

MAGDALENA POTEPA¹, PAWEŁ JONCZYK¹, KINGA SZCZERBA¹, ALEKSANDRA POTEPA², BEATA KANDEFER¹,
DARIUSZ KAJDANIUK³

Metformina – dawny lek będzie lekiem przyszłości?

Metformin – an aged drug will be a drug of the future?

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Patofizjologii i Endokrynologii,

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

³Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

KEYWORDS

metformin, diabetes mellitus type 2,
mTOR kinase, anticancer activity

SUMMARY

Metformin is one of the most popular oral hypoglycemic drugs. In a chemical view of metformin, it belongs to biguanide derivatives. Beginnings of metformin discovery reach 1960s of XX century. That time Jean Sterne revealed its clinical hypoglycemic action. Metformin role within the cell comes to inhibit mitochondrial respiratory chain complex I in liver cells. It results in decrease of energy state of cell and alters its profile from anabolic to catabolic one. Thereby gluconeogenesis has been blocked out because of insufficient ATP production in liver cell. Beside this, metformin is able to “sensitize” peripheral cells on insulin which decreases insulin resistance – common disturbance among patients suffering from diabetes mellitus type 2. Clinical significance of metformin doesn't limit just on therapy of diabetes type 2. Its other indications are inter alia polycystic ovary syndrome, prediabetes (performing together with metabolic syndrome constituents). Moreover in last years came about a great development of studies considering anticancer role of metformin.

WSTĘP

Metformina należy do doustnych leków hipoglikemizujących. Od wielu lat jest jedną z najpopularniejszych substancji leczniczych stosowanych w terapii cukrzycy typu 2. Zgodnie ze Stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę typu 2, monoterapia metforminą należy do I etapu leczenia tego schorzenia wraz z zaleceniem modyfikacji stylu życia i zmniejszenia kaloryczności posiłków. Oprócz tego, w kolejnych etapach postępowania terapeutycznego, w schemacie leczenia, obok innych leków (doustnych przeciwcukrzycowych bądź insuliny) wciąż znajduje się metformina (1). W ostatnich latach nastąpił bardzo duży rozwój badań naukowych, których celem było poznanie skuteczności metforminy w innych stanach chorobowych aniżeli tylko w cukrzycy typu 2. W wielu przypadkach ich efekty okazały się pomyślne, co zaowocowało rozszerzeniem wskazań terapeutycznych do stosowania tego leku. Jednak w dalszym ciągu wydaje się, iż jego potencjał terapeutyczny

nie został poznany i w fazie badań klinicznych jest wiele schorzeń, w których oceniana jest skuteczność metforminy. Wśród nich najważniejszymi są badania nad aktywnością przeciwnowotworową metforminy oraz jej potencjałe przeciwstarzeniowym (2-4).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie profilu działania metforminy w cukrzycy typu 2 zarówno pod kątem wywoływanych zmian biochemicznych w komórce, jak i efektów klinicznych. Intencją autorów będzie również przedstawienie pozostałych najważniejszych jednostek chorobowych, w których została udowodniona istotna rola metforminy. Ponadto zostanie opisana czynniki aktywności przeciwnowotworowa tego leku.

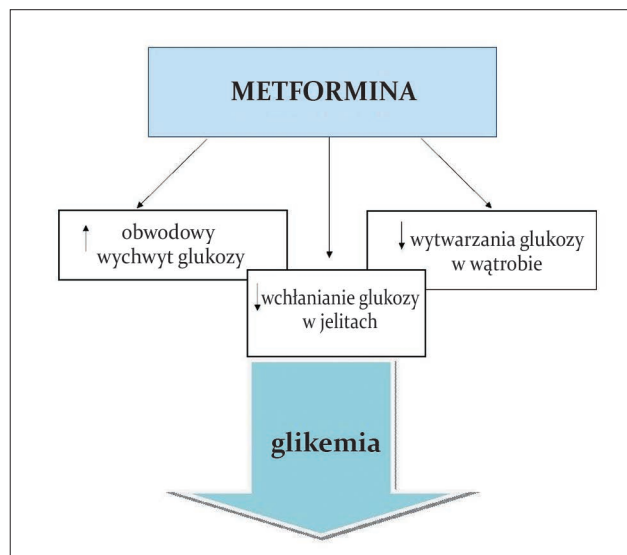
RYS HISTORYCZNY

Metformina należy do grupy związków będących pochodnymi biguanidu. Jej odkrycie wiąże się z tradycyjnym ziołolecnictwem, tj. z zastosowaniem rutwicy lekarskiej (*Gallega officinalis*), która już w średniowieczu kojarzona była

