUCTION

Metformin is a biguanide well known for being a drug especially used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Historically this product, native to Central and Southern Europe, Asia Minor and Iran, is linked to *Galega officinalis* (Photo No. 1) which is also known as goat's rue, French lilac or teacher's herb, among other names, a medicine of traditional medieval use in the Old World, rich in guanidine and which as early as 1918 was shown to reduce blood glucose; although it was used as early as 1772 to reduce blood glucose, However, since 1772 it was already used to treat the symptoms of diabetes such as polyuria and polydipsia,² to be later forgotten, being in the 1940s when it was rediscovered as a useful drug to treat influenza, noting then that in these patients with influenza, there was a decrease in blood glucose. We can summarize by indicating that this drug (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) has been the most widely used glucose-lowering drug for the last 60 years and is the first-line pharmacological product for patients recently diagnosed with type 2 diabetes mellitus, and it is esti-



Photo No.1. *Galega officinalis*. Taken from Wikipedia

ated that it is currently used daily by more than 200 million patients, either as monotherapy or in combination with sulfonylureas or dipeptidyl 1 peptidase inhibitors.³ The name *Galega* comes from the Greek gala, meaning milk, and ega, meaning to provoke, since it was used as a galactogen in small domestic animals (taken from Wikipedia).⁴

In adults, treatment with metformin is usually started with a dose of 500 mg to 850 mg twice daily, which can be increased by 500 mg every week or 850 mg every two weeks until a maximum dose of 2550 mg is reached.⁵

We should not forget that this drug is not exempt from adverse effects. It is estimated that 10% of these effects include gastrointestinal disturbances, headache, skin rash, dizziness, vitamin B12 deficiency, hypoglycemia, hemolysis and, less frequently and always associated with high doses, lactic acidosis, which can occur together with other complications such as renal failure and hepatic dysfunction, without neglecting the possibility of metformin intoxication.⁶ The possibility of nightmares and abnormal dreams has also been reported with the administration of this drug and attributed to an alteration of cerebral glucose during the night; nocturnal hypoglycemia, although it is usually clinically asymptomatic, can cause discomfort related to poor sleep quality.⁷

Although there are unknowns about the exact mechanism of action of metformin due to its complexity and difficulty in understanding it, it has been possible to determine certain aspects of great importance about its mechanics of action³:

- Liver and intestine are the main target organs of this drug.
- Mitochondria and lysosomes are the target organelles for the hypoglycemic activity of metformin.
- Host-intestinal microbiota interaction contributes to the therapeutic effects of metformin.
- Metformin has anti-inflammatory and immunomodulatory capacity in several pathologies related to the immune system, through AMPK (AMP-activated protein kinase) enzyme-dependent and -independent mechanisms involving both the innate and adaptive immune systems.
- Metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus enhances the release of the cytokine GDF15, which may facilitate weight loss, but does not necessarily reduce blood glucose levels.

CONTRAINDICATIONS

Regarding contraindications for the use of metformin, two essential points could be indicated, the first one, hyper-

sensitivity to this drug and the second one, patients with high risk of lactic acidosis among which are included³:

1. Moderate renal insufficiency
2. Cases of acute and chronic metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis.
3. Cases of hypoxemia such as decompensated heart failure, respiratory failure, etc.
4. Hepatic insufficiency, chronic alcoholism

NEW INDICATIONS FOR METFORMIN: DERMATOLOGY

In recent years, interest has intensified in new uses of this drug that allow addressing the treatment of metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenic states and lately multiple dermatological pathologies, such as inflammatory skin diseases such as, psoriasis or hidradenitis suppurativa, skin cancer demonstrating antitumor properties, dermatoses related to endocrine pathology, such as hirsutism or acanthosis nigricans and the use of metformin topical cream, which has shown good results in the treatment of melasma.^{5,8,9}

We know that hyperandrogenism associated with hyperinsulinemia and insulin resistance can play a significant role in the appearance of various dermatological processes. Insulin resistance is characterized by decreased cellular glucose uptake. The cytoplasmic fraction of the insulin-sensitive glucose transporter 4 (GLUT4) is significantly decreased and metformin counteracts this process allowing a greater glucose uptake and therefore a decrease in insulin resistance, all of which gives metformin a marked importance in the treatment of different dermatoses.¹⁰

