

REVIEW

Il ruolo della metformina alla luce delle più recenti Linee - Guida

The role of metformin in the light of the most recent Guidelines

G. Corigliano¹, M. Corigliano², F. Strollo³, S. De Riu⁴

¹ Servizio di diabetologia privato accreditato A.I.D. ASL NA1, Napoli. ² Servizio di diabetologia privato accreditato OPLONTI ASL NA2sud, Torre Annunziata (NA). ³ Centro di Medicina integrata Elle-Di e IRCCS San Raffaele, Roma. ⁴ Servizio di diabetologia ASL NA1 centro, Napoli.

Corresponding author: gerardocorigliano@libero.it

Abstract

Metformin was introduced in the market about 60 years ago and is definitely the most used drug in people with type 2 diabetes mellitus at the moment. In fact, it has insulin-sensitizing properties, through which it provides not only doubtless glucose lowering effects but also some protection against ADRD and cancer and especially significant cardiovascular benefits. We hereby briefly review the literature behind the above mentioned extra-glycemic effects and, based on expected additional benefits, suggest to refrain from delaying metformin utilization in addition to first class drugs like inhibitors of type 2 sodium-glucose cotransport (SGLT-2i) and /or glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1-RA) in people at high cardiovascular risk with newly diagnosed type 2 diabetes.

KEY WORDS metformin; diabetes mellitus; cardiovascular disease; ADRD; cancer.

Riassunto

La metformina è presente sul mercato da circa 60 anni ed attualmente è il farmaco maggiormente diffuso nella terapia del diabete mellito tipo 2 per la sua proprietà insulin-sensibilizzante che da un lato assicura il noto effetto ipoglicemico e dall'altra sembra contribuire ad un certo grado di protezione sia dalle sindromi demenziali sia da alcuni tipi di cancro e, soprattutto, garantirebbe significativi benefici cardiovascolari. Il presente lavoro, dopo aver offerto una breve disamina dei principali studi a sostegno degli effetti extraglicemici, suggerisce l'opportunità di evitare di ritardare l'uso della metformina anche quando il rischio cardiovascolare indichi l'utilizzo, anche in soggetti con diabete non diagnosticato, dei nuovi farmaci.

PAROLE CHIAVE metformina; diabete mellito; malattie cardiovascolari; sindromi demenziali; cancro.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Corigliano, M. Corigliano, S. De Riu (AMD) (2020). Il ruolo della metformina alla luce delle più recenti Linee - Guida. JAMD Vol. 23/1

DOI 10.36171/jamd20.23.1.07

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2020

Accepted February, 2020

Published April, 2020

Copyright © 2020 Corigliano et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Introduzione

La metformina è usata per il trattamento del Diabete mellito tipo 2 (T2DM) fin dalla fine degli anni '50.

Si calcola che oggi circa 200 milioni di persone la assumano nel mondo.

La sua azione si esplica soprattutto sulla inibizione della produzione epatica di glucosio e sul miglioramento dell'insulino-resistenza attraverso l'attivazione di una protein kinasi AMP dipendente nel fegato.

Recenti studi⁽¹⁾ hanno anche evidenziato un effetto di modulazione sul microbiota intestinale che può contribuire all'attività ipoglicemizzante.

La metformina è un farmaco sicuro, considerata la bassa incidenza di ipoglicemie, e dotato di un importante effetto ipoglicemizzante con una riduzione di emoglobina glicata stimata fra 1 e 2%.

Lo studio UKPDS è stato un fondamentale spartiacque tra i sostenitori della metformina e i suoi denigratori avendo rivalutato in maniera convincente, anche in considerazione della lunga durata di osservazione, l'effetto positivo di tale terapia e la pressoché totale assenza di effetti collaterali importanti. In un sotto-studio dell'UKPDS (146) 753 pazienti neo-diagnosticati e in sovrappeso senza precedente malattia cardiovascolare (MCV) in terapia con metformina presentavano, rispetto a pazienti in terapia convenzionale, una riduzione del 39% di infarto del miocardio, del 50% di morte coronarica, del 41% di stroke, in un periodo di 10,7 anni⁽²⁾.

