

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Metformina como factor protector para la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Linares Flores, Favio Angel

Jurado Evaluador:

Presidente: Rodríguez Chávez, Luis Angel

Secretario: Castañeda Pozo, Luis Eduardo

Vocal: Aguilar Mosqueira, Abner Humberto

Asesor:

Torres Vásquez, Percy Alexander

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6999-1728>

Trujillo – Perú

2024

Fecha de Sustentación: 20/03/2024

Metformina como factor protector para la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores

INFORME DE ORIGINALIDAD

11 %	11 %	3 %	10 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	6 %
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	4 %
3	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1 %
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1 %



Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Percy Torres Vásquez**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de pregrado titulada: **“Metformina como factor protector para la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores”**, del autor **Favio Angel Linares Flores**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 11%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día Jueves 21 de marzo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y Fecha: Trujillo, 21 de marzo de 2024

ASESOR

Dr. Percy Torres Vásquez

DNI: 41325068

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-1728>

FIRMA:



Percy Torres Vásquez
NEURÓLOGO
CMP. 62160 RNE. 40221

AUTOR

Favio Angel Linares Flores

DNI: 72913149

FIRMA:



DEDICATORIA

*A mi familia quienes me apoyaron incondicionalmente todo el tiempo
a todos los pacientes que gracias a ellos aprendí más cada día*

A Dios, porque Él estuvo durante todo el camino.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque su gracia me hizo que sea persistente en este camino.

A mi madre por siempre estar a mi lado y toda su bondad. Por demostrarme que siendo una persona de bien se logran muchas cosas.

A mi hermano y a mi abuela, por estar conmigo todos estos años.

A mis maestros, por su dedicación en la enseñanza, ya que gracias a ellos pude amar al arte de la medicina.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el consumo de metformina es factor protector para la enfermedad de Alzheimer.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el que se incluyeron a 380 pacientes adultos mayores, según criterios de selección los cuales se dividieron en función de la presencia o no de enfermedad de Alzheimer, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo odds ratio.

Resultados: El promedio de edad y la frecuencia de ictus fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer ($p < 0.05$); el tiempo de uso de metformina mayor a 4 años fue significativamente mayor en el grupo de pacientes sin Enfermedad de Alzheimer ($p < 0.05$); la frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores con Enfermedad de Alzheimer fue de 14%; la frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores sin Enfermedad de Alzheimer fue de 46%; el consumo de metformina es factor protector para Enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores con un odds ratio de 0.19 el cual fue significativo ($p < 0.05$); en el análisis multivariado a través de regresión logística se identifican como factores de riesgo a la variable ictus y como factor protector al consumo de metformina respecto a Enfermedad de Alzheimer ($p < 0.05$).

Conclusión: el consumo de metformina puede ser un factor protector para la enfermedad de Alzheimer.

Palabras claves: consumo de metformina, factor protector, enfermedad de Alzheimer. (Pubmed, términos Mesh)

ABSTRACT

Objective: Determine if metformin consumption is a protective factor for Alzheimer's disease.

Material and methods: A case-control study was carried out in which 380 elderly patients were included, according to selection criteria which were divided according to the presence or not of Alzheimer's disease, the chi square was calculated. and the odds ratio statistician.

Results: The average age and frequency of Stroke were significantly higher in the group of patients with Alzheimer's Disease ($p < 0.05$); duration of metformin use greater than 4 years was significantly higher in the group of patients without Alzheimer's disease ($p < 0.05$); The frequency of metformin consumption in older adult patients with Alzheimer's disease was 14%; The frequency of metformin consumption in older adult patients without Alzheimer's disease was 46%; Metformin consumption is a protective factor for Alzheimer's disease in older adult patients with an odds ratio of 0.19 which was significant ($p < 0.05$); In the multivariate analysis through logistic regression, the variable of advanced stroke were identified as risk factors and metformin consumption with respect to Alzheimer's disease was identified as protective factor ($p < 0.05$).

Conclusion: metformin consumption may be a protective factor for Alzheimer's disease.

Keywords: metformin consumption, protective factor, Alzheimer's disease. (Pubmed, Mesh terms)

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “Metformina como factor protector para la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores “, un estudio observacional retrospectivo de tipo casos y controles, que tiene el objetivo de establecer si el consumo de metformina puede ser un factor proyecto para la enfermedad de Alzheimer. Con la intención de contribuir a la evidencia científica indispensable en la prevención para la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
PRESENTACIÓN	6
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II.ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	12
III.HIPÓTESIS.....	12
IV. OBJETIVOS.....	12
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	12
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
V.MATERIAL Y MÉTODO	13
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	13
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	13
5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
5.4. MUESTRA.....	14
5.5. VARIABLES.....	15
5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	17
5.7. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.....	18
5.8. ASPÉCTOS ÉTICOS.....	20
VI.RESULTADOS.....	21
VII.DISCUSIÓN.....	30
VIII.LIMITACIONES.....	33
IX.CONCLUSIONES.....	34
X.RECOMENDACIONES.....	35
XI.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
XII.ANEXOS.....	39

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente la demencia se ha convertido en un desafío de salud global importante y que aumenta cada año; debido al aumento del envejecimiento poblacional y que la población tiene mayor esperanza de vida.(1,2) Pudiendo evidenciarse ya que entre 1990 y 2016, el número de pacientes con demencia en el mundo aumentó en un 117%, de 20,2 millones en 1990 a 43,8 millones en 2016. Llegando, de acuerdo a estos datos, a ocupar el 5to puesto como causa de muerte mundial en el 2016. (3) Mientras que en el Perú la prevalencia de demencia es 6.85% de su población total, presentando como primer lugar en orden de frecuencia a la enfermedad de Alzheimer (EA). Y son estos números aún más preocupantes porque a pesar de la enorme carga económica mundial y el impacto en la familia cercana de los pacientes, no existe una cura definitiva. (1)

La EA se define como un trastorno neurodegenerativo y se sabe que es la causa más importante de demencia (responsable de alrededor del 60% al 80% de los casos), siendo sus características clínicas típicas deficiencias en el habla, la memoria y las habilidades cognitivas necesarias para las ocupaciones del día a día. (4) En la EA, estos cambios ocurren debido a la degeneración de neuronas y la pérdida asociada de sinapsis y niveles bajos de neurotransmisores en el cerebro. Se han podido encontrar diversos factores que aumentar la presencia de EA; como son la edad, el sexo femenino, nivel educativo y ocupacional bajo, traumatismo craneoencefálico previo, trastornos del sueño o terapia de reemplazo de estrógenos. (4,5)

