

# Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe

## Metformin: from mechanisms of action to advanced clinical use

Miodrag Janić,<sup>1</sup> Špela Volčanšek,<sup>2</sup> Mojca Lunder,<sup>2</sup> Andrej Janež<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

Miodrag Janić,  
e: miodrag.janic@kclj.si

### Ključne besede:

metformin; osnovni učinki; pleiotropni učinki; laktacidoza; kontrastne preiskave z jodom

### Key words:

metformin; main effects; pleiotropic effects; lactic acidosis; iodine contrast imaging

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;  
86: 138–57.

Prispelo: 12. 3. 2016  
Sprejeto: 24. 2. 2017

### Izvleček

Metformin je zdravilo prve izbire in hkrati najbolj pogosto predpisano zdravilo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Uporablja se tudi v kombinaciji z drugimi peroralnimi antihyperglukemiki ali insulinom. Dodatno ga uporabljamo tudi pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1, pri stanjih s povečanim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in pri ostalih stanjih odpornosti na insulin (npr. sindrom policističnih jajčnikov). Natančen mehanizem njegovega osnovnega delovanja še vedno ni popolnoma pojasnjen. Antihyperglukemični učinki metformina potekajo preko zaviranja glukoneogeneze in lipogeneze v jetrih ter povečanja privzema glukoze v periferna tkiva, predvsem skeletne mišice, učinkuje pa tudi že v sami prebavni cevi. Poleg osnovnih antihyperglukemičnih učinkov ima metformin dodatne, ugodne, t. i. pleiotropne učinke na srčno-žilni sistem in rakave bolezni, preučujejo pa tudi njegove ugodne učinke pri številnih drugih boleznih. Ima razmeroma malo neželenih učinkov, najbolj nevarna med njimi je z metforminom povezana laktacidoza. Slednja se pojavlja v zelo redkih primerih pri predobstoječi hudi kronični ledvični okvari ali napredovalem srčnem popuščanju s hipoperfuzijo tkiv, kar predstavljata relativno kontraindikacijo za uporabo metformina. V preteklosti je bil metformin pri preiskavah z znojtrajžilno uporabo jodnega kontrasta običajno ukinjen, v zadnjem času pa je vedno več dokazov o varni neprekinjeni uporabi tudi pri višjih stopnjah ledvične okvare. Zaradi osnovnih in dodatnih ugodnih učinkov na različne organske sisteme je metformin, kljub svojem dolgem obstoju na trgu, zdravilo, od katerega si v prihodnosti lahko še veliko obetamo.

### Abstract

Metformin represents the first line of treatment and is the most widely prescribed antihyperglycemic drug in type 2 diabetic patients. It can be used as monotherapy or in combination with other oral antihyperglycemic drugs or insulin. Additionally, it is also prescribed in type 1 diabetic patients, it proved to be effective in prediabetes and also provided beneficial effects in other insulin resistant states, for example in polycystic ovary syndrome. Nevertheless, the exact molecular mechanism of its action remains unknown. It was shown that it inhibits liver gluconeogenesis, facilitates glucose uptake into peripheral tissues, such as striated muscle; it also acts in the gut. Besides antihyperglycemic effects, metformin was also shown to possess several beneficial, protective effects, so-called pleiotropic effects: particularly on the cardiovascular system and in cancer patients. Metformin has only few side effects, the most serious being metformin-associated lactic acidosis. The latter appears in rare clinical cases with pre-existing chronic kidney disease or advanced heart failure with tissue hypoperfusion, which consequently represent relative contraindications for metformin use. In the past, metformin treatment was usually discontinued when performing iodine contrast imaging, however recently there is evidence of its safety even in patients with higher stages of chronic kidney disease. All in all, metformin is a drug with a long tradition and a promising future.

## 1 Uvod

Metformin (1,1-dimetil-bigvanid) je najbolj pogosto predpisano zdravilo za zdravljenje hiperglikemije pri sladkorni bolezni tipa 2. V svetu se metformin predpiše več kot 100 milijonom bolnikom letno (1-4). Kljub temu, da je v klinični uporabi že več kot pol stoletja, pa natančni mehanizmi njegovega delovanja še vedno niso popolnoma raziskani.

Začetki klinične uporabe metformina segajo v leto 1957, ko je bil dimetil-bigvanid (metformin) prvič uporabljen za zdravljenje sladkorne bolezni pri ljudeh (5); Watanabe pa je že leta 1918 dokazal učinkovitost gvanidin hidroklorida na živalskem modelu (6). Kljub dejstvu, da je bil metformin prisoten na trgu v Veliki Britaniji od leta 1958, pa ga je Ameriška agencija za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) odobrila šele leta 1995 (7). Opisane zadržke lahko delno pripišemo temu, da so drug bigvanid, fenformin, leta 1978 umaknili s trga zaradi visoke pojavnosti laktacidoze in srčno-žilnih zapletov (8).

## 2 Z dokazi podprte možnosti uporabe metformina

Glede na slovenske in tuje smernice je metformin ob upoštevanju nefarmakoloških ukrepov zdravilo prve izbire pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (1-4). Uporablja se tudi kot dodatek insulinu pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 (9,10) in kot monoterapija nekaterih drugih stanj insulinske rezistence (npr. sindrom policističnih jajčnikov) (11). Mesto zlatega standarda si je pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 pridobil zaradi svoje učinkovitosti, možnosti kombiniranja z drugimi antihiperglikemiki, varnostnega profila, nizke cene in ugodnih metabolnih ter srčno-žilnih učinkov (12). V multicentrični prospek-

tivni raziskavi UKPDS (*angl.* UK Prospective Diabetes Study) je podskupina bolnikov z novoodkrito sladkorno boleznijo, ki so bili zdravljeni z metforminom (UKPDS34), imela za 32 % zmanjšano tveganje za vse izide, povezane s sladkorno boleznijo, za 42 % zmanjšano tveganje za smrtni izhod zaradi sladkorne bolezni in za 36 % zmanjšano skupno umrljivost (13). Prvi rezultati raziskave so bili objavljeni leta 1998. Po 10-letnem opazovalnem obdobju so v podskupini debelih bolnikov, zdravljenih z metforminom (UKPDS80), še vedno beležili statistično pomembno znižanje tveganja za vse s sladkorno boleznijo povezane izide (za 21 %) in za 27 % zmanjšano celokupno umrljivost, dodatno pa tudi za tretjino manjšo pojavnost miokardnega infarkta (za 33 %) (14). Rezultati nekaterih kasnejših metaanaliz randomiziranih raziskav, do katerih so drugi avtorji kritični zaradi majhnega števila vključenih raziskav, niso podprli izsledkov raziskave UKPDS (15). Metaanalize, ki vključujejo več kot 30 raziskav, pa so potrdile zmanjšano umrljivost bolnikov, zdravljenih z metforminom, v primerjavi s placebom oziroma katerim koli drugim antihiperglikemikom, kar pa sovпада z rezultati raziskave UKPDS (16).

