

Nowe oblicze metforminy

New face of metformin

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak ^{1,2}

¹ Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

² prof. dr hab. emerytowany, Université du Québec à Montréal, Québec, Kanada

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

■ **Słowa kluczowe:** metformina, cukrzyca typu 2 (T2D), wątrobowa produkcja glukozy, rak jelita grubego, rak płuc, rak piersi, AMPK.

■ **Streszczenie:** Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym o wielu miejscach działania i wielu molekularnych oddziaływaniach. Fizjologicznie metformina działa bezpośrednio lub pośrednio, zmniejszając wątrobową produkcję glukozy, podwyższając spalanie glukozy i kwasów tłuszczowych. Na poziomie molekularnym metformina hamuje mitochondrialny kompleks I łańcucha oddechowego, co może tłumaczyć jej zdolność do aktywowania komórkowego sensora energetycznego, kinazy białkowej zależnej od AMP (AMPK). Aktywacja AMPK podwyższa wrażliwość na insulinę oraz redukuje reakcje anaboliczne, jak lipogenezę i glukoneogenezę. Blokadę przez metforminę mitochondrialnego kompleksu I, zatem redukcję oddychania komórkowego, uważa się za istotną w podwyższeniu wrażliwości na radioterapię dla szeregu nowotworów, jak rak jelita grubego, rak płuc, rak piersi. W badaniach epidemiologicznych wykazano obniżoną śmiertelność pacjentów nowotworowych leczonych metforminą.

■ **Keywords:** metformin, type 2 diabetes (T2D), gluconeogenesis, hepatic glucose production, colorectal cancer, lung cancer, breast cancer AMPK.

■ **Abstract:** Metformin is an anti-diabetic drug with multiple sites of action and multiple molecular interactions. Physiologically, metformin acts directly or indirectly to lower hepatic glucose production, increase fatty acids and glucose utilization. At the molecular level, metformin inhibits the mitochondrial respiratory chain, which can explain metformin's ability to activate the cellular energy sensor AMP-activated protein kinase (AMPK). Activation of AMPK enhance insulin sensitivity, and reduce anabolic reactions such as lipogenesis and gluconeogenesis. Blocking mitochondrial complex I, thus reducing cellular respiration by metformin, is considered to be important in increasing radiosensitivity of several cancers including colorectal, lung, and breast cancers. Epidemiological studies revealed decreased mortality in cancer patients receiving metformin.

■ Wprowadzenie

Metformina jest lekiem antyhiperglikemicznym pierwszego wyboru, z którego korzysta na świecie ok. 150 mln pacjentów. Jest to lek o budowie chemicznej biguanidu, znany od ponad półwiecza i stosowany w otyłościowej insulinooporności i cukrzycy typu 2 (T2D). Doustnie podawana metformina jest absorbowana w 70% przez jelita. Odpowiednio do drogi eliminacji, wysokie stężenia metforminy notowane są w jelitach, wątrobie, nerkach i pęcherzu, przy czym obserwuje się relatywnie niewielką kumulację metforminy w mięśniach [1]. Nietolerancja metforminy i problemy żołądkowo-jelitowe nie są częste

i wiążą się zazwyczaj z wysokimi dawkami tego leku. Wewnątrzkomórkowo metformina gromadzi się w mitochondriach, w stężeniu 1000-krotnie przewyższającym jej stężenie zewnątrzkomórkowe. Hamowanie przez metforminę kompleksu I w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym prowadzi do obniżenia syntezy ATP w komórkach.

Metformina hamuje adipogenezę i wątrobową glukoneogenezę, redukuje szok tlenowy i stan zapalny związany z hiperglikemią, poprawia przepływ krwi, korzystnie działając na śródbłonek naczyń, obniża insulinooporność organizmu. Możliwe jest również pośrednie oddziaływa-

nie metforminy na mikroflorę jelit, a tym samym na organizm człowieka. Znaczące zmiany w mikroflorze jelit przypuszczalnie nie są związane z samą cukrzycą, natomiast farmakoterapia metforminy powoduje podwyższenie populacji bakterii *Escherichia ssp.* i obniżenie populacji *Intestinibacter ssp.* [1]. Szerokie stosowanie metforminy pozwoliło na uzyskanie wielu danych, prowadząc do nowych spostrzeżeń dotyczących pleiotropowego działania tego leku. W literaturze międzynarodowej coraz wyraźniej podkreślany jest przeciwnowotworowy potencjał metforminy, jak również działanie wzmagające procesy tlenowego spalania tłuszczów przy jednoczesnym ograniczeniu syntez w organizmie [2,3,4].