z leczeniem objawów będących skutkiem cukrzycy typu 2. Składnikami czynnymi rutwicy są związki guanidynowe odpowiedzialne za jej słabe działanie hipoglikemizujące. W celu wzmocnienia tego działania w latach 20. XX wieku wytworzono dwa syntetyczne związki – diguanidy (syntalina A i B), lecz po stwierdzeniu ich stosunkowo silnych działań niepożądanych, upośledzających czynność wątroby oraz nerek (co jednocześnie odbyło się z coraz szerszym zastosowaniem insuliny), odstąpiono od wykorzystania terapeutycznego tych związków (5). Kliniczne działanie przeciw cukrzycowe metforminy zostało natomiast odkryte i udowodnione w 1957 roku w badaniach przeprowadzonych pod kierownictwem francuskiego lekarza Jeana Sterne'a. Odbyło się to wraz z wytworzeniem dwóch innych biguanidowych pochodnych, tj. fenforminy i buforminy (6). Mimo to, ze względu na złą „reputację” tego typu związków, silne działania toksyczne fenforminy i buforminy oraz dalsze rosnące zainteresowanie insuliną, metformina nie była stosowana. Pod koniec lat 70. XX wieku związki te zostały wycofane. Dopiero w 1995 roku na terenie Stanów Zjednoczonych, po wielu próbach klinicznych podjęto decyzję o ponownym wprowadzeniu metforminy do obrotu leczniczego (7). W aspekcie bezpieczeństwa stosowania tego leku oraz skuteczności działania metforminy bardzo istotne było wielośrodowe badanie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), w którym wzięło udział około 4000 chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2. Po wielu latach jego trwania, wyniki pokazały, że w grupie chorych przyjmujących metforminę ogólna śmiertelność (ang. *all-cause mortality*) zmniejszyła się o ponad 1/3, natomiast śmiertelność z przyczyn diabetologicznych zmalała o około 40%. Ponadto zaobserwowany brak zwiększenia masy ciała oraz istotnie mniejsza ilość epizodów hipoglikemii w stosunku do terapii innymi lekami przeciw cukrzycowymi wskazały na możliwość szerokiego zastosowania tego leku w praktyce klinicznej u chorych na cukrzycę typu 2 (przy jednoczesowej redukcji ilości przeciwwskazań do jej stosowania) (8).

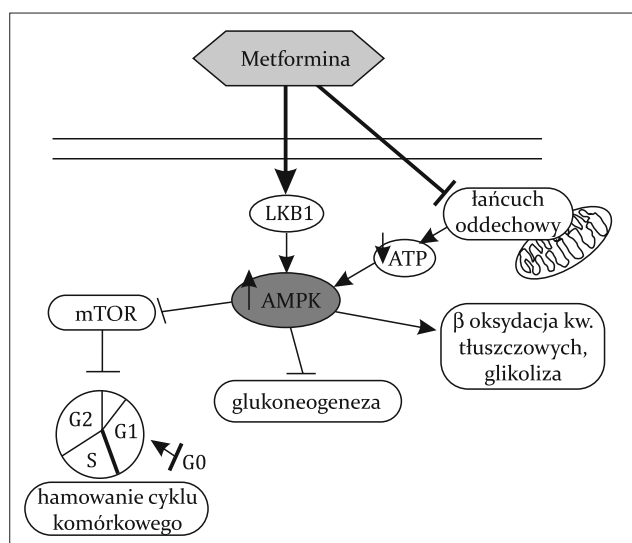
DZIAŁANIE METFORMINY W CUKRZYCY TYPU 2

Działanie hipoglikemizujące metforminy odbywa się w różny sposób. Z jednej strony zmniejszenie glikemii jest wynikiem zdolności metforminy do tzw. „uwrażliwiania” komórek na obwodowo krążącą insulinę, co powoduje zwiększony obwodowy wychwyt i tkankowe zużycie glukozy. Dodatkowo lek ten zmniejsza wchłanianie glukozy w jelicie cienkim oraz zwiększa zdolność do przezbłonowego transportu glukozy do wnętrza komórek efektorowych poprzez zwiększenie ilości receptorów GLUT-4 na ich powierzchni (ryc. 1). Z drugiej strony poprawa wartości glikemii odbywa się dzięki hamowaniu wytwarzania glukozy w wątrobie przez wpływ na proces glukoneogenezy. Do wyjaśnienia tych działań metforminy niezbędna jest ingerencja w procesy biochemiczne toczące się w obrębie komórki. Uważa się bowiem, że pierwotnym miejscem działania metforminy są mitochondria hepatocytów, w których lek ma zdolność hamowania aktywności kompleksu I łańcucha