## 3 Farmakokinetika metformina

Metformin se zaužije peroralno v običajnem dnevnom odmerku od 500 mg do največ 3000 mg, oziroma 35 mg/kg telesne teže dnevno. Absorpcija je počasna in poteka v začetnem delu tankega črevesa (duodenum in jejunum). Višji odmerki metformina upočasnijo absorpcijo in zmanjšajo njegovo biorazpoložljivost. Tako se lahko metformin daljši čas zadržuje v prebavilih, kar lah-

ko vodi v pojav neželenih učinkov ob zdravljenju (17). Metformin je trenutno na slovenskem trgu v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem (*angl.* immediate release, IR), ki se običajno predpisujejo 2- do 3-krat dnevno. Prednost formulacije metformina s podaljšanim sproščanjem (*angl.* extended release, XR), ki bo v kratkem prišla tudi na slovenski trg, pa so podobne farmakokinetične lastnosti ob odmerjanju enkrat dnevno in manjši pojavnosti stranskih učinkov v prebavilih (18). Z uporabo nove formulacije metformina z zakasnelim sproščanjem (*angl.* delayed release, DR) so ugotovili, da je največji delež antihiperглиkemičnega delovanja metformina posledica delovanja v prebavilih samih in ne njegove biorazpoložljivosti. Rezultati raziskave z uporabo metformina DR obetajo večjo varnost, saj bi z manjšo biorazpoložljivostjo lahko obšli večino neželenih učinkov in kontraindikacij (19).

Metformin je bigvanid, močna baza s pKa 12,4. Zato v okolju s fiziološkim pH zavzame predvsem kationsko obliko. Zaradi lastnosti hidrofilne baze težje prehaja skozi plazemsko membrano s pasivno difuzijo (20). Prenos poteka s pomočjo membranskih prenašalcev, ki so organski kationski prenašalci (*angl.* organic cation transporter, OCT), od katerih je podskupina OCT<sub>1</sub> izražena v endotelu prebavne cevi, jeter in eritrocitov, podskupina OCT<sub>2</sub> v ledvičnih celicah, OCT<sub>3</sub> pa se med drugimi nahaja tudi v skeletnih mišicah, v možganih in posteljici (17,21). Plazemske koncentracije metformina običajno dosežejo vrednosti med 1 in 50 µM, pri čemer so višje koncentracije dokazali v portalnem sistemu in jetrih (22). Metformin se v telesu večinoma ne presnavlja in se v več kot 90 % izloča z urinom s pomočjo tubulne sekrecije preko prenašalca OCT<sub>2</sub> v ledvicah (17,23). Zaradi nezmožnosti pasivnega prestopa v znotrajcelični pro-

stor so terapevtski uspehi zdravila lahko odvisni od izraženosti oziroma različnih genetskih oblik membranskega prenašalca OCT (1/2/3) (24,25). Absorbcija metformina poteka počasneje kot ekskrecija, zato je proces absorpcije omejujoči dejavnik. Razpolovni čas metformina v plazmi je običajno 2–6 ur, vendar se lahko zaradi možnosti kopičenja v eritrocitih in prebavni cevi ta podaljša tudi do 14 ur (17).

## 4 Farmakodinamika metformina

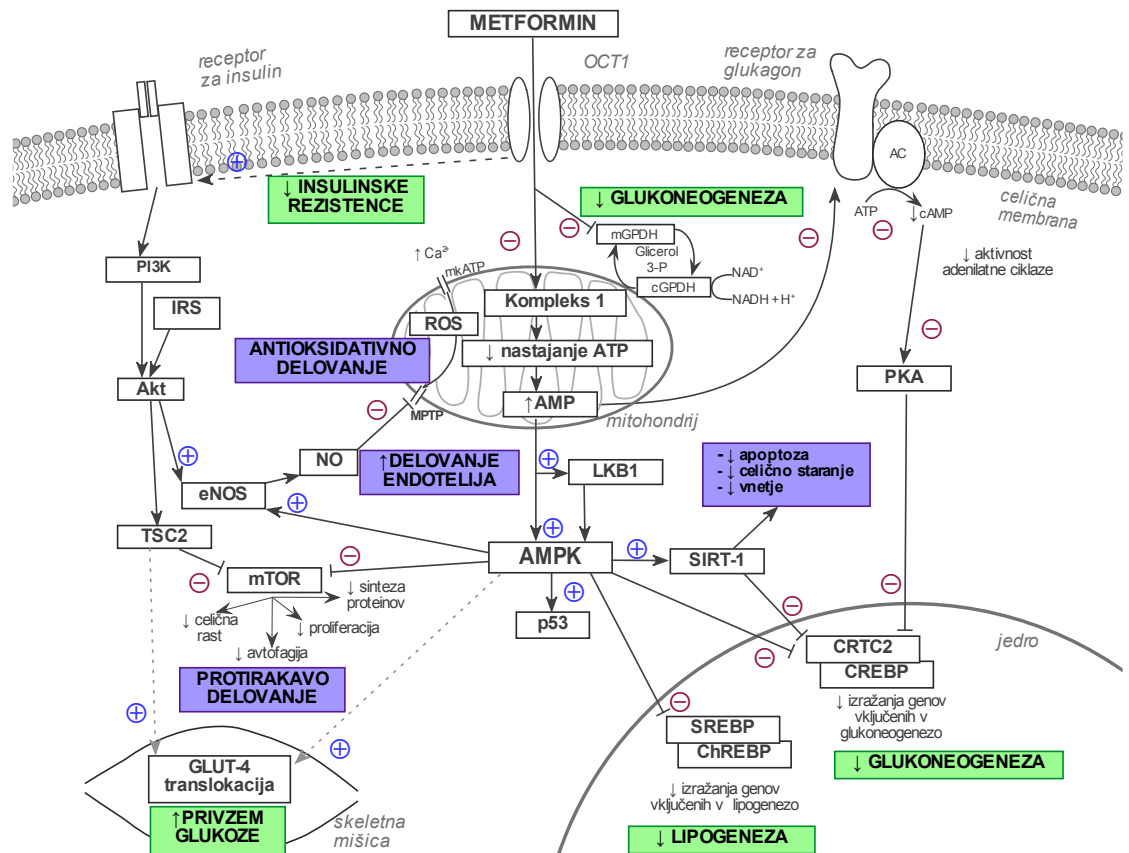
Metformin zniža koncentracijo glukoze v krvi preko zmanjšanja nastajanja glukoze v jetrih (zaviranje glukoneogeneze (26)) ter preko zmanjšanja odpornosti (rezistence) na insulin v jetrih in skeletnih mišicah. Vse bolj omenjajo tudi nekoliko pozabljene mehanizme, ki potekajo v sami prebavni cevi – še pred absorbcijo v krvni obtok (27).

