

二甲双胍在年龄相关性眼病中应用的研究进展

燕朱轩^{1,2}, 吕洋²

引用:燕朱轩,吕洋. 二甲双胍在年龄相关性眼病中应用的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(5):768-773

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82000926);甘肃省青年科技基金计划(No.22JR11RA001);甘肃省研究生“创新之星”项目(No.2023CXZX-761);甘肃省卫生健康行业科研项目(No.GSWSKY2022-05);联勤保障部队第九四〇医院院基金(No.2021yxky033)

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃省中医药大学第一临床医学院;²(730000)中国甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科中心

作者简介:燕朱轩,男,在读硕士研究生,研究方向:眼屈光。

通讯作者:吕洋,女,医学博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病,眼屈光. 15117203811@163.com

收稿日期:2022-07-18 修回日期:2023-03-31

摘要

年龄相关性眼病是眼组织退行性病变所引发的一系列眼科疾病,年龄相关性黄斑变性(ARMD)、年龄相关性白内障(ARC)、糖尿病视网膜病变(DR)和青光眼是四种最为常见的年龄相关性眼病。随着全球社会人口老龄化的加剧,这些眼病的发病率也逐年攀升。二甲双胍是目前临床上最常用的降血糖药之一,经过60多年的临床实践,已成为治疗2型糖尿病的首选用药。近年来,二甲双胍在防治肿瘤、各系统疾病及年龄相关性疾病中展现出巨大潜力,其中涉及的抗氧化应激、抗炎、诱导自噬等作用机制也与年龄相关性眼病的病理变化密切相关。本文旨在对二甲双胍在年龄相关性眼病中的研究现状及潜在应用价值进行综述。

关键词:二甲双胍;年龄相关性眼病;年龄相关性黄斑变性;年龄相关性白内障;糖尿病视网膜病变;青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.10

Research progress on the application of metformin in age-related eye diseases

Zhu-Xuan Yan^{1,2}, Yang Lyu²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82000926); Gansu Provincial Science and Technology Foundation for Youths (No. 22JR11RA001); Graduate Student “Innovation Star” Program of Gansu (No.2023CXZX-761); Gansu Health Industry Scientific Research Project (No. GSWSKY2022-05); Fund Project of the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People’s Liberation Army (No.2021yxky033)

¹First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People’s Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Yang Lyu. Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People’s Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 15117203811@163.com

Received:2022-07-18 Accepted:2023-03-31

Abstract

• Age-related eye diseases are a series of ophthalmic diseases caused by degenerative disease of ocular tissues, and age-related macular degeneration (ARMD), age-related cataract (ARC), diabetic retinopathy (DR) and glaucoma are the four most common age-related eye diseases. With the increasing aging of the global social population, the incidence of these eye diseases is also increasing year by year. Metformin is currently one of the most commonly used hypoglycemic agents in clinical practice. It has become the drug of choice for treating type 2 diabetes after more than 60 years of clinical practice. In recent years, metformin has shown great potential in the prevention and treatment of tumors, systemic diseases and age-related diseases, and the mechanisms of action involved in anti-oxidative stress, anti-inflammation, and induction of autophagy are also closely related to the pathological changes of age-related eye diseases. The paper aims to review the current research status and potential application value of metformin in age-related eye diseases.

• KEYWORDS: metformin; age-related eye diseases; age-related macular degeneration; age-related cataract; diabetic retinopathy; glaucoma

Citation: Yan ZX, Lyu Y. Research progress on the application of metformin in age-related eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(5):768-773

0 引言

年龄相关性眼病是指随着年龄增加,由眼组织老化后的退行性病变所引发的一系列眼科疾病,如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和青光眼等,随着全球社会人口

老龄化的加剧,这些疾病的发病率也逐年激增^[1-3]。二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线用药,在临床应用已有 60 多年的历史^[4]。近年来,越来越多的研究发现二甲双胍不仅降糖作用确切,其在防治肿瘤、心血管系统疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病、消化系统疾病、生殖系统疾病以及年龄相关性疾病中也发挥着积极作用,显示出巨大潜力及良好的应用前景^[5-6]。目前,二甲双胍在眼部疾病的研究仍处于初始阶段,针对二甲双胍在高发病率的四种年龄相关性眼病中潜在作用和保护机制将在本文综述中进行总结。