Ryc. 1. Działanie hipoglikemizujące metforminy

oddechowego (9, 10). Tym samym następuje zmniejszenie fosforylacji oksydacyjnej i produkcji ATP. Wtórnie, powoduje to zwiększenie ilości adenosynomonofosforanu (AMP), który przyłącza się do domeny katalitycznej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK). Kinaza ta działa jak wewnątrzkomórkowy sensor energii, który ulega aktywacji przy zmniejszeniu stosunku ATP/AMP (11). Udokumentowano, iż do pełnej aktywacji AMPK przez metforminę niezbędna jest prawidłowa funkcja kinazy LKB1 (ang. *liver kinase B1*) położonej pod błoną komórkową, a kodowanej przez gen należący do antyjonogenu o jednoimiennej nazwie (12, 13). Zwiększenie stosunku AMP/ATP powoduje zmianę profilu hepatocytów z anabolicznego na kataboliczny, zatrzymując w ten sposób szlaki zużywające ATP, w tym glukoneogenezę (14, 15). Oprócz tego dowiedziono, że istnieje także hamujące działanie metforminy na ekspresję pewnych genów, których produkty białkowe są zaangażowane w glukoneogenezę oraz allosteryczną modyfikację niektórych kluczowych enzymów uczestniczących w tym procesie (16). W hepatocycie odbywa się natomiast intensyfikacja procesów przeciwnych – oksydacji kwasów tłuszczowych (fosforylacja acetylo-CoA) oraz glikolizy (ryc. 2) (17, 18). Wykazano także, że przewlekła aktywacja AMPK ma zdolność do indukcji heksokinazy w mięśniach szkieletowych oraz powstawania receptorów GLUT-4 na powierzchni miocytów, co imituje efekt wysiłku fizycznego i normalizuje wartości glikemii (19-21). Wyniki badania Musi i wsp. przeprowadzonego u chorych na cukrzycę typu 2 pokazały, że metformina zwiększa aktywność AMPK w mięśniach szkieletowych i wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe (22). Ponadto metformina wskutek zablokowania dipeptydylopeptydazy 4 hamuje degradację GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*). Zmniejsza się wtedy uwalnianie glukagonu, spowalnia opróżnianie żołądka, co daje efekt zahamowania łaknienia. Dlatego też podanie metforminy wraz z analogiem GLP-1 wpływa addycyjnie



Ryc. 2. Działanie molekularne metforminy

AMPK – kinaza aktywowana 5'AMP; ATP – adenozyntrifosforan; LKB1 – kinaza LKB1; mTOR – szlak kinazy mTOR

na obniżenie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 (23). Dowiedziono również szeregu innych korzystnych zalet metforminy, w tym jej działania hipolipemicznego (24, 25), przeciwmiażdżycowego (zmniejszenie adhezji monocytów do ściany naczyniowej i hamowanie przekształcania makrofagów w komórki piankowe; zmniejszenie sekrecji czynników aktywacji śródbłonna i w efekcie wazodylatację naczyń) (26) czy też poprawiającego funkcję śródbłonna naczyniowego (27). Efekt przeciwzapalny odbywa się przez wpływ na stężenie cytokin prozapalnych, zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (28) oraz ilości wolnych rodników tlenowych (29).

ZNACZENIE METFORMINY W INNYCH SCHORZENIACH

W ostatnich latach zastosowanie terapeutyczne metforminy w innych schorzeniach zyskało na znaczeniu. Stany organizmu przebiegające z insulinopornością komórek, nieprawidłową tolerancją glukozy, zaburzoną gospodarką lipidową wraz z nadmierną masą ciała (głównie otyłość wisceralna) – wszystkie te cechy, z których dwie ostatnie należą do składowych zespołu metabolicznego, są uzasadnieniem do włączenia terapii metforminą. Choć czasem pomimo obecności cech pozwalających na rozpoznanie zespołu metabolicznego, klinicznie jawna cukrzyca może nie pojawić się przez wiele lat, jednak terapia metforminą w stanie przedcukrzycowym (z towarzyszącą otyłością brzuszną) znacząco spowalnia proces przejścia nieprawidłowej glikemii na czczo (ang. *impaired fasting glycaemia* – IFG) oraz nieprawidłowej tolerancji glukozy (ang. *impaired glucose tolerance* – IGT) w cukrzycę typu 2 (30). Największe znaczenie w tym procesie przypisywane jest zdolnościom metforminy do przywrócenia insulinowrażliwości komórek obwodowych oraz poprawy funkcji komórek β trzustki (31).