Delovanje metformina na molekularni ravni je kompleksno in še vedno ni popolnoma raziskano, shematično povzetek njegovega delovanja prikazuje slika 1. Znano je, da metformin deluje preko od AMP-aktivirane proteinske kinazne poti (AMPK pot) in tudi, da so njegovi mehanizmi delovanja od nje neodvisni.

### 4.1 Učinki v jetrih

#### 4.1.1 Od AMPK odvisni učinki

Ob vstopu v jetrno celico metformin primarno zavre glukoneogenezo preko delovanja v mitohondriju, kjer zavre kompleks 1 v mitohondrijski dihalni verigi. S tem prepreči nastanek ATP (adenozin-5'-trifosfat). Zato se povišata koncentraciji ADP (adenozin-difosfat) in AMP (adenozin-monofosfat). Porast koncentracij ADP in AMP v primerjavi s koncentracijo ATP vodi v pomanjkanje energije za energijsko potratne encimske



**Slika 1:** Shematski prikaz delovanja metformina na molekularni ravni. (c)AMP – (ciklični) adenin monofosfat, AC – adenilatna ciklaza, AKT – proteinska kinaza B, AMPK – z AMP-aktivirana proteinska kinaza, ATP – adenosin-5'-trifosfat, ChREBP vezavni protein za element, občutljiv na ogljikove hidrate, CREBP – vezavni protein za odzivni element za cAMP, CRT2 – s CREB regulirani transkripcijski koaktivator 2, eNOS – endotelijska sintetaza dušikovega oksida, GLUT 4 – glukozni prenašalec 4, IRS – substrat receptorja za inzulin, LKB1 – jetrna kinaza 1, m/cGPD(H) – gvanozin difosfat, mPTP – mitohondrijska prepustna prehodna pora, mTOR – mehanistična tarča za rapamicin, NAD(H) – nikotinamid adenin dinukleotid, NO – dušikov oksid, OCT 1 – organski kationski prenašalec 1, PI3K – fosfatidilinozitol-2,5-bifosfat 3-kinaza, PKA – proteinska kinaza A, ROS – reaktivne kisikove spojine, SIRT-1 – sirtuin 1, SREBP – vezavni proteini za sterolni regulatorni element, TSC2 – kompleks tuberozne skleroze 2.

proces glukoneogeneze. Porast koncentracije ADP in AMP ima v signalni poti metformina dva učinka, in sicer: 1) aktivacijo AMPK in 2) jetrne kinaze B1 (*angl.* liver kinase B1, LKB1), ki uravnava AMPK (28). AMPK je najpomembnejši encim pri uravnavanju energijskega ravnovesja v celici, ki ga aktivira vezava ADP ali AMP molekule na njeno podenoto

(podenota  $\gamma$ ). LKB1 preko mehanizma pozitivne povratne zveze dodatno povečuje aktiviranje AMPK (29,30). Aktivirana AMPK zavre glukoneogenezo preko delovanja na več proteinov, ki so vključeni v njen proces (31). Sprva zavre jedrni protein CRT2 (*angl.* regulated transcription coactivator 2, CREB), ki igra ključno vlogo v uravnavanju izražanja encimov

glukoneogeneze. Zavrti CRTC2 izstopi iz jedra. Dodatno AMPK posredno spodbudi povišanje koncentracije jetrnega sirtuina 1, ki prav tako zavira CRTC2 in pripelje do njegove razgradnje. Zavora in dislokacija CRTC2 iz jedra onemogočita izražanje encimov, vpletenih v glukoneogenezo, k čemur prispeva tudi z AMPK spodbujena disociacija transkripcijskega kompleksa CREB (*angl.* cAMP response element-binding protein) – CBP (*angl.* CREB binding protein) – CRTC2 (29) (Slika 1).

Aktivacijo AMPK v citoplazmi zavre tudi delovanje acetil-CoA karboksilaze, s čimer se zmanjša tvorba malonil-CoA. Slednji je pomemben prekurzor v procesu lipogeneze ter zavira beta oksidacijo maščobnih kislin. Dodatno AMPK zavira tudi izražanje več encimov, vključenih v lipogenezo, in sicer posredno preko zaviranja transkripcijske aktivnosti SREBP-1 (*angl.* sterol regulatory multiple binding protein-1) in ChREBP (*angl.* carbohydrate-responsive element-binding protein). Preko opisanih poti metformin zavira lipogenezo (29).

#### 4.1.2 Od AMPK neodvisni učinki

Od AMPK neodvisni učinki metformina se posredujejo preko več poti, in sicer:

1. Metformin poveča aktivnost receptorja za insulin in njegovih substratov, s čimer poveča privzem glukoze v jetrne celice (32).
2. Metformin nasprotuje tudi učinkom glukagona, s čimer pride do znižanja glikemije na tešče. Posredno, preko povečanega nastajanja AMP, ki se neposredno veže na encim adenilat ciklazo in zavre njeno delovanje, metformin tudi zavre z glukagonom posredovano nastajanje cAMP, kar zavira glikogenolizo (33). Zdravljenje z metforminom ne privede do hipoglikemije, kar bi lahko pričakovali ob

zavori učinka glukagona. Domneva se, da je z metforminom posredovana zavora delovanja glukagona pri ljudeh nepopolna oz. da se sočasno vklopijo tudi kompenzacijski mehanizmi, ki preprečujejo hipoglikemijo (32).