1 二甲双胍由来

17 世纪,英国植物学家提出山羊豆有抗糖尿病的功效。1914 年,法国科学家首先从山羊豆种子中提取得到山羊豆碱,并对这一生物碱进行了初步研究。1918 年,通过动物实验发现胍类物质具有降血糖功效。1922 年,爱尔兰化学家首次合成二甲双胍。1957 年,二甲双胍首次通过临床试验证实了降血糖功效^[7]。近年来,对二甲双胍深入研究发现,其不仅可以降低血糖,还可预防和治疗与衰老相关的疾病。

2 二甲双胍在防治年龄相关性疾病中的作用机制

2.1 二甲双胍抗氧化应激的作用机制

氧化应激在关节炎、糖尿病、痴呆、癌症、动脉粥样硬化、血管疾病、肥胖症和骨质疏松症等年龄相关性疾病的发展中起着至关重要的作用^[8]。活性氧(ROS)的过度增加会破坏自身氧化-抗氧化平衡,发生氧化应激反应,是生物分子氧化和细胞损伤的根本原因^[9]。研究发现,二甲双胍通过改善抗氧化作用机制、维持氧化还原稳态和转运蛋白的功能来抑制鱼藤酮诱导的氧化应激损伤^[10]。Hartwig 等^[11]发现二甲双胍可激活叉头框蛋白 O3(FOXO3),从而降低免疫细胞中的 ROS 水平,提示二甲双胍可降低心血管疾病和癌症的发病风险。Yang 等^[12]发现二甲双胍可以通过 AMP 依赖的蛋白激酶/激酶帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路抑制扩张型心肌病中心肌细胞的氧化应激损伤。同时,线粒体是 ROS 产生的主要场所,也是 ROS 攻击的主要目标。相关研究表明,二甲双胍可通过抑制线粒体复合物 I,从而减少内源性 ROS 的产生和相关 DNA 的损伤^[13-15]。另外,核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nrf2)作为细胞对氧化应激反应的主要调节因子,在各种氧化应激损伤的细胞中均可观察到 Nrf2 功能障碍。二甲双胍可通过上调 Nrf2 介导的转录诱导抗氧化系统,从而抑制细胞中的氧化应激反应,并恢复细胞中鱼藤酮诱导的线粒体功能障碍和能量缺失^[16]。抗氧化标志物包括谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD),Sabzali 等^[17]发现二甲双胍可显著提高细胞中 SOD 和 GSH 活性,从而减轻神经细胞的氧化应激损伤。总之,二甲双胍可有效减少 ROS 的生成,调节细胞能量代谢并改善线粒体功能,以及调节与抗氧化有关转录因子和酶的活性,从而发挥抗氧化应激作用。

2.2 二甲双胍抗炎的作用机制

炎症是机体老化和细胞衰老的伴随反应,并导致许多年龄相关性疾病发生,包括 2 型糖尿病、痴呆症和癌症^[18]。巨噬细胞是炎症反应过程中的关键细胞,激活后的巨噬细胞可极化为两种主要表

型,即促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型^[19]。研究表明,二甲双胍可降低血液中促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平和脂肪组织中 M1 巨噬细胞标志物整合素 α X 抗体(CD11c)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,并增加了 M2 巨噬细胞的比例^[20]。Putilin 等^[21]发现二甲双胍可通过激活 AMPK 抑制 mTOR 信号传导,进而降低炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-17-A(IL-17-A)的水平。在最近的一项为期 5a 的随访研究中,二甲双胍也被证实可降低老年糖尿病患者的血液中促炎细胞因子的水平^[22]。同时,转录因子- κ B(NF- κ B)为炎症过程中的关键因子^[23],二甲双胍可通过调节 NF- κ B 信号传导和影响单核细胞分化为巨噬细胞,从而抑制来自巨噬细胞的促炎细胞因子,以起到减轻炎症损害的作用^[24-25]。一项研究报告称,1213 例既往患有糖尿病的患者在感染 2019 冠状病毒病(COVID-19)住院期间,二甲双胍的应用可减少患者循环炎症标志物,如 C 反应蛋白(CRP)、IL-6、白细胞介素-2(IL-2)和 TNF- α ,并降低了血液中的中性粒细胞与淋巴细胞比率^[26]。以上研究结果表明,二甲双胍可有效降低来自 M1 型巨噬细胞中的促炎因子水平,并通过调节与抗炎相关信号因子,从而发挥抗炎作用。

