

Metformin – régi motoros erősebb motorral

Winkler Gábor dr.^{1,2}

¹ ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

² Miskolci Egyetem Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabétesz
- farmakokinetika
- mikrobiom
- NAFLD
- neuroprotekcio
- pleiotrop hatások
- várandósság és szoptatás

Összefoglalás

A metformin a hatályos hazai irányelv szerint a 2-es típusú diabétesz vércukorcsökkentő kezelésének ellenjavallat, intolerancia hiányában elsőként választandó gyógyszere. Bár antidiabetikus hatásának főbb jellemzői régóta ismertek, a háttérükben álló molekuláris mechanizmusok minden részletében még ma sem tisztázottak. Ismereteink azonban folyamatosan bővülnek. Kis túlzással olyan régi motoroshoz hasonlíthatnánk, aki egyre biztosabban ül a mind nagyobb teljesítményű motoron. A közlemény áttekinti a molekula farmakokinetikáját várandós és nem terhes állapotban, vércukorcsökkentő mechanizmusának összetevőit – részletesen kitérve a gastrointestinalumot és a mikrobiomot érintő szerepére –, valamint főbb pleiotrop hatásait. Megállapítja, hogy bár nemzetközi irányelvek árnyaltabbá tették szerepét első választandó gyógyszerként a 2-es típusú diabétesz vércukorcsökkentő kezelésében, az új kísérletes és klinikai megfigyelések tükrében is vezető szerepe van az antidiabetikus terápiában. Meghatározott feltételek mellett megengedőbbé vált alkalmazása várandósság és szoptatás idején is. Körvonalazódtak újabb alkalmazási lehetőségei is, pl. a neuroprotekcio, a nem alkoholos steatohepatosis kezelésében, valamint az atherogenesis lassításában. Több adat támasztja alá a tumorgenezist gátló szerepét, e téren való terápiás alkalmazása még további megerősítést igényel.

Key words

- microbiome
- NAFLD
- neuroprotection
- pharmacokinetics
- pleiotropic effects
- pregnancy and lactation
- type 2 diabetes

Metformin – old biker with a stronger engine

According to the applicable national guidelines, in the absence of contraindications and intolerance metformin is the drug of first choice in the blood sugar-lowering treatment of type 2 diabetes. Though the main characteristics of its antidiabetic effects have been known for a long time, the molecular mechanisms underlying them are still not clear in all details, but our knowledge is constantly expanding. With a borrowed similarity, it could be compared to an old motorcyclist who is riding more and more confidently on an increasingly powerful motorcycle. The publication reviews the pharmacokinetics of the molecule in pregnant and non-pregnant states, the components of its blood sugar-lowering mechanism – with a detailed focus on its role in the gastrointestinal tract and the mikrobiome – and its main pleiotropic effects. It states that although international guidelines have made its role as the first antidiabetic more nuanced in the treatment of type 2 diabetes, the decisive participation in the therapy is unquestionably also in the light of new experimental and clinical observations. Under certain conditions its use has also become more acceptable during pregnancy and breastfeeding. New application possibilities were also outlined, e.g. in neuroprotection, in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, and in slowing down atherogenesis. Several data support the role of metformin in inhibiting tumorigenesis, however, this therapeutic application still requires further confirmation.

A metformin immár 65 éve a 2-es típusú diabétesz (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésének alapgyógyszere.¹ (Csak a történelmi hitelesség kedvéért említjük, hogy felfedezése, a molekula szintetizálása még régebbi keletű, s 1920-ra nyúlik vissza. Vércukorcsökkentőként történő további vizsgálatait az inzulin előállítása jó időre háttérbe szorította.)¹ Hatástani sajátosságainak fő vonásai, inzulinrezisztencia (IRZ)-csökkentő természete, erélyes glikémiás hatása, a kórforma előállapotától, a prediabétesztől kezdve a betegség teljes spektrumában való biztonságos alkalmazhatósága, pleiotrop hatásai jól ismertek. Ezek napi gyakorlatban történő alkalmazása betegellátásunk integráns részét képezi.^{2,3,4,5}

Talán nem szokványos a gyógyszerkutatásban, de tény: e jól bevált, többszörösen bizonyított régi „motorossal” is folyamatosak a kutatások, amelyek eredményeként napjainkban is egyre több részlet válik ismertté hatásainak molekuláris biológiai háttéréről, pleiotrop sajátosságainak mechanizmusairól. Mi e szűnni nem akaró érdeklődés magyarázata? Vezethetnek-e az újabb

tudományos eredmények a hatóanyag indikációs területének bővüléséhez? E kérdésekről nyújt áttekintést a jelen munka. Nem érinti a dozírozás részleteit és ismertnek tételezi fel a metformin adásával kapcsolatos biztonsági előírásokat.^{1,2,3,4,5,6}

A METFORMIN TRANSPORTJA ÉS METABOLIZMUSA AZ EMBERI SZERVEZETBEN

A metforminmolekula kémiai szempontból hidrofil bázis, az életani pH-tartományban kationként viselkedik. Az azonnal oldódó (IR) változat a vékonybélből gyorsan felszívódik, hatáskezdeté ~1,5 óra, hatástartama 16–20 óra, felezési ideje a szérumban 1,5–4,9 óra. Egyes szervekben, illetve sejtszövetekben a felezési idő rövidebb (a máj- és a bélhámsejtekben), másokban (pl. az izomsejtekben és a vörösvértestekben) hosszabb.⁷ A vörösvértestekben elérheti a >23 órát. Terápiás plazmakoncentrációja 0,1–4,0 mg/l (~1–40 mmol/l). A >5 mg/l plazmakoncentráció túlادagolásnak tekinthető.⁸ Ilyen vagy magasabb vérszint esetén a vörösvértestekben

történő felhalmozódásból eredően a plazmában akár 13 napig is kimutatható.⁹ A legmagasabb szöveti koncentráció a bélben (felszívódási folyamat) és a vesében (kiválasztási folyamat) észlelhető, ezt követi a májban mérhető érték.⁷ (Megfigyelések szerint az elhúzó-dó hatóanyag-felszabadulás [ER] változat felszívódása – különböző gyógyszer-technológiai eljárások eredményeként – lassabb, így hatástartama eléri a 24 órát. Biohasznosulása jobb, a máj glükózkibocsátását szupprimáló hatása erőteljesebb az azonnal felszívódó [IR] változaténál, ez utóbbi alsó bélszakaszban kimutatható dúsulása viszont nagyobb mértékű.⁸ Ezt leszámítva a két formuláció tulajdonságai megegyeznek.)