3. Metformin zavre tudi mitohondrijsko glicerofosfat dehidrogenazo (mGDP), čemur pripisujejo vse večji pomen. Zaviranje mGDP prepreči vstop glicerola v proces glukoneogeneze, spremeni pa tudi oksidoredukcijsko stanje celice, kar zmanjša pretvorbo laktata v piruvat in s tem vstop prvega v glukoneogenezo (34).

## 4.2 Učinki v skeletni mišici

Metformin vpliva na povečanje privzema in porabe glukoze v perifernih tkivih (skeletne mišice), s čimer se zmanjša odpornost na insulin. Metformin namreč poveča privzem glukoze v skeletne mišice preko povečane translokacije GLUT4 (*angl.* glucose transporter type 4) prenašalcev na plazemsko membrano, kar lahko poteka po dveh različnih signalnih poteh: 1. preko stimulacije signalne poti proteinske kinaze C (PKC), preko katere deluje tudi insulin (35) in 2. preko aktiviranja AMPK poti (Slika 1) (36).

## 4.3 Učinki v prebavilih

V prebavni cevi metformin upočasni absorpcijo glukoze. Poleg tega tudi poveča nastajanje črevesnih hormonov in peptidov. Predvsem igra pomembno vlogo v inkretinski osi, saj okrepi delovanje glukagonu podobnega peptida 1 (*angl.* glucagon like peptid-1, GLP-1), ki spodbudi od glukoze odvisno izločanje insulina in zavre izločanje glukagona (37). Pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, so ugotovili tudi nižjo aktivnost encima dipeptidil peptidaze 4 (DDP-4), ki sicer razgrajuje inkretine (38). Metformin

ugodno vpliva tudi na sestavo črevesne mikrobiote (39).

## 5 Vloga metformina pri zdravljenju hiperglikemije

### 5.1 Sladkorna bolezen tipa 2

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 zdravljenje z metforminom (zdravilo prve izbire) v obliki monoterapije pričnemo, ko z nefarmakološkimi ukrepi (sprememba življenjskega sloga z redno telesno dejavnostjo in zdravo prehrano, znižanje telesne teže) ne dosežemo oz. ne vzdržujemo zadovoljivo urejene glikemije. Uvedemo ga, če zanj seveda ni kontraindikacij (opisane so v nadaljevanju prispevka) (4,40). Pri uvajanju zdravila praviloma pričnemo z nizkim odmerkom metformina, to je 500 mg enkrat ali dvakrat dnevno in ga nato postopoma individualno v nekaj tednih povešamo na 850 mg oz. 1000 mg 2- do 3-krat dnevno. Pričakujemo lahko, da se bo pri bolniku z novoodkrto sladkorno boleznijo tipa 2 po dveh mesecih zdravljenja z metforminom v skupnem odmerku 2000 mg dnevno vrednost glikiranega hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) v povprečju znižala za 1,4 % in vrednost glukoze na tešče za 2,9 mmol/l (41).

Metformin lahko kombiniramo s praktično vsemi drugimi peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili. Izbira zdravila, s katerim metformin kombiniramo, je prepuščena odločitvi terapevta, ki pri tem upošteva možnost pojava hipoglikemij, prirast telesne teže in drugih neželenih učinkov oziroma morebitnih kontraindikacij. Najpogosteje ga uporabljamo v kombinaciji s sulfonilsečninami ali z insulinom. V tem primeru lahko pričakujemo zmanjšanje porabe insulina za 15–25 %, manjši prirast telesne teže in manjšo pojavnost hipoglikemij kot pri monoterapiji z insulinom (12). Pomemb-

nih razlik v celokupni ali srčno-žilni umrljivosti med bolniki, zdravljenimi s kombinacijo metformina z insulinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi izključno z insulinom, niso ugotovili. Vključno pa opozoriti, da dosedanje raziskave ne ponujajo ustrezne količine podatkov, saj so v večini trajale prekratek čas (v povprečju okoli 6 mesecev), da bi lahko nastopili dogodki, ki bi lahko pričali o učinkovitosti oziroma zmanjšanju umrljivosti (42). Metformin med drugim lahko uporabljamo tudi v kombinaciji z zaviralci DDP-4. Kombinacija metformina z zaviralci DPP-4 vodi do izboljšanja nadzora glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Zaradi sočasnega in sinhronega varovalnega delovanja obeh vrst zdravil na srčno-žilni sistem pa je ta kombinacija še posebej obetavna (43).

### 5.2 Sladkorna bolezen tipa 1

Dodatek metformina insulinu je povezan z zmanjšanjem porabe insulina tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, rezultati o pogostosti pojavnosti hipoglikemij ob kombiniranem zdravljenju pa so različni (44,45). Glede na podatke metaanalize Vella in sodelavcev se dnevna poraba insulina ob kombiniranem zdravljenju z metforminom zmanjša za 5,7–10,1 enote/dan, ob tem se HbA<sub>1c</sub> zniža za 0,6–0,9 %, telesna teža za 1,7–6,0 kg ter raven celokupnega holesterola za 0,3–0,41 mmol/l. Iz te analize sledi, da metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 predvsem zmanjša potrebo po insulinu in vpliva na znižanje telesne teže. Njegov učinek na glikemično urejenost pa je sorazmerno majhen. Zaenkrat tudi ni dokazov, da bi uporaba metformina pri sladkornih bolnikih tipa 1 izboljšala preživetje ali zmanjšala pojavnost kroničnih zapletov sladkorne bolezni (45). Smernice Ameriškega združenja za diabetes (*angl.* American

Diabetes Association, ADA) in Kanadskega diabetološkega združenja (*angl.* Canadian Diabetes Association, CDA), omenjajo uvedbo metformina pri čezmerno prehranjenih ali debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, in sicer kot t. i. "off label" zdravilo (40,46).

### 5.3 Sladkorna bolezen v nosečnosti

Za zdravljenje sladkorne bolezni v nosečnosti je v Sloveniji glede na trenutno veljavne domače smernice zdravilo prve izbire insulin. Dosedanje raziskave o uporabi metformina v nosečnosti niso potrdile nevarnosti za nosečnico in plod, zato ga lahko predpišemo za zdravljenje sladkorne bolezni v nosečnosti v redkih primerih, če zdravljenje z insulinom ni možno (4).

