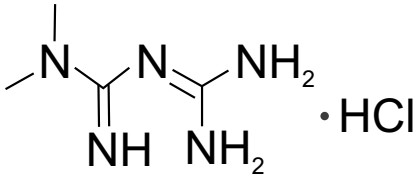
# **Metformin** čeká zřejmě skvělá budoucnost

**PharmDr. Milan Krajíček,**
**K2pharm s.r.o., Opava**

Metformin hydrochlorid je relativně staré léčivo, první údaje o klinickém zkoušení jako antidiabetika u diabetu 2. typu v odborné literatuře pocházejí z roku 1957. Za desítky let v terapii se ovšem projevily další a další, většinou vítané efekty. Metformin je tak přímo čítankovým příkladem látky s dalšími systémovými účinky a význačným pleiotropním efektem. Metformin je dobře snášen a u pacientů bez diabetu vykazuje nízké vysazení v důsledku toxicity (4%). Laktátová acidóza, nejzávažnější toxicita, je velmi vzácná.



Horší situace je u diabetiků 2. typu. Nežádoucí účinky jsou u diabetiků podstatně častější. Nejpozoruhodnější jsou gastrointestinální vedlejší účinky, jako je anorexie, nevolnost, zvracení, abdominální diskomfort a průjem. U desetiny až pětiny pacientů užívajících perorální metformin dojde k jednomu z těchto nežádoucích účinků. Účinky jsou závislé na dávce, až 5 % pacientů přeruší léčbu z důvodu nežádoucích účinků. U 77 % pacientů užívajících metformin se také vyvine nedostatek vitaminu B12. Nedostatek vitaminu B12 je spojován s periferní neuropatií, což je u diabetiků 2. typu běžný nález.

DPP (Diabetes Prevention Program) a mnoho dalších studií prokázaly depleci kobalaminu již po 3 měsících!!! Podávání metforminu tak může způsobovat anémii a zvyšuje hladinu škodlivého homocysteinu v krvi. Ale i tak léčba inzulinové rezistence u těchto jedinců s metforminem snižuje míru morbidity a mortality o více než 30 %. Dá se předpokládat, že při současném podávání vitaminu B12 s metforminem by byly tyto výsledky ještě lepší.

Toto ale zřejmě neplatí u onkologických pacientů, kde se naopak předpokládá, že nedostatek vitaminu B12 je jednou z úspěšných strategií v boji s nádory.

Vedle významného efektu antidiabetického mají význam i další systémové účinky. Patří mezi ně snížení výskytu nádorů, kardiovaskulární pozitivní efekty, stimulace imunity, anabolický efekt pro kosti, efekty na ovulaci a na syndrom polycystických ovárií, a také vliv na redukci obvodu pasu a snížení tělesné hmotnosti. Je znám jeho pankreasprotektivní vliv, zahrnující snížený výskyt karcinomu a možný vliv na snížení výskytu pankreatitidy při inkretinové léčbě. Metformin vykazuje i pozitivní vliv na jaterní steatózu. Výhodné je použití metforminu tam, kde jsou léčivy pravděpodobně tlumeny účinky jiných antidiabetik. Je tomu tak například v situacích, kdy umožňuje normalizovat zvýšené nádorové riziko při podání společně s inzulinem a inzulinovými sekretology a také u pacientů léčených inkretiny. Zde může metformin snižovat riziko pankreatitidy. Protože diabetici žijí ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku, je potřeba mít stále na paměti možnosti, jež dávají pro léčbu pozitivní kardiovaskulární efekty metforminu. Americká diabetologická asociace doporučuje aplikovat metformin již u pacientů s prediabetem, tedy s porušenou glukózovou tolerancí nebo se zvýšenou glykémií na lačno, pokud mají věk nad 60 let, BMI rovný nebo vyšší než 35, rodinná anamnéza, hypertenze, DM u prvních příbuzných, zvýšené triglyceridy, snížený HDL-cholesterol, hypertenzi, HbA více než 6,0 % DCCT.