A bevitt mennyiség közel fele a bélrendszerben marad. A felszívódó hányad 20%-a a nyombélből, 60%-a a jejunumból és az ileumból jut a keringésbe, a vastagbélből kevesebb mint 2% reszorbeálódik. A fel nem szívódó rész a széklettel ürül. Az egyszeri alkalommal bejuttatott mennyiség felszívódása kb. 6 óra alatt válik teljessé: abszorpcióját a béllyákhártya vivőfehérjéinek – a plazmamembrán-transzporter (PMAT) és az organikus kation-transzporterek (OCT-1, -3) – kapacitása korlátozza. Az enterocitákban a PMAT és az OCT-3 mutatható ki, míg a vena portaeba az OCT-1 biztosítja a metformin bejutását. A molekula májba történő felvétele az OCT-1 és -3 közvetítésével történik: a metformin koncentrációja a májban 4–5-ször nagyobb, mint a vena portaeba (itt 40–70 mmol/l), a perifériás vérben a már említettek szerint alacsonyabb (1–40 mmol/l). A hepatocitákból egy további szállítófehérje (MATE-1: multidrug and toxin extrusion protein 1) közvetítésével kerül az epébe, illetve

a véráramba. A MATE-1 és -2 vesz részt a renális epitelsejtekbe történő transzportban is.^{10,11}

Nagyobb egyszeri adag bevétel a felszívódást csökkenti: >2550 mg/nap adag alkalmazásakor a dózis-hatás görbe ellapul, a biohasznosulás a kis egyszeri adag mellett megfigyelhető >80%-ról 44% körüli csökken.¹¹ (A biohasznosulás a formuláció és az egyszerre bevitt adag függvényében jelentős mértékben változik. Ez a magyarázata a különböző forrásokban szereplő eltérő adatoknak. A legtöbb áttekintés az átlagos értéket tünteti fel.) A főbb farmakokinetikai adatokat az 1. táblázatban foglaljuk össze.^{1,2,7,8,10}

A felszívódott hányad egészében renálisan eliminálódik, döntő részben tubuláris szekrécióval, de ürülésében glomeruláris szekréció is közrejátszik: a metformin clearance-e (a megadott adatok átlaga szerint: 530 ml/min) közel egyező az átlagos veseátáramlással (RPF: ~500 ml/perc). A colonba jutó hányad egy része a bélbaktériumokba kerül, egyes törzsekben, pl. az *E. coliban* nagyobb mértékben dúsul. Igazolták, hogy gátolja e törzsek dihidrofolát-reduktáz aktivitását és így folsavtermelését.^{5,12,13} Csökkenti a mikrobiom B₁₂-termelését is.¹² (A bélflóra összetételére és a rövid láncú zsírsavak termelésére gyakorolt hatásait külön alfejezetben részletezzük.)

A veseműködés beszűkülése, illetve renálisan ürülő gyógyszerekkel történő együttadása eliminációját lassítja.^{2,4} Az egyszerre adható maximális (IR változat esetén

1. táblázat. A metformin fontosabb klinikofarmakológiai jellemzői^{1,2,7,8,10}

A vizsgált jellemző	Az irodalomban szereplő adat
Molekulásúly (leggyakoribb, hidroklorid sójára vonatkozóan)	165,62 g/mol
Átlagos biohasznosulás (a bevitt dózis és a formuláció [IR vs. ER] függvényében változó, l. a szövegben írtakat)	kb. 55%
Féléleletidő a plazmában	0,9–4,9 óra*
Féléleletidő a teljes vérben	>17,0 óra
Megoszlási térfogat (iv. bejuttatás esetén)	63–238 l
Plazmakoncentráció	10–40 mmol/l**
Steady state plazmakoncentráció (folyamatos terápiás alkalmazás során)	<1,0 mg/ml
Clearance (nem terhes állapotban)	510±120 ml/min
Kötődés plazmafehérjékhez	<0,5%

* Korábbi adatok hosszabb, átlagosan 6,9 órás felezési időt szerepeltettek, aminek az az oka, hogy egyes szövetekben, pl. a vörösvértestekben akumulálódik.

** Egyszeri terápiás adag bevétel után a mért érték az alkalmazott dózis függvényében jelentősen változik.

1500, ER változattal 2000 mg), valamint a legnagyobb napi adagot (3000 mg, az elnyújtott hatóanyag-kioldódású változat esetében 2000 mg)¹⁴ az (e)GFR függvényében, a CKD stádiumaihoz igazodó mértékben csökkenteni kell.

A teljesség kedvéért említjük, hogy az ER változat indítása (e)GFR 30–45 közötti értéknél nem javasolt, <30 ml/min/1,75 m² esetén – az IR változattal egyezően – ellenjavallt. A már megkezdett kezelés 30–45 közötti érték esetén egyéni elbírálást igényel.¹⁴

Jódos kontrasztanyagok tervezett alkalmazásával járó vizsgálatok esetén a metformin adását 48 órával korábban fel kell függeszteni és szövődménymentes vizsgálat után 48 órával lehet visszaadni.² Nem halasztható vizsgálat esetére nincs kodifikált állásfoglalás. A kockázat-haszon egyedi mérlegelése alapján a vizsgálatot indikáló orvosnak kell döntenie. Igen fontos a vizsgálandó személy megfelelő hidráltásának biztosítása.

Experimentális vizsgálatokban iv. és intragasztrikus adagolásával a szérum laktátszintjének jelentős emelkedését lehetett kiváltani, de intraileális bejuttatása nem vezetett hasonló eredményre. Tejsavacidózissal kezelt személyekben a plazma metformintartalma 256–682 µmol/l között változott. Metforminnal történő suicidium extrém ritka, egy közlemény öt esetet mutat be. A 17–29 éves személyek alkohollal és/vagy más gyógyszerekkel – antidepresszánsokkal, vérnyomáscsökkentőkkel – együtt 16–80 gramm metformint vettek be, acidózis mindössze egy esetben alakult ki, a többiek be- szállításakor mért pH értéke 7,14–7,31 között változott. Egy személyt veszítettek el.¹⁵ Egy másik közlés 35 gramm metformin okozta fatális kimenetelű esetéről számol be.⁷ Irodalmi adatok azt támasztják alá, hogy az adásával kapcsolatos biztonsági előírások^{2,6} betartása esetén az életet veszélyeztető szövődménnyel csak jelentős máj- és/vagy vesekárosodás, illetve hypoxia egyidejű fennállásakor kell számolni.¹⁰

Alkalmazásakor más gyógyszerekkel való érdemi, terápiás megfontolást igénylő interakció csak elvétve fordul elő. Egyes, ugyancsak renális tubuláris szekrécióval ürülő, kation típusú szerek (pl. amilorid, digoxin, morfin, procainamid, kinidin, trimetoprim, ranitidin, vancomycin) befolyásolhatják eliminációját. A cimetidin, furoszemid és a nifedipin kismértékben emelhetik a metformin plazmaszintjét. Verapamil egyidejű adása csökkentheti glikémiás hatását, érdemi interakció nélkül.^{10,11}

A metformin terápiás hatékonysága individuálisan változhat. Ennek hátterében a fő transzportfehérjéi (PMAT, OCT-1, -3, MATE-1) expressziójának módosulása, illetve allélvariációk előfordulása állhat.^{10,11}

A METFORMIN SZERVEZETBELI SORSA VÁRANDÓSSÁG ÉS SZOPTATÁS IDEJÉN

A metformin szervezetbeli sorsának – az adását szorgalmazó állásfoglalásokból eredően – kiemelkedő jelentőségű területe a várandósság és szoptatás idején történő rendelése.