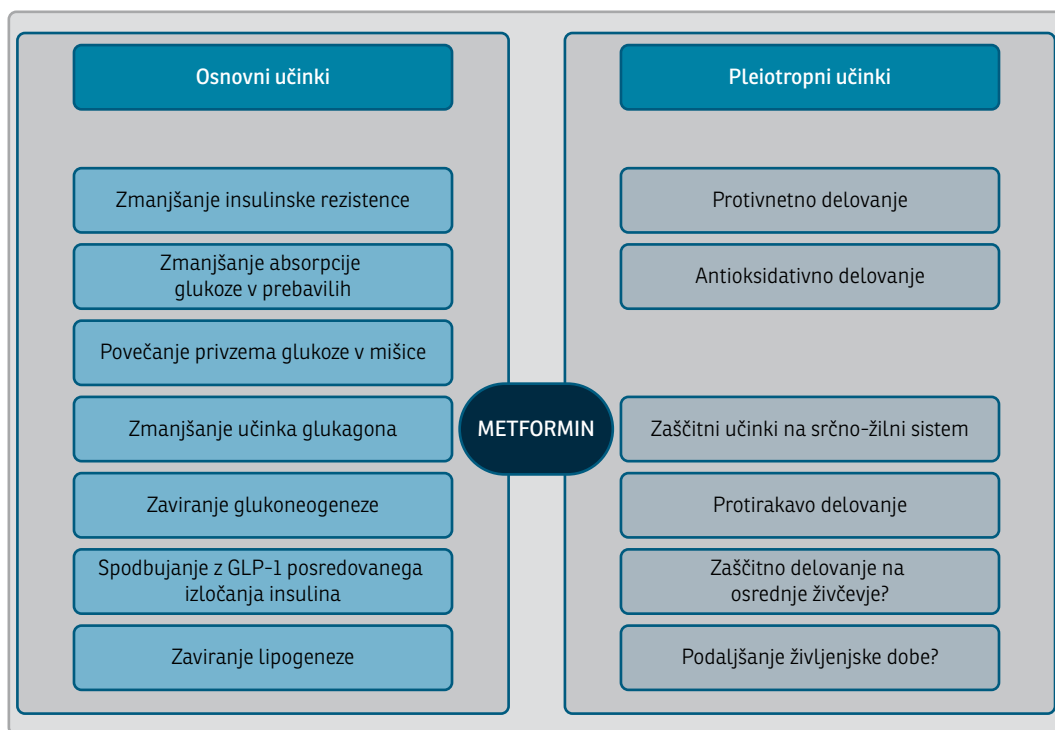
Metformin prehaja preko posteljice. Njegovi učinki na plod še niso dobro raziskani, zato je njegova uporaba v nosečnosti omejena (47). V metaanalizah opazovalnih raziskav niso ugotovili večje pojavnosti malformacij ploda ali neonatalne umrljivosti ob uporabi metformina v prvem trimesečju nosečnosti. Raziskava Metformin in Gestational diabetes (MiG) ni prikazala razlik v pojavnosti hipoglikemije pri plodu, dihalnega distresa, potrebe po fototerapiji, obporodnih poškodb, v oceni po Apgarjevi lestvici ali pogostosti nedonošenosti ob zdravljenju z metforminom v primerjavi z nosečnicami, ki so bile zdravljene z insulinom. Pri nosečnicah s sladkorno boleznijo je bilo pri zdravljenju z metforminom statistično pomembno več prezgodnjih porodov, klinično pa je bila razlika manj pomembna. Pojavlja se celo hipoteza, da ima zdravljenje z metforminom v nosečnosti lahko ugodne učinke na metabolne profile potomcev, vendar so glede tega potrebne večje raziskave (48).

### 5.4 Stanja, povezana z večjim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2

Motena toleranca za glukozo (MTG) in mejna bazalna glikemija (MBG) sta povezani s povečanim tveganjem za nastop sladkorne bolezni tipa 2. Medtem ko je MTG statistično pomembno povezana z zvečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke, za MBG tega niso potrdili (49). Najbolj prepričljivi dokazi o vlogi metformina za preprečevanje prehoda iz opisanih stanj v sladkorno bolezen tipa 2 izvirajo iz raziskave *Diabetes Prevention Program* (DPP), v katero je bilo vključenih 3.234 oseb. Zdravljenje z metforminom je v primerjavi s placebom znižalo pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 za 31 %, sprememba življenjskega sloga pa je to tveganje še dodatno znižala oziroma razpolovila. Največji učinek metformina so beležili v podskupini mlajših od 60 let in tistih z indeksom telesne mase več kot 35 kg/m<sup>2</sup> (50). Nekoliko manjši učinek (znižanje tveganja za 18 %) je bil viden 10 let po zaključenih ukrepih. Kasnejše metaanalize randomiziranih raziskav so pokazale zmanjšan prehod iz stanj, povezanih z večjim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 v klinično pomembno sladkorno bolezen tipa 2 tudi pri uporabi nizkih odmerkov metformina (250 mg dvakrat dnevno) (51).

## 6 Vloga metformina pri zmanjšanju odpornosti na insulin (insulinske rezistence)

Za metformin so v številnih raziskavah pokazali, da zmanjša odpornost (rezistenco) na insulin v jetrih in skeletnih mišicah. Ta učinek metformina se izkorišča tudi pri zdravljenju bolnikov brez sladkorne bolezni.



**Slika 2:** Pregled osnovnih (antihiperглиkemičnih) in dodatnih ugodnih (pleiotropnih) učinkov metformina.

## 6.1 Sindrom policističnih jajčnikov

Odpornost na insulin oz. insulinska rezistenca je sestavni del sindroma policističnih jajčnikov (PCOS). Čeprav metformin ni registriran za zdravljenje PCOS, se zdravilo tudi v Sloveniji uporablja v ta namen (52). Metaanaliza 31 kliničnih raziskav je pokazala, da zdravljenje z metforminom pri ženskah s PCOS in čezmerno telesno težo poveča verjetnost ovulacije, izboljša cikličnost menstruacijskih ciklov in zniža raven serumskih androgenov. Ni pa bilo prepričljivih dokazov o izboljšanju živorojenosti (53). Učinki so posledica zmanjšanja vpliva prebitka insulina na celice jajčnika in neposrednega delovanja metformina na celice teke in granuloze v jajčnikih, manjše oksidacije prostih maščobnih kislin in manjšega izločanja androgenov tako iz jajčnikov kot iz nadledvičnih žlez (11).