Zajímavé je, že intravenózní podání metforminu nemá na glykemii žádný vliv. Z toho se usuzuje, že mechanismus účinku metforminu je přednostně vázán na interakci se střevní mikroflórou.

## METFORMIN A MIKROBIOTA

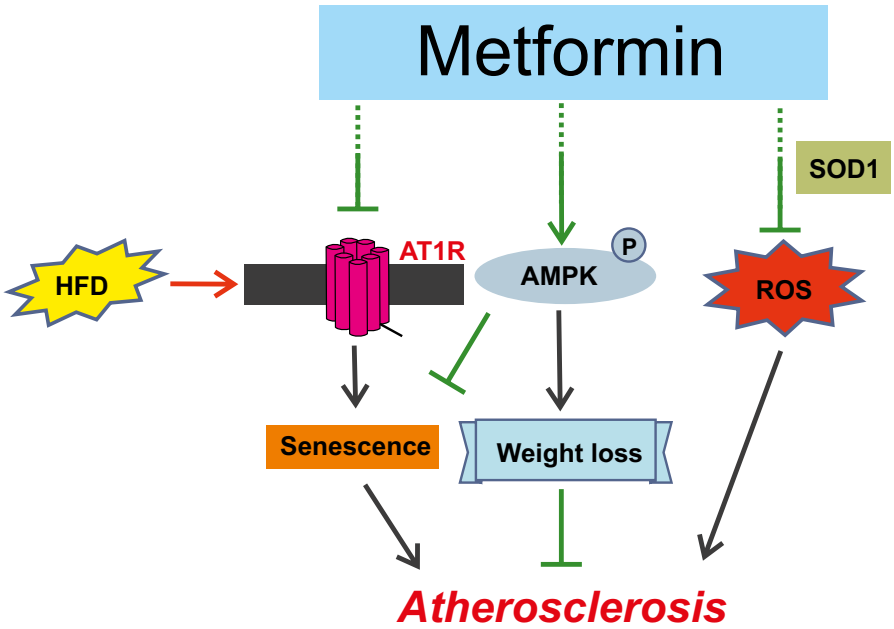
Účinky jsou často kontroverzní a evidentně záleží na tom, co pacient současně s léčbou konzumuje a též se silně projevují individuální rozdíly. Metformin prokazatelně modifikuje mikrobiální flóru v testech in vitro a in vivo, u některých mikroorganismů se chová jako antibiotikum a potlačuje jejich růst, jiné stimuluje.

Metformin přispívá k obohacování bakterií produkujících SCFA – krátkořetězcové mastné kyseliny, jako jsou Blautia, Bacteroides, Butyricoccus nebo Phascolarctobacterium, a má pozitivní účinky na kmen Proteobacteria, jakož i rod Allobaculum a Lactobacillus. Metformin má vliv na mucin produkující pohárové buňky ve střevě. Množství bakterií Akkermansia, které jsou bakteriemi degradující mucin, je pozitivně korelováno s počtem pohárkových buněk. Za povšimnutí stojí, že metformin zvyšuje počet pohárkových buněk nezávisle na dietě!

U lidí s diabetem 2. typu léčba metforminem moduluje geny podílející se na degradaci aminokyselin a zvyšuje potenciál produkce butyrátu a propionátu. Podobně jako u hlodavců jsou Akkermansia a Lactobacillus zvýšeny, podobně jako

bakteriemi produkujícími SCFA, jako jsou Bifidobacterium, Prevotella, Megasphaera a Butyrivibrio. Metformin navíc obohacuje lidské výkaly o Escherichia a snižuje relativní výskyt Intestinibacter. Zatímco Escherichia pravděpodobně hraje důležitou roli ve vedlejších účincích metforminu, bylo prokázáno, že Bifidobacterium adolescentis negativně koreluje s HbA1c. I když mechanismy působení metforminu a biguanidů nejsou úplně a jasně pochopeny, jejich perorální podání má pravděpodobně přímé i nepřímé účinky na střevní bakterie. Bylo prokázáno, že metformin zhoršuje metabolismus folátu v Escherichia coli, možná inhibicí aktivity dihydrofolát reduktázy. In vitro je metformin schopen podporovat růst Akkermansia muciniphila a B. adolescentis, což naznačuje, že toto léčivo může být růstovým faktorem některých bakteriálních druhů. Metformin však není schopen stimulovat E. coli in vitro a vykazuje k němu spíše antibiotické účinky. Účinek metforminu na rod Escherichia by tedy mohl být přímý i nepřímý.