Ciò potrebbe essere spiegabile se si considera che l'insulino-resistenza è invocata in numerosi processi patogenetici che conducono alla MCV, benché' manchino studi RCT disegnati ad hoc.

Se a ciò si aggiunge il suo costo molto contenuto, è evidente che tutte queste condizioni rendano particolarmente idoneo il farmaco al trattamento del T2DM, specie in caso di sovrappeso e obesità. La metformina è stata sempre inserita come farmaco di prima linea nel T2DM in tutte le Linee-Guida che si sono negli anni succedute, compresa la Consensus ADA-EASD 2018.

In questa Consensus, raccogliendo le evidenze degli RCT sulla sicurezza cardiovascolare (CV) e dei Cardiovascular Outcome Trials (CVOT) relativi ad inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT-2i) ed agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA), si prevede l'aggiunta di tali farmaci alla metformina qualora questa in monoterapia non fosse sufficiente per raggiungere il target di HbA1c.

Nuove evidenze scientifiche, tuttavia, successive alla pubblicazione della consensus ADA-EASD 2018, suggeriscono con forza l'utilizzo di queste ultime categorie di farmaci nei pazienti ad alto rischio CV prescindendo dal target glicemico raggiunto dalla metformina.

Inoltre, come conseguenza di tali evidenze, la pubblicazione delle linee-guida ESC nell'agosto 2019⁽³⁾ relativamente alla terapia del diabete, suggerisce l'uso in monoterapia di SGLT-2 o GLP1-RA come farmaco di prima linea nei pazienti naïve con pregresso evento CV o ad alto rischio CV, a prescindere dall'uso contemporaneo di metformina. La recentissima consensus ADA-EASD pubblicata nel gennaio 2020, infine, chiarisce che l'utilizzo delle suddette classi di farmaci nei pazienti ad alto rischio CV deve prescindere dai valori di HbA1c raggiunti con il trattamento con metformina⁽⁴⁾.

Gli autori del presente lavoro, tuttavia, forti delle incontestabili evidenze scientifiche a favore degli effetti positivi della metformina nella cura del diabete, ritengono che tale farmaco debba rimanere anch'esso in prima linea nella cura del diabete e, a meno di specifiche controindicazioni, debba quindi essere associato sempre in prima linea con SGLT2-i o GLP1-RA nei pazienti con pregresso, o a forte rischio di evento CV.

Metformina e cuore

In una lettera di commento⁽⁵⁾ sulle linee guida ESC 2019 si sottolinea come il suggerimento di escludere la metformina come farmaco di prima scelta sia non coerente con le evidenze scientifiche disponibili e la stessa analisi dettagliata dei CVOTs.

Tuttavia, sebbene le evidenze degli effetti protettivi della metformina sul sistema cardiovascolare siano numerose, non sono mai stati costruiti RCT mirati in tal senso.

Già nel 2010 a partire dalla analisi del registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)⁽⁶⁾ che includeva 16.691 pazienti con diabete e accertata patologia vascolare, fu dimostrata una diminuzione dei decessi per patologia CV e scompenso cardiaco (HF) nei soggetti trattati con metformina.

Sfortunatamente non sappiamo con sicurezza se la metformina sia efficace e sicura nei soggetti con diabete e HF tuttavia, nel suo ultimo position statement⁽⁷⁾, la Heart Failure Association, ha dichiarato che la metformina deve essere raccomandata come farmaco di prima scelta nei pazienti con HF con

preservata o moderata riduzione della funzione renale (i.e. eGFR > 30 ml/min).

In una recente metanalisi Han et al.⁽⁶⁾ hanno valutato il potenziale effetto della metformina in pazienti con patologia coronarica (CAD). Sulla base dei dati analizzati gli autori concludono che la metformina riduce la mortalità cardiovascolare (CV) e gli eventi CV nei pazienti con CAD.

È importante sottolineare come gli indiscussi effetti benefici dei GLP1-ra e SGLT2 ottenuti nei recenti CVOTs sono comunque stati ottenuti in terapia “add on” alla metformina.