2.3 二甲双胍诱导自噬的作用机制

自噬是一种进化上保守的分解代谢过程,负责依赖溶酶体的降解和循环利用,在维持真核生物的细胞内稳态和活力方面发挥着重要作用,与年龄相关性疾病发生有关^[27]。自噬作为长寿保证的核心过程而出现,是年龄相关的疾病的潜在治疗靶点。Wang 等^[28]发现二甲双胍可以激活 AMPK α 1 和 α 2 介导的通路,从而恢复心肌缺血再灌注过程中的自噬通量。在高糖诱导的糖尿病小鼠模型中,二甲双胍通过激活小鼠前动力蛋白 2/核糖核酸依赖性蛋白激酶(PK2/PKR)途径介导的自噬,使丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)和糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)水平恢复,提示二甲双胍可通过激活 PK2/PKR/AKT/GSK3 β 增强糖尿病小鼠睾丸细胞自噬和抑制细胞凋亡^[29]。另一项研究表明,二甲双胍可通过 AMPK/沉默信息调节因子 1-叉头框蛋白 O1(SIRT1-FOXO1)信号通路促进自噬,从而减轻高糖培养大鼠系膜细胞的氧化应激反应,缓解糖尿病大鼠的糖脂代谢紊乱、肾功能不全和蛋白尿^[30]。另外,二甲双胍可通过降低果蝇抗源序列蛋白 3(SMAD3)介导的 Tribbles 同源蛋白 3(TRIB3)表达,诱导自噬并恢复自噬通量,进而抑制黑色素瘤进展^[31]。值得一提的是,二甲双胍对自噬的激活并不是单向的。在肿瘤细胞中,二甲双胍可以通过自噬抑制途径发挥抗肿瘤作用。葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)是抗骨髓瘤药物硼替佐米诱导自噬的关键驱动因素,二甲双胍可通过抑制 GRP78,破坏细胞防御状态,进而增强硼替佐米的抗骨髓瘤作用^[32]。总之,二甲双胍可通过多种信号通路包括 AMPK 依赖型通路或非依赖型通路诱导自噬,并对细胞自噬的影响具有双向性。

3 二甲双胍在年龄相关性眼病中的研究进展

3.1 二甲双胍在 ARMD 中的研究进展

ARMD 是 60 岁以上老年人不可逆失明的主要原因,其发病率随着年龄的增

加而增高。流行病学调查显示,2020年全球范围内约有1.96亿 ARMD 患者^[33]。在最近的几项临床回顾性研究中发现,服用二甲双胍的糖尿病患者发生 ARMD 的几率显著降低,表明二甲双胍对 ARMD 的发生发展具有延缓和预防作用^[34-35]。

视网膜是人体耗氧量最高的组织之一,由于高氧代谢的特性,视网膜组织会产生大量的 ROS,导致视网膜受到氧化损伤^[36],因此,视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)细胞的氧化应激损伤在 ARMD 的发生和发展起关键作用。Qu 等^[37]通过体内外试验研究发现二甲双胍可通过激活 AMPK/Sirt1 信号通路上调硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)的表达,降低 RPE 细胞氧化应激中 ROS 的产生,从而保护 RPE 细胞免受氧化损伤。同样,二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路增强自噬,从而保护 RPE 细胞免受 H₂O₂ 诱导的氧化损伤^[38]。另外,RPE 细胞的高代谢需大量线粒体的参与,二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路增强线粒体生物的合成,并可清除受损线粒体,从而发挥保护视网膜结构与功能的作用^[39]。

