

Metformina: más allá de la diabetes mellitus

Metformin: beyond diabetes mellitus

 Espinoza Díaz, Cristóbal;  Vallejo Salazar, John;  Albarraín Anchundia, Anabel;  Dávalos Montenegro, Andrea;  Muñoz Altamirano, Zully;  Jumbo Molina, Jhonnatan;  Paneluisa Maigua, Jessica;  Guevara Lascano, Ximena;  Vargas Vargas, Washington

*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza Díaz, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

En los últimos 60 años, la metformina ha sido un bastión firmemente establecido en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), con la gran mayoría de los pacientes con esta patología consumiendo este fármaco. La metformina es prominente por sus efectos anti-hiperglicemiantes y sensibilizadores a la insulina, actuando fundamentalmente a través de la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial y la activación de la vía de la AMPK. Aunque estos son los mecanismos de acción más destacados de la metformina, se han descrito numerosos otros efectos con impactos significativos no sólo en la DM, sino también en varias enfermedades, como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. En esta revisión se describen los hallazgos relacionados con el uso de metformina en estas patologías y sus mecanismos de acción relacionados. Los efectos antineoplásicos de la metformina están vinculados con la activación de la AMPK, junto con la inhibición de mTORC1, las Rag GTPasas, el HIF-1 y la UPR, alterando el metabolismo energético de las células, lo cual desfavorece su supervivencia y promueve la apoptosis en las células tumorales. Por otro lado, la metformina podría tener un potencial efecto de neuroprotección y de potenciación cognitiva. Los mecanismos propuestos se enfocan en cambios en el metabolismo de la proteína tau y en la producción de proteína β amiloide, además de modulación de la neuroinflamación y el estrés oxidativo en el microambiente neuronal. Aunque el porvenir de la metformina parece ser prometedor, la evidencia clínica no es concluyente para su uso en el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas; aunque existen esperanzas de ampliar sus indicaciones en un futuro no tan lejano.

Palabras clave: Metformina, AMPK, cáncer, neurodegeneración.

Abstract

In the last 60 years, metformin has been a firmly established hallmark in the treatment of diabetes mellitus (DM), with the majority of patients with this disease consuming this drug. Metformin is prominent for its anti-hyperglycemic and insulin sensitizing effects, acting fundamentally via inhibition of the mitochondrial respiratory chain and the activation of the AMPK pathway. Although these are the most notorious mechanisms of action of metformin, various effects have been described, with an important impact not only on DM, but also on disorders such as cancer and neurodegenerative diseases, among others. This review describes current findings related to metformin use in these disorders and the relevant mechanisms of action. The anti-neoplastic effects of metformin are related with AMPK activation along with inhibition of mTORC1, Rag GTPases, HIF-1, and UPR, disrupting cellular energetic metabolism, which hampers their survival and promotes apoptosis. On the other hand, metformin may have a potential neuroprotective effect, as well as an influence on cognitive potentiation. The proposed mechanisms focus on changes in the metabolism of tau protein and the production of β amyloid, as well as modulation of neuroinflammation and oxidative stress in the neuronal microenvironment. Although the future of metformin is promising, clinical evidence remains inconclusive for its use in cancer or neurodegenerative diseases; yet hopes are abundant for extending its indications in the near future.

Keywords: Metformin, AMPK, cancer, neurodegeneration.

En un mundo donde la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor índice de morbimortalidad a nivel mundial¹ es de esperar que los enfoques actuales en investigación estén orientados al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de esta enfermedad²⁻⁸. No obstante, en los últimos 60 años, la metformina ha sido un bastión firmemente establecido en el tratamiento de estos pacientes⁹. Su relación de riesgos y beneficios es notoriamente bondadosa, y actualmente es considerada el tratamiento de primera línea para la DM2 en una multitud de escenarios clínicos¹⁰. De hecho, alrededor de 84% de los pacientes diagnosticados con DM2 reciben metformina¹¹.

La metformina es un derivado sintético de la galegina, compuesto natural extraído de la *Galega officinalis*. Estructuralmente, la metformina está compuesta por dos moléculas de guanidina con sustituciones adicionales, por lo que entra dentro del grupo de las biguanidas¹². Con respecto a su farmacocinética, posterior a su administración por vía oral cerca del 70% es absorbido en el intestino, con el resto siendo excretado en las heces¹³. Finalmente, la metformina se excreta en la orina sin sufrir cambios¹⁴. Investigaciones con tomografía por emisión de positrones (TEP) han demostrado que posterior a su administración, la metformina tiende a concentrarse en hígado, riñón, intestino y vejiga, destacando así los órganos diana de este medicamento, salvo por el último, que refleja la vía de eliminación¹⁵.