Również wśród młodzieży, u której coraz częściej ma się do czynienia z zaburzeniami odżywiania (powodującymi nadwagę bądź otyłość), rosnącymi złymi nawykami żywieniowymi oraz niedostateczną ilością aktywności fizycznej, w celu prewencji insulinoporności i wystąpienia cech zespołu metabolicznego, obok modyfikacji stylu życia, uzasadnione jest rozważenie terapii z zastosowaniem metforminy (np. 1 lub 2 x 500 mg) (32, 33).

Jedną z jednostek nozologicznych, w której mogą występować wyżej wymienione zaburzenia metaboliczne, jest zespół wielotorbielowatych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS). W wielu badaniach zostało potwierdzone, że terapia metforminą u kobiet z PCOS przynosi korzystne skutki. Poprawia ona obwodową wrażliwość komórek na krążącą we krwi insulinę, działa kardioprotekcyjnie oraz przyczynia się do zmniejszenia systemowego ciśnienia krwi (34, 35). Udowodniono także, że w tym zespole, gdzie jednym z najważniejszych czynników patogenetycznych jest anowulacja i zaburzenia miesiączkowania, zastosowanie metforminy w wielu przypadkach spowodowało powrót miesięcznych cykli owulacyjnych (36).

W aspekcie cukrzycy typu 1 i włączenia do insulinoterapii leczenia wspomagającego pod postacią metforminy, kliniczne dowody naukowe nie do końca są jednoznaczne. Choć kiedyś bezwzględnie przeciwwskazana, dziś dominujący jest pogląd, że metformina może poprawiać kontrolę metaboliczną u chorych z cukrzycą typu 1 (37). Przyglądając się temu zagadnieniu z patofizjologicznego punktu widzenia, można stwierdzić, iż pomimo odmiennej pierwotnej przyczyny pojawienia się cukrzycy typu 1 i 2, w obu jednostkach chorobowych obserwowane są podobne powikłania. Należą do nich np. insulinoporność komórek, nadmierna masa ciała czy zaburzenia lipidowe (32). Zmniejszenie insulinoporności przez metforminę, a co za tym idzie obniżenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną wśród wybranych chorych na cukrzycę typu 1, wydaje się istotą leczenia wspomagającego tego leku i powinno być czynnikiem przemawiającym za jego zastosowaniem. Profil kliniczny chorych, u których obserwuje się wyżej wymienione korzyści terapeutyczne z zastosowania leczenia wspomagającego metforminą, to w głównej mierze młodzi dorośli oraz nastolatki z współistniejącą nadmierną masą ciała (BMI > 25 kg/m²) i cechami insulinoporności (38).

Ciekawym zagadnieniem jest również rola metforminy w terapii cukrzycy ciężarnych (ang. *gestational diabetes mellitus* – GDM). Pomimo coraz większej ilości dowodów naukowych odnośnie bezpieczeństwa stosowania tego leku oraz jego skuteczności, terapia metforminą w GDM nie należy do rutyny. Jedne z najnowszych doniesień autorstwa Marques i wsp., które poddają retrospektywnej ocenie zastosowanie metforminy w ciąży, potwierdzają bezpieczeństwo tej terapii. Wśród niemal 190 kobiet z rozpoznaną GDM, 32 z nich przyjmowały podczas ciąży metforminę w dawce średnio 500 mg 2 x dobę (dawka modyfikowalna w celu osiągnięcia prawidłowego poziomu

glikemii, największa dawka wynosiła 2500 mg/d). W tej grupie celem całkowitej normalizacji glikemii, 10 kobiet potrzebowało dodatkowe wstrzyknięcia insuliny (oprócz metforminy). Kolejne 33 kobiety zakwalifikowano do insulinoterapii, natomiast wśród reszty ciężarnych do osiągnięcia wymaganego poziomu glikemii wystarczające okazały się odpowiednie zalecenia dietetyczne i regularna aktywność fizyczna. Po zakończeniu ciąży wyniki tego badania pokazały, iż nie było istotnych statystycznie różnic zarówno w ilości powikłań matczynych ciąży (preeklampsja, poród przedwczesny, wskazania matczyne do cięcia cesarskiego), jak i w stanie noworodka po urodzeniu (m.in. urodzeniowa masa ciała, makrosomia, ocena dziecka w 5. minucie w skali Apgar) w grupie kobiet przyjmujących metforminę oraz insulinę. Zwiększenie wartości Hb1Ac (o pewien %) w grupie kobiet otrzymujących insulinoterapię oraz metforminę wynosiło odpowiednio 0,14 (\pm 44) vs. 0,04 (\pm 0,40) i nie było istotne statystycznie (39). Inne badanie obejmujące swoim zasięgiem znacznie większą grupę kobiet z GDM (n = 751) udowodniło także, że przyjmowanie metforminy w ciąży nie zwiększa odsetka powikłań okołoporodowych u noworodków. Ponadto więcej kobiet w grupie leczonej metforminą aniżeli w grupie otrzymującej insulinoterapię przyznało, że gdyby mogły podczas kolejnej ciąży powikłanej cukrzycą wybrać sposób jej leczenia, to wybrałyby ponownie metforminę aniżeli dość uciążliwe wielokrotne wstrzyknięcia podskórne insuliny (76,6 vs. 27,2%, $p < 0,001$) (40). Jedną z ostatnich metaanaliz, która zgromadziła ponad 1000 kobiet z GDM, pokazuje, że skuteczność insulinoterapii i leczenia za pomocą metforminy w GDM jest porównywalna. Ponadto w doniesieniu proponuje się zastosowanie metforminy w łagodnych postaciach GDM (41).