METFORMIN IN ACNE VULGARIS

We know that the pathogenesis of acne vulgaris is associated with a strong increase in androgens, growth hormone and its mediator, insulin-like growth factor 1 (IGF-1). This hyperandrogenism, IGF-1 elevation and insulin resistance are also associated with polycystic ovary syndrome, which has a strong influence on the persistence and severity of acne. Metformin improves insulin sensitivity and inhibits lipogenesis and also decreases IGF-1 bioavailability in patients with polycystic ovary syndrome.

If we consider that moderate to severe acne, despite therapeutic advances, continues to be a dilemma on many occasions and that patients often express concern about antibiotic or isotretinoin treatments, other options are necessary and this gives importance to complementary treatment with metformin.¹¹

The efficacy of metformin in patients who do not have polycystic ovary syndrome is of limited knowledge. There is a study that tells us that metformin can be used as an adjunctive therapy in acne, by inhibiting the mechanics of the rapamycin complex 1 (mTORC1), however, and despite a consensus on the benefits of the use of metformin in acne, studies are still needed to know the mechanism of action of this drug in this pathology.¹²

In a study conducted in patients with acne¹³ it was suggested that the mechanism of action was not entirely attributable to its direct action against insulin resistance. If we think that oral administration of metformin improves glycemia and that IV administration does not achieve the same result, we can deduce that the action of metformin could be related to the intestine. On the other hand, it has long been known that acne vulgaris affects some gastrointestinal mechanisms, and these authors conclude that their work demonstrates that metformin could treat moderate to severe acne by regulating the intestinal microbiota.¹³

Rosas et al. reviewed several articles on the same subject and concluded that metformin produces a notorious improvement in acne, reducing both inflammatory and non-inflammatory lesions with relatively few adverse effects, the most notorious being abdominal distension and distension, as well as headache, all of which are self-limiting.¹⁴

In the study performed by Albalat et al.¹⁵ in 50 patients in which IGF-1 (insulin-like growth factor 1) levels were investigated in all, before and after administration of metformin, based on the fact that in another study performed by Rahaman et al.¹⁶ in patients with acne, elevated serum IGF-1 levels were found and that this level correlated with the severity of acne, being higher among severe cases than among mild and moderate cases. These

patients were treated with metformin and a statistically significant decrease was demonstrated, suggesting that elevated IGF-1 level and insulin resistance play a role in patients with acne and concluding that especially in those cases resistant to other therapies, metformin may play an interesting role in decreasing their severity as well as the count of inflammatory lesions.

METFORMIN IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA

This process consists of a chronic cutaneous and systemic inflammation, which involves areas of the skin with apocrine glands located mainly in the axillae, groin and anogenital areas, with inflammatory, painful and deep lesions in the form of nodules, abscesses and fistulas that leave cribriform scars accompanied by contractures and usually begins in the post-pubertal stage. Follicular occlusion, as a consequence of follicular epithelial hyperplasia is very important in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa which subsequently leads to cyst formation, inflammation and subsequent follicular rupture. Although the pathogenesis of this process has not yet been clearly established, it has been found to be associated with diabetes, hypertension, hyperlipidemia, metabolic syndrome, insulin resistance and obesity.¹⁷ The authors conclude that metformin is an effective, well-tolerated and inexpensive treatment with the additional advantage of improving insulin resistance, which is a frequent comorbidity.