■ Przeciwnowotworowe właściwości metforminy

Na modelu zwierzęcym już w 1978 r. Dilman i wsp. wykazali zmniejszoną kancerogenezę chemiczną (rak sutka wywołany DMBA) pod wpływem codziennych dawek biguanidu fenforminy. W badaniach preklinicznych wykazano, że w wyniku hamowania kompleksu I mitochondrialnego łańcucha oddechowego, metformina i fenformina mogą skutecznie eliminować komórki nowotworowe i redukować metastazy. Inaczej mówiąc, wykazano, że komórki nowotworowe, które mają wyższą mitochondrialną aktywność oddechową, są bardziej wrażliwe na biguanidy [2].

Fenformina, jakkolwiek bardziej cytotoksyczna wobec komórek nowotworowych, ma ograniczone zastosowanie z uwagi na relatywnie częste występowanie skutków ubocznych – kwasicy mleczanowej i uszkodzenia nerek u starszych osób (0,4-0,64 na 1000 pacjentów).

W 2005 r. pojawiły się pierwsze kazuistyczne doniesienia zmniejszonego ryzyka nowotworów u pacjentów leczonych metforminą. Hamowanie w komórkach raka jelita grubego mitochondrialnego kompleksu I, tym samym procesów oddechowych przez metforminę, prowadzi do zwiększonej wrażliwości tych komórek nowotworowych na radioterapię, co wykazano rów-

nież dla komórek raka płuc i raka piersi. Jak wynika z danych epidemiologicznych, stosowanie metforminy obniża ryzyko powstawania nowotworów oraz podwyższa skuteczność farmakoterapii, w konsekwencji obniżając liczbę zgonów z powodu raka [2,5,6]. Na podstawie metaanalizy danych udokumentowano korzystny efekt metforminy, zmniejszający śmiertelność w przypadkach raka wątroby, trzustki, jelita grubego i piersi [7]. Aktualnie prowadzone są analizy pod kątem przeciwnowotworowych właściwości metforminy w monoterapii lub w terapii wielolekowej, w ok. 100 badaniach klinicznych. Przeciwnowotworowe właściwości metforminy zostały ostatnio obszernie opisane [8].

■ Aktywacja komórkowego sensora energetycznego AMPK przez metforminę

Biguanidy fenformina i metformina uważane są za farmaceutyki pośrednio podwyższające stężenie adenylocyklicznego fosforanu AMP w komórkach. Korzystne w otyłości i cukrzycy hamowanie syntez (reakcji anabolicznych) przez metforminę, przy jednoczesnym wzmożeniu produkcji energii adenylocyklicznego fosforanu ATP, jest możliwe dzięki aktywacji kinazy białkowej AMPK. Ogólnie aktywatory AMPK można podzielić na:

- analogi AMP (jak np. AICAR);
- substancje wiążące podjednostki α i β enzymu AMPK (np. salicylany, pochodne benzimidazolu);
- leki pośrednio podwyższające stężenie AMP (metformina);
- liczne suplementy roślinne mające właściwości aktywacji AMPK; do tej ostatniej grupy należą alkaloidy (berberyna, kofeina), flawonoidy (kwercetyna), stilbeny (resweratrol), saponiny i inne [9,10,11].

Kinaza białkowa AMPK jest obecna we wszystkich komórkach ssaków. AMPK odkryto nawet u pojedynczo komórkowych eukariota, takich jak drożdże (*Saccharomyces cerevisiae*) i pierwot-

niaki (*Giardia lamblia*). Enzym ten jest skomplikowanym heterotrimerem $\alpha\beta\gamma$, ma udział w regulacji metabolizmu (hamuje syntezy, wzmacnia produkcję energii), reguluje autofagię, mitofagię, biogenezę mitochondriów, proliferację komórkową. Przy niedoborze energii wzrastające ilości AMP aktywują kinazę AMPK, wzmagając produkcję ATP. Nagromadzenie odpowiedniej ilości ATP hamuje aktywność kinazy AMPK. Zatem kinaza białkowa AMPK gwarantuje homeostazę energetyczną komórki:

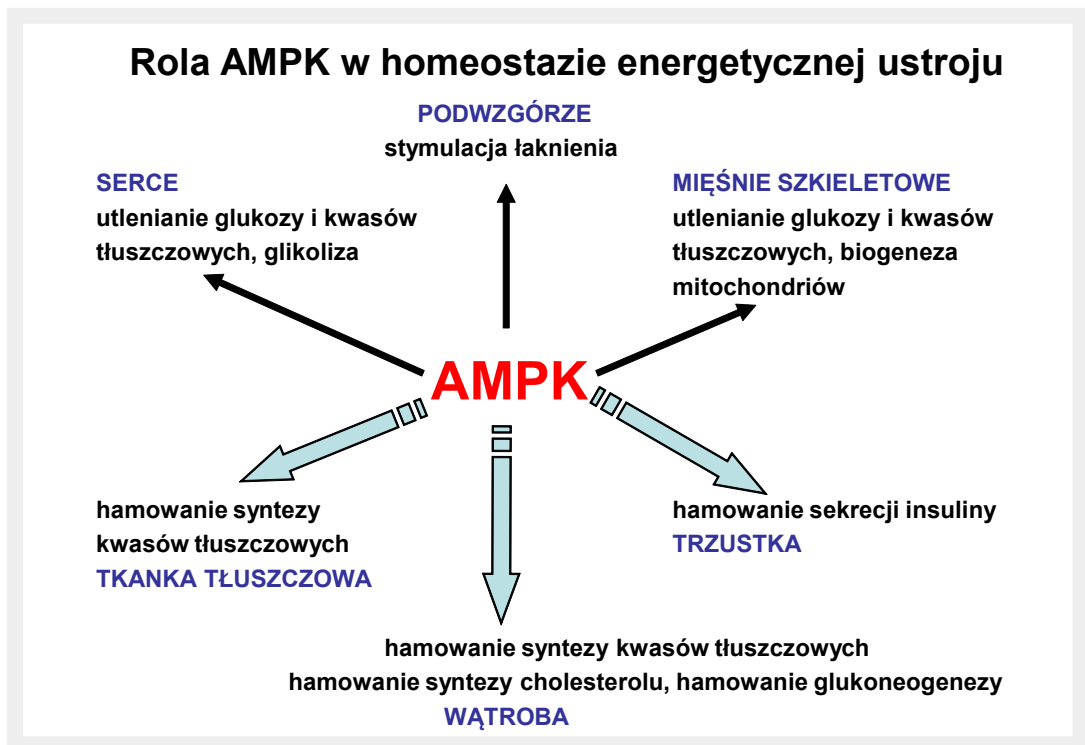


Zdaniem wielu badaczy, zgodnie z najnowszymi badaniami, AMPK jest również układowym sensorem stanu energetycznego organizmu (schemat 1).

AMP aktywuje AMPK w potrójnym mechanizmie, na który składa się aktywacja allosteryczna, stymulacja fosforylacji oraz hamowanie de-

fosforylacji. Te potrójne działania AMP są antagonizowane przez wysokie stężenia ATP. Przeciwnie, kinaza AMPK jest aktywowana przez stres metaboliczny związany z ubytkiem ATP, zwłaszcza podczas wysiłku mięśniowego [9,12]. Aktywacja AMPK w odpowiedzi na wysiłek fizyczny zdecydowanie hamuje szlaki metaboliczne wykorzystujące ATP, aktywuje metabolizm mięśniowy węglowodanów i kwasów tłuszczowych, celem pozyskania (produkcji) ATP (schemat 2).