A gesztációs diabetesz megítélésének – a gesztációs hiperglikémia és a sui generis gesztációs diabetesz fogalmának, kórismézésének ehelyütt terjedelmi okokból nem részletezhető – módosulása,¹⁶ a túlsúly és elhízás előfordulásának fogamzóképes korú nők körében észlelhető növekedése,¹⁷ valamint a hatóanyag policisztás ovárium szindrómában (PCOS) tapasztalt eredményes alkalmazhatósága¹⁸ alapján számolni kell terhesség alatti adásának gyakoribbá válásával.

A metformin farmakokinetikája várandósságban módosul a nem terhes állapothoz képest. Clearance-e és szervezetbeli megoszlási tere nő és javul a biohasznosulása is. A transzportfehérjék – az OCT-1 és -3, valamint a MATE-1 – expressziója a szteroidhormonok fokozott képződése miatt módosul. A clearance és a biohasznosulás egymással közel arányos változása eredményeként – ha alkalmazására sor kerül – a dózírozása érdemben nem változik a nem terhes állapothoz képest.

A köldökzsinór – vénás – vér metformintartalma akár 50%-kal meghaladhatja a metformin anyai plazmaszintjét.¹⁹ A hatóanyag átjut a placentán – az emberi méhlepényszövetben több OCT és a MATE-1 transzportfehérje jelenléte is megerősítést nyert¹¹ –, kiválasztódik az anyatejbe is. Vizsgálatok egybehangzóan megerősítették, hogy a magzati keringésben kimutatható koncentrációja meg- egyezik az anyai plazmaszintével.^{17,19} Az anyatejben megjelenő mennyiség a testsúlyra vetített anyai dózis 0,5%-a (szélső értékek: 0,11–1,0%). Az anyatej/plazma hányadost 0,13–1,0 közöttinek találták.¹¹

A metformin B₁₂-vitamin- és folsavtermelődést, illetve -felszívódást csökkentő hatása^{5,12,20,21} az ún. egy-szénmolekula (one carbon: 1C)

anyagcsere²² befolyásolásával érintheti a magzati metilációs és folátciklust, s végeredményét tekintve a DNS-metilációt, valamint a purin- és pirimidinszintézist.²³ Bár ez elvben befolyásolhatja a genomprogramozást, erre utaló humán megfigyelés eddig nem nyert megerősítést.^{23,24}

Obszervációs vizsgálatokban előnyösnek bizonyult az anyai testsúlynövekedés mérséklésében és a születési időre számított nagy súlyú magzatok előfordulásának csökkentésében, egyes adatok szerint azonban csökkentette a magzatok átlagos születési súlyát és növelte a születési időre számított kis súlyú magzatok gyakoriságát.²⁴ Az ilyen újszülötteken viszont fokozott ütemű (catch-up: „felzárkózásos”) növekedést észleltek.²⁵ Ismertek közlések PCOS-es anyák androgén és anti-Müller-hormon-szintjére gyakorolt előnyös hatásáról is.^{26,27}

Bár a jelen alfejezet a metformin várandósság és szoptatás alatti farmakokinetikai és farmakodinamikai adataival foglalkozik, röviden érintenünk kell a terhesség alatti adásával kapcsolatos eltérő álláspontokat is. Az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatal (FDA) 1979-ben kidolgozott besorolása a metformint a terhességi „B” kategóriába sorolta (adásának várandósság alatti kockázatát illetően nincs igazolt humán adat). Az FDA 2015-ben kiadott új állásfoglalása a korábbi betűvel jelzett csoportosítást (A, B, C, D, X) elhagyta, és helyette szöveges leírást vezetett be.^{28,29} Az új leírás az előzőekben összefoglaltakon túl a metformin vonatkozásában a várandósság egyes trimesztereire vonatkozó speciális megfontolást nem rögzít.^{28,29} Az ausztráliai kategorizálás (Australian Therapeutics Good Categorisation: AU TGA) a hatóanyagot a terhességi C csoportban sorolja fel³⁰ (ide olyan készítményeket sorol, amelyek okoztak vagy okozhatnak magzati mellékhatásokat, malformációk elősegítése nélkül). Okait – a metforminadás gesztáció alatti és a posztnatális életet érintő hosszú távú, kellően nagyszámú, ellenőrzött adatainak, többek között az utódok fizikális és kognitív fejlődésére gyakorolt befolyásával kapcsolatos megfigyelések hiányát – az előzőekben érintettük.

A 2021-ben napvilágot látott, 2004–2016 között várandósságuk idején metformint is szedő anyák egyes terhességeiből született gyermekek bevonásával folytatott finn CLUE tanulmány²⁷ eredményei az addig inkább elutasító európai álláspontot is módosították.³¹ E prospektív, multicentrikus tanulmány ugyanis nem igazolta a hatóanyag várandósság alatti kockázatát, az expozíciónak kitett gyermekek motoros és szociális fejlődésének károsodását négyéves

korig, de felhívta a figyelmet az esetleges magzati alultápláltság fokozott ellenőrzésére.

Mindezek eredményeként született a hatályos EMA-állásfoglalás, ami egyes gyári készítmények módosított hazai alkalmazási előiratában is megjelent: „klinikailag indokolt esetekben a metformin alkalmazása megfontolható inzulin kiegészítéseként vagy alternatívájaként terhesség alatt vagy a fogamzás időszakában.” Hangsúlyozni szükséges, hogy a módosítás csak az egykomponensű készítményekre vonatkozik, a gyógyszer-kombinációkra nem!

A teljesség kedvéért megemlítem, hogy a CLUE tanulmány csak a várandósság esetleges magzati hatásait vizsgálta, az esetenként hosszabb tartamú szoptatását nem. Így e tekintetben továbbra is gondos mérlegelés és egyénre szabott döntés tanácsolható. A magam részéről azt gondolom, hogy a metformin várandósság és szoptatás alatti megengedőbb alkalmazása csak lehetőség, a „klinikailag alátámasztott indokoltaság” megítélése a potenciális késői következményekre való tekintettel nagy körültekintést igényel!

I A METFORMIN VÉRCUKORCSÖKKENTŐ HATÁSA

Korábbi vizsgálatok a metformin elsődleges célszerveként a májat jelölték meg. Noha a hatástani sajátosságok tekintetében e megállapítás ma is érvényes, az új megfigyelések tükrében úgy tűnik, hogy elsődleges támadáspontú szerve a bélszövet és a mikrobiom.^{12,32}

A metformin és az intestinum

Az intesztinális hatások részben a mikrobiom összetételét, részben az inkretin – a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) – termelődését érintik, részben immunmoduláló természetűek. A bélbaktériumok között a mucint is termelő *Akkermansia muciniphila*, a rövid láncú zsírsavak (SCFA) képződését segítő *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera* és *Prevotella* törzseket, továbbá a gyulladást mérséklő *Bifidobacterium adolescentis* és *Lactobacillus fermentum* arányát fokozza, az e tekintetben kedvezőtlenebb *Intestinibacter bartlettii* és a *Clostridium*-speciések szaporodását csökkenti.