Con respecto al componente genético de la EA podemos diferenciar dos espectros clínicos EA de inicio temprano (EOAD) y EA de inicio tardío (LOAD). En la EA de inicio temprano que ocurre en individuos entre la edad de treinta a sesenta y cinco años; es causada por mutaciones genéticas en la APP (proteína precursora amiloide) y las proteínas PS1 (presenilina-1) y PS2 (presenilina-2). (5,6) Mientras que la EA de inicio

tardío ha sido asociada a muchas variaciones genéticas que contribuyen a aumentar o reducir el riesgo; identificándose más de 20. Siendo el principal gen de riesgo o susceptibilidad en la EA esporádica, la apolipoproteína-E (APOE). Los alelos APOE- ϵ 4 están asociados con una deposición acelerada de A β y un mayor riesgo de desarrollar síntomas de EA. (7)

Se propone que la EA se debe a que, dentro de las células, la proteína tau hiperfosforilada se acumula y se forma los ovillos neurofibrilares (NFT). (8,9). Mientras que la formación de depósitos de proteína amiloide β (A β) insoluble se observa extracelularmente, lo que conduce a la formación de placas seniles. Las placas seniles ubicadas en el cerebro de las víctimas de la EA consisten principalmente en formas tóxicas insolubles, densamente empaquetadas de A β . Los científicos sugieren que la proteína precursora amiloide afecta procesos de la célula que incluye proliferación y diferenciación celular; además, se produce una alteración del crecimiento de neuritas y la sinaptogénesis. Teniendo en cuenta que, durante las últimas décadas, se ha demostrado que el cerebro es una región objetivo de la insulina. Se identificó que la EA y la señalización alterada de la insulina, que es característica de la DM2, tienen varias características fisiopatológicas comunes, incluida la acumulación de A β . (10) Independientemente de si la insulina proviene del sistema nervioso periférico o se produjo en el cerebro, la insulina actúa activando receptores cerebrales específicos y es degradada por la misma enzima degradadora de insulina (IDE) junto con A β . Por lo tanto, si la concentración de insulina en T2DM es demasiado alta, puede actuar como un sustrato competitivo dando como resultado los depósitos de proteína amiloide β conocidos como placas seniles. (9) Además, las fallas por parte de la señalización de la insulina también podrían aumentar el proceso de neurodegeneración al promover la fosforilación de la proteína tau. (11,12) Las deficiencias en la señalización de la insulina cerebral conducen a una reducción de la actividad de Akt que da como resultado un aumento de la actividad de GSK-3 β . Este mecanismo va a generar que haya una hiperfosforilación de tau y, por tanto, la

formación de fibrillas de tau. Dado que en la DMT2 se presenta hiperinsulinemia, un aumento de la resistencia hacia la insulina y alteración de las señales de la insulina, no es sorprendente que un aumento de la actividad de GSK-3 β en la DMT2 pueda dar lugar a los depósitos de proteína amiloide β y hiperfosforilación de tau. Por lo tanto, teniendo este mecanismo en cuenta se propone que al aumentar la disponibilidad de insulina en el SNC o aumentar la sensibilidad a la insulina podría prevenir o retrasar la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados. (13,14)

Se han probado varios compuestos sensibilizantes hacia la insulina para restaurar la sensibilidad del SNC, aunque la evidencia de sus efectos en el cerebro humano es escasa. Siendo así la metformina la clase de medicamento para la diabetes mejor estudiada y utilizada ampliamente para tratar la diabetes tipo 2; se puede pensar en esta como una opción viable. (15) Recordando que la metformina es una biguanida que se va a encargar de disminuir la producción glucosa hepática mediada por insulina y aumentar la sensibilidad a la insulina. Su mecanismo propuesto es que atraviesa rápidamente la BHE, se distribuye en varias regiones del cerebro y, mediante la activación de la vía AMPK, parece tener un efecto neuro protector sobre las células madre neurales humanas, restaurando las funciones mitocondriales y atenuando los efectos de los productos finales de glicación avanzada. (16) Los datos sobre los efectos de la metformina en los trastornos neurodegenerativos son contrastantes. En modelos en ratones de la enfermedad de Alzheimer, la metformina mejoró la memoria y disminuyó las concentraciones de A β , tau hiperfosforilada y microglía activada. Estos beneficios se acompañaron de una mejor señalización de la insulina cerebral. (17,18)

Bohlken Jens y colaboradores hicieron una investigación con diseño caso y control para analizar la asociación entre el uso de fármacos anti hiperglucémicos y riesgo de demencia. En el cual evaluaron 8.276 pacientes diabéticos con demencia y 8.276 pacientes diabéticos sin

demencia. Teniendo en cuenta que definieron demencia como pacientes diagnosticados con el código CIE 10: G30, identificaron que la metformina, prescrita como monoterapia (OR = 0,71), se asoció con una disminución en la probabilidad de ser diagnosticado con demencia. (19)

Shi Qian y colaboradores tuvieron como objetivo evaluar la relación que había entre el uso de metformina y si era factor de riesgo para padecer de una enfermedad neurodegenerativa (EN) en adultos mayores con DM2. Mediante la realización de un estudio de cohorte longitudinal retrospectivo en el cual identificaron un total de 6.046 pacientes con DM2, con una mediana de seguimiento de 5,2 años. Donde 2993 (49,50%) pacientes que nunca recibieron tratamiento con metformina durante todo el período de seguimiento, mientras que 932 (15,42%), 566 (9,36%), 789 (13,05%) y 766 (12,67%) pacientes tenían menos de 1 año, 1-2 años, 2-4 años y más de 4 años de tratamiento con metformina, respectivamente. Llegando a la conclusión que la terapia con metformina a largo plazo (> 2 años) se asoció con una menor incidencia de EN entre los veteranos ancianos con DM2. (20)

Sluggett Janet K y colaboradores realizaron un estudio para investigar si el uso de metformina modifica la asociación entre la diabetes y la EA incidente clínicamente verificada. Este estudio de caso y controles identificó 7225 (73,3%) casos y 14528 (74,3%) controles que recibieron metformina al menos una vez. Obteniendo como resultados que no hay evidencia de que el uso de metformina aumente el riesgo de EA. Por el contrario, se pudo encontrar que el uso prolongado en dosis altas de metformina se relacionó con un menor riesgo de aparición de EA en la población estudiada. (21)