U dalších testů se zjistilo, že metformin podporuje množení bakterií rodu Enterobakteriacae a snižuje počet klostridií a eubakterií.




Schematicky navrhovaný model mechanismů základní vaskuloprotektivní role metforminu. Narušením AT1R metformin může zmírnit mnoho cest, které mohou vést k ateroskleróze, včetně těch, které mohou být vyvolány HFD a vede ke zhoršení vaskulární senescence. Metformin může díky svému účinku na aktivaci AMPK vést ke snížení hmotnosti přepnutím buněk z anabolického stavu na katabolický, energeticky náročný stav. Také, některé z vaskuloprotektivních účinků metforminu mohou být ovlivněny jeho účinkem upregulace SOD1, antioxidačního enzymu. (Tečkované čáry naznačují možnost mediátorů pro prezentované účinky metforminu) AMPK označuje AMP kinázu; Typ AT1R, angiotensin II 1 receptor; HFD znamená dietu s vysokým obsahem tuku; SOD1, superoxid dismutáza-1.

## KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY A ÚBYTEK HMOTNOSTI

Údaje z klinických studií potvrzují účinek metforminu na mírné snížení tlaku krve. Dvě nedávné klinické studie o užívání metforminu pro nediabetické pacienty, karotická ateroskleróza a metformin pro studii inzulinu ResistAnce (CAMERA) 55 neprokázaly významné rozdíly oproti placebu, ale zdá se, že daleko lepších výsledků lze dosáhnout v časných stádiích kardiovaskulárních onemocnění.

Je možné, že ochranný účinek metforminu vede skrze úbytek tělesné hmotnosti, je tedy nepřímý a prokazatelně prodlužuje přežití pacientů. Účinek ztráty hmotnosti metforminem je pravděpodobně způsoben aktivací AMP kinázy, která přepíná buňky z anabolických do katabolických stavů. Přestože omezená klinická data podporují mírný příznivý vliv na profily lipidů po metforminu, a jeho vaskuloprotektivní přínosy nejpravděpodobněji pleiotropním způsobem (obr. 2). Tento pleiotropní mechanismus, nezávislý na metabolismu cholesterolu, je hypoteticky možný i díky zlepšení funkce mitochondrií.

Na základě těchto zkušeností probíhá snaha o použití metforminu jako primární preventivní strategie pro širší populaci pacientů ohrožených kardiovaskulárními chorobami.

## METFORMIN A SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ (PCOS)

Syndrom polycystických ovarií je vedle anovulace, infertility a hyperandrogenismu charakteristický inzulinovou rezistencí s kompenzatorní hyperinzulinemií a ženy s PCOS mají významně vyšší riziko rozvoje diabetu a kardiovaskulárních chorob. Jde o poměrně časté onemocnění mladých žen a dospívajících dívek – podle geografické polohy a etnika jde o postižení 5–10 % žen v populaci. Téměř polovina žen s PCOS trpí nadváhou a obezitou a pětina z nich trpí poruchami glukozového metabolismu (prediabetem a diabetem 2. typu).

Metformin hraje v léčbě pacientek s PCOS důležitou úlohu; významně redukuje nejen inzulinovou rezistenci a hyperinzulinemii, ale také hladiny volného testosteronu v krvi, koncentrace luteinizačního hormonu a PAI-1. Zvýší schopnost ovulace, zlepší menstruační cyklus a hirsutismus a zvyšuje možnost otěhotnění. Metformin lze podávat jako léčivo, které zmírňuje nebo ruší metabolické následky, nejen diabetičkám s PCOS, ale i pacientkám s PCOS bez diabetu.