A *Bifidobacterium*-speciések elősegítik a szénhidrát-anyagcserében szerepet játszó gének expresszióját, a *Prevotella* hasítja a keményítőt és elősegíti a fruktóz SCFA-vá alakulását. E változások eredményeként fokozódik a mikrobiom folsav- és metionintermelése.^{12,13} Az SCFA-k erősítik a bélgátat, gátolják permeabilitásának gyulladásos vagy egyéb eredetű fokozódását. Így a metformin közvetve védi a bélfal integritását is.^{12,33} E hatással függhet össze az az experimentális megfigyelés, miszerint a metformin csökkenti az időskorban – részben az elhízással összefüggő – bélpermeabilitás-fokozódást.^{33,34} Fokozza a kehelysejtek képződését és mucintermelését, ami ugyancsak hozzájárul a bélfal épségének biztosításához.^{5,35}

A metformin részben az L-sejtek receptorain keresztül közvetlenül, részben az epesavkészlet megnövelésével közvetve serkenti a GLP-1 elválasztását. A – később részletezendő – AMP-vel aktiválódó kinázon (AMPK) keresztül ugyanis gátolja a farnezoid X-receptor aktivitását, ami csökkenti a béllumenbe jutott epesavak visszaszívódását. Ezek az L-sejtek TGR-5-receptorának közvetítésével fokozzák a kalciumbeáramlást és az intracelluláris oxidatív foszforilációt, ami a GLP-1-szekréció fokozódását eredményezi.^{12,35}

A fentiek mellett a metformin a GLUT-2-aktivitás erősítésével fokozza az enterociták glükózfelvételét és anaerob metabolizmusát, amit a laktáttermelés egyidejű növekedése kísér. A szerotoninnal való részleges szerkezeti homológia folytán aktiválja a bélfal szerotonin-receptorait, amit az alkalmazását kísérő hányinger és hasi distensio oki háttereként tételeznek fel.¹² Több adat támasztja alá a bél-agy tengely aktiválásában játszott szerepét is: a vagus afferens rostjain keresztül a proteinkináz-A aktivitásának fokozásával serkenti a központi idegrendszeri GLP-1-receptorokat.¹¹

A metformin és a májműködés

A metformin gátolja a glükoneogenezist és így – placebóval kezelt kontrollokhoz képest – átlagosan 15%-kal csökkenti a hepatikus glükózkibocsátást (HGO).^{12,32,35}

Hatása a mitokondriumok energiatermelésének csökkentésén, az ebben központi szerepet játszó mitokondriális légzési lánc komplex (MRCC-1) gátlásán keresztül érvényesül. Így csökken a sejten belüli elektrontranszport és következményesen az ATP:ADP, valamint az ATP:AMP

arány. Az energiaellátás megváltozása aktiválja az AMPK – egy szerin-treonin kináz –, lényegét tekintve celluláris energiaérzékelő működését, ami gátolja az adenilcikláz enzimét. Ezáltal csökken a hepatocitákban a cAMP képződése, ami csökkenti a sejtek glükagonérzékelését.^{12,36}

Munkánk terjedelmi okokból eredően nem térhet ki az AMPK alfa-, béta- és gamma-izoformjaira¹⁰ s az általuk képezett, változó összetételű heterotrimer komplexeknek a vázolt folyamatokban való részben eltérő szerepére. Megemlítjük azonban, hogy az AMPK-n keresztül érvényesülő „klasszikus” út mellett leírtak egy másik, ugyancsak AMPK közvetítette szabályozási folyamatot is. Az enzim ugyanis gátolni képes a mitokondriális glicerín-3-foszfát-dehidrogenáz aktivitását, ami a NADH-szint emelkedését és a sejt redox státuszának megváltozását eredményezi. Az energiatermelés módosulásával gátlódik a piruvát metabolizmusa, ami a sejten belüli laktátszint emelkedéséhez vezethet.³⁷ Az AMPK-n keresztül érvényesülő reakcióutak mellett több AMPK-tól független folyamatsor is leírásra került, sőt megfigyelték a HGO mérséklődésében a lizoszomális AMPK részvételét is.^{35,37}

Bár nem a vércukorcsökkentő hatással kapcsolatos, a májműködés kapcsán röviden érintenünk szükséges a metformin hepatikus zsíryanagcserét érintő előnyös sajátosságait is. Ismert, hogy az elhízást és a T2DM-et steatosis, nem alkoholos zsírmáj (NAFLD), súlyosabb esetekben steatohepatitis (NASH) kialakulása kísérheti.³⁸

A máj steatosisa és következményei kialakulásában több tényező játszik közre. Így a de novo lipogenezis fokozódása, a zsírsavak béta-oxidációjának csökkenése, a VLDL-termelés és -kibocsátás mérséklődése, valamint a lipidperoxidáció felerősödése. Gyulladásos mediátorok, adipokinek – elsősorban az interleukin (IL)-6, tumornekrozis-faktor (TNF)- α – megjelenése fokozza a szövetkárosodás kialakulását.

Az AMPK metformin hatására bekövetkező – előzőekben leírt – aktiválódása az acetilkoenzim-A-karboxiláz és a HMG-koenzim-A-reduktáz működésének fokozásával gátolja a zsírsav- és koleszterinszintézist. Fokozódik a zsírsavoxidáció. Az enzim az intermedier anyagcsere egy másik tényezője, az SREBP-1-c közvetítésével gátolja lipogenetikus gének expresszióját. A szabadzsírsav-tartalom csökkenésével mérséklődik a c-jun-aminoterminális proteinkináz és az NF- κ B aktivitása. Az AMPK ez utóbbi képződését közvetlenül

is gátolja.³⁷ A metforminadás kísérletes megfigyelésekkel alátámasztott előnyeit humán vizsgálatok laboratóriumi leletekkel és képalkotó módszerekkel igazolt tapasztalatai is megerősítik.^{38,39}

Izom-, zsírszöveti és egésztest-inzulinrezisztencia

A metformin javítja az izomszövet inzulinmediálta glükóz felvételét. Ennek biokémiai mechanizmusa azonban még nem minden tekintetben tisztázott, sőt a kísérletes megfigyelések egymásnak részben ellentmondóak. Több adat támasztja alá, hogy metformin hozzáadása szövettenyészetben fokozza az inzulinreceptor jelátviteli folyamataiban szereplő tényezők – elsősorban az inzulinreceptor-szubsztrát-1 és -2 – expresszióját és egészében javítja az inzulinreceptor jelátvitelét. Leírtak egy másik, az AMPK-n keresztül érvényesülő folyamatsort is, amely eredményeként fokozódik a GLUT-4 transzporter sejtfel-színre kerülése és ezáltal az izomsejtek glükózfelvétele.⁴⁰

Experimentális vizsgálatokban a metformin javította a bazális (posztabszorbtív) endotél működését, csökkentette az endotélkárosodás mértékét jelző endotelin-1-szintet.⁴⁰ Normoglikémiás, de metabolikus szindróma klinikai jellemzőit hordozó önkéntes személyeken csökkentette a mikrovaszkuláris IRZ-t, mérsékelte a vázizomzat kis ereinek inzulin adására bekövetkező kontrahálódását. Egyidejűleg mérséklődött az euglikémiás clampmel vizsgált IRZ is.⁴¹ Az izomszöveti inzulinérzékenység javulásában a microvasculatura működésének javulása is szerepet játszhat.