Kuan Yi-Chun y colaboradores realizaron su investigación de un estudio cohorte retrospectivo en el cual buscaban evaluar el efecto de la exposición a metformina sobre enfermedades neurodegenerativas en personas ancianas con DM2. Evaluaron 4651 pacientes que usaron metformina durante al menos 90 días y 4651 pacientes que no usaron terapia con metformina. Llegando a la conclusión que la exposición a

metformina en pacientes con DMT2 es considerado un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas, dentro de las cuales se encuentra la enfermedad de Alzheimer. Además, cuanto más prolongada fue la exposición y mayor la dosis acumulada que recibieron los pacientes, mayor fue el riesgo de aparición de enfermedad neurodegenerativa. (22)

Se realiza la presente investigación debido al número importante de personas afectadas por esta enfermedad y a lo incapacitante que puede llegar a ser. Mas aun al no tener una forma efectiva de detener el progreso de la demencia por Alzheimer se debe buscar nuevas posibilidades de terapéuticas. Por lo cual este estudio busca aportar al conocimiento sobre un posible rol de la metformina en la enfermedad Alzheimer ante la presencia de estudios discrepantes con respecto a este fármaco.

II.ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es el consumo de metformina un factor protector para la enfermedad de Alzheimer?

III.HIPÓTESIS

H_a: La metformina es un factor protector para la enfermedad de Alzheimer

H₀: La metformina no es un factor protector para la enfermedad de Alzheimer.

IV.OBJETIVOS

4.1. GENERAL:

Determinar si el consumo de metformina es factor protector para la enfermedad de Alzheimer.

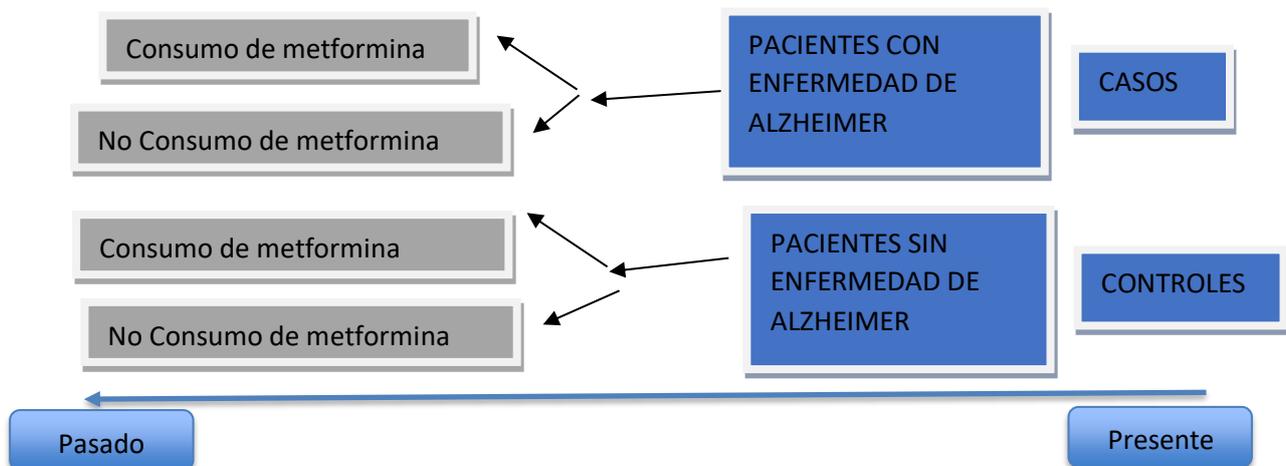
4.2. ESPECÍFICOS:

- Calcular la proporción del consumo de metformina en pacientes con enfermedad de Alzheimer

- Calcular la proporción del consumo de metformina en pacientes sin enfermedad de Alzheimer
- Comparar la proporción del consumo de metformina en pacientes con y sin enfermedad de Alzheimer

V. MATERIAL Y MÉTODO:

5.1. Diseño de estudio: OBSERVACIONAL ANALÍTICO RESTROSPECTIVO Casos y Controles



5.2. Población y muestra

Población diana: Adultos mayores atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo

Población estudio: Adultos mayores atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y que en ellos se comprobaron los criterios de inclusión propuestos durante el periodo 2017-2020

5.3. Criterios de selección

5.3.1 Criterios de inclusión

- Controles: Pacientes adultos mayores de 60 años que no cuenten con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, de ambos sexos, que cuenten con historias clínicas completas que contengan las variables en estudio propuestas.

- Casos: Pacientes adultos mayores de 60 años que presenten un diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, de ambos sexos, con historias clínicas completas que contengan las variables en estudio propuestas.

5.3.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes que presentaron en su historia clínica el diagnóstico de depresión grave, encefalopatía metabólica, consumo crónico de alcohol o historia clínica incompleta. Pacientes que cuenten con el diagnóstico de neuropatía diabética, nefropatía diabética o retinopatía diabética.

5.4. Muestra

5.4.1 Unidad de análisis:

Paciente adulto mayor de 60 años atendido en el servicio de neurología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo que cumplieron con los criterios de selección.

5.4.2 Unidad de muestreo:

Estuvo constituida por cada historia clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo de pacientes atendidos por el servicio de Neurología y cumplieron con los criterios de selección establecidos.

5.4.3 Tamaño muestral:

Para la selección de la muestra se consideró la siguiente fórmula para estudios de casos y controles.

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$p = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Resolviendo tenemos:

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0.4624 + 0.3626}{2} = 0.4125 \text{ (23)}$$

Donde:

n = Tamaño de la Muestra

$Z_{\alpha/2}$: Valor de la distribución normal estandarizada para α

$$(Z_{1-\alpha/2} = 1.96 \text{ si } \alpha = 0.05)$$

Z_{β} : Valor de la distribución normal estandarizada para β

$$(Z_{1-\beta} = 0.84 \text{ si } \beta = 0.20)$$

P_1 = Proporción a favor de la característica de estudio en grupo I

$$Q_1 = 1 - P_1$$

P_2 = Proporción a favor de la característica de estudio en grupo II

$$Q_2 = 1 - P_2$$

$$n = \frac{\left[1.96\sqrt{2 * 0.4125(1 - 0.4125)} + 0.84\sqrt{0.4624(1 - 0.4624) + 0.3626(1 - 0.3626)} \right]^2}{(0.4624 - 0.3626)^2}$$

$$n = 380$$

Por lo tanto, la muestra fue de 380 pacientes (190 pacientes para cada grupo)