In base ad una analisi post hoc dei dati del trial Savor Timi 53⁽⁹⁾, l'uso della metformina si dimostra in grado di ridurre la mortalità da tutte le cause sebbene non diminuisca il rischio di end-point composito di morte CV, infarto del miocardio e ictus. Infine la recente meta analisi di Zang⁽¹⁰⁾ contribuisce a rafforzare il ruolo protettivo della metformina sul rischio cardiovascolare sia come incidenza che come mortalità.

Metformina e rene

Le evidenze della letteratura degli ultimi anni hanno rivalutato l'utilizzo della metformina nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD), tanto che oggi è opinione riconosciuta che quest'ultima possa essere usata con sicurezza fino ad un eGFR di 30 ml/min.

Infatti fino al 2016 l'utilizzo di prodotti a base di metformina non era raccomandato in soggetti con diabete e CKD ma successivamente, dapprima la FDA (Food and Drug Administration) e in seguito l'EMA (European Medicines Agency), hanno modificato la raccomandazione consentendone l'utilizzo anche a quelli con moderata CKD, previa rivalutazione del dosaggio.

In un importante studio di coorte, lo Swedish National Diabetes Registry⁽¹¹⁾ che includeva 51.675 pazienti, si dimostra che la metformina, rispetto agli altri antidiabetici, è associata a un rischio minore di mortalità da tutte le cause in pazienti diabetici con CKD.

Importanti sono anche le evidenze dello studio RIACE⁽¹²⁾, un trial italiano multicentrico che ha valutato la relazione tra riduzione del filtrato glomerulare e fattore di rischio CVD.

Gli sperimentatori segnalano una riduzione degli eventi CVD in soggetti con riduzione della funzione renale trattati con metformina rispetto al gruppo trattato con sulfanilurea. Questi dati

sono stati recentemente confermati da uno studio retrospettivo⁽¹³⁾ su outcomes cardiovascolari e renali nel quale, infatti, i pazienti che assumevano metformina (users) avevano ridotta mortalità da cause cardiovascolari e renali rispetto ad altri pazienti non-users.

Infine in un recente studio di coorte, Roumie et al.⁽¹⁴⁾ hanno dimostrato come, in pazienti con riduzione della funzione renale, la coorte con metformina monoterapia vs sulfanilurea, sia associata ad una minore incidenza di MACE.

Metformina e S. di Alzheimer / sindromi demenziali correlate

Molti aspetti relativi ai fattori di rischio, alla comorbidità reciproca ed a ipotetici meccanismi fisiopatologici sono condivisi dal T2DM e dalla S. di Alzheimer/Sindromi demenziali correlate (ADRD)⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. La presenza di insulino-resistenza potrebbe essere il link fra tali fattori.

Recettori per l'insulina sono espressi in diversi tipi cellulari nel cervello e sono stati identificati in diverse regioni come il bulbo olfattorio, la corteccia cerebrale, il corpo striato, il cervelletto, l'ipotalamo e l'ippocampo. Tale distribuzione pressoché ubiquitaria suggerisce che l'insulina giochi un ruolo importante nel mantenimento almeno di alcune funzioni cerebrali^(17,18). Le concentrazioni rilevabili nel liquido cefalorachidiano, benché più basse, correlano con quelle plasmatiche, suggerendo così che l'insulina presente a livello cerebrale sia di derivazione pancreatica benché esistano controversie in merito alla sua possibile sintesi de novo a livello cerebrale^(19,20).

Numerosi studi hanno supposto che la associazione tra le due patologie possa essere mediata dalla diminuita azione dell'insulina a livello ipotalamico oltre che periferico, con importanti ricadute sulla rilevanza dello stile nutrizionale, delle scelte alimentari e del bilancio energetico^(21,22).

La somministrazione di insulina per via nasale, del resto, si è dimostrata in grado di migliorare le funzioni cognitive in adulti obesi con insulino-resistenza o T2DM^(23,24).