A metformin fokozza az adipociták zsírsavfelvételét, de fokozza a hormonszenzitív lipáz aktivitását is. Ez utóbbi fokozza a tárolt trigliceridekből szabaddá váló zsírsavak képződését, amelyek az AMPK aktiválódása révén ugyan csak felerősödő béta-oxidációval metabolizálódnak.¹²

Az inzulinhatás javulásának további összetevője a metforminnak számos sejtbiológiai folyamatot befolyásoló szerepe. Gátolja pl. az inzulinreceptor jelátvitelében negatív regulátorként részt vevő tényezőt, a SHIP-2-t (SH2 domént tartalmazó inozitolpolifoszfát-foszfátáz-2). E kémiai tulajdonságát tekintve lipidfoszfátáz fehérje számos szövetben megtalálható. Szerepe a foszfoinozitidek és inozitol-foszfátok defoszforilációja.⁴² Az inzulinreceptor jelátvitelében a foszfatidilinozitol-4,5-difoszfát inaktiválásával gátolja a proteinkináz-B (Akt) aktivitását.⁴³ Egyes szervezetben, illetve

sejtcsoportokban – pl. a vese inzulinszenzitív lábnyúlványsejtjei, a podociták esetében – az apoptózis szabályozásában is.^{44,45,46}

Az előzőekben összefoglaltak alapján megállapítható, hogy a metformin vércukorcsökkentő hatása összetett mechanizmusú. Legfőbb összetevője a HGO mérséklődése, szerepet játszik benne emellett az enterális glükóz-felszívódás csökkenése, a GLP-1-elválasztás közvetett és közvetlen serkentése, valamint az izom-, zsírszöveti és ezek eredőjeként, az egésztest-IR mérséklődése. E hatások részben az AMPK, részben az MCC-1, részben a mitokondriális glicerol-3-foszfát-dehidrogenáz, valamint a GLP-1 közvetítésével valósulnak meg.

A METFORMIN PLEIOTROP TERMÉSZETE

A metformin hyperinsulinaemiával járó állapotokban – prediabetes, PCOS, NAFLD, NASH – való eredményes alkalmazhatóságán túl igazolt antifibrotikus, antioxidáns, a biológiai öregedést lassító („anti-aging”), továbbá kardio-, nefro- és neuroprotektív hatásokkal is rendelkezik.^{12,13,47,48} Kísérletes megfigyelések szerint ígéretes lehet a kognitív működés javításában – az Alzheimer-kór hátterében álló folyamatok lassításában⁴⁸ –, valamint az egyes daganattípusok elleni küzdelemben is.⁴⁹ A metformin főbb pleiotrop hatásait a 2. táblázatban foglaljuk össze.^{12,35,38,46,47,48,49,50}

Nem térhetünk ki e hatások részleteire, csak egy-egy főbb összetevő kiemelésére szorítkozhatunk. Megemlítjük, hogy a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése részben antiaterogén, a vérzsírszintet előnyösen befolyásoló (a szérumban LDL-koleszterin- és trigliceridtartalmát mérséklő), részben gyulladást csökkentő (a plazminogénaktivátor-1 és gyulladáshoz kapcsolódó mediátorok képződését gátló), antioxidáns (az erősen reaktív metilglioxál termelődését, valamint a végglükációs termékek képződését gátló), antiproliferatív, valamint endotélvédő hatásának eredménye. A kedvező hatás további részese a testsúly csökkenése és a lipo- és glükotoxicitás mérséklődése is.^{2,51,52}

Több támadáspontú a molekula renoprotektív hatása is. Állatkísérletes megfigyelések megbízhatóan támasztják alá az AMPK és egy másik jelátvivő tényező, az mTOR közvetítésével, valamint gyulladáshoz kapcsolódó mediátorok és

2. táblázat. A metformin főbb pleiotrop hatásai és azok molekuláris tényezői^{12,35,38,46,47,48,49,50}

Az egyes szervek	A hatás természete	Főbb molekuláris tényezői
Érrendszer	<ul style="list-style-type: none"> • endotél-diszfunkció ↓ • mikrovaskuláris IRZ ↓ • atherogenesis ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • liver kináz-B aktivitás ↑ • eNOS-aktivitás ↑ • AMPK-függő és független utak • LDL-koleszterin-szint ↓ • trigliceridszint ↓ • gyulladásos mediátorok ↓
Szív	<ul style="list-style-type: none"> • miociták életképessége ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • gyulladásos mediátorok ↓ • mitokondriális biogenezis ↑
Hemosztázis	<ul style="list-style-type: none"> • protrombotikus hatások ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • szérum-PAI-1 ↓ • VII. faktor szintje ↓ • CRP-tartalom ↓ • fibrinszerkezet stabilizálása
Tüdő	<ul style="list-style-type: none"> • citokinvihar* ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α, NF-κB, mTOR jelátvivő utak aktivitása ↓
Máj	<ul style="list-style-type: none"> • HGO ↓ • lipogenezis ↓ • steatosis ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • MCC-1 gátlása • AMPK-aktivitás ↑
Vese	<ul style="list-style-type: none"> • renális fibrózis** ↓ • podociták apoptózisa** ↓ • tubulussejtek öregedése ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • AMPK-aktivitás ↑ • mTOR-aktivitás ↓ • gyulladásos mediátorok ↓
Gastrointestinum	<ul style="list-style-type: none"> • mikrobiom összetételének módosítása • kehelysejtek mucintermelése ↑ • epesavak visszaszívódása ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • SCFA-termelés ↑ • bélpermeabilitás ↓ • GLP-1-szekréciónak** ↑
Immunrendszer	<ul style="list-style-type: none"> • számos sejt AMPK-aktivitása ↑ • mTOR-aktivitás ↓ • mitokondriális ROS ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • monocita/makrofág átalakulás ↓ • T-sejt-memória-T-sejt konverzió
Daganatképződés	<ul style="list-style-type: none"> • hyperinsulinaemia ↓ • plazma-IGF-1-szint ↓ • ciklin D1 expressziója ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • proliferációs aktivitás*** ↓ • sejtciklus befolyásolása • génexpresszió módosulásai

* kísérletes körülmények között

** sejtenyészetekben

*** különböző sejtvonalakon

adipokinek (TNF-α, tanszformáló növekedési faktor [TGF]-β, fibronectin, vimentin stb.) termelésének gátlásával érvényesülő fibrózist csökkentő, a podociták apoptózist gátló tulajdonságát. Kedvező hatását humán adatok is megerősítik.^{53,54,55} Nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2-gátlóval történő együttadása a vizsgált keringési végpontok tekintetében egy tanulmányban még kedvezőbb kimenetelt eredményezett, mint a két szer monoterápiában történő alkalmazása.⁵³ (Elméleti megfontolások alapján e két készítmény, illetve készítménycsoport együttadása növelheti a kezelés hatékonyságát

mind a renoprotekció, mind a májsteatosis tekintetében, ezt megerősítő humán klinikai adatok azonban ez idő szerint még nem ismeretesek.)