5.4.4 Muestreo:

Tipo de muestreo seleccionado: probabilístico aleatorio simple

5.5. Variables:

Nombre de la Variable	Tipo	Escala de Medición	Definición Operacional	Registro
VARIABLE DEPENDIENTE				

Enfermedad de Alzheimer	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en historia clínica CIE 10 G30.9- F00.9	Sí/ No
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Consumo de Metformina	Cualitativa	Nominal	Registro de consumo en la historia clínica	No consumo/ Si consumo
VARIABLES INTERVINIENTES				
Tiempo de consumo	Cualitativa	Ordinal	Registro en historia clínica	consumo ≤ 1 año / consumo > 1 a ≤ 2 años / consumo > 2 a ≤ 4 años / consumo > 4 años.
Edad	Cuantitativa	Razón	Registro en historia clínica de años cumplidos	años
Sexo.	Cualitativa	Nominal	Registro en historia clínica	Masculino/ Femenino
Obesidad.	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico en historia clínica	Sí/ No
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico en historia clínica	Sí/ No

Hipertensión	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico en historia clínica	Sí/ No
Ictus	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico en historia clínica	Sí/ No
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico en historia clínica	Sí/ No

5.6. Definiciones Operacionales

- **Enfermedad de Alzheimer:** definido por el diagnóstico presente en la historia clínica, dado por el área de neurología, con fecha dentro del periodo de estudio de los pacientes adultos mayores de 60 años.
- **Consumo de metformina:** Sera considerado pacientes con consumo que tengan la prescripción de metformina y que haya quedado registrado un consumo mínimo de 90 días con fecha anterior al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. (22) Asimismo si ha sido dado como medicamento de primera línea según la guía MINSA en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus 2 (24), se tomará en cuenta solo los pacientes que tengan registro en la historia clínica de asistir a sus controles periódicos de diabetes mellitus.
- **Tiempo de consumo:** La duración de la exposición a la metformina se clasificó en 4 niveles por años de exposición: consumo ≤ 1 año, consumo > 1 a ≤ 2 años; consumo > 2 a ≤ 4 años; consumo > 4 años. (20)
- **Edad:** Años cumplidos desde nacimiento hasta fecha de ultima consulta registrada en historia clínica dentro del periodo de estudio.
- **Sexo:** De acuerdo a los datos presentes en las historias clínicas.
- **Obesidad:** Se tomará la definición de la OMS, la cual es todo paciente que, al obtener su IMC, de acuerdo a la talla y peso descritos en la historia clínica, se obtenga un valor mayor o igual a 30. (25)

- **Dislipidemia:** Se tomará en cuenta los siguientes valores que se encuentren en la historia clínica 2 años antes del inicio del estudio, niveles séricos de colesterol > 200 mg/dL, colesterol LDL > 130 mg/dL, triglicéridos séricos > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL. (26)
- **Hipertensión:** Se definirá como el diagnóstico presente en la historia clínica, que se basa en valores mayores de 140/90 mmHg que hayan sido encontrados en 2 tomas distintas; el paciente se incluirá tengan o no tratamiento actual. (27)
- **Ictus:** Se definirá como el diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico descrito en la historia clínica.
- **Diabetes mellitus:** Sera de acuerdo a diagnóstico descrito en la historia clínica, el cual se define en los valores de la guía ADA con la obtención de los niveles de glucosa en ayunas \geq 126 mg/dL. (28)

5.7. Procedimientos y Técnicas

5.7.1 Procedimientos

- Se solicitó la autorización de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para realizar el estudio, así como al Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo, para poder ingresar al área donde se encontraron las historias clínicas. Posteriormente se solicitó al área de estadística la relación de historias clínicas con los diagnósticos necesarios.
- Los casos fueron definidos como, pacientes adultos mayores diagnosticados con EA en el periodo 2017-2020. De todos solo se tomó en cuenta a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos.
- Los controles fueron definidos por los pacientes atendidos en el servicio de neurología por una enfermedad distinta a Alzheimer. Tener en cuenta que se tomó a pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

- Para la exposición a metformina, se tuvo en cuenta a los pacientes que presentaron la información requerida y que recibieron metformina, tanto en los casos como controles. Revisando cada historia el tiempo de consumo anterior al diagnóstico de Alzheimer en los casos y anterior a la consulta en neurología en los controles,
- Además, se recolectaron datos sobre las variables intervinientes propuestas las cuales fueron Edad, Obesidad, Sexo, Dislipidemia, Hipertensión, Ictus, Diabetes Mellitus y Tiempo de consumo.
- Los datos se recolectaron en un periodo de 3 meses, revisando cada día 3 o 4 historias clínicas, agregando los datos correspondientes en la ficha de recolección (anexo 1), para después crear una base de datos y ser analizados estadísticamente.

5.7.2. Plan de análisis de los datos

Se realizó el cálculo, selección y clasificación de estos datos; para luego ser ordenados en tablas de doble entrada, debidamente codificados y tabulados. Una vez realizado este proceso se sometieron a un análisis en el programa estadístico SPSS versión 25, para de esta manera determinar el significado de las relaciones significativas.

- **Estadística Descriptiva:**
Se hizo uso de tablas de frecuencias y porcentajes, promedios y desviación estándar para describir las variables cualitativas.
- **Estadística Analítica:**
Se utilizó Odd ratios para corroborar la prueba de hipótesis planteada y se hicieron intervalos de confianza del 95%. El factor de protección fue definido como un OR menor de 1 y los factores intervinientes fueron evaluados por medio de un análisis multivariado, determinando el OR ajustado.

5.8. Aspectos éticos

Este trabajo de investigación contó tanto con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo, La Libertad; como de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO), tener en cuenta que este estudio no representó ningún riesgo o atentó los derechos de los participantes, resaltar que la información recolectada no fue expuesta y sólo el investigador junto con el asesor conocían acerca del estudio. Además, no fue necesario pedir consentimiento informado puesto que solo se usaron las historias clínicas recolectadas durante el periodo 2017-2020. Este estudio se basó en los artículos estipulados en la Declaración de Helsinki, principalmente en los siguientes; el artículo 7, que describe que toda investigación científica debe hacer que se cumpla el respeto a todos los seres humanos y en su defecto estar sujeta a normas éticas; el artículo 8, por el cual se deben buscar nuevos conocimientos pero no se puede sobrepasar los derechos humanos; el artículo 9, que recalca sobre que no se puede divulgar la información de las personas que se incluyan en la investigación ya que es confidencial; y el artículo 24, el cual estipula que se debe tomar precauciones para proteger la intimidad sobre información de las personas tomadas en cuenta para el estudio. (29)