## METFORMIN, AMONIAK, CIRHÓZA A NEALKOHOLICKÁ STEATOHEPATITIDA (NASH)

NASH je někdy označována jako jaterní manifestace metabolického syndromu. Podávání metforminu vede ke zlepšení biochemických jaterních nálezů (snížení hodnot transamináz) i histologických nálezů (snížení množství tuku v játrech). Metformin narušuje produkci amoniaku.

Metformin zmírňuje hepatální encefalopatii u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým rizikem jaterní encefalopatie. Metformin in vitro inhibuje aktivitu enzymu glutaminázy a zdá se, že užívání metforminu chrání proti jaterní encefalopatii u diabetických pacientů s cirhózou.

## METFORMIN V ONKOLOGII

V posledních letech se hromadí klinické důkazy, že metformin může mít protirakovinné aktivity a zvyšuje chemosenzitivitu nádorů. Incidence nádorů je u diabetických pacientů léčených metforminem o mnoho nižší. Mimo snížení dostupnosti glukózy pro nádorové buňky je zde evidentně více mechanismů účinků.

Studie in vivo a in vitro ukázaly, že metformin má přímý protinádorový účinek, který může snižovat proliferaci nádorů a indukovat apoptózu, autofagii a zastavení buněčného cyklu nádorových buněk. Mechanismus, který je základem protinádorového účinku metforminu, nebyl však dostatečně prokázán, ale postupně se odhaluje. Studie ukázaly, že snížení hladiny inzulinu a růstového faktoru podobného inzulinu v periferním krevním oběhu může vést k inhibici fosfoinositid 3-kinázy /Akt/ a dalším mechanismům, které jsou více zřejmé z obrázku 3.

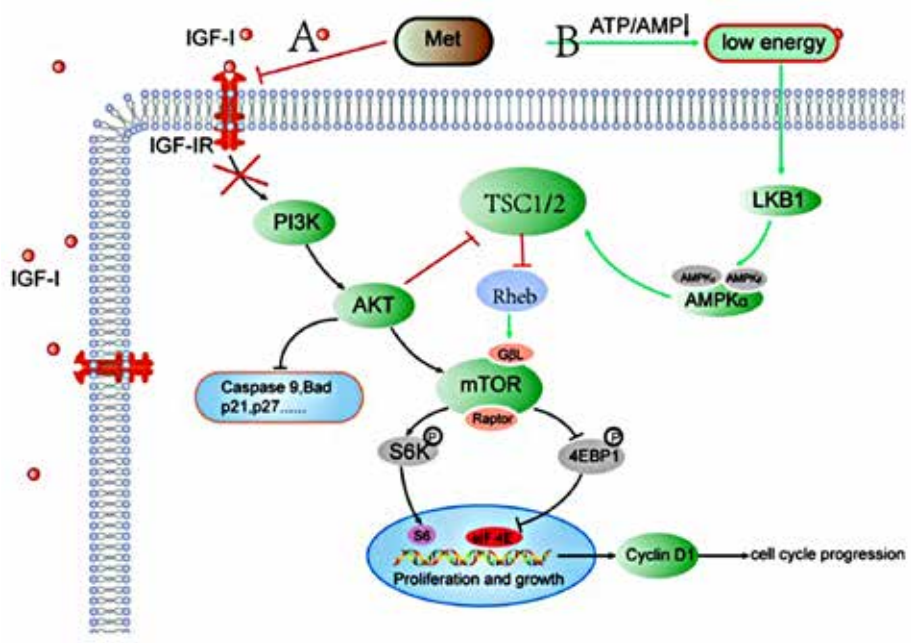
## KOMBINACE METFORMINU S CHEMOTERAPEUTIKY