Incluso después de 60 años, no todos los mecanismos de acción de la metformina han sido dilucidados, pero convencionalmente se describe como un anti-hiperglicémico y como sensibilizador a la insulina¹⁶. Esto ocurre a través de su captación en el tejido hepático por el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), debido a su carga positiva la molécula se acumula en la célula y subsecuentemente en la mitocondria, donde inhibe el complejo I¹⁷. Esto resulta en menor producción de ATP, generando una desviación de los índices ATP:ADP y ATP:AMP, lo cual activa la vía de la AMPK¹⁸. Además, estos cambios reducen la gluconeogénesis por inhibición de la fructosa-1,6-bisfosfatasa¹⁹; además de inhibición de la adenilato ciclasa, disminuyendo las concentraciones intracelulares de AMPc²⁰. Estos fenómenos de señalización implican la fosforilación de las proteínas ACC1 y ACC2, inhibiendo la síntesis hepática de lípidos y promoviendo su oxidación, lo cual se traduce en una reducción de los depósitos hepáticos de grasa y una mejoría en la señalización insulínica²¹.

Aunque estos son los mecanismos de acción más destacados de la metformina, se han descrito numerosos efectos con impactos significativos no sólo en la DM2, sino también varias enfermedades como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras²². El enfoque de esta revisión será describir los hallazgos del uso de metformina en otras patologías y sus mecanismos de acción relacionados.

A pesar de su extenso uso por casi medio siglo, no fue hasta 2001 que se estimó la posibilidad de utilizar la metformina como agente antitumoral. Esto surge de hallazgos experimentales en animales. En este contexto, el estudio de Schneider y cols. es emblemático, consistió en dos grupos de hámsteres sujetos a dietas altas en grasas, a un grupo se le administró metformina en el agua y el otro sirvió de control. Posteriormente, los animales fueron tratados con N-nitrosobis(2-oxopropil)-amina, un carcinógeno pancreático por 42 semanas. Se observó que la mitad de los hámsteres del grupo control desarrollaron lesiones malignas, mientras que los hámsteres del grupo al que se le administró metformina no desarrollaron lesiones malignas en absoluto²³. Desde entonces, son numerosos los estudios que han tomado como objetivo investigar los efectos de la metformina en torno al cáncer, en su mayoría arrojando resultados positivos. Por ejemplo, en un estudio amplio de casos-controles realizado en Escocia, se reportó la disminución del riesgo de cáncer en pacientes que toman metformina, en cualquier dosis, en comparación con aquellos que no la toman²⁴. Si bien también existen reportes ambiguos o desfavorables con respecto a la utilización de la metformina en el cáncer^{25,19}, la situación actual en la investigación biomédica concerniente a este tema es alentadora, y debería esclarecer estos aspectos en el futuro cercano.

Los mecanismos involucrados en la actividad antitumoral se relacionan con el metabolismo energético de las células. Naturalmente, el efecto de interrupción en la cadena respiratoria tiene un impacto en la cadena abajo al activar la AMPK, cuyo fin último es la preservación de energía a expensas del crecimiento y la proliferación celular²⁷; especialmente al fosforilar al complejo de escleriosis tuberosa 2 (TSC2), lo cual inhibe la actividad de mTORC1 y se traduce en la disminución de la síntesis proteica y el crecimiento celular (x). De igual manera, la metformina es capaz de suprimir la actividad de Rag GTPasas y por tanto inhibir el mTORC1²⁸. Otros estudios sugieren que la presencia de mTOR es necesaria para la expresión y actividad del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), un regulador importante que activa genes vinculados con la adaptación celular a medios hipóxicos, una característica notoria del microambiente tumoral²⁹. Otra interesante actividad antitumoral es la capacidad de prevenir la actividad de la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR, *unfolded protein response*), la cual es indispensable para situaciones de estrés celular en donde su activación conlleva a la resolución de la situación y la supervivencia de la célula, aumentando su capacidad para plegar proteínas a través de chaperonas³⁰. La metformina es capaz de inhibir la actividad de la vía UPR en situaciones de estrés, favoreciendo la precipitación de la apoptosis en las células tumorales³¹.