U zdrowego, aktywnego człowieka (w eugliemii) mięśnie szkieletowe, jako największa insulinowrażliwa tkanka naszego ciała, pobierają nawet do 80% glukozy. Insulinooporność mięśni jest kluczowa w rozwoju cukrzycy T2D, narasta na lata przed hiperglikemią, uszkodzeniem trzustkowych komórek beta i pełnymi objawami choroby. Obniżająca się z wiekiem tlenowa wydolność mięśni (wskaźnik VO_2 max obniża się o kilka procent na dekadę), zmniejszona masa



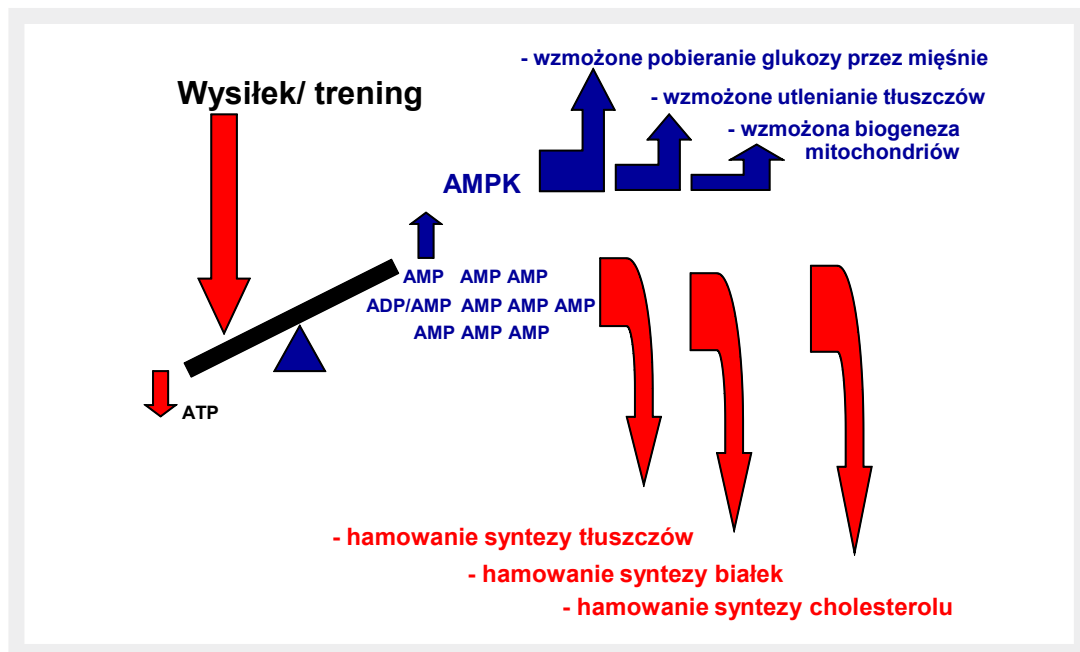
Schemat 1. Metaboliczne powiązania kinazy białkowej zależnej od AMP (AMPK), centralnego sensora energetycznego ustroju człowieka

nieotłuszczonych włókien mięśniowych (*lean muscle mass*) i nagromadzenie się okołomięśniowej tkanki tłuszczowej IMAT (*inter-muscular adipose tissue*) upośledzają jakość mięśni i tym samym upośledzają procesy energetyczne w mięśniach. Przeciwnie, tzw. paradoks insuliny sportowców (zwiększona insulino-wrażliwość mięśni) oraz zjawisko superkompensacji glikogenu w mięśniach po odpowiednim treningu potwierdza kluczową rolę prawidłowego metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych człowieka.

Ok. 30% seniorów cierpi na sarkopenię, którą można zdefiniować jako niską masę nieotłuszczonych mięśni dolnej części ciała (kończyn dolnych) oraz niską wydajność uchwytu dłoni (definicja wg EWGSOP; *European Working Group on Sarcopenia in Older People*). Przykładowo zawartość zewnątrzmięśniowej tkanki tłuszczowej IMAT mięśni szkieletowych u otyłych kobiet z cukrzycą T2D, w wieku 58-89 lat, jest wyższa aż o 70% w porównaniu z grupą kontrolną (bez cukrzycy), a gęstość mięśni kończyn dolnych jest o 4% niższa, co wskazuje na wyższą zawartość wewnątrzmięśniowej tkanki tłuszczowej

w IMCL (*intra-myocellular lipids*) w cukrzycy [13]. Przewlekły stan zapalny, niski poziom witaminy D i słaba jakość mięśni stanowią typową triadę u osób niećwiczących, przewlekłe chorych na cukrzycę T2D. Ćwiczenia fizyczne przynoszą poprawę glikemii u większości ćwiczących, jednak u ok. 20% seniorów, którzy nie uprawiają ćwiczeń fizycznych, z podwyższonym poziomem białka ostrej fazy CRP (*C-reactive protein*), trening wytrzymałościowy nie przynosi oczekiwanego obniżenia stężenia cukru na czczo [13].