随着眼组织的老化,RPE 细胞中促炎和抗炎细胞因子之间平衡的失调,诱发低度慢性炎症并持续较长时间,进而促进 ARMD 发病^[40]。ARMD 患者体内炎症相关分子的基因突变以及炎症急性期反应蛋白水平的上升在 ARMD 进展中发挥着重要作用^[41]。另外,玻璃膜疣和脉络膜新生血管的形成作为 ARMD 的特征性表现也与炎症及炎症微环境密切相关^[42]。研究发现,二甲双胍可以通过激活 AMPK 通路,抑制视网膜炎症反应,改善内皮功能、阻止视网膜新生血管的生成^[43]。同样,二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路抑制激活素受体样激酶 1(ALK1)介导的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)产生^[44]。

细胞自噬功能减退及自噬通量下降是促进 ARMD 疾病发展的关键因素之一^[45]。Shu 等^[46]发现在视网膜损伤的动物模型和细胞模型中,二甲双胍可以诱导自噬并恢复自噬通量,提升微管相关蛋白轻链 3 II(LC3-II)在视网膜组织中的水平,从而发挥保护 RPE 细胞的作用。

以上研究结果表明,二甲双胍可通过 AMPK 依赖型通路或非依赖型通路降低视网膜氧化应激水平、减轻炎症反应、增强自噬、抑制视网膜细胞凋亡和抑制 CNV 生长,在预防和延缓 ARMD 的发生发展方面有重要意义。

3.2 二甲双胍在 ARC 中的研究进展

ARC 又称老年性白内障,是以晶状体进行性混浊为主要特征的致盲性眼病,是最为常见的白内障类型,其发病率也随着年龄的增长而明显升高^[47]。韩国一项关于 2 型糖尿病患者使用二甲双胍的临床回顾性研究表明,使用二甲双胍的患者,白内障发病率明显降低^[48],在荷兰鹿特丹市的一项大型队列研究中也同样的发现^[49]。

目前普遍认为,晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)的氧化损伤是 ARC 发生和发展中的关键因素^[50]。Chen 等^[51]发现二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路改善溶酶体功能和下调 mTOR 表达并恢复自噬通量,进而抑制氧化应激诱导的人 LECs 的氧化损伤。此外,在该研究

中还发现,AMPK 信号通路介导的自噬在模拟 ARC 的人 LECs 中受损并失活。Zhang 等^[52]发现二甲双胍干预 H₂O₂ 诱导氧化应激损伤的人 LECs 后,细胞凋亡标志物 p53、p21、p16 和促炎细胞因子 IL-6、IL-8 明显下调,提示二甲双胍可抑制人 LECs 的氧化应激损伤及凋亡。基于动物实验发现,二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路来增强自噬抑制雄性 C57BL/6 小鼠 LECs 的氧化应激损伤,进而发挥保护 LECs 的作用^[53]。

以上研究结果表明,二甲双胍可通过 AMPK 依赖型信号通路在减轻 LECs 氧化应激损伤和抑制 LECs 凋亡方面有一定作用,提示二甲双胍可能对 ARC 的发生发展具有预防和作用。

3.3 二甲双胍在 DR 中的研究进展 DR 是最常见的视网膜血管病,是 40 岁以上人群主要致盲性眼病之一。流行病学调查显示,全世界 DR 患者的数量将从 2010 年的 1.266 亿增加到 2030 年的 1.910 亿^[54]。在关于 DR 的部分临床回顾性研究中,二甲双胍的应用被证实可显著降低 DR 的发病风险或延缓疾病的进展^[55-56]。

DR 是糖尿病的微血管并发症,是糖尿病患者后天性失明的主要原因。已证实氧化应激是糖尿病视网膜病变发病机制的关键因素之一^[57]。通过高糖诱导的 DR 大鼠中研究发现,二甲双胍可通过抑制 RPE 中 NF- κ B/Toll 样受体 4(TLR4)介导的氧化应激损伤,并显著抑制了糖尿病诱导的丙二醛(MDA)、谷氨酸、TNF- α 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的增加,进而抑制 DR 的发展^[58]。同样,二甲双胍可恢复高糖诱导大鼠血清中紧密连接蛋白-1(claudin-1)和 GSH/MDA 的比例,下调 TNF- α 和 VEGF 的表达,从而减轻了糖尿病大鼠的视网膜病变^[59]。