Se debe agregar que el trabajo estuvo de acuerdo a los principios del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú resaltando los artículos siguientes; en su Art 63: que se debe tener en cuenta el respeto a la confidencialidad del acto médico. También el Art 89: Por el cual debemos resguardar el secreto profesional para asegurar que la información del paciente sea secreta, no pudiendo difundirlo o hacerlos de conocimiento público, a menos que haya autorización del propio paciente. (30)

VI. RESULTADOS:

Se reviso un total de 380 historias durante el año 2022 y 2023, siendo estas historias correspondidas a los pacientes atendidos en el hospital Lazarte durante los años 2017 al 2020. De las cuales se identificaron 190 controles y 190 casos. En este estudio la media de edad de los pacientes con diagnóstico de Alzheimer fue de 83,2 años (DS 7.58) siendo significativamente superior a la de los controles donde su media fue de 75,52 años (DS 6.55). Además, se vio que dentro de la población con Alzheimer un 18% presento ictus, mientras que solo el 7% de los pacientes controles presento esta variable, lo cual sería una diferencia significativa. Asimismo, se evidencio una diferencia significativa en el grupo de consumió metformina más de 4 años, siendo 7% de los consumidores en los casos y 33% de los consumidores en los controles. Mientras que las variables de sexo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus no evidencia un valor p significativo. Todos estos resultados se encuentran evidenciados en la Tabla 1.

Con respecto a la frecuencia de consumo de metformina en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, se observó que consumía el 14% evidenciado en la tabla 2. Por otro lado, la frecuencia de consumo de metformina en el grupo de pacientes sin enfermedad de Alzheimer, llego a ser del 46%, evidenciado en la tabla 3. Además, se evidencia la diferencia del consumo y no consumo en pacientes con y sin enfermedad de Alzheimer mediante grafico de barras en el grafico 1 y 2 respectivamente. Mientras que en el grafico 3 se evidencia el porcentaje de consumo y no consumo juntos de los casos y de los controles.

En la tabla 4 se puede observar el análisis bivariado entre consumo de metformina y su asociación a enfermedad de Alzheimer con un OR de 0.19, lo cual indica que es factor protector para la enfermedad de Alzheimer. Mientras que el análisis multivariado el cual se encuentra en la tabla 5 se evidencia que la identificación como factor de riesgo a la variable de ictus (OR de 3.7) y como factor protector al consumo de metformina (OR 0.21) respecto a Enfermedad de Alzheimer.

Tabla N° 01: Variables intervinientes en pacientes adultos mayores atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

Variables intervinientes	Alzheimer (n=190)	No Alzheimer (n=190)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad:	83.21 +/- 7.58	75.52 +/- 6.55	NA	0.034
Sexo:				
Masculino	84 (44%)	69 (36%)	OR : 1.39	0.25
Femenino	106 (56%)	121 (64%)	(IC 95% 0.7 – 1.8)	
Obesidad:				
Si	9 (5%)	17 (9%)	OR 0.5	0.12
No	181 (95%)	173 (91%)	(IC 95% 0.3 – 1.3)	
Dislipidemia:				
Si	13 (7%)	27(14%)	OR 0.44	0.08
No	177 (93%)	162 (86%)	(IC 95% 0.3 – 1.2)	
Hipertensión arterial:				
Si	109 (57%)	127 (67%)	OR : 0.67	0.11
No	81 (43%)	63 (33%)	(IC 95% 0.4 – 1.4)	
Ictus:				
Si	34 (18%)	14 (7%)	OR 2.74	0.031
No	156 (82%)	176 (93%)	(IC 95% 1.2 – 3.9)	
Diabetes mellitus:				
Si	70 (36%)	87 (46%)	OR 0.69	0.072
No	120 (64%)	103 (54%)	(IC 95% 0.3 – 1.4)	
Tiempo uso metformina				
> 4 años	14 (7%)	63 (33%)	OR 0.41	0.042
> 2 a ≤ 4 años	5 (3%)	12 (6%)	(IC 95% 0.2 – 0.8)	
> 1 a ≤ 2 años	6 (3%)	9 (5%)		
≤ 1 año	2 (1%)	4 (2%)		

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2017 - 2020.

Tabla N° 02: Frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores con Enfermedad de Alzheimer en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

Enfermedad Alzheimer	Consumo de metformina		Total
	Si	No	
Si	27 (14%)	163 (86%)	190 (100%)

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2017 - 2020.

Grafico 1: Frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores con Enfermedad de Alzheimer en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

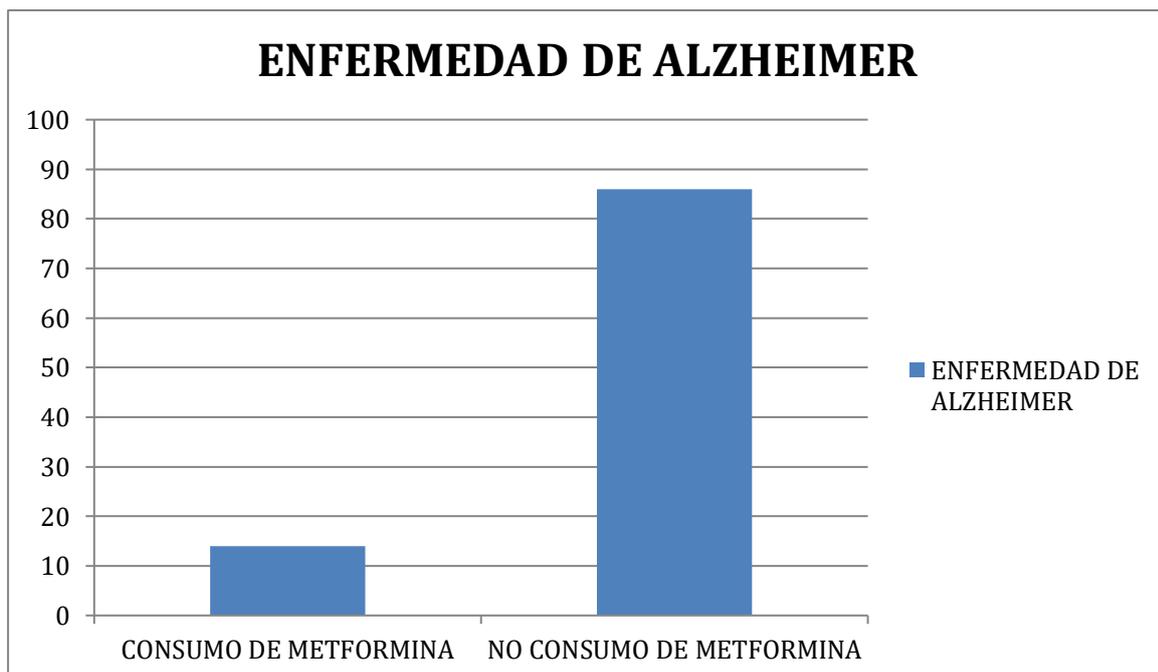


Tabla N° 03: Frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores sin Enfermedad de Alzheimer en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

Enfermedad Alzheimer	Consumo de metformina		Total
	Si	No	
No	88 (46%)	102 (54%)	190 (100%)

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2017 - 2020.