In another report of a 22-year-old patient with hidradenitis suppurativa, overweight but without insulin resistance or presence of polycystic ovaries, who had received topical and oral antibiotics for months, topical aluminum chloride and intralesional corticosteroids, all with very little response. Given these disappointing results, metformin was administered and surprisingly after 12 days, the lesions remitted and one year later she was still free of lesions. Metformin could be an excellent option for the management of this disease.¹⁸

METFORMIN IN ACANTHOSIS NIGRICANS

This process is characterized by thickening and hyperpigmentation of the skin affecting the axillae, groin,

neck, nape of the neck, submammary region and articular skin on the back of the hands. It is classified according to etiology as benign familial, obesity-associated, syndromic, malignant, drug-induced and mixed. The benign form has been clearly related to obesity, hyperinsulinemia and insulin resistance, the most commonly used treatments being rosiglitazone, octreotide, vitamin D analogs, retinoic acid and metformin, which has been accepted as beneficial for the treatment of this condition, with good results reported even in obese children with this problem, especially when combined with lifestyle changes, which contributes to a decrease in body mass index.^{19,20}

There are reports of successful treatment of very intense acanthosis nigricans, combining systemic therapy to act on the underlying causes and cosmetic topical therapy to achieve faster clinical response. Metformin 850 mg/day was administered to a patient with a severe case, in addition, an oral contraceptive with drospirenone/ethinylestradiol was prescribed to reduce hyperandrogenism and improve polycystic ovary syndrome, hypocaloric diet (150 Kcal) and physical activity to reduce hyperinsulinemia. To the above, tacalcitol QD cream was added, obtaining marked improvement after 2 months of treatment, especially in the neck and armpits.²¹

In summary, treatment is based first of all on resolving the underlying causes. Topical agents are the first choice when the underlying cause is unknown or in the familial form, the most commonly used being keratolytics, lightening agents, topical steroids (useful when combined with other agents), while systemically metformin and rosiglitazone have shown benefits in AN with insulin resistance.²²

METFORMIN IN HIRSUTISM

Hirsutism is a condition in which there is an excessive amount of mature hair in androgen-dependent body areas, which means a percentage of affection in women between 5 and 10% causing an alteration in the quality of life and in their emotional background, since others define it as the abnormal development of male pattern hair on a woman's body. Among its causes, 75 to 80% of the cases are due to polycystic ovary syndrome asso-

ciated to high levels of androgens, between 5 and 20% are idiopathic and less than 5% to infrequent causes such as non-classical congenital suprarenal hyperplasia, androgen-dependent tumors, Cushing's syndrome and reactions to drugs.²³

In various studies such as those of Barrionuevo et al.,²⁴ it was demonstrated that the combination of oral contraceptives and insulinsensitizers or anti-androgenic drugs and insulinsensitizers were associated with a statistically significant reduction in hirsutism, and with regard to specific drugs, the combination of contraceptive pills and metformin or flutamide and metformin obtained similar results, but further studies are needed.²⁴ Other authors claim that reducing circulating levels of insulin reduces the amount of free testosterone in the circulation, suggesting that metformin was useful in the treatment of hirsutism.²⁵

METFORMIN IN PSORIASIS

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with genetic, immunological and metabolic etiology. Some studies have shown the benefits of metformin in patients with psoriasis.

We know that in psoriasis there is an increased risk of systemic disorders such as obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular morbidity and that, in these patients, many inflammatory factors such as TNF alpha, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19 and IL-23 are overproduced, all of which leads to metabolic syndrome.²⁶

Patients with diabetes have a higher risk of developing psoriasis, which is why it is interesting that these diabetic patients have a lower risk of psoriasis if they use metformin frequently, compared to those who use it occasionally.²⁶

The authors conclude by summarizing that:

- a) metformin plays an important role in autoimmune diseases,
- b) better results are obtained by combining methotrexate with metformin compared to methotrexate alone.
- c) even with topical therapy combined with metformin, results are obtained,

- d) metformin decreases the risk of developing psoriasis in diabetic patients.
- e) good results in patients with psoriasis and metabolic syndrome, with metformin being beneficial in both cases.²⁷

In another study²⁸ of 66 patients in which the combined therapy of metformin plus methotrexate vs. methotrexate alone was evaluated in patients with psoriasis and metabolic syndrome, a much more pronounced improvement was determined in the patients of the first group than in those treated with monotherapy alone, not only in their psoriasis but also in their blood sugar and triglyceride levels approximately three months after starting treatment, with no adverse effects with this combined therapy.