Metformina wzmacnia korzystne efekty ćwiczeń fizycznych: u pacjentów z T2D leczonych metforminą trening aerobowy znacząco obniża poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c – 0,57%, (bez metforminy – 0,17%) [14]. Leczenie metforminą lub zmiana stylu życia – trening aerobowy i ograniczenie kaloryczne (utrata 7% wagi ciała) – skutkuje porównywalnym (podobnym) efektem opóźnienia wystąpienia cukrzycy u otyłych osób z insulinoopornością. Natomiast sama farmakoterapia metforminą nie wpływa na wskaźniki sprawnościowe, siłę mięśni, masę ciała, obwód talii [14,15,16].



Schemat 2. Niedobór ATP powodowany wysiłkiem aktywuje kinazę białkową zależną od AMP (AMPK)

■ Podsumowanie

Pleiotropowe właściwości metforminy zostały udokumentowane zarówno w badaniach preklinicznych, jak również w metaanalizie danych klinicznych. U pacjentów z T2D leczonych metforminą stwierdzono obniżenie śmiertelności w niektórych typach nowotworów, hamowanie adipogenezy i glukoneogenezy, korzystny wpływ na glikemię. Aerobowy trening w grupie pacjentów leczonych metforminą powodował bardziej znaczące obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, w porównaniu do grupy pacjentów z T2D wykonujących same ćwiczenia fizyczne. Jak wynika z badań preklinicznych i klinicznych, celem terapeutycznym metforminy przypuszczalnie jest kinaza białkowa AMPK, będąca centralnym sensorem energetycznym komórek ustroju człowieka. © P

Piśmiennictwo:

1. Rena GD, Grahame H, et al. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60:1577-1585.
2. de Mey S, Jiang H, et al. Antidiabetic biguanides radiosensitize hypoxic colorectal cancer cells through a decrease in oxygen consumption. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1073. doi: 10.3389/fphar.2018.01073.
3. Vancura A, Bu P, et al. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol Sci.* 2018. doi:10.1016/j.tips.2018.07.006.
4. Faubert B, Vincent EE, et al. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: Many faces of a metabolic regulator. *Cancer Lett.* 2015;356:165-170.
5. Decensi A, Puntoni M, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev. Res.* 2010;3:1451-1461.
6. Quinn BJ, Kitagawa H, et al. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013;24:469-480.
7. Li M, Li X, et al. Molecular mechanisms of metformin for diabetes and cancer treatment. *Front. Physiol.* 2018;9:1039. doi: 10.3389/fphys.2018.01039.
8. Karnafel W, Wierzbą W. Leki przeciwcukrzycowe a nowotwory złośliwe. *Gabinet Prywatny*. 2018;25(259):26-36.
9. Hardie BG, Schaffer DG, et al. AMPK: An energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs. *Trends Cell Metab.* 2016;26:190-2011.
10. Miamoto L. Can food factors provide Us with the similar beneficial effects of physical exercise? *Food Sci Biotechnol.* 2016;Suppl 1:9-13.
11. Krzystyniak KL. Pharmacological targeting of AMP-activated protein kinase (AMPK) in obesity and type 2 diabetes (T2D). *Almanach*. 2018;13:67-76.
12. Kahn BB, Alquier T, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005;1:15-25.
13. Scott D, de Courten B, et al. Sarcopenia: a potential cause and consequences of type 2 diabetes in Australia's ageing population? *MJA*. 2016;205:329-333.
14. Pesta DH, Goncalves RLS, et al. Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. *Nutr Metab. (Lond)*. 2017;14:24-34.
15. Chen SC, Brooks R, et al. Metformin suppresses adipogenesis through both AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2016. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.011.
16. Steinberg GR. Cellular energy sensing and metabolism-implications for treating diabetes: The 2017 Outstanding Scientific Achievement Award Lecture. *Diabetes* 2018;67:169-179.

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak
ball@medyk.com.pl

Nadeslano: 02.11.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.