Bíztható kísérletes megfigyelések ismertek az alfa-szinuklein foszforilációt csökkentő és ezáltal a dopaminerg neurodegenerációt mérséklő, valamint az érzőműködést részlegesen helyreállító hatásáról Parkinson-betegség állatmodelljében.⁵⁵ Javítja a mitokondriumok működését, csökkenti az oxidatív stresszt és a sejtek autofágiáját is.⁵⁶ E megfigyelések alapján hozzáadása fokozhatja a szokásosan alkalmazott levodopakezelés hatékonyságát.⁵⁶

Megfigyelések szerint Alzheimer-kórban az mTOR és a c-jun-aminoterminális kináz rendszer gátlásával csökkenti a foszforilált proteinek – tau, phospho-tau – képződését, valamint a béta-amiloid fehérje lerakódását.⁵⁶ Úgy tűnik, hogy a hatásokban génexpressziós, illetve génkolokalizációs változások is szerepet játszanak. E tekintetben az MCC-1-függő, a fehér agyállomány működését befolyásoló NDUFA-2 gén gátlása bizonyult állatkísérletekben kedvező hatásúnak.⁴⁸ Számos tanulmány ismert a metformin neuropathiás károsodásokat mérséklő – az AMPK közvetítette citokinválasz befolyásolásán, a gyulladásos válasz és az oxidatív stressz mérséklésén keresztül érvényesülő – hatásáról. A B12-termelés potenciális gátlása e kedvező tulajdonságát gátolhatja. A kérdés eldöntése további megfigyeléseket igényel.⁵⁷

A metformin számos ponton érinti az immunrendszer működését is. Elősegíti a T-sejtek memória-T-sejtekké alakulását, gátolja a neutrofil sejtek NETosis-képző aktivitását, valamint a monociták aktivált makrofággá alakulását. Állatkísérletekben mérsékelte az immunkompetens sejtek proinflammatorikus hatását és egyes autoimmun mechanizmusú kórképek manifesztálódását.^{58,59}

Összetett hatások révén gátolhatja a tumorigenezist is.⁶⁰ Ebben szerepet játszik a magas energiaigényű daganatsejtek mitokondriumműködésének – energiatermelésének, oxidatív foszforilációjának – az mTOR, az AMPK már ismertetett jelátvivő útjain keresztül történő gátlása, valamint az autofágiás eredetű sejthalál fokozása. (Ez utóbbi az egészséges sejtek működésének, a szöveti homeosztázis fenntartásának folyamatsora, ami a sérült sejtek citoplazmatikus komponenseinek degradációját eredményezi.)

Ennek, az autofagoszóma-lizoszóma fúziójához vezető folyamatnak kulcstényezője, első, meghatározó lépése az ATG-7 fehérje expressziója. ATG-7 génkiütött állatmodellben károsodik az autofágia. Egyes sejtvonalakon igazolni tudták a metformin e gén expressziójára gyakorolt hatását, az autofágia erősítését.⁶⁰

Kísérletes körülmények között igazolták, hogy az AMPK aktiválásán keresztül a metformin gátolja a ciklin D1 expresszióját, ami a sejtciklus fontos szabályozó tényezője, gátlása a G1 fázis kiesését eredményezi. Ugyancsak az AMPK-n keresztül érvényesül az antitumor sajátosságú p53 gén expressziójának fokozása. A molekula már ismertetett IR-t csökkentő hatásmechanizmusából ered

a hyperinsulinaemia, valamint az inzulinszerű növekedési faktor (IGF)-1 plazmaszintjének mérséklődése. Egy vizsgálatban igazolták a metformin mitogenezist serkentő androgén indukálta IGF-1 receptorműködés upregulálását, ami csökkentette az IGF-1 prostataráksejtek proliferációját elősegítő természetét. A felsoroltak „ernyőszerű”, több tényező együttműködésével érvényesülő hatásmechanizmust támasztanak alá.⁶⁰

METFORMIN – A JELEN ÉS A (KÖZELI?) JÖVŐ

A metformin erélyes, indokolt esetben már a prediabetestől kezdve adható, s a T2DM teljes spektrumában alkalmazható vércukorcsökkentő. Elsősorban az éhomi vércukorszintet mérsékli, de ez utóbbi csökkentésével, a GLP-1-elválasztás közvetett serkentésével, valamint az inzulinhatás fokozásával javítja az étkezéseket követő vércukorszintet is.

Napjaink egyik forrongó kérdése, vajon őrzi-e a szer első antidiabetikumként választandó voltát a T2DM kezelésében, avagy „a szívelégtelenséggel, idült vesebetegséggel, már kialakult kardiovaszkuláris betegséggel vagy többszörös keringési kockázati tényezőkkel rendelkező személyekben és/vagy magas/igen magas kardiovaszkuláris kockázat esetén az igazolt keringési előnnyel rendelkező GLP-1-receptoragonista, vagy SGLT-2-gátó használatáról történő döntést attól függetlenül kell meghozni, hogy a beteg szed-e metformint, vagy sem.”⁶¹ Ezen is túllép az EASD/ESC közös állásfoglalása, amely ateroszklerotikus keringési betegség vagy magas/igen magas keringési kockázat esetén első vonalbeli kezelésként SGLT-2-gátlót vagy GLP-1-receptoragonistát javasol monoterápiában, s csak ezek hiányában ajánlja a metformint elsőként választandó szerként.⁶²

Magam azt gondolom, a hatóanyag több támadáspontú vércukorcsökkentő hatása, előnyös hatásspektruma, biztonságossága, az alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló hosszú távú tapasztalat, nem utolsósorban kedvező árfekvése nem kérdőjelezi meg elsőként választandó vércukorcsökkentő szerepét. Ezt támasztja alá a UKPDS 44 éves követésének legújabb adata is, miszerint a túlsúlyos betegek metforminnal kezelt ágában 32%-kal kevesebb volt a szívinfarktus, 25%-kal csökkent

az összmortalitás kockázata, s a kezelés a kontrollokkal összevetve 2,7 év életvnyereséget eredményezett.⁶³

S hogy mit hozhat a jövő? A metformin kardio- és nefroprotektív természetét már napjainkban is egyre nagyobb számú humán klinikai megfigyelés támasztja alá, s a jelenleg elsősorban dietoterápiás eszközökkel befolyásolható májsteatosis eredményes gyógyszeres kezelését jelentheti – T2DM-ben – metformin és SGLT-2-gátló, illetve metformin és GLP-1-receptoragonista együttes adása.

A metformin, kis képzettársítással, a „rég motoros”, hatásmechanizmusa biokémiai háttérének mind részletesebb feltárása, a hatásspektrumával kapcsolatos egyre bővülő ismeret, mint egy növekvő teljesítményű motorral, egyre megalapozottabb és biztonságosabb alkalmazását teszi lehetővé.

Mindazonáltal még sok a nyitott kérdés. Feltárható-e a metforminintolerancia pontos háttere és ha igen, segítségével befolyásolható-e az állapot? Megoldása jelentős előrelépést jelentene e sok előnyös tulajdonsággal rendelkező hatóanyag még szélesebb körű alkalmazására?

Helyes-e adásának támogatása diabéteszes terhességben? Pontosan mit jelöl az „indokolt esetben” megjelölés? Nem célravezetőbb-e az az óvatosság, amit az amerikai Anyai és Magzategészségügyi Társaság (Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM) is képvisel, miszerint annak eldöntéséhez, hogy lehet-e a metformin várandósságban az inzulin – és az egyes országokban alkalmazott, a jelen munkában nem tárgyalt szulfonilurea, a glibenklamid – kiegészítője vagy alternatívája, további nagy esetszámú, követéses vizsgálatok szükségesek?⁶⁴ Mi legyen a követendő gyakorlat a szoptatás idején? Összetételének módosulásával változik-e az anyatej metformintartalma a szoptatás késői – 6–12 hónapon túli – szakaszában?