A meta-analysis²⁶ on 148 patients was published this year on the efficacy of metformin in the treatment of psoriasis based especially on the fact that this drug can serve as an anti-inflammatory agent by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase in the kinase signaling pathway, which subsequently inhibits dendritic cell and T-cell activation and cell proliferation, all of which increases the efficacy of metformin treatment in psoriasis. This study verified this claim, with both PASI and ESI (erythema, encrustation and induration) reduced by 75% in both cases. The study confirmed a significant improvement of metabolic syndrome parameters with beneficial effect on fasting glycemia, triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol in patients with psoriasis.²⁶

Several studies have mentioned that metformin can be useful in the treatment of psoriasis when combined with methotrexate,²⁹ in both cases they share the same target, the protein kinase pathway that we mentioned above. On the other hand, animal studies affirm that metformin can reduce the hepatotoxicity caused by the use of methotrexate in the long term and the present study was carried out in order to prove the efficiency and safety of this combined therapy in psoriasis.²⁸

Finally, a cohort study was published using the National Health Insurance Research Database to determine the safety of metformin use in psoriasis patients with diabetes mellitus. The results determined that metformin can be prescribed to diabetic patients

with psoriasis without safety concerns.³⁰

METFORMIN IN MALIGNANT SKIN TUMORS

Metformin has been associated with a decreased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. Several epidemiological studies suggest that metformin prevents cancer but its effects on skin cancer remain to be known. This work evaluated whether metformin use could be associated with a decreased risk of skin cancer using the National Health Insurance database.³¹ The published results support the protective effect of metformin on skin cancer when used for 4 years and with a cumulative dose of 1,594,000 mg, but of course further studies are needed.

In another study published in 2021 and conducted in Iceland with metformin, based on its anti-aging and anticarcinogenetic effect and using studies of the entire Icelandic population using ICR banks and the Icelandic Prescription Drug Registry, they concluded that metformin is associated with a decreased risk of BCC and should be considered in the future as a chemoprotective agent in patients at increased risk of BCC.³²

Finally, another report on metformin and melanoma indicates that this drug, also acting on the protein kinase pathway, causes a decrease in protein synthesis and cell proliferation. It is known that metformin decreases the risk of cancer compared to other antidiabetic treatments. They conclude by stating that metformin, and biguanides in general, are good prospects for the development of new therapies against melanoma, given their action on metabolism and the activation of cell death mechanisms in melanoma cells.³³

CONCLUSION

All the works point towards new uses of an old drug in dermatological pathology, with the advantage of promising results that in some cases are already realities and with a spectrum of very limited adverse effects that generally do not prevent its use. Acne, acanthosis nigricans, psoriasis, are clear examples of the benefit of this drug as a therapeutic complement and with a very promising horizon of a possible anticancer action within the dermatological oncology panorama.

REFERENCES

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60:1566–1576.
2. Ayala R., Martínez M., Mendieta M., Cassis DB.,m Frade R. Metformin: molecular and cellular interactions and their impact on Obstetrics. Bibliographic review. *Gynecol 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. Metformin. Wikipedia
5. Monte J, Villagrana P, Cruaños J, Arbués P, Martínez S, García MF. Metformin in the treatment of dermatologic diseases: a narrative review. *Primary Care* 2022; 54: 102354.
6. Upegui S, Orozco MA, Berrouet MC. Metformin toxicity beyond renal failure and lactic acidosis: report of two cases. *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. Oral metformin 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., 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, The efficacy of metformin in the treatment of moderate to severe acne: a systematic review. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2022; 31 (3): 75–78
15. Albalat W, Darwish H, Abd-Elaalm WH, Abou-Hadeed 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, Ramirez C, Kolbach C. Hidradenitis suppurativa: dramatic response to metformin in a patient without insulin resistance. *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, Tognetti L, 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. New indications for metformin and skin disorders. *International Journal of Biomedicine.* 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](https://doi.org/10.5114/ada). 2023.130524
27. Simionescu, AA; Florea, M.; Diaconu, CC Is metformin a potential beneficial treatment for lpsoriasis? A scoping review. *J. Pers. Medicine.* 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, Jonasso 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.