Istnieją również dane na temat skuteczności metforminy w terapii niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). Badanie Schwimmer i wsp. objęło swym zasięgiem populację dzieci ze stwierdzonym NASH (potwierdzenie histopatologiczne), które nie były chore na cukrzycę. Przez okres 24 tygodni oceniano u nich zdolność metforminy (500 mg 2 x dobę) do zmniejszania stężenia aminotransferaz wątrobowych we krwi oraz redukcji stłuszczenia wątroby, którą oceniano metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Wyniki tego badania pokazują, że po zastosowaniu pochodnej biguanidu stężenia aminotransferazy alaninowej oraz asparaginowej uległy normalizacji u odpowiednio 40 oraz 50% chorych, natomiast spektroskopia rezonansu magnetycznego wykazała znaczącą redukcję stłuszczenia wątroby u 90% chorych. Stopień stłuszczenia przed przystąpieniem do badania wynosił $30 \pm 11\%$. Po okresie 24 tygodni uległ on zmniejszeniu do $23 \pm 9\%$. Wskaźnik QUICKI (ang. *quantitative insulin sensitivity check index*) nie uległ całkowitej normalizacji, lecz po zakończeniu terapii metforminą zwiększył się z $0,294 \pm 0,014$ (przed badaniem) do $0,310 \pm 0,019$ (42). Metformina okazała się również skuteczna w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver*

disease – NAFLD), w której powstaniu jedną z zasadniczych ról odgrywa insulinooporność. Lek podawany przez okres 12 miesięcy (2 g/dobę) okazał się znacznie bardziej skuteczny niż witamina E (800 IU/dobę) stosowana przez ten sam okres czasu w grupie kontrolnej. Pochodna biguanidu spowodowała normalizację stężenia aminotransferazy alaninowej u 56% chorych (OR = 3,11), natomiast kontrolna biopsja wykonana po zakończeniu terapii ukazała zmniejszenie stłuszczenia wątroby ($p = 0,0004$), redukcję zmian martwiczo-zapalnych oraz procesów włóknienia ($p = 0,012$) (43).

Do innych stanów i schorzeń patologicznych, w których są prowadzone badania nad potencjalną korzyścią terapeutyczną metforminy, należą m.in. choroby neurologiczne, pulmonologiczne oraz autoimmunologiczne. Jednak obecnie największa uwaga naukowców jest kierowana w stronę dokładnego określenia potencjału metforminy w aspekcie terapii chorób nowotworowych.

DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE METFORMINY

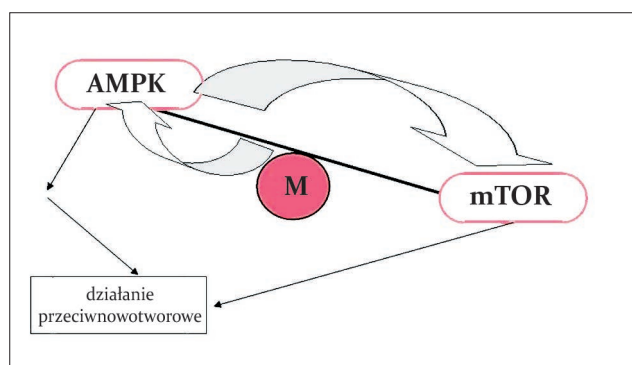
Działanie bezpośrednie

Aktywacja AMPK przez metforminę powoduje zmniejszone przekąźnictwo w wewnątrzkomórkowym szlaku kinazy białkowej mTOR. Kinaza ta nazwana jest tzw. ssącym celem rapamycyny (rapamycyna – białko bakterii mające powinowactwo do kinazy mTOR i powodujące zablokowanie jej przekąźnictwa) i odpowiada za regulację wzrostu i proliferacji komórek przez wpływ na syntezę potrzebnych ku temu białek. Zwiększenie aktywności tej kinazy następuje w odpowiedzi na: sygnały hormonalne, czynniki wzrostu, ilość substancji odżywczych, sygnałów stresogennych dla komórki i jej wysokoenergetycznego statusu. W przypadku tego ostatniego, gdy pod wpływem metforminy zmniejsza się ilość ATP w komórce, a zwiększa AMPK, wewnątrzkomórkowy szlak przekąźnictwa z udziałem kinazy mTOR zmniejsza swą aktywność (44, 45). Pod względem klinicznym inhibitory szlaku kinazy mTOR są już stosowane w transplantologii, jako leki immunosupresyjne (działanie hamujące proliferację limfocytów). W aspekcie działania przeciwnowotworowego znaczenie kinazy mTOR jest bardzo duże. Wykazano, że nadmierna aktywność tego szlaku wiąże się z długim przeżyciem komórek (46), co zostało udokumentowane w przypadku wielu nowotworów złośliwych (47). Wpływ kinazy mTOR na proliferację komórki odbywa się m.in. poprzez ingerencję w przebieg cyklu komórkowego (CK). Kinaza mTOR reguluje stężenie cykliny D1, promując jej powstawanie i następnie przejście komórki z fazy G0 do G1 oraz G1 do S CK (45). Bierze ona również udział w aktywacji białek antyapoptotycznych, np. surwiwiny (48). Udowodniono, że aktywacja szlaku AMPK/mTOR powoduje spadek stężenia surwiwiny w trzech odmiennie zróżnicowanych liniach komórkowych raka żołądka, co przyczyniło się do apoptotycznego efektu metforminy (49). Oprócz tego aktywacja szlaku mTOR wzmacnia angiogenezę poprzez promowanie powstania czynnika indukowanego hipoksją, HIF- α (ang. *hypoxia induced*

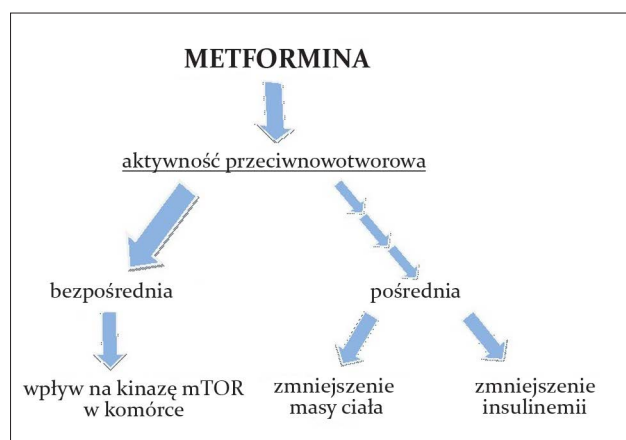
factor α) (50). Zatem zahamowanie bądź zmniejszenie aktywności kinazy mTOR, jako jeden ze skutków zwiększenia aktywności AMPK przez metforminę, może świadczyć o jej działaniu antynowotworowym (ryc. 3).

Działanie pośrednie

Metformina dzięki wykazywaniu korzystnego działania na parametry gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej i działania na wzór restrykcyjnej kalorycznej, przyczynia się w znacznej mierze do redukcji wystąpienia czynników ryzyka sprzyjającym chorobom nowotworowym. Jednym z najważniejszych z nich jest zdolność metforminy do zmniejszenia masy ciała, a wiadomo, że to właśnie otyłość jest drugim po nałogu palenia tytoniu, najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych (oprócz raka płuca, który nie jest związany z współwystępowaniem otyłości) (51). Oprócz tego poprawa insulinowrażliwości komórek obwodowych, zmniejszenie insulinemii, która działając anabolicznie *per se*, przyczynia się do nadmiernej aktywności proliferacyjnej komórek. W wielu metaanalizach przedstawiony został związek pomiędzy współwystępowaniem cukrzycy typu 2 z towarzyszącą hiperinsulinemią i wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia niektórych guzów łitych (głównie piersi, jelita grubego, trzustki oraz nerki) (52-55). Związek częstszego występowania chorób nowotworowych u chorych na cukrzycę typu 2 i skuteczność przeciwnowotworowa metforminy w aspekcie wyżej wymienionych treści wydają się więc logicznie uzasadnione (ryc. 4). Badanie Evans i wsp. pochodzące z 2005 roku było pierwszym, które udowodniło, iż terapia metforminą (w porównaniu do innych form leczenia farmakologicznego) wśród pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 niesie ze sobą niższe ryzyko zachorowania na raka. Ponadto, w miarę zwiększania dawki metforminy oraz czasu trwania terapii tym lekiem, zależność ta była tym wyraźniejsza (56). Jedną z metaanaliz wskazuje nawet na redukcję o 1/3 całkowitego ryzyka wystąpienia choroby