Grafico 2: Frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores sin Enfermedad de Alzheimer en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

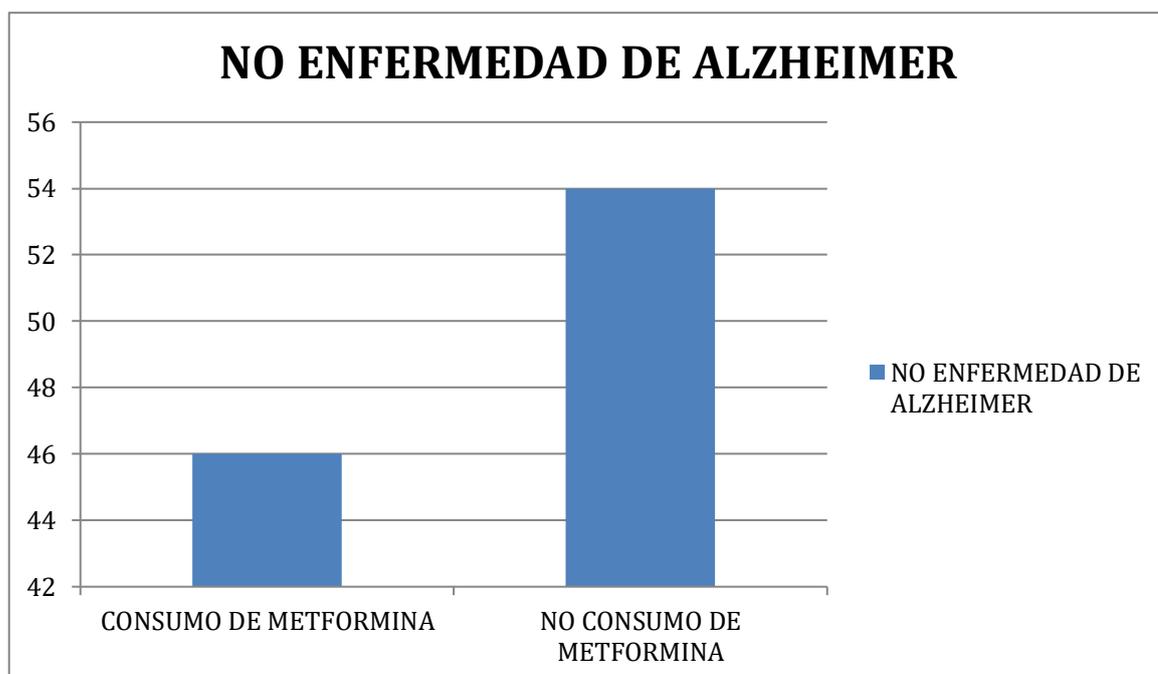


Tabla N° 04: Consumo de metformina como factor protector para Enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

Consumo de metformina	Enfermedad de Alzheimer		Total
	Si	No	
Si	27 (14%)	88 (46%)	115
No	163 (86%)	102 (54%)	265
Total	190 (100%)	190 (100%)	380

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2017 - 2020.

- Chi cuadrado: 46.39
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 0.19
- Intervalo de confianza al 95%: (0.1 – 0.7)

Respecto a la influencia del consumo de metformina y el riesgo de Enfermedad de Alzheimer se documenta protección a nivel muestral con un dds ratio < 1 ; expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% < 1 y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%.

Grafico 3: Consumo y no consumo de metformina en pacientes adultos mayores con y sin Enfermedad de Alzheimer adultos mayores en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

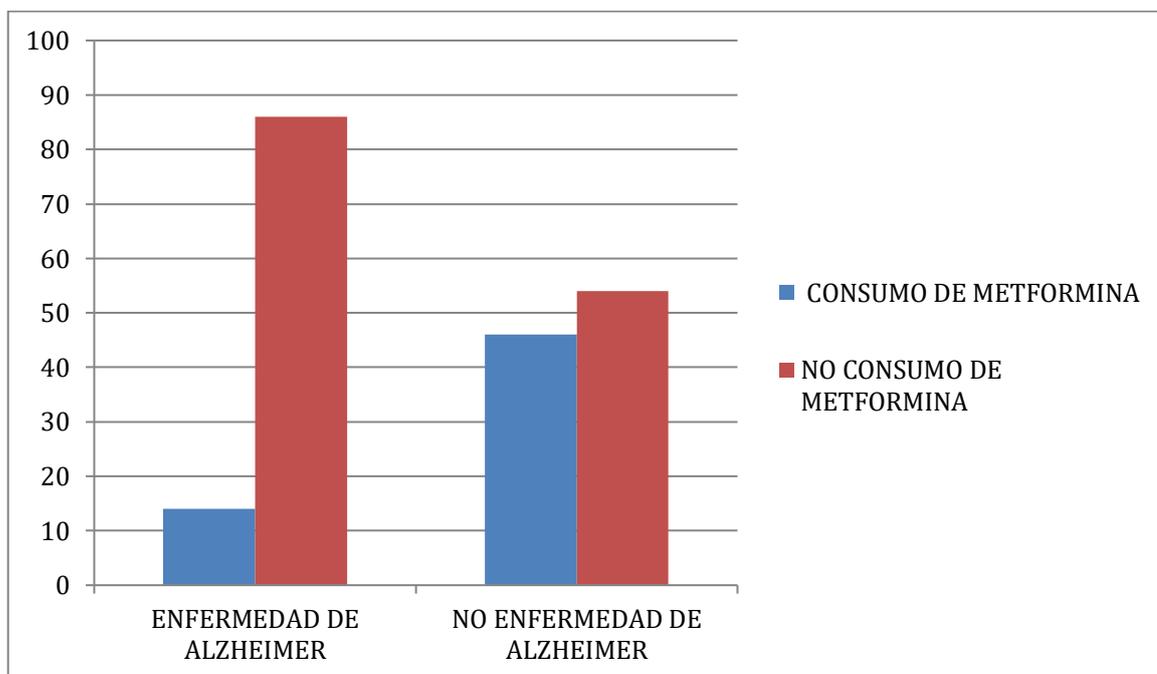


Tabla N° 05: Análisis multivariado de los factores asociados a Enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo periodo 2017 a 2020:

Variable	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Ictus	3.7	(1.3 – 5.7)	8.1	0.85	p= 0.023
Diabetes mellitus	0.81	(0.5 – 1.3)	7.2	0.73	p= 0.063
Consumo de metformina	0.21	(0.1 – 0.7)	8.8	0.89	p= 0.013

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2017 - 2020.