Vagy más megközelítésben. Mi lehet a magyarázata, hogy a metformin egyes daganatsejtvonalakon hatékony, másokon hatástalannak bizonyul?⁶⁵ Hogyan interpretálható, hogy a humán *in vivo* megfigyelések csak részben támasztják alá a kísérletes adatokat?

E kérdések megválaszolása a jövő kutatásainak feladata.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMPK: adenosin-monofoszfáttal aktiválódó kináz (enzim); **cAMP:** ciklikus adenosin-monofoszfát; **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CRP:** C-reaktív protein; **ER:** elhúzódó kioldódású hatóanyagváloztat (extended release); **ESC:** Európai Kardiológiai Társaság (European Society for Cardiology); **FDA:** Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatal (Food and Drug Administration); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GLUT:** glükóztanszporter; **HGO:** hepatikus glükózkibocsátás (hepatic glucose output); **IR:** azonnal oldódó hatóanyagváloztat (immediate release); **IRZ:** inzulinrezisztencia; **MATE:** transzportfehérje (multidrug and extrusion protein); **MCC-1:** metil crotonil coenzym A carboxilase; **MRCC1:** mitokondriális légzési lánc komplex 1 (mitochondrial respiratory chain complex 1); **mTOR:** jelátvivő tényező (mammalian target of rapamycin); **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease); **NASH:** nem alkoholos májgyulladás (non-alcoholic steatohepatitis); **NF-κB:** transzkripciót szabályozó tényező (nukleáris faktor-κB); **OCT:** organikus kation-tanszporter (organic cation transporter); **PAI-1:** plazminogén-aktivátor-inhibitor-1; **PCOS:** policisztás ovárium szindróma; **PMAT:** plazmamembrán-tanszporter; **ROS:** reaktív oxigéngyökök; **RPF:** vese-vérátáramlás (renal plasma flow); **SCFA:** rövid láncú zsírsav (short chain fatty acid); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **SHIP-2:** SH2 domént tartalmazó inozitolpolifoszfát-foszfátáz-2 (SH2-domain-containing inositol polyphosphate 5-phosphatase-2); **SREBP:** szterolreguláló elemet kötő fehérje (sterol regulating element binding protein); **T2DM:** 2-es típusú diabétesz (type 2 diabetes mellitus); **TGF:** transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor); **TNF:** tumornekrózis-faktor

IRODALOMJEGYZÉK

1. Bailey CJ, Campbell IW, Chan CN, et al. (eds.): Metformin. The gold standard. A scientific handbook. Wiley, Hoboken-San Francisco-Weinheim-etc., 2007. ISBN 978-0-470-72644-0
2. Winkler G: Metformin – újabb adatok egy megbízható és hatékony „rég” vércukorcsökkentő készítményről. Orv Hetil 2016; 157(23): 882-891. doi: 10.1556/650.2016.30485
3. Gerő L: Metforminkezelés a mindennapi orvosi gyakorlatban – régi és új szempontok. Diabetologia Hungarica 2012; 20(4): 264-271.
4. Mácsai E: Amit a metforminról még tudnunk kell. Diabetologia Hungarica 2016; 24(1): 25-29.
5. Búzás GyM: A metforminról – a gastroenterológus szemszögéből. Diabetologia Hungarica 2016; 24(1): 31-38.
6. Winkler G: A metformin helye a prediabetes kezelésében – ahogyan ma látjuk. Diabetologia Hungarica 2019; 27(3): 171-179. doi: 10.24121/dh.2019.13