炎症在非增殖型糖尿病中起着至关重要的作用。研究表明,二甲双胍可逆转高脂诱导的视网膜中信号蛋白的变化,如 AKT、细胞外信号调节激酶(ERK)和 AMPK,从而减少了眼内炎症反应^[60]。

高血糖导致的缺氧可引起血管内皮细胞功能异常和 VEGF 表达增加,VEGF 导致新生血管生成以及血管通透性增加是晚期 DR 微血管病变的重要代偿反应^[61]。Zhang 等^[62]发现二甲双胍可通过诱导靶向 VEGF-A 的 miR-497a-5p 来抑制 VEGF-A 蛋白的翻译,从而减少视网膜新生血管的形成。同样,二甲双胍可诱导 VEGF-A mRNA 剪接至 VEGF120 异构体,以减少其对 VEGFR2 的激活,从而抑制视网膜新生血管的形成^[63]。

以上研究结果表明,二甲双胍可降低 DR 中视网膜氧化应激水平,并抑制视网膜新生血管的形成,在预防和治疗 DR 的发生发展方面有重要意义。

3.4 二甲双胍在青光眼中的研究进展 青光眼是全球不可逆失明的主要原因。由于社会人口老龄化的加剧,预计到 2040 年青光眼患病率将增加到 1.1 亿以上^[64]。在关于青光眼的部分临床回顾性研究中,Lin 等^[65]的一项大型回顾性队列研究中发现,在 40 岁或以上的糖尿病患者中,服用二甲双胍的患者与未服用二甲双胍的患者相比,青光眼患病风险降低了 25%。Maleskić 等^[66]也报告了类似的发

现,二甲双胍可降低 2 型糖尿病患者眼部并发症的风险,尤其是青光眼的发病风险。

线粒体功能障碍是青光眼后期视神经退行性变的重要影响因素,减少视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 死亡对防治青光眼有重要意义^[67]。研究表明,二甲双胍可显著改善 RGCs 中线粒体结构与功能,并调节线粒体自噬相关基因和蛋白的表达,从而提高 RGCs 的存活率^[68]。此外,在 N 甲基-D-天冬氨酸受体诱导 RGCs 的兴奋性毒性中,二甲双胍可通过 AMPK 和 MEK/ERK 信号通路抑制 RGCs 的炎症反应损伤,进而抑制 RGCs 的死亡^[69]。

青光眼滤过性手术 (glaucoma filtering surgery, GFS) 被认为是降低眼压的最有效选择。然而,术中组织损伤可能会刺激结膜成纤维细胞迁移、增殖,并从成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,这虽然是伤口修复的重要过程,但通常会导致瘢痕的形成^[70]。目前临床上广泛应用丝裂霉素 (MMC) 或 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 等抗结膜瘢痕药物来改善 GFS 的预后,但由于一些严重的并发症 (如黄斑变性、滤过性囊泡渗漏和角膜上皮功能障碍) 而受到限制^[71]。研究发现,二甲双胍可通过激活 AMPK/Nrf2 信号通路调节巨噬细胞极化,从而预防青光眼滤过手术后的纤维化及结膜瘢痕的形成^[72]。此外,氧化应激引起小梁网结构损伤和功能障碍,造成房水引流障碍后导致的病理性高眼压是青光眼发病过程中的重要环节^[73]。然而,目前并没有直接的证据证实二甲双胍对氧化应激引起小梁网结构损伤和功能障碍具有抑制作用。

以上研究结果表明,二甲双胍在改善 RGCs 的线粒体功能,调节线粒体自噬、减少 RGCs 死亡、保护视神经功能和预防 GFS 后纤维化方面具有一定作用,但进一步应用于临床仍旧需要更多的基础研究和临床验证。