Ryc. 3. Działanie przeciwnowotworowe metforminy M – metformina



Ryc. 4. Mechanizm bezpośredni i pośredni aktywności przeciwnowotworowej metforminy

nowotworowej wśród chorych przyjmujących tę pochodną biguanidu (57). Do nowotworów złośliwych, w których rola metforminy jest najintensywniej badana i wydaje się mieć największą rolę, należą:

- nowotworowy hormonozależne: rak piersi, endometrium, rak prostaty (58-60),
- rak wątrobowokomórkowy (61),
- rak jelita grubego (62),
- rak trzustki (63),
- rak płuca (64).

PODSUMOWANIE

Bez wątplenia metformina jest lekiem o plejotropowym działaniu i wielu zastosowaniach terapeutycznych, nad których rozszerzeniami stale są prowadzone badania naukowe. Autorzy mają nadzieję, że dzięki tej pracy czytelnik zapoznał się z molekularnym działaniem metforminy w komórce oraz dokonał przypomnienia najważniejszych wskazań terapeutycznych do stosowania tego leku. Ponadto, jak zostało w pracy pokazane, potencjał przeciwnowotworowy tego leku wydaje się być dobrze uzasadniony, a przytoczone dotychczasowe doniesienia naukowe są obiecujące. By jednak jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy metformina będzie lekiem przyszłości, pojawia się duża potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych, które jednoznacznie ocenią potencjał przeciwnowotworowy metforminy. Dodatkowo, patrząc z epidemiologicznego punktu widzenia, ze względu na stale rosnące wskaźniki zachorowania zarówno na cukrzycę typu 2, jak i nowotwory złośliwe, ta rola metforminy okazuje się być bardzo istotna.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować firmie Polfarmex S.A. w Kutnie za pomoc w opublikowaniu powyższej pracy.

**KONFLIKT INTERESÓW
CONFLICT OF INTEREST**

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Magdalena Potempa
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Wydział Lekarski
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze
tel. +48 502-730-040
magdalenapotempa@o2.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Doustne leki przeciwcukrzycowe i agoniści receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2. [W:] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2016; 5 (supl. A): A16-A18.
2. Anisimov VN: Metformin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short? *Oncotarget* 2015; 6: 39398-39407.
3. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V: Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Medicine* 2011; 9: 33.
4. Meng S: The Anticancer Effect of metformin, the Most Commonly Used Anti-Diabetes Drug. *J Endocrin Diabetes Obes* 2014; 2: 1030.
5. Werner EA, Bell J: The preparation of methylguanidine and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Transact* 1922; 121: 1790-1794.
6. Sterne J: Treatment of diabetes mellitus with N,N-dimethylguanylguanidine (LA. 6023, glucophage). *Therapie* 1959; 14: 625-630.
7. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
9. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
10. Śliwińska A, Drzewoski J: Molecular Action of Metformin in Hepatocytes: An Updated Insight. *Curr. Diabetes Rev* 2015; 11: 175-181.
11. Zhou G, Myers R, Li Y et al.: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-1174.
12. Hardie DG: Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144: 5179-5183.
13. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D et al.: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642-1646.
14. Sanders MJ, Grondin PO, Hegarty BD et al.: Investigating the mechanism for AMP activation of the AMP-activated protein kinase cascade. *Biochem J* 2007; 403: 139-148.
15. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG: AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1: 15-25.
16. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J et al.: Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest* 2010; 120: 2355-2369.
17. Hardie DG, Hawley SA: AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays* 2001; 23: 1112-1119.
18. Nabrdalik K, Cichočka E, Gumprecht J: Metformina a kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK) i procesy energetyczne w cukrzycy typu 2. *Diabetol Klin* 2013; 2: 125-130.
19. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW: Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87: 1990-1995.
20. Winder WW, Holmes BF, Rubink DS et al.: Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1985; 2000; 88: 2219-2226.
21. Ruderman NB, Park H, Kaushik VK et al.: AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 435-442.
22. Musi N, Hirshman MF, Nygren J et al.: Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074-2081.
23. Cuthbertson J, Patterson S, O'Harte FP, Bell PM: Addition of metformin to exogenous glucagon-like peptide-1 results in increased serum glucagon-like peptide-1 concentrations and greater glucose lowering in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 60: 52-56.
24. Robinson AC, Burke J, Robinson S et al.: The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701-705.
25. Palumbo PJ: Metformin: effects on cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 110-119.
26. Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G: Metformin inhibits monocyte adhesion to endothelial cells and foam cell formation. *Br J Diabet Vasc Dis* 2003; 3: 302-310.
27. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ: Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344-1350.
28. Cameron A, Forteach C, Beall C, Rena G: Anti-inflammatory effect of metformin and their relationship to the therapeutic action of the drug. *Endocrine Abstracts* 2015; 35: P229.
29. Rahbar S, Figarola JL: Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419: 63-79.
30. Diabetes Prevention Program Research Group: Long-term safety, tolerability, and Wright