## 7 Pleiotropni učinki metformina

Metformin ima, poleg osnovnih antihiperглиkemičnih učinkov, tudi dodatne ugodne, t. i. pleiotropne učinke, niso neposredno posredovani z uravnanjem presnove glukoze (12,29,54,55). Gre za pozitivne učinke na srčno-žilni sistem, rakave bolezni, nealkoholno zamaščenost jeter in tudi na nekatere druge organe. Osnovne in pleiotropne učinke metformina povzema Slika 2.

### 7.1 Pregled mehanizmov pleiotropnih učinkov

Pleiotropni učinki metformina so tako kot njegovi osnovni učinki od AMPK odvisni ali neodvisni. Metformin preko že opisanih poti privede do aktivacije AMPK, ki ne uravnava oz. zavira le glukoneogeneze in lipogeneze,



temveč vpliva tudi na encime in proteine, vključene v celični cikel in presnovo proteinov. Od AMPK odvisna pot igra pomembno vlogo pri celični rasti in delitvi (56). Signalizacija preko te poti povzroči, poleg učinkov pomembnih za osnovno delovanje metformina, tudi fosforilacijo endotelne sintetaze dušikovega oksida (eNOS), kar poveča sintezo dušikovega oksida (NO). Metformin povzroči fosforilacijo eNOS tudi neodvisno od AMPK, in sicer preko povečane aktivnosti receptorja za insulin in s tem aktiviranjem fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinazne/protinske kinazne poti B (PI3K/Akt). Povečana sinteza NO prepreči odprtje mitohondrijske prepustne prehodne pore (*angl.* mitochondrial permeability transition pore, mPTP) na mitohondrijski membrani in s tem sproščanja reaktivnih kisikovih spojin (*angl.* reactive oxygen species, ROS) v celico – antioksidativno delovanje (54).

Metformin zavira tudi mehanistično tarčo za rapamicin (*angl.* mechanistic target of rapamycin, mTOR), ki je pomembno vpleten v proces celične rasti, in sicer preko dveh poti: 1. direktno preko AMPK ali 2. preko aktiviranja signalne poti PI3K/Akt, kar poteka neodvisno od AMPK. Signalna pot PI3K/Akt aktivira tumor supresorski kompleks tuberozne skleroze 2 (*angl.* tuberous sclerosis complex 2, TSC2), ki zavre mTOR (Slika 1) (55,56).

## 7.2 Pleiotropni učinki na srčno-žilni sistem

Eden najpomembnejših pleiotropnih učinkov metformina je zaščitno delovanje na srčno-žilni sistem, saj so ravno srčno-žilne bolezni najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti (v 52 %) pri bolnikih s sladkorno boleznijo (29,54).

V raziskavi UKPDS in nekaj drugih raziskavah so ugotovili, da metformin vpliva na znižanje tveganja za srčno-žilne bolezni in znižanje celokupne umrljivosti (13,29,57). Slednje verjetno ni le posledica neposrednega učinka metformina na glikemijo, pač pa tudi njegovega dodatnega ugodnega pleiotropnega delovanja.

Pleiotropni učinki metformina na srčno-žilni sistem se posredujejo preko številnih mehanizmov:

1. *Izboljšanje delovanja endotela.* Metformin izboljša od endotela odvisno sposobnost razširitve arterije (58), in sicer preko povečanja eNOS in NO ter znižanja sVCAM-1 in E-selektina (59). Poleg tega zmanjša izražanje gena za angiotenzinski receptor 1 (*angl.* angiotensin II type 1 receptor, AT1R), s čimer zmanjša odmiranje endotelnih in gladkomišičnih celic v arterijski steni (60).
2. *Vpliv na profil serumskih lipidov.* Metformin ugodno vpliva na profil serumskih lipidov, saj zmanjša koncentracijo prostih maščobnih kislin, trigliceridov, celokupnega holesterola in holesterola LDL. V nekaterih raziskavah pa so ugotovili, da celo poviša koncentracijo holesterola HDL (61).
3. *Vpliv na hemostazo.* Metformin zavre proces koagulacije in poveča fibrinolizo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je metformin znižal koncentracijo nekaterih faktorjev strjevanja krvi, kot sta von Willebrandov faktor (vWF) in faktor VII. Zniža tudi koncentracijo PAI-1 (*angl.* plasminogen-activator-inhibitor-1), ki zavira fibrinolizo (62). Neposredno vpliva na strukturo in delovanje fibrina in zmanjša aktivnost faktorja XIII (12). Deluje tudi antiagregacijsko (29).

4. *Protivnetno delovanje.* Metformin deluje protivnetno, saj zavre provnetne odzive preko neposrednega zaviranja jedrnega faktorja  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) (63). Njegovo protivnetno delovanje pa se morda posreduje tudi preko sirtuina 1, proteina, vključenega v številne znotrajcelične poti povezane s presnovo, odzivom na stres, celičnim ciklom in staranjem (12). Protivnetno deluje tudi preko zaviranja nastanka faktorja tumorske nekroze  $\alpha$  (*angl.* tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) v humanih monocitih (56) in C-reaktivnega proteina (CRP) (64).
5. *Antioksidativno delovanje.* Metformin zmanjša nastajanje reaktivnih kisikovih spojin v mitohondrijih in zavre nastanek neencimsko glikoziliranih končnih produktov v žilni steni (*angl.* advanced glycosylation end product, AGE) (12,56,65), poleg tega poveča koncentracijo reduciranega glutationa (12).
6. *Znižanje krvnega tlaka.* Vpliv metformina na znižanje krvnega tlaka še ni popolnoma raziskan. V raziskavi BIGPRO1, v katero so bili vključeni posamezniki z debelostjo, so dokazali pomembno znižanje krvnega tlaka ob zdravljenju z metforminom. V drugih raziskavah pa pomembnega vpliva metformina na znižanje krvnega tlaka niso dokazali. Predlagajo, da gre za mehanizem preko delovanja na gladkomišične celice v arterijski steni (12,66).
7. *Zmanjšanje ishemično-reperfuzijske okvare srčne mišice.* Metformin zmanjša razsežnost ishemično-reperfuzijske okvare srčne mišice, in sicer najverjetneje preko aktivacije signalne poti proteinske kinaze B (Akt) ali preko aktiviranja AMPK, ki poveča aktivnost eNOS, kar preprečuje odprtje mPTP na mitohondrijski membrani, zaradi česar deluje zaščitno na srce (29,54).
8. *Vpliv na delovanje srčne mišice.* V novejših raziskavah so ugotovili, da metformin zmanjša pojavnost kroničnega srčnega popuščanja (predvsem preko aktiviranja AMPK in zaviranja srčne fibroze). Iz tega razloga v raziskavah svetujejo, da bi bilo kronično srčno popuščanje le relativna, ne pa tudi absolutna kontraindikacija za zdravljenje z metforminom (opisano v nadaljevanju) (67).