4 总结与展望

二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线药物,不仅具有良好的降血糖作用,而且能通过激活 AMPK 依赖型通路或非依赖型通路对多种年龄相关性疾病发挥防治作用。临床研究表明,长期服用二甲双胍可降低多种与年龄相关的病理风险,包括心血管相关疾病、神经退行性疾病和癌症等。其中,二甲双胍的抗氧化应激、抗炎和诱导自噬等作用与年龄相关性眼病的病理变化密切相关,为防治年龄相关性眼病提供了新思路。然而,目前大多数关于二甲双胍与年龄相关性眼病的回顾性研究中,研究对象均为糖尿病患者。二甲双胍是否在非糖尿病患者的年龄相关性眼病中取得同样显著的效果值得临床进一步研究证实。基于二甲双胍的药物代谢动力学特性,其最佳药物剂量及浓度和药物传递系统也需要更进一步研究^[74]。此外,长期使用二甲双胍需要注意潜在的维生素 B12 缺乏症。

近年来,二甲双胍在年龄相关性眼病的广泛研究中展现了其良好的应用前景。然而,目前二甲双胍在年龄相关性眼病的研究仍处于起步阶段,其作用机制和潜在应用价值有待于进一步深入挖掘。

参考文献

1 Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, et al. Global and regional prevalence

of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2020;34(8):1357-1370

2 Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-related macular degeneration: epidemiology and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2021;1256:1-31

3 Zhang N, Wang JX, Li Y, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2021;11(1):13762

4 Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: synopsis of the 2020 American diabetes association's standards of medical care in diabetes clinical guideline. *Ann Intern Med* 2020;173(10):813-821

5 Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab* 2016;23(6):1060-1065

6 Lv ZQ, Guo YJ. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:191

7 Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia* 2017;60(9):1561-1565

8 Liu ZW, Zhou TY, Ziegler AC, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:2525967

9 Zuo L, Zhou T, Pannell BK, et al. Biological and physiological role of reactive oxygen species—the good, the bad and the ugly. *Acta Physiol* 2015;214(3):329-348

10 Tripathi SS, Singh AK, Akhtar F, et al. Metformin protects red blood cells against rotenone induced oxidative stress and cytotoxicity. *Arch Physiol Biochem* 2021;127(2):102-111

11 Hartwig J, Loebel M, Steiner S, et al. Metformin attenuates ROS via FOXO3 activation in immune cells. *Front Immunol* 2021;12:581799

12 Yang F, Qin Y, Wang YQ, et al. Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy. *Int J Biol Sci* 2019;15(5):1010-1019

13 Kelly B, Tannahill GM, Murphy MP, et al. Metformin Inhibits the Production of Reactive Oxygen Species from NADH: Ubiquinone Oxidoreductase to Limit Induction of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Boosts Interleukin-10 (IL-10) in Lipopolysaccharide (LPS)-activated Macrophages. *J Biol Chem* 2015;290(33):20348-20359

14 Fontaine E. Metformin-Induced Mitochondrial Complex I Inhibition: Facts, Uncertainties, and Consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:753

15 Feng J, Wang X, Ye X, et al. Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacol Res* 2022;177:106114

16 Katila N, Bhurtel S, Park PH, et al. Metformin attenuates rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial damage via the AKT/Nrf2 pathway. *Neurochem Int* 2021;148:105120

17 Sabzali M, Eidi A, Khaksari M, et al. Anti-inflammatory, Antioxidant, and Antiapoptotic Action of Metformin Attenuates Ethanol Neurotoxicity in the Animal Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Neurotox Res* 2022;40(2):605-613

18 Davalli P, Mitic T, Caporali A, et al. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3565127

19 Emadi M, Delavari S, Bayati M. Global socioeconomic inequality in the burden of communicable and non-communicable diseases and injuries: an analysis on global burden of disease study 2019. *BMC Public Health* 2021;21(1):1771