VII. DISCUSIÓN

La EA se caracteriza por problemas en el lenguaje, la memoria y las habilidades cognitivas necesarias para las ocupaciones del día a día, estos cambios ocurren debido a la degeneración de neuronas y la pérdida asociada de sinapsis y niveles bajos de neurotransmisores en el cerebro, siendo todavía la causa exacta objeto de mucha controversia. (4,5) Teniendo en cuenta que, durante las últimas décadas, se ha demostrado que el cerebro es una región objetivo de la insulina; se identificó que la EA y la señalización alterada de la insulina, que es característica de la DM2, tienen varias características fisiopatológicas comunes (10) Independientemente de si la insulina proviene del sistema nervioso periférico o se produjo en el cerebro, la insulina actúa activando receptores cerebrales específicos y es degradada por la misma enzima degradadora de insulina (9). Los datos sobre los efectos de la metformina en los trastornos neurodegenerativos son contrastantes.

En este estudio se evidencia que en la Tabla N° 1 donde se evalúan a las variables intervinientes como sexo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus no se verifican diferencias significativas respecto a estas características debido a que el valor p es mayor de 0,05; mientras que para edad, ictus, y tiempo de uso de metformina si se evidencia una diferencia significativa en el grupo control con un valor de p menos a 0,05 ; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por; Shi Q, et al en investigadores japoneses usaron base de datos de EEUU en 2019 (20) y Sluggett K, et al en Australia en el 2021 (21); quienes también registran diferencia respecto a la variable tiempo de uso de metformina. Tener en cuenta que en nuestro estudio se evidencia diferencia significativa cuando el uso es mayor de 4 años mientras que en el estudio de Shi Q et al (20) si se pudo evidenciar una diferencia desde los dos años de uso esta diferencia se puede deber a que en su estudio se evidencia una mayor frecuencia de pacientes con reciente diagnóstico de diabetes y que la edad de su población fue a partir de los 50 años. Con respecto a la variable ictus se evidencia algo similar con la población de

Bohlken J, et al en Alemania en el 2020 (19) donde los casos presentan mayor frecuencia ictus, lo cual es justificado debido a que es factor de riesgo ya establecido. (5)

Con respecto a lo descrito en la Tabla N° 2 sobre la frecuencia de consumo de metformina en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, siendo el 14% de los pacientes que presentaron esta exposición farmacológica, debemos resaltar que se consideró solo consumo en pacientes que acudían a sus controles y quedara registrado en la historia clínica. Comparándolo en la Tabla N° 3 donde la frecuencia de consumo de metformina en el grupo de pacientes sin enfermedad de Alzheimer, se observa una diferencia significativa ya que el 46% de los pacientes presentaron esta exposición farmacológica. Hay que tener en cuenta que se observa esta diferencia importante en nuestro estudio debido a que los pacientes con Alzheimer no evidenciaron controles en su historia clínica por lo cual de acuerdo a la definición de variable para consumo de metformina se catalogaría como no consumidor. De esta forma se explica el menor número de pacientes consumo en nuestro grupo de casos. Esto es debido a que en comparación con estudios como Kuan Yi-Chun et al (22), quienes analizan una base de datos estricta que informa medicamentos prescritos a nivel nacional por cada paciente, este estudio analiza historia clínica y la prescripción del medicamento por lo cual para evidenciar el consumo de metformina se tiene que estar presente el control de este durante el tiempo de estudio.

Además, estos hallazgos si son concordantes con lo expuesto por Bohlken J, et al en Alemania en el 2020 (19) quienes realizaron una investigación con diseño caso y control, identificando que la metformina, prescrita como monoterapia se encontraba en menor presencia en el grupo de casos, asociándose de esta manera con una disminución en la probabilidad de ser diagnosticado con demencia. También podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por Sluggett K, et al en Australia en el 2021 (21), que su grupo de casos quienes evaluaron la relación que había entre el uso de metformina y Alzheimer; en un estudio de casos y

controles en donde los pacientes del grupo control tuvo un mayor consumo de metformina; encontrando que la terapia con metformina a largo plazo se asoció con un menor riesgo de Alzheimer.

Con lo descrito en la Tabla N°4 donde se realiza el análisis bivariado entre consumo de metformina se asocia a enfermedad de Alzheimer; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto protector significativo con un odds ratio de 0.19, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que el consumo de metformina es factor protector para enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos son similares a los evidenciados por Bohlken J, et al en Alemania en el 2020 (19) quienes donde evidencian que la metformina, en monoterapia se asoció con una disminución en la probabilidad de ser diagnosticado con demencia.

En la Tabla 5 se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la identificación como factor de riesgo a la variable de ictus y como factor protector al consumo de metformina respecto a Enfermedad de Alzheimer. En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por Bolhen J. et al en Alemania en el 2020 (19); Shi Q et al, investigadores japoneses que usaron base de datos de EEUU en 2019 (20) y Sluggett K, et al en Australia en el 2021 (21) quienes todos en sus estudios evidenciaron como factor protector al consumo de metformina. Además, se debe volver a resaltar que este estudio tiene como limitación que es un trabajo retrospectivo donde solo se revisaron historias clínicas y en muchas no se pudo evidenciar la continuidad del tratamiento por medio de citas controles por lo cual no se pudo registrar como consumidor de metformina a algunos pacientes que presentaron la enfermedad de Alzheimer. De esta manera se debería tomar con cautela nuestros resultados sobre la disminución del riesgo de Alzheimer con el consumo de metformina. Por lo cual sería importante para futuras investigaciones la realización de un trabajo prospectivo donde se realice seguimiento cercano del paciente.