7. Yeong Y-S, Jusko WJ: Meta-assessment of metformin absorption and disposition pharmacokinetics in nine species. *Pharmaceuticals* 2021; 14(6): 545. doi: 10.3390/ph14060545
8. Zake DM, Kurlovics J, Zaharenko L, et al.: Physiologically based metformin pharmacokinetics model of mice and scale-up to humans for the estimation of concentration in various tissues. *PLOS One* 2021; 16(4): e0249594. doi: 10.1371/journal.pone.0249594
9. Kajbaf F, Bennis Y, Hurltel-Lemaire AS, et al.: Unexpectedly long half-life of metformin elimination in cases of metformin accumulation. *Diabetic Med* 2016; 33(1): 105-110. doi: 10.1111/dme.12959
10. Sheleme T: Clinical pharmacokinetics of metformin (in: Akhtar J, Ahmad U, Irfan Kahn M et al. /eds./: *Metformin – Pharmacology and drug interactions*). IntechOpen, 2021. E-book: 978-1-83969-605-3, pp. 1-9. doi: 10.5772/intechopen.99343
11. Liang X, Giacomini KM: Transporters involved in metformin pharmacokinetics and treatment response. *J Pharm Sci* 2017; 106(9): 2245-2250. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.078
12. LaMoia TE, Shulman GI: Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev* 2021; 42(1): 77-96. doi: 10.1210/edrv/bnaa023
13. Chow E, Yang A, Chung CHL, et al.: A clinical perspective of the multifaceted mechanism of metformin in diabetes, infections, cognitive dysfunction, and cancer. *Pharmaceuticals* 2022; 15: 442. doi: 10.3390/ph15040442
14. Drugs.com: Metformin extended release tablets. Last update: 01 Mar, 2022. <https://www.drugs.com/pro/metformin-extended-release-tablets.html>
15. Avci D, Çetinkaya A, Karahan A, et al.: Suicide commitment with metformin: our experience with five cases. *Renal Failure* 2013; 35(6): 863-865. doi: 10.3109/0886022X.2013.801299
16. Dunne F, Lindsay R, Loeken M: This is the decade to find solution for gestational diabetes screening and treatment. *Diabetic Med* 2021; 38: e14602. doi: 10.1111/dme.14602
17. Lindsay RS, Loeken MR: Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1612-1619. doi: 10.1007/s00125-017-4351-y
18. Jensterle M, Kravos AN, Ferjan S, et al.: Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connections* 2020; 9: 44-55. doi: 10.1530/EC-19-0449
19. Liao MZ, Nichols SKF, Ahdem M, et al.: Effects of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Drug Metab Dispos* 2020; 48(4): 264-271. doi: 10.1124/dmd.119.088435
20. Wakeman M, Archer DT: Metformin and micronutrient status in type 2 diabetes: does polypharmacy involving acid-suppression medication affect vitamin B12 levels? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2020; 13: 2093-2108. doi: 10.2147/DMSO.S237454
21. Miyan Z, Waris N: Association of vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res & Care* 2020; 8: e001151. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001151
22. Drucker GS, Rabinowitz JD: One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab* 2017; 25(1): 27-42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009
23. Owen MD, Baker BC, Scott EM, et al.: Interaction between metformin, folate and vitamin B12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5759. doi: 10.3390/ijms22115759
24. Jorquera G, Echiburú B, Crisosto N, et al.: Metformin during pregnancy: effects of offspring development and metabolic function. *Front Pharmacol* 2020; 11: 653. doi: 10.3389/fphar.2020.00653
25. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE: Neonatal, infant, and childhood growth following metformin vs. insulin treatment in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2019; 16(8): e1002848. doi: 10.1371/journal.pmed.1002848
26. Priya G, Kaira S: Metformin in the management during pregnancy and lactation. *Drugs Context* 2018; 7: 212523. doi: 10.7573/dic.212523
27. Brand KM, Saarelainen L, Sonajaig J, et al.: Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363
28. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Last update: 2020. 07. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnancy-lactation-and-reproductive-potential-labeling-human-prescription-drug-and-biological>
29. Drugs.com: Metformin pregnancy and breastfeeding warnings. Last update: 30. 03. 2022. <https://www.drugs.com/pregnancy/metformin.html>
30. Australian Government Department of Health and Aged Care: Australian register of therapeutic goods (ARTG). <https://www.tga.gov.au/resources/artg>
31. UK Medicines and Health Care Products Regulatory Agency: Drug safety updates. 15 March, 2022. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
32. Song R: Mechanisms of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 187-189. doi: 10.2337/dci15-0013
33. Ahmadi S, Razazan A, Nagbal R, et al.: Metformin reduces aging-related leaky gut and improves cognitive function by beneficially modulating gut microbiome /goblet cell/ mucin axis. *J Gerontol Biol Sci* 2020; 75(7): e9-e21. doi: 10.1093/gerona/glaa056
34. Ságodi L, Sólyom E, Ságodi L Jr. és mtsa: Összefüggés a bél-hiperpermeabilitás és az elhízás között. *Orv Hetil* 2022; 163(32): 1261-1267. doi: 10.1556/650.2022.32542
35. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER: Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59: 426-435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
36. Szymczak-Pajor I, Wenclewska S, Śliwisńska A: Metabolic action of metformin. *Pharmaceuticals* 2022; 15: 810. doi: 10.3390/ph15070810
37. Vial G, Demaille D, Guigas B: Role of mitochondria in the mechanism(s) of action of metformin. *Front Endocrinol* 2019; 10: 294. doi: 10.3389/fendo.2019.00294
38. Zeng J, Woo S-L, Hu X, et al.: Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med* 2015; 9(2): 173-186. doi: 10.1007/s11684-015-0384-0
39. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornparish K, et al.: Effects of metformin on hepatic steatosis in adults with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: insights from the cellular to patient levels. *Gut and Liver* 2021; 15(6): 827-840. doi: 10.5009/gnl20367
40. He L: Metformin and systemic metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41(11): 868-881. doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001
41. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, et al.: Metformin and insulin resistance: a review of underlying mechanisms behind changes in GLUT-4 mediated glucose transport. *Int J Med Sci* 2022; 23: 1264. doi: 10.3390/ijms23031264
42. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, et al.: Endothelial function and dysfunction: effect of metformin. *Pharmacol Ther* 2018; 192: 150-162. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.007
43. Jahn LA, Hartline L, Liu Z, et al.: Metformin improves skeletal muscle microvascular insulin resistance in metabolic syndrome. *Amer J Physiol Endocrinol Metab* 2022; 322(2): E173-E180. doi: 10.1152/ajpendo.00287.2021
44. Thomas MP, Erneux C, Potter BVL: SHIP2 structure, function and inhibition. *ChemBioChem* 2017; 18(3): 233-247. doi: 10.1002/cbic.201600541

45. Polianskyte-Prause Z, Tolvanen TA, Lindfors S, et al.: Metformin increases glucose uptake and acts renoprotectively by reducing SHIP2 activity. *FASEB Journal* 2019; 33: 2858-2869. doi: 10.1096/fj.201800529RR
46. Hyvönen ME, Saurus P, Wasik A, et al.: Lipid phosphatase SHIP2 downregulates insulin signalling in podocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 328(1-2): 70. doi: 10.1016/j.mce.2010.07.016
47. Lv Z, Guo Y: Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol* 2020; 11: 191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191
48. Atici Y, Baskol G, Bayram F: A new approach for the pleiotropic effects of meformin use in type 2 diabetes mellitus. *Turkish J Biochem* May 2, 2022; Epub ahead of print. doi: 10.1515/tjb-2022-0013
49. Zheng J, Xu M, Walker V, et al.: Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's diseases risk in the general population: a Mendelian randomization study. *Diabetologia* 2022; 65(10): 1664-1675. doi: 10.1007/s00125-022-05743-0
50. Liu W, Wang Y, Luo J, et al.: Pleiotropic effects of metformin on the antitumor efficiency of immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol* 2021; 11: 588760. doi: 10.3389/fimmu.2020.586760
51. Han Y, Xie H, Liu Y, et al.: Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease: a systematic review and updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7
52. Luo F, Das A, Chen J, et al.: Metformin in patients with and without metformin: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 54. doi: 10.1186/s12933-019-0860-y
53. De Broe ME, Kajbaf F, Lalau J-D: Renoprotective effects of metformin. *Nephron* 2018; 138: 261-274. doi: 10.1159/000481951
54. Ding Y, Zhou Y, Ling P, et al.: Metformin in cardiovascular diabetology: a focused review of its impact on the endothelial function. *Theranostics* 2021; 11(19): 9376-9396. doi: 10.7150/thno.64706
55. Driver C, Bamitale KDS, Kazi A, et al.: Cardioprotective effects of metformin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 72(2): 121-127. doi: 10.1097/FJC.0000000000000599
56. Saewanee N, Praputpittaya T, Malaiwong N, et al.: Neuroprotective effect of metformin on dopaminergic neurodegeneration and a-synuclein aggregation in *C. elegans* model of Parkinson's disease. *Neurosci Res* 2021; 162(1): 13-21. doi: 10.1016/j.neures.2019.12.017
57. Wei J, Wei Y, Huang M, et al.: Is metformin a possible treatment for diabetic neuropathy? *J Diabetes* 2021; 1: 12. doi: 10.1111/1753-0407-13310
58. Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al.: Emerging neuroprotective effect of metformin in Parkinson's disease: a molecular crosstalk. *Pharmacol Res* 2020; 152: 104593. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104593
59. Schuiveling M, Vazirpanah N, Radstake TRDJ, et al.: Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune-mediated diseases. *Curr Drug Targ* 2018; 19(8): 945-959. doi: 10.2174/1389450118666170613081730
60. De Santi M, Baldelli G, Diotallevi A, et al.: Metformin prevents tumorigenesis through autophagy-related cell death. *Scientific Rep* 2019; 9: 66. doi: 10.1038/s41598-018-37247-6
61. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753-2861. doi: 10.2337/dci22-0034
62. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans PJ, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
63. Holman RR, Hammel M: UKPDS legacy effects: the importance of treating hyperglycemia early. *Medscape Diabetes & Endocrinology*. EASD 2022. <https://www.medscape.com/viewarticle/981170>
64. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, et al.: A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(4): e1-367.e7 doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.013
65. Yu H, Zhong X, Gao P, et al.: The potential effect of metformin on cancer: an umbrella review. *Front Endocrinol* 2019; 10: 617. doi: 10.3389/fendo.2019.00617