20 Jing Y, Wu F, Li D, et al. Metformin improves obesity-associated

- inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol* 2018;461:256–264
- 21 Putilin DA, Evchenko SY, Fedoniuk LY, *et al.* The Influence of Metformin to the Transcriptional Activity of the mTOR and FOX3 Genes in Parapancreatic Adipose Tissue of Streptozotocin - Induced Diabetic Rats. *J Med Life* 2020;13(1):50–55
- 22 Tizazu AM, Nyunt MSZ, Cexus O, *et al.* Metformin Monotherapy Downregulates Diabetes-Associated Inflammatory Status and Impacts on Mortality. *Front Physiol* 2019;10:572
- 23 Golia E, Limongelli G, Natale F, *et al.* Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(9):435
- 24 Vasamsetti SB, Karnewar S, Kanugula AK, *et al.* Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. *Diabetes* 2015;64(6):2028–2041
- 25 Cameron AR, Morrison VL, Levin D, *et al.* Anti - Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* 2016;119(5):652–665
- 26 Cheng X, Liu YM, Li H, *et al.* Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020;32(4):537–547. e3
- 27 Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, *et al.* Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J* 2017;36(13):1811–1836
- 28 Wang Y, Yang Z, Zheng G, *et al.* Metformin promotes autophagy in ischemia/reperfusion myocardium via cytoplasmic AMPK α 1 and nuclear AMPK α 2 pathways. *Life Sci* 2019;225:64–71
- 29 Qi ZF, Luo YM, Liu XR, *et al.* AKT/GSK3 β -dependent autophagy contributes to the neuroprotection of limb remote ischemic postconditioning in the transient cerebral ischemic rat model. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(12):965–973
- 30 Ren H, Shao Y, Wu C, *et al.* Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1–FoxO1 pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2020;500:110628
- 31 Li K, Zhang TT, Hua F, *et al.* Metformin reduces TRIB3 expression and restores autophagy flux: an alternative antitumor action. *Autophagy* 2018;14(7):1278–1279
- 32 Jagannathan S, Abdel-Malek MA, Malek E, *et al.* Pharmacologic screens reveal metformin that suppresses GRP78-dependent autophagy to enhance the anti-myeloma effect of bortezomib. *Leukemia* 2015;29(11):2184–2191
- 33 Kauppinen A. Introduction to the multi-author review on macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(5):779–780
- 34 Romdhoniyah DF, Harding SP, Cheyne CP, *et al.* Metformin, A Potential Role in Age - Related Macular Degeneration; A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol Ther* 2021;10(2):245–260
- 35 Blitzer AL, Ham SA, Colby KA, *et al.* Association of Metformin Use With Age-Related Macular Degeneration; A Case-Control Study. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(3):302–309
- 36 Yu DY, Cringle SJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res* 2005;80(6):745–751
- 37 Qu S, Zhang C, Liu D, *et al.* Metformin Protects ARPE-19 Cells from Glyoxal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:1740943
- 38 Zhao X, Liu L, Jiang Y, *et al.* Protective Effect of Metformin against Hydrogen Peroxide - Induced Oxidative Damage in Human Retinal Pigment Epithelial (RPE) Cells by Enhancing Autophagy through Activation of AMPK Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:2524174
- 39 Brown EE, Lewin AS, Ash JD. Mitochondria: Potential Targets for Protection in Age - Related Macular Degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:11–17
- 40 Spindler J, Zandi S, Pfister IB, *et al.* Cytokine profiles in the aqueous humor and serum of patients with dry and treated wet age-related macular degeneration. *PLoS One* 2018;13(8):e0203337
- 41 Niazi S, Krogh Nielsen M, Sørensen TL, *et al.* Neutrophil - to - lymphocyte ratio in age - related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2019;97(6):558–566
- 42 Rodrigues EB. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2007;221(3):143–152
- 43 Han J, Li Y, Liu X, *et al.* Metformin suppresses retinal angiogenesis and inflammation *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 2018;13(3):e0193031
- 44 Ying Y, Ueta T, Jiang S, *et al.* Metformin inhibits ALK1-mediated angiogenesis via activation of AMPK. *Oncotarget* 2017;8(20):32794–32806
- 45 Yang X, Pan X, Zhao X, *et al.* Autophagy and Age-Related Eye Diseases. *Biomed Res Int* 2019;2019:5763658
- 46 Shu CW, Tsen CL, Li MS, *et al.* Metformin and rapamycin protect cells from vital dye-induced damage in retinal pigment epithelial cells and *in vivo*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(3):557–564
- 47 Neuhan I, Neuhan L, Neuhan T. Die senile Katarakt [Age-related Cataract]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2022;239(4):615–633
- 48 Chin SO, Ha IG, Rhee SY, *et al.* Clinical Characteristics and Prevalence of Comorbidities according to Metformin Use in Korean Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* 2020;2020:9879517
- 49 Vergoesen JE, Thee EF, Ahmadizar F, *et al.* Association of Diabetes Medication With Open - Angle Glaucoma, Age - Related Macular Degeneration, and Cataract in the Rotterdam Study. *JAMA Ophthalmol* 2022;e221435
- 50 Bungau S, Abdel-Daim MM, Tit DM, *et al.* Health Benefits of Polyphenols and Carotenoids in Age-Related Eye Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:9783429
- 51 Chen M, Zhang C, Zhou N, *et al.* Metformin alleviates oxidative stress-induced senescence of human lens epithelial cells via AMPK activation and autophagic flux restoration. *J Cell Mol Med* 2021;25(17):8376–8389
- 52 Zhang C, Chen M, Zhou N, *et al.* Metformin Prevents H₂O₂-Induced Senescence in Human Lens Epithelial B3 Cells. *Med Sci Monit Basic Res* 2020;26:e923391
- 53 Chen M, Fu Y, Wang X, *et al.* Metformin protects lens epithelial cells against senescence in a naturally aged mouse model. *Cell Death Discov* 2022;8(1):8
- 54 Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(5):428–431
- 55 Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, *et al.* Comparative Effectiveness of Glucose - Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173(4):278–286
- 56 Fan YP, Wu CT, Lin JL, *et al.* Metformin Treatment Is Associated with a Decreased Risk of Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; A Population - Based Cohort Study. *J Diabetes Res* 2020;2020:9161039
- 57 Tangvarasittichai O, Tangvarasittichai S. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy. *Curr Pharm Des* 2018;24(40):4726–4741
- 58 Alomar SY, Barakat MB, Eldosoky M, *et al.* Protective effect of