loss associated with metformin In the Diabetes Program Research Group. *Diabetes Care* 2012; 35: 731-737. **31.** Śliwnik-Janeczko D: Metformina – działanie antyhiperglikemiczne i kardioprotekcyjne. *Diabetologia na co dzień* 2009; 4: 27-32. **32.** Otto-Buczowska E: Metformina – blaski i cienie jej stosowania u młodych pacjentów. Dylematy refundacyjne. *Medycyna Rodzinna* 2013; 4: 154-157. **33.** Jonczyk P, Potempa M, Kajdaniuk D: Analiza stopnia odżywienia i zaburzeń odżywiania oraz charakterystyka przyzwyczajzeń żywieniowych i aktywności fizycznej wśród dzieci szkolnych w wieku 6-13 lat w mieście Piekary Śląskie. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11: 302-314. **34.** Milewicz A: Reimbursement of metformin for polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 409-414. **35.** Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J, Jeske W, Zgliczyński W: Proinsulin, adiponectin and hsCRP in reproductive age women with polycystic ovary syndrome (PCOS) – the effect of metformin treatment. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 2-10. **36.** Tang T, Lord JM, Norman RJ et al.: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 16(5): CD003053. **37.** Nadeau KJ, Chow K, Alam S et al.: Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 196-203. **38.** Urakami T, Morimoto S, Owada M, Harada K: Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 2005; 47: 430-433. **39.** Marques P, Carvalho MR, Pinto L, Guerra S: Metformin Safety in the Management of Gestational Diabetes. *Endocr Pract* 2014; 20: 1022-1031. **40.** Rowan JA, Hague WM, Gao W et al.: Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-2015. **41.** Gui J, Qing Liu Q, Feng L: Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8: e64585. **42.** Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE: A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Thera* 2005; 21: 871-879. **43.** Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R et al.: A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-1090. **44.** Huang S, Bjornsti M, Houghton P: Rapamycins: mechanism of action and cellular resistance. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 222-232. **45.** Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J, Bost F: Metformin in Cancer Therapy: A New Perspective for an Old Antidiabetic Drug? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1092-1099. **46.** Hietakangas V, Cohen SM: TOR complex 2 is needed for cell cycle progression and anchorage-independent growth of MCF7 and PC3 tumor cells. *BMC Cancer* 2008; 3: 282. **47.** Advani SH: Targeting mTOR pathway: A new concept in cancer therapy. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010; 31: 132-136. **48.** Vaira V, Lee CW, Goel HL et al.: Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene* 2007; 26: 2678-2684. **49.** Han G, Gong H, Wang Y et al.: AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 77-87. **50.** Del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuglio D et al.: Antiangiogenic potential of the Mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res* 2006; 66: 5549-5554. **51.** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638. **52.** Larsson SC, Wolk A: Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2011; 54: 1013-1018. **53.** Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Nat Cancer Institute* 2005; 97: 1679-1687. **54.** Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1605-1609. **55.** Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Intern J Cancer* 2007; 121: 856-862. **56.** Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al.: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-1305. **57.** Decensi A, Puntoni M, Goodwin P et al.: Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1451-1461. **58.** El-Hagggar SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA: Metformin may protect nondiabetic breast cancer women from metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2016; 33: 339-357. **59.** Deng D, Yang Y, Tang X et al.: Association between metformin therapy and incidence, recurrence and mortality of prostate cancer: evidence from a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 595-602. **60.** Schuler KM, Rambally BS,

nadesłano: 10.11.2016

zaakceptowano do druku: 30.11.2016

DiFurio MJ et al.: Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer. *Cancer Med* 2015; 4: 161-173. **61.** Chen CI, Luan CF, Fang YA et al.: Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e462. **62.** Hosono K, Endo H, Takahashi H et al.: Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1077-1083. **63.** Bodmer M, Becker C, Meier C et al.: Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 620-626. **64.** Wu Y, Liu HB, Shi XF, Song Y: Conventional hypoglycaemic agents and the risk of lung cancer in patients with diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 12(9): e99577.