Quanto agli studi epidemiologici sulla prevalenza di ADRD in T2DM, numerosi studi condotti in Europa, USA e Estremo Oriente, effettuati prevalentemente su registri nazionali o su comunità, hanno dimostrato in modo univoco un maggiore rischio di sviluppare ADRD nei soggetti con T2DM e Sindrome Metabolica (SM). Recentemente una meta-analisi

condotta in modo rigoroso su 12 studi scelti da un pool di 1.141 articoli e comprendenti 6.865 pazienti ha deposto chiaramente a favore di un aumento del rischio di progressione da *mild cognitive impairment* a demenza nel DM2 e nella SM (odds ratio rispettivamente pari a 1,53 e 2,95). Nei soggetti con SM, poi, la presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare incrementava il rischio di progressione, tanto che gli autori concludevano che nel T2DM a rischio di sviluppare demenza dovrebbero essere perseguiti il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare e la ricerca di uno stile di vita in grado di ridurre l'insulinoresistenza e suggerivano una revisione dei target di HbA1c troppo alti per i T2DM anche se anziani fragili, in considerazione dell'effetto positivo del buon controllo metabolico sulla progressione di malattia e della disponibilità di nuovi farmaci (SGLT2-I e GLP1-RA) che non inducono ipoglicemie⁽²⁵⁾.

Altri studi per chiarire il possibile nesso fra insulinoresistenza, T2DM e ADRD hanno esplorato il ruolo dei farmaci insulino-sensibilizzanti. In tal senso una meta-analisi del 2016⁽²⁶⁾ ha estratto nove articoli provenienti da sei studi qualificati che riportavano dati di oltre 544.000 pazienti.

I risultati della metanalisi ha mostrato un rischio relativo (RR) combinato di 0,78 (95% CI 0,64-0,95, p = 0,015) in favore della riduzione dell'incidenza per demenza (0,79 per metformina e 0,75 per glitazonici, con una significatività statistica piuttosto bassa: rispettivamente 0,064 e 0,050).

In conclusione le evidenze cliniche ed epidemiologiche sono fortemente suggestive di relazione stretta fra T2DM e ADRDs attraverso il nesso patogenetico dell'insulinoresistenza, lasciando supporre un importante ruolo della metformina per entrambe le patologie. Studi controllati dovrebbero essere condotti per confermare questa tesi.

Diabete e cancro

Il rapporto fra diabete e cancro (K), lungi dall'essere dimostrato come rapporto causale in studi RCT, ha però solide basi negli studi epidemiologici. Una recente metanalisi includente venti milioni di persone ha mostrato un eccesso di rischio per ogni tipo di K, maggiore per il sesso femminile. Il possibile meccanismo che lega le due patologie comprende l'iperinsulinemia (endogena ed esogena), alterazioni del sistema che regola l'azione dell'IGF1, la flogosi subclinica, anomalie nel metabolismo degli ormoni sessuali e il ruolo delle adipochine⁽²⁷⁾.

Il T2DM risulta essere un fattore di rischio indipendente in particolare per neoplasie pancreatiche, endometriali, epatiche, vescicali, colon-rettali e mammarie.

Uno studio scozzese⁽²⁸⁾ ha dimostrato nelle persone con T2DM un eccesso di mortalità per cancro del 27,8% rispetto a quella cardiovascolare (24,1%) nel periodo 2009/2014. Parimenti, uno studio giapponese⁽²⁹⁾ ha riportato nelle persone con T2DM una mortalità per cancro del 38,3% rispetto a quella per malattie cardiovascolari del 14,9% nel periodo 2001/2010.

Uno studio del 2019⁽³⁰⁾ ha dimostrato l'associazione fra uso di metformina e maggiore sopravvivenza per cancro mammario, colon-rettale, polmonare e gastrico. In particolare, dopo aggiustamento per caratteristiche cliniche e trattamento antidiabetico, il rischio relativo nei pazienti trattati con metformina era 0,75 (95% C.I.: 0,57 – 0,98), mentre in quelli con terapia insulinica era 1,89 (95% C.I.: 1,57-2,29) e in trattamento con sulfanilurea era 2,87 (95% C.I.: 1,22-6,80) rispettivamente per cancro mammario e per carcinoma gastrico.