Kombinovaná léčba metforminem může zvýšit léčebný účinek a snížit nežádoucí účinky spojené s chemoterapií. Kombinace metforminu s tradičními chemoterapeutiky se proto stala novým aspektem léčby rakoviny. Bylo zjištěno, že pacientky s karcinomem prsu s diabetem, které byly léčeny metforminem a neoadjuvantní chemoterapií měly ve srovnání s kontrolní skupinou vyšší míru terapeutické odpovědi. Další studie uvádí, že tento zvýšený protinádorový účinek chemoterapie může být způsoben inaktivací vitaminu B12 indukovaného metforminem cestou N2O. Dále bylo zjištěno, že metformin v kombinaci s 2-deoxyglukózou (2-DG) může inhibovat mitochondriální respiraci a glykolýzu prostřednictvím apoptózy závislé na nádorovém proteinu p53 prostřednictvím dráhy AMPK. Re-exprese funkčního p53 v buňkách karcinomu prostaty s deficitem p53 může obnovit aktivitu kaspázy-3. Pozdější studie také zjistila, že kombinovaná terapie s metforminem a 2-DG může inhibovat autofagii a indukovat apoptózu závislou na AMPK u buněk karcinomu prostaty. Jiní autoři uvádějí, že bikalutamid v kombinaci s metforminem může významně snížit růst buněk karcinomu prostaty ve srovnání s monoterapií. V buňkách pozitivních na androgenní receptor (AR) se zdá, že tento účinek je zprostředkován zvýšenou antiproliferací, zatímco stejný účinek se zdá být zprostředkován zvýšenou apoptózou v AR-negativních buňkách.

V jiné studii se zjistilo, že léčba buněk MCF-7 a A549 metforminem a paklitaxelem výrazně inhibovala životaschopnost nádorových buněk a zvýšila počet buněk zastavených ve fázi G2-M buněčného cyklu ve srovnání s léčbou jednotlivými léčivy, a že do tohoto procesu byla zapojena signální dráha AMPK. Podobně se podařilo metforminem inhibovat proliferaci, metastázy a angiogenezi nádorů vaječníků v modelech xenograftů buněk ovariálního karcinomu A2780 a potencovat cytotoxicitu vyvolanou cisplatinou inhibicí růstu nádoru. Další studie zjistila, že v modelech myších xenograftů buněčných linií karcinomu prsu, plic a prostaty měl metformin synergický účinek v kombinaci s paklitaxelem, karboplatinou nebo doxorubicinem. Metformin také potencuje účinky paklitaxelu inhibicí buněčné proliferace buněčných linií karcinomu endometria prostřednictvím dráhy mTOR. Dobrých účinků bylo také dosaženo kombinací metforminu a dexamethazonu, které vykazovaly anti-myelomovou aktivitu.

## NADĚJE PRO BUDOUCNOST SE JMENUJE METFORMIN

Zlepšení v oblasti zdravotní péče a výživy přineslo pozoruhodné zvýšení průměrné délky života. Odvrácenou stranou jsou ovšem nemoci stáří, včetně diabetu typu 2, kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny. I když naše chápání molekulárního základu těchto nemocí hodně pokročilo, opravdu účinná nová léčba stále chybí. V posledních dvou desetiletích se zkoumají alternativní strategie vývoje léčiv, jako je například opětovné použití stávajících léčiv používaných k léčbě jiných onemocnění. Metformin je jeden z velmi nadějných kandidátů, který je nyní intenzivně zkoumán pro nové aplikace. Pochopením a ověřením interakcí metformin – protein, vliv na mikrobiota a další mechanismy je klíčem k řešení terapeutických úspěchů, které by mohly v mnohém zlepšit kvalitu delšího života.




Mechanismy, kterými metformin vykazuje své protinádorové účinky (A) snížením hladiny inzulinu v séru pro inhibici signální dráhy PI3K /Akt/ mTOR a (B) aktivací AMPK pro inhibici dráhy mTOR. Zkratky: P13K - fosfatidylinositol 3-kináza; mTOR - proteinkináza (serin/threonin), AMPK - AMP-aktivovaná protein kináza; Met - metformin; eIF-4E - eukaryotický iniciační faktor translace 4E; LKB1 - jaterní kináza B1; Komplex TSC1 / 2 - proteiny tuberózní sklerózy 1 a 2; IGF1 - růstový faktor podobný inzulinu 1; IGF1R - IGF1 receptor; 4EBP1 - protein vázající eIF-4E 1; S6K - kináza ribozomálního proteinu S6.

Literatura u autora