### 7.3 Pleiotropni učinki na rakave bolezni

V številnih raziskavah so ugotovili, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko povečano tveganje za nastanek nekaterih rakavih bolezni, še posebno raka jeter, trebušne slinavke, debelega črevesa, telesa maternice, dojke in mehurja (12,29,55,68). Nasprotno so pokazali, da je prisotnost sladkorne bolezni tipa 2 povezana z zmanjšanim tveganjem za pojav raka prostate (69). Bolniki s sladkorno boleznijo imajo tudi večjo umrljivost zaradi rakavih bolezni v primerjavi s splošno populacijo (12). Zdravljenje z metforminom lahko zmanjša umrljivost zaradi raka in zmanjša njegovo pojavnost (za 25–30 %), učinek naj bi bil celo bolj izrazit ob višjih odmerkih metformina (55,68,70). *In vivo* se je tudi izkazalo, da je kombinacija metformina z različnimi citostatiki tudi bolj citotoksična. Pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, so opazili tudi večji učinek radioterapije (56).

Večja pojavnost raka pri bolnikih s sladkorno boleznijo je najverjetneje posledica povečane koncentracije insulina, povečane odpornosti na insulin

(insulinske rezistence), hiperglikemije in povečane koncentracije IGF-1 (in posredne aktivacije mTOR preko PI3K/Akt poti) (12,71). Mehanizem protirakavega delovanja metformina ni popolnoma razjasnjen, najverjetneje pa (podobno kot osnovni učinki metformina) vključuje od AMPK odvisne in od AMPK neodvisne poti (12,29,55,56). Metformin preko AMPK zavira sintezo maščobnih kislin, holesterola, aktivnost mTOR, dodatno pa spodbuja os delovanja tumor supresorskega gena p53 in zmanjšuje koncentracijo onkogene c-myc, ki je med drugimi ključnega pomena za razrast malignih celic. Metformin od AMPK neodvisno zavira mTOR, dodatno zavira tudi kronično vnetje in nastanek kisikovih prostih radikalov, ki vsi prav tako lahko spodbujajo razvoj malignih celic (29,55). Nekatere raziskave so pokazale tudi, da se protirakavo delovanje metformina posreduje preko vpliva na mikro RNA (miRNA), ki igrajo pomembno vlogo pri uravnavanju številnih bioloških procesov, kot so celična delitev, diferenciacija, apoptoza, odziv na stres in angiogeneza (56). Vpliv na miRNA igra lahko pomembno vlogo pri omenjenih procesih. MiRNA se pogosto obnašajo kot tumor supresorski ali onkogeni, s čimer spodbujajo ali zavirajo napredovanje malignih celic. Metformin preko spodbujanja ali zaviranja izražanja posameznih podtipov miRNA lahko deluje protirakavo (56,72). Obstaja kopica podatkov, navajamo samo nekatere: spodbujeno izražanje miRNA-33a pri raku dojke zavira proliferacijo celic preko zavore c-myc onkogene (73); povečano izražanje miRNA-192 in miRNA-26a spodbudi apoptozo rakavih celic pri raku trebušne slinavke (74); zavora izražanja miRNA-222 pri raku pljuč spodbuja povečano aktivnost tumor supresorskih genov p27 in p57 (75). Obstajajo

dokazi protirakavih učinkov metformina preko miRNA tudi pri drugih vrstah raka (56,72), vendar opis slednjih presega naravo prispevka.

Za zdravljenje z metforminom so v številnih raziskavah pokazali vpliv na zmanjšanje pojavnosti določenih vrst raka (76-80). Zdravljenje z metforminom je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 vplivalo na zmanjšanje pojavnosti in umrljivosti zaradi raka debelega črevesa (79,81). Pri bolnicah s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravljenje z metforminom vplivalo na zmanjšanje pojavnosti raka dojke oz. na zmanjšanje pojavnosti metastaz pri tistih, ki so zaradi raka dojke že zbolele (77,78). Poleg tega je pri tistih, ki so že zbolele zaradi raka dojke in so poleg neoadjuvantne kemoterapije prejemale tudi metformin, prišlo v večjem deležu do remisije bolezni kot pri tistih, ki metformina niso prejemale (82). Pri bolnikih z rakom trebušne slinavke je zdravljenje z metforminom podaljšalo preživetje (83). Pokazali so, da je metformin zaviral rast celic raka trebušne slinavke preko neposredne zavore sinteze maščobnih kislin (84). Za metformin so tudi pokazali, da zavre napredovanje tumorjev ledvičnih celic (85,86). Zdravljenje z metforminom je zmanjšalo pojavnost in napredovanje raka prostate (87), predvsem preko delovanja na zmanjšanje koncentracije proteina c-myc (88) in preko zmanjšanja nastajanja androgenov preko vpliva na IGF-1. Slednje lahko deluje sinergistično z antiandrogenskimi zdravili, ki jih običajno predpisujejo pri zdravljenju metastatskega raka prostate (56). Kljub obsežnim dokazom o učinkovitosti uporabe metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo in rakavimi boleznimi, pa v klinični praksi zavestna uporaba metformina pri tej populaciji bolnikov še ni utečena.