- metformin on rat diabetic retinopathy involves suppression of toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B expression and glutamate excitotoxicity. *Int Immunopharmacol* 2021;90:107193
- 59 Nahar N, Mohamed S, Mustapha NM, *et al.* Metformin attenuated histopathological ocular deteriorations in a streptozotocin - induced hyperglycemic rat model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2021; 394(3):457-467
- 60 Kim AJ, Chang JY, Shi L, *et al.* The Effects of Metformin on Obesity-Induced Dysfunctional Retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(1):106-118
- 61 Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past Anti - VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9):1498
- 62 Zhang Y, Chen F, Wang L. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through microRNA - 497a - 5p. *Am J Transl Res* 2017;9(12):5558-5566
- 63 Yi QY, Deng G, Chen N, *et al.* Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through inducing alternative splicing of VEGF-A. *Am J Transl Res* 2016;8(9):3947-3954
- 64 Tham YC, Li X, Wong TY, *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090
- 65 Lin HC, Stein JD, Nan B, *et al.* Association of Geroprotective Effects of Metformin and Risk of Open - Angle Glaucoma in Persons With Diabetes Mellitus. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(8):915-923
- 66 Maleškić S, Kusturica J, Gušić E, *et al.* Metformin use associated with protective effects for ocular complications in patients with type 2 diabetes-observational study. *Acta Med Acad* 2017;46(2):116-123
- 67 Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, *et al.* Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science* 2017;355(6326):756-760
- 68 Liu HL, Hu FY, Xu P, *et al.* Regulation of mitophagy by metformin improves the structure and function of retinal ganglion cells following excitotoxicity-induced retinal injury. *Exp Eye Res* 2022;217:108979
- 69 Watanabe K, Asano D, Ushikubo H, *et al.* Metformin Protects against NMDA-Induced Retinal Injury through the MEK/ERK Signaling Pathway in Rats. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4439
- 70 Lanzl IM, Poimenidou M, Spaeth GL. Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Glaukomtherapie [Possibilities and limitations of eye drops for glaucoma therapy]. *Ophthalmologie* 2016;113(10):824-832
- 71 Cabourne E, Clarke JC, Schlottmann PG, *et al.* Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(11):CD006259
- 72 Li X, Leng Y, Jiang Q, *et al.* Eye Drops of Metformin Prevents Fibrosis After Glaucoma Filtration Surgery in Rats via Activating AMPK/Nrf2 Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 2020;11:1038
- 73 McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optim* 2018;11(1):3-9
- 74 Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, *et al.* A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti - Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:718942