Finalmente, de forma indirecta, la metformina puede atenuar el ambiente carcinogénico al disminuir los niveles de glucosa disponibles³², molécula indispensable para el crecimiento tumoral. Además, también disminuye los niveles circulantes de insulina y de IGF-1, los cuales pueden actuar como estimuladores de la supervivencia celular³³. Por ende, el uso de

metformina disminuye la disponibilidad de múltiples sustratos participes en el cáncer³⁴.

Metformina y neuroprotección

Tomando un enfoque más específico, la DM2 *per se* está asociada a la aparición de deterioro cognitivo, e igualmente predispone a que un daño cognitivo leve evolucione a un trastorno neurocognitivo propiamente, en particular de etiología vascular o por enfermedad de Alzheimer (EA)³⁵. Los eventos inherentes a la DM2 como la hiperglicemia y la hiperinsulinemia han sido estrechamente asociados con la fisiopatología de la EA³⁶, de manera exacerbada en presencia de disfunción en la microvasculatura³⁷. Esta relación parece ser bidireccional, ya que existen reportes de que los pacientes con EA tienen mayor riesgo de desarrollar DM2 o intolerancia a la glucosa³⁸. En suma, estas evidencias sugieren la posibilidad de que existan vías comunes que participen en ambas enfermedades.

Los resultados de varios ensayos clínicos sugieren que la metformina podría tener un potencial efecto de neuroprotección y de potenciamiento cognitivo. Un estudio en Singapur realizado por Ng y colaboradores encontró que el tratamiento con metformina a largo plazo durante 6 años o más en pacientes con DM2 disminuyó significativamente el riesgo de daño cognitivo tanto en el análisis longitudinal como en el análisis transversal, con OR de 0.30 y 0.27, respectivamente³⁹. Otros estudios sugieren que el efecto protector de la metformina podría estar circunscrito a las esferas de comunicación verbal, memoria de trabajo y otras funciones ejecutoras⁴⁰. Además, en un estudio caso-controles con casi 190.000 individuos, la tasa de incidencia de demencia en aquellos que recibían metformina era significativamente menor que en aquellos que no la tomaron (27,79 por cada 1000 vs 31,58 por cada 1000)⁴¹. Por el contrario, un meta análisis que incluyó 544,093 individuos evaluó el riesgo de la aparición de demencia en individuos que consumían metformina, los resultados arrojaron que el riesgo relativo (RR) era menor en aquellos que tomaron metformina, pero estos hallazgos no fueron significativos ($p=0,064$)⁴². Consecuentemente, algunos estudios reportan discrepancias al punto de sugerir incluso que la metformina aumenta el riesgo de que aparezca daño cognitivo, que aparentemente desaparecía al administrar conjuntamente calcio y vitamina B12⁴³. Por último, en otro estudio caso-control se reportó que el uso prolongado de metformina estaba asociado con un ligero aumento en el riesgo de EA (OR=1,71)⁴⁴.

La gran mayoría de los esfuerzos en tratar de explicar el efecto neuroprotector de la metformina se enfocan en la proteína tau y en la producción de proteína β amiloide (A β)⁴⁵. La metformina actúa a nivel central activando la vía de señalización AMPK, cuya desregulación está asociada con varios procesos de neuroinflamación⁴⁶. Además, la activación de AMPK está asociada con la inhibición de producción de A β y con la inhibición de la fosforilación de la proteína tau⁴⁷. También se han sugerido vías alternas como la activación de las vías de señalización de las proteínas fosfatasa 2A (PP2A), lo que se traduce en una reducción de la fosforilación de la proteína tau⁴⁵.

Otro aspecto a considerar es que la activación de la AMPK inhibe la actividad de la NAD(P)H oxidasa, lo que es igual a una menor producción de radicales libres, esto sumado al efecto de enlentecimiento de la fosforilación oxidativa por inhibición del complejo I, resultando en un equilibrio redox inclinado hacia el extremo antioxidativo⁴⁸, esta disminución en los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) indirectamente induce biogénesis mitocondrial⁴⁹. Esto está estrechamente relacionado con la actividad de mTOR, ya que este último también es inhibido por los efectos cadena debajo de la metformina, lo que resulta en la activación de genes implicados en la biogénesis mitocondrial y en la autofagia⁵⁰.