Un altro ampio studio di coorte effettuato in Corea⁽³¹⁾ comprendente oltre duecentoventimila persone, valutava la comparsa di nuove metastasi in soggetti con T2DM correlandola al trattamento antidiabetico e rilevando che il rischio di metastasi era inferiore in pazienti in trattamento di metformina ma non in quelli in trattamento con DPP-4 inibitori. Non si hanno ancora dati significativi sul rischio di cancro in T2DM trattati con SGLT-2i e GLP1-RA.

Una meta-analisi focalizzata sulla necessità di escludere bias e fattori confondenti e comprendente 47 lavori e 65.540 neoplasie in pazienti con T2DM trattati con metformina rispetto ad altri trattamenti dimostrò una riduzione di rischio di cancro del 31% e di mortalità per cancro del 34%⁽³²⁾. Relativamente al cancro della mammella una recentissima revisione sistematica e metanalisi di RCT identifica i meccanismi con cui la metformina ridurrebbe l'incidenza di cancro nella riduzione di HOMA index, di CPR ad alta sensibilità e di p-AKT⁽³³⁾.

Un'altra metanalisi centrata sul rischio di cancro colon-rettale e metformina⁽³⁴⁾ dimostrava infine un aumento del tempo di sopravvivenza (OR 0,59 95% C.I. 0,43-0,82).

Anche se non esistono al momento dati conclusivi, la lunga storia di utilizzo rende quindi la metformina una molecola fortemente indiziata per la prevenzione del K, della mortalità per K e del rischio di metastasi^(34,35). Un'analisi di 23 trials su metformina e K conclude che è molto difficile negare un rapporto fra metformina e K sia in termini di incidenza sia di mortalità⁽³⁶⁾.

Conclusioni

La robusta mole di evidenze scientifiche suggerisce che ancora oggi la metformina, a distanza di 60 anni dalla sua immissione in commercio, sia un antidiabetico sicuro e maneggevole. Il suo ampio utilizzo nella cura del diabete è sempre confermato dai dati degli Annali AMD e del Rapporto ARNO.

La metformina è efficace in monoterapia e, associata ad altri antidiabetici, compresa l'insulina, contribuisce in maniera significativa alla buona gestione del diabete.

Nel presente lavoro gli autori, analizzando la letteratura a favore degli effetti extraglicemici del farmaco, concludono che la metformina rappresenta sempre il farmaco di prima scelta nella cura del diabete e che l'inserimento precoce, anche in prima linea, di farmaci di nuova generazione (GLP1-RA e SGLT2-i) nei pazienti a forte rischio CV non debba prescindere dalla loro associazione con la stessa metformina. Se ben tollerata essa contribuisce al raggiungimento dei targets glicemici come dimostrano gli RCT sugli SGLT2-i e GLP1-RA in cui le suddette classi di farmaci venivano date in add-on alla metformina. Parimenti, proprio nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare o ad alto/altissimo rischio, l'uso della metformina potrebbe potenziare l'effetto protettivo dei farmaci di nuova generazione. Utilizzare una molecola il cui meccanismo d'azione sull'insulino-resistenza corregge o migliora il core patogenetico della stragrande maggioranza delle forme di T2DM ci sembra particolarmente appropriato e vantaggioso anche in considerazione del diminuito rischio epidemiologico di Alzheimer/ADRD nei diabetici trattati con metformina rispetto ad altri trattamenti. Infine poiché tutti gli altri antidiabetici non hanno dimostrato un beneficio sul rischio di cancro, notoriamente più frequente nel T2DM, ha un senso non ritardare l'uso della metformina anche quando il rischio cardiovascolare suggerisce l'utilizzo, anche in soggetti con diabete neodiagnosticato, dei nuovi farmaci^(37,38).