VIII. LIMITACIONES

- Una de las limitaciones fue el uso de la historia clínica, ya que algunas de estas no se encontraban completas o debidamente llenadas por lo que dificulta la toma de datos para la investigación. Por lo cual hubiera sido preferible la recolección y evaluación del propio paciente.
- El hecho de ser un estudio retrospectivo representó otra limitación, ya que, para poder evaluar correctamente el efecto protector de la metformina, un estudio prospectivo sería el más indicado, así como la evaluación directa y seguimiento del paciente. Puesto que no se puede descartar por completo la influencia de la diabetes en los pacientes y la posibilidad del deterioro cognitivo leve antes del diagnóstico de Alzheimer.
- Una limitación que pueda afectar la representatividad de la muestra; fue la selección de la población de un solo un hospital. Prefiriéndose que sea un estudio multicéntrico.

IX. CONCLUSIONES

1.- El consumo de metformina puede ser un factor protector para Enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores con un odds ratio de 0.19 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

2.-La frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores con Enfermedad de Alzheimer fue de 14%.

3.-La frecuencia de consumo de metformina en pacientes adultos mayores sin Enfermedad de Alzheimer fue de 46%.

4.- La frecuencia del consumo de metformina fue mayor en los pacientes adultos mayores sin Enfermedad de Alzheimer, siendo esta de 46%; mientras que la frecuencia el consumo de metformina en los pacientes adultos mayores con Enfermedad de Alzheimer solo fue de 14%.

X. RECOMENDACIONES

1.-Es pertinente tomar en cuenta las tendencias registradas en nuestro análisis con miras a desarrollar estrategias de prevención primaria para disminuir la incidencia de Enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores de nuestro entorno sanitario.

2.- Se recomienda la realización de un estudio de cohorte prospectivo donde se pueda evaluar a los casos incidentes de la enfermedad de Alzheimer en pacientes consumidores de metformina haciendo un seguimiento continuo al paciente a largo plazo.

3.-Es necesario evaluar la influencia de otras variables como por ejemplo factores epidemiológicos, clínicos, analíticos e imagenológicos e integrar esta información con la finalidad de anticipar el riesgo de Enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. S.L.U 2021 Viguera Editores. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias : Neurología.com [Internet]. 2018 [citado 26 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2017519>
2. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 30 de julio de 2016;388(10043):505-17.
3. Nichols E, Szoek CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. enero de 2019;18(1):88-106.
4. Abeysinghe AADT, Deshapriya RDUS, Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sciences*. 1 de septiembre de 2020;256:117996.
5. Alzheimer's disease - Lane - 2018 - *European Journal of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 26 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13439>
6. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*. 1 de marzo de 2019;103(2):263-93.
7. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *Lancet Neurol*. enero de 2021;20(1):68-80.
8. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. noviembre de 2018;19(11):3306.
9. Kubis-Kubiak A, Dyba A, Piwowar A. The Interplay between Diabetes and Alzheimer's Disease—In the Hunt for Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2020;21(8):2744.
10. Sun Y, Ma C, Sun H, Wang H, Peng W, Zhou Z, et al. Metabolism: A Novel Shared Link between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *J Diabetes Res*. 29 de enero de 2020;2020:4981814.
11. Shinohara M, Sato N. Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 1 de septiembre de 2017;108:296-302.

12. Zhang Y, Huang N, Yan F, Jin H, Zhou S, Shi J, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link. *Behavioural Brain Research*. 26 de febrero de 2018;339:57-65.
13. Pugazhenti S, Qin L, Reddy PH. Common Neurodegenerative Pathways in Obesity, Diabetes, and Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta*. mayo de 2017;1863(5):1037-45.
14. Loera-Valencia R, Cedazo-Minguez A, Kenigsberg PA, Page G, Duarte AI, Giusti P, et al. Current and emerging avenues for Alzheimer's disease drug targets. *Journal of Internal Medicine*. 2019;286(4):398-437.
15. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches - *The Lancet Neurology* [Internet]. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30231-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30231-3/fulltext)
16. Boccardi V, Murasecco I, Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 1 de septiembre de 2019;54:100936.
17. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Pharm Res*. 1 de diciembre de 2017;34(12):2614-27.
18. Tanokashira D, Fukuokaya W, Taguchi A. Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. agosto de 2019;14(8):1330-4.
19. Bohlken J, Jacob L, Kostev K. Association Between the Use of Antihyperglycemic Drugs and Dementia Risk: A Case-Control Study - *IOS Press* [Internet]. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad180808>
20. Shi Q, Liu S, Fonseca VA, Thethi TK, Shi L. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open*. 1 de julio de 2019;9(7):e024954.
21. Sluggett JK, Koponen M, Bell JS, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, et al. Metformin and Risk of Alzheimer's Disease Among Community-Dwelling People With Diabetes: A National Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de abril de 2020;105(4):e963-72.
22. Kuan Y-C, Huang K-W, Lin C-L, Hu C-J, Kao C-H. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 3 de octubre de 2017;79:77-83.

23. Hayato A, Akio N, Shinji O, Haruna W, Mitsuyoshi O, Norimitsu H, Naoko I, Shigeru O, and Daisuke K. Antidiabetic Drugs for the Risk of Alzheimer Disease in Patients With Type 2 DM Using FAERS. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*.2020. Volume 35: 1-11
24. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención [Internet]. [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/305915-guia-de-practica-clinica-para-el-diagnostico-tratamiento-y-control-de-la-diabetes-mellitus-tipo-2-en-el-primer-nivel-de-atencion>
25. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
26. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
27. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 1 de junio de 2020;75(6):1334-57.
28. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 | *Diabetes Care* [Internet]. [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S15
29. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191.
30. CODIGO-DE-ETICA.pdf [Internet]. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2021/01/CODIGO-DE-ETICA.pdf>

XII.ANEXOS

ANEXO I - PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2 Edad: _____

1.3 Sexo: Masculino () Femenino ()

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Toma de metformina, de acuerdo a la historia clínica:

No consumo () Consumo ()

III: VARIABLE DEPENDIENTE

Diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer:

Si () No ()

IV: VARIABLES INTERVINIENTES

HTA: Si () No ()

Diabetes Mellitus: Si () No ()

Obesidad: Si () No ()

Ictus: Si () No ()

Dislipidemias: Si () No ()

Tiempo de consumo:

- consumo 0 años
- consumo \leq 1 año
- consumo > 1 a ≤ 2 años
- consumo > 2 a ≤ 4 años
- consumo > 4 años.