Dentro de los mecanismos emergentes en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas está la neuroinflamación, una respuesta por parte de la microglía y otros tipos de células ante la presencia de proteínas mal plegadas o la ubicación aberrante de ácidos nucleicos⁵¹. Este proceso polariza la microglía hacia un fenotipo M1 cuyo perfil de secreción proinflamatorio es deletéreo para varios tipos de células en el sistema nervioso central⁵². Esta microglía activada es capaz de inducir la expresión del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), con un subsecuente aumento en la producción de óxido nítrico, en asociación con neurotoxicidad⁵³. Además, la microglía activada también es capaz de inducir la fosforilación de la proteína tau mediante los receptores para IL-1 β ⁵⁴. La metformina incide en este nivel inhibiendo la vía de señalización del NF- κ B en diferentes células, disminuyendo la secreción de citocinas proinflamatorias⁵⁵. Un estudio en modelos animales demostró que la metformina reduce los niveles de marcadores inflamatorios como el Iba1, al igual que los niveles de citocinas proinflamatorias como el TNF α , IL-1 β y también de iNOS a nivel de la sustancia negra pars compacta⁵⁶.

De forma innovadora, existen estudios que van un paso más allá de la neuroprotección y se adentran en la neurodegeneración. Se ha descrito que el uso de metformina mejora la recuperación locomotriz posterior a una lesión espinal traumática (LET) por su participación en la modulación del estrés oxidativo y mecanismos citoprotectores como la autofagia^{50,51}. Además, se ha visto que la metformina puede proteger contra la apoptosis neuronal inducida por la lesión cerebral hipóxico-isquémica⁵⁹. Un estudio reciente en un modelo murino demostró que el uso de metformina en el contexto de una LET disminuye drásticamente el daño a la médula, y además mejora la recuperación funcional posterior. Esto parece ser debido a la promoción de la regeneración axonal a través de la estabilización de microtúbulos, y por reducción de la apoptosis neuronal y supresión del estrés oxidativo que rodea el ambiente de la lesión⁶⁰.

Conclusión

No queda duda que la metformina después de tanto tiempo sigue dando material para estudiar e investigar. Si bien la evidencia preclínica y clínica muestra vertientes divergentes, ésta generalmente se inclina al extremo positivo de la ba-

lanza. Sin embargo, aún es importante profundizar la investigación con respecto a los efectos de la metformina tanto en neuroprotección como en cáncer. De igual manera, en la actualidad también se encuentran bajo estudio sus posibles efectos en otras esferas como la enfermedad cardiovascular, la regeneración de células pancreáticas y la modulación de la microbiota intestinal, entre otras. El porvenir de la metformina parece ser prometedor, pero hasta el momento las indicaciones terapéuticas se restringen a la diabetes mellitus con la esperanza de ampliarse en un futuro no tan lejano.

Referencias

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
- Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(4):400-15.
- Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int.* 2011;3(1):17-25.
- Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(6):754-7.
- Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens.* 2018;13(6):621-9.
- Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):234-9.
- Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int.* 2011;3(1):4-7.
- Ortiz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico.* 2018;8(1):27-42.
- Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia.* 2017;60(9):1561-5.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement 1):S98-110.
- Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(1):e010210.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98.
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JHB. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008;51(8):1552-3.
- Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(11):820-7.
- Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, et al. In Vivo Imaging of Human 11C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1920-6.
- Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, Cree-Green M, Pyle L, Baumgartner A, et al. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;138(25):2895-907.
- Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J.* 2014;462(3):475-87.
- Hawley SA, Ross FA, Chevztzoff C, Green KA, Evans A, Fogarty S, et al. Use of Cells Expressing y Subunit Variants to Identify Diverse Mechanisms of AMPK Activation. *Cell Metab.* 2010;11(6):554-65.
- Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2355-69.
- Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature.* 2013;494(7436):256-60.
- Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnil T, Chen Z-P, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med.* 2013;19(12):1649-54.
- Bost F, Rena G, Viollet B. Editorial: Metformin: Beyond Diabetes. *Front Endocrinol.* 2019;10:851.
- Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1263-70.
- Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 4 de junio de 2005;330(7503):1304-5.
- Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: a population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3018-26.
- Mazzone PJ, Rai H, Beukemann M, Xu M, Jain A, Sasidhar M. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. *BMC Cancer.* 2012;12:410.
- Villanueva-Paz M, Cotán D, Garrido-Maraver J, Oropesa-Ávila M, de la Mata M, Delgado-Pavón A, et al. AMPK Regulation of Cell Growth, Apoptosis, Autophagy, and Bioenergetics. *Exp Suppl.* 2012. 2016;107:45-71.
- Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, Gulati P, Brûlé S, Viollet B, et al. Metformin, Independent of AMPK, Inhibits mTORC1 in a Rag GTPase-Dependent Manner. *Cell Metab.* 2010;11(5):390-401.
- Sakamoto T, Weng JS, Hara T, Yoshino S, Kozuka-Hata H, Oyama M, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulation through cross talk between mTOR and MT1-MMP. *Mol Cell Biol.* 2014;34(1):30-42.
- Hsu S-K, Chiu C-C, Dahms H-U, Chou C-K, Cheng C-M, Chang