Bibliografia

1. Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 23:850–858, 2017.
2. [No authors listed] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998.
3. Task force Members: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 40:1–69, 2019.
4. Buse J, Wexler DJ, Tsapas A et al. Update to management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63:221–228, 2020.
5. Jorsal A, Persson F, Brunn JM. Comments on the 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and CV Disease. *Eur Heart J*. 41:328. doi: 10.1093/eurheartj/ehz777, 2020.
6. Rousset R, Travert F, Pasquet Bet al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 170:1892–1899, 2010.
7. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 20:853–72, 2018.
8. Han Y, Xie H, Liu Y et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*; 18:96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7, 2019.
9. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK et al. Metformin use and clinical outcomes patient with diabetes mellitus with or without heart failure or kidney dysfunction. *Circulation* 140:1004–1014, 2019.
10. Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from meta-analysis. *Diab. Res. and Clin. Prat.* 180, 108001, 2020.
11. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012 Jul 13;2. pii: e001076. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001076, 2012.
12. Penno G, Solini A, Bonora E. et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of non albuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J.Hypertens.* 1802-1809, 2011.
13. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich Pet al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabet Obes Metab* 21:1199–1208, 2019.
14. Roumie CL et al. Association of treatment with metformin vs sulfonyleurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *Jama*, 2019.
15. Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S et al. Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. Version 2. *F1000Res.* 2016 Mar 15 [revised 2016 Jun 2];5:353. doi: 10.12688/f1000research.8300.2. eCollection, 2016.
16. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bennett DA. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. *J Nutr Health Aging* 10:287–291, 2006.
17. Marks JL, Porte D Jr, Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 127:3234–3236, 1990.
18. Zhao W, Chen H, Xu H et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phos-

- phorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 274:34893–34902, 1999.
19. Bromander S, Anckarsäter R, Ahrén B et al. Cerebrospinal fluid insulin during non-neurological surgery. *J Neural Transm* 117:1167–1170, 2010.
 20. Wallum BJ, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab* 64:190–194, 1987.
 21. Pardini AW, Nguyen HT, Figlewicz DP et al. Distribution of insulin receptor substrate-2 in brain areas involved in energy homeostasis. *Brain Res* 1112:169–178, 2006.
 22. Ruiz HH, Chi T, Shin AC et al. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. *Alzheimers Dement* 12:851–861, 2016.
 23. Benedict C, Kern W, Schultes B et al. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1339–1344, 2008.
 24. Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M. Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E468–E472, 2010.
 25. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 53:1149–1160, 2018.
 26. Ye F, Luo YJ, Xiao J et al. Impact of Insulin Sensitizers on the Incidence of Dementia: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 41:251–260, 2016.
 27. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia* 61:2140–2154, 2018.
 28. Collier A, Meney C, Hair M et al. Cancer has overtaken cardiovascular disease as the commonest cause of death in Scottish type 2 diabetes patients: A population-based study (The Ayrshire Diabetes Follow-up Cohort study). *J Diabetes Investig* 11:55–61, 2020.
 29. Tsunekawa S, Kamiya H, Nakamura J. Different trends in causes of death in patients with diabetes between Japan and the USA. *J Diabetes Investig* 10:571–573, 2019.
 30. Baglia ML, Cui Y, Zheng T et al. Diabetes medication use in association with survival among patients of breast, colorectal, lung, or gastric cancer. *Cancer Res Treat* 51:538–546, 2019.
 31. Noh Y, Jeon SM, Shin S. Association between glucose lowering treatment and cancer metastasis among patients with preexisting type 2 diabetes and incident malignancy. *Int J Cancer* 144:1530–1539, 2019.
 32. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM et al. Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis taking into account Biases and Confounders. *Cancer Prev Res (Phila)* 7:867–885, 2014.
 33. Zhang ZJ, Yuan J, Bi Y et al. The effect of metformin on biomarkers and survivals for breast cancer- a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res* 141:551–555, 2019.
 34. Cheng Y, Chen Y, Zhou C. For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Jul 9. pii: S2210-7401(19)30134-2. doi: 10.1016/j.clinre.2019.
 35. Heckman-Stoddard BM, De Censi A et al. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia* 60:1639–1647, 2017.
 36. [Clinicaltrials.gov/](https://clinicaltrials.gov/), accessed, 2019.
 37. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 27:739–743, 2010.
 38. Scherthaner G, Scherthaner GH. The right place for metformin today. *Diabetes Res Clin Pract* 159:107946. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107946, 2019.