W-T, et al. Unfolded Protein Response (UPR) in Survival, Dormancy, Immunosuppression, Metastasis, and Treatments of Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2518.

31. Saito S, Furuno A, Sakurai J, Sakamoto A, Park H-R, Shin-ya K, et al. Chemical Genomics Identifies the Unfolded Protein Response as a Target for Selective Cancer Cell Killing during Glucose Deprivation. *Cancer Res.* 2009;69(10):4225-34.
32. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annu Rev Med.* 2015;66(1):17-29.
33. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):10.
34. Dowling RJO, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol.* junio de 2012;48(3):R31-43.
35. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172(4):323-34.
36. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama Study. *Neurology.* 2010;75(9):764-70.
37. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2014;5(6):889-93.
38. Turner R, Craft S, Aisen P. P1-347: Individuals with Alzheimer's disease exhibit a high prevalence of undiagnosed impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Alzheimers Dement.* 2013;9:P284-5.
39. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function among Older Adults with Diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-8.
40. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The Effect of Diabetes Medication on Cognitive Function: Evidence from the PATH Through Life Study. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1-7.
41. Heneka M, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol.* 2015;78:284-94.
42. Ye F, Luo Y-J, Xiao J, Yu N-W, Yi G. Impact of Insulin Sensitizers on the Incidence of Dementia: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41(5-6):251-60.
43. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2981-7.
44. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, Other Antidiabetic Drugs, and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Case-Control Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):916-21.
45. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci.* 14 de diciembre de 2010;107(50):21830-5.
46. Peixoto CA, Oliveira WH de, Araújo SM da R, Nunes AKS. AMPK activation: Role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration. *Exp Neurol.* 2017;298:31-41.
47. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380(1):98-104.
48. Garg G, Singh S, Singh AK, Rizvi SI. Antiaging Effect of Metformin on Brain in Naturally Aged and Accelerated Senescence Model of Rat. *Rejuvenation Res.* 2017;20(3):173-82.
49. Bouchez C, Devin A. Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKA Signaling Pathway. *Cells.* 2019;8(4):287.
50. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 09 de 2017;168(6):960-76.
51. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res.* 2018;2018:1-12.
52. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):1181-94.
53. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KTS. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — From bench to bedside. *Exp Neurol.* 2015;263:235-43.
54. Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, Cardona A, Ransohoff RM, Lamb BT. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron.* 2010;68(1):19-31.
55. Gu J, Ye S, Wang S, Sun W, Hu Y. Metformin inhibits nuclear factor- κ B activation and inflammatory cytokines expression induced by high glucose via adenosine monophosphate-activated protein kinase activation in rat glomerular mesangial cells in vitro. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(9):1755-60.
56. Lu M, Su C, Qiao C, Bian Y, Ding J, Hu G. Metformin Prevents Dopaminergic Neuron Death in MPTP/P-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease via Autophagy and Mitochondrial ROS Clearance. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(9):pyw047.
57. Wang C, Liu C, Gao K, Zhao H, Zhou Z, Shen Z, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;477(4):534-40.
58. Zhang D, Xuan J, Zheng B, Zhou Y, Lin Y, Wu Y, et al. Metformin Improves Functional Recovery After Spinal Cord Injury via Autophagy Flux Stimulation. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3327-41.
59. Fang M, Jiang H, Ye L, Cai C, Hu Y, Pan S, et al. Metformin treatment after the hypoxia-ischemia attenuates brain injury in newborn rats. *Oncotarget.* 2017;8(43):75308-75325.
60. Wang H, Zheng Z, Han W, Yuan Y, Li Y, Zhou K, et al. Metformin Promotes Axon Regeneration after Spinal Cord Injury through Inhibiting Oxidative Stress and Stabilizing Microtubule. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1-20.