## 7.4 Pleiotropni učinki pri nealkoholni zamaščenosti jeter

Trenutno najboljši načini zdravljenja nealkoholne zamaščenosti jeter (*angl.* non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) so znižanje telesne teže, redna telesna dejavnost in sprememba načina prehranjevanja (89). Na živalskem modelu miši z NAFLD so pokazali učinkovitost metformina pri zmanjšanju zamaščenosti jeter, izsledki kliničnih raziskav na tem področju pa so si nasprotujoči. Eden možnih razlogov je tudi to, da je bilo v raziskave večinoma vključeno manjše število bolnikov. Tudi v večji klinični raziskavi TONIC niso potrdili učinkovitosti metformina pri bolnikih z NAFLD brez sočasne sladkorne bolezni (90).

## 7.5 Pleiotropni učinki na druge organe

Za metformin so pokazali, da zniža serumsko raven tirotropina (TSH) (91). Vpliva tudi na prerazporeditev in zmanjšanje maščobnega tkiva v telesu (12).

V nekliničnih raziskavah na glistah in glodalcih so potrdili, da metformin podaljša njihovo življenjsko dobo (92,93). Kliničnih raziskav, ki bi potrdile neposreden vpliv metformina na staranje oz. podaljšanje življenjske dobe, še ni. So pa že v raziskavi UKPDS pokazali, da je zdravljenje z metforminom za 42 % zmanjšalo tveganje za smrtni izid zaradi sladkorne bolezni in za 36 % zmanjšalo skupno umrljivost (13).

V *in vitro* raziskavah so pokazali, da lahko metformin poveča nevrogenezo, izboljša delovanje nevronov in zmanjša njihov propad (94). Tudi na tem področju so potrebne dodatne klinične raziskave.

## 8 Neželeni učinki metformina

### 8.1 Neželeni učinki na prebavila

Najpogostejši neželeni učinki metformina so v prebavilih, saj lahko povzročajo napenjanje, drisko, krče, slabost, bruhanje. Redko lahko povzroči tudi kovinski okus v ustih. Neželeni učinki nastanejo običajno ob hitrem titriranju zdravila ali takojšnji uvedbi visokih odmerkov. Običajno so učinki na prebavila prehodni in s časom izzvenijo. V večini izzvenijo tudi ob zmanjšanju odmerka zdravila oz. ob zamenjavi za obliko s podaljšanim ali zakasnelim sproščanjem (12).

### 8.2 Neželeni učinki na raven vitamina B12

Poleg učinkov na prebavila lahko zaradi motene absorpcije vitamina B12 pri sladkronih bolnikih, zdravljenih z metforminom, beležimo znižanje ravni vitamina B12. Stopnja znižanja ravni vitamina B12 je odvisna od skupnega odmerka (95). Klinični pomen opisane spremembe je sicer še vedno stvar razprave; vsaj nekatere raziskave pa so pokazale, da bi lahko nižja koncentracija vitamina B12, povzročena z metforminom, vodila tudi razvoj v megaloblastne anemije (96), kognitivnega upada in napredovanja diabetične periferne nevropatije (97). Zaradi velikih zalog vitamina B12 se pomanjkanje izrazi šele po večletni uporabi metformina. Priporočeno je spremljati raven vitamina B12 in pri bolnikih z znižano ravni jo le-tega nadomeščati; preventivno nadomeščanje pa se zaenkrat še ne priporoča (95).

### 8.3 Z metforminom povezana laktacidoza

Z metforminom povezana laktacidoza (*angl.* metformin associated lactic acidosis, MALA) je redek, a pomemben neželeni učinek pri zdravljenju z metforminom. Njena pojavnost se ocenjuje na približno 1/23.000–30.000 bolnikov-let. Zanimivo je, da pri sladkornih bolnikih, zdravljenih z drugimi peroralnimi antihyperglikemiki brez metformina, ocenjujejo pojavnost laktacidoze na 1/18.000–21.000 bolnikov-let, kar je pogosteje kot ob metforminu (98).

Z metforminom povezana laktacidoza je acidoza z zvišano anionsko vrzeljo, ki jo opredeljujeta koncentracija laktata nad 5 mmol/l in  $\text{pH} \leq 7,35$ . Huda laktacidoza je povezana z multiorgansko odpovedjo, predvsem gre za nevrološke (stupor, koma, krči) in srčno-žilne znake (hipotenzija, motnje srčnega ritma). Umrljivost je visoka, 30–50 % (99).

Glede na mehanizem nastanka, obstajata dva tipa laktacidoze. Laktacidoza tipa A, pri kateri gre za čezmerno nastajanje laktata z namenom obnoviti celično energijo v obliki ATP v anaerobnih pogojih (odsotnost kisika). To obliko običajno zasledimo v stanjih z odpovedjo krvnega obtoka, to je pri srčnem popuščanju, sepsi, šokovnih stanjih. Laktacidoza tipa B pa je posledica premajhne porabe laktata zaradi motenega odstranjevanja z oksidacijo ali glukoneogenezo, in sicer v aerobnih pogojih. To obliko srečamo pri jetrnih boleznih, sladkorni boleznih, raku, zastrupitvah z alkoholom in metforminom. Možna je tudi mešana oblika tipov A in B (99,100).

Mehanizem nastanka z metforminom povezane laktacidoze še ni popolnoma jassen. Običajno se pojavlja pri bolnikih s predobstoječo kronično boleznijo (npr. kronična ledvična bolezen, napredovalo srčno popuščanje itn.), ki lahko vodi v

laktacidogeno stanje. Laktat se namreč v mitohondrijih lahko oksidira do ogljikovega dioksida in vode, pri čemer se ustvarja energija, lahko pa se presnavlja nazaj v glukozo po poti glukoneogeneze v jetrih ter v manjši meri v ledvicah. Metformin zavira procese v mitohondrijski dihalni verigi (predvsem v jetrih in mišicah), preko katerih se laktat odstranjuje, kar vodi v pospešeno nastajanje laktata, po drugi strani pa tudi zmanjšanje njegovega odstranjevanja (99,100).

Z metforminom povezano laktacidozo zdravimo prvenstveno s hemodializo, ki omogoča odstranitev čezmerne količine zdravila ter uravnava kislinsko-baznega ravnovesja (99,100).

## 9 Dejavniki tveganja za nastanek z metforminom povezane laktacidoze in njegova uporaba pri potencialno laktacidogenih stanjih

### 9.1 Kronična ledvična bolezen

Metformin se večinoma (v 90 %) izloča nespremenjen skozi ledvice, zato se lahko ob kronični ledvični bolezni prične čezmerno kopičiti v telesu in preseže želene in sprejemljive terapevtske ravni v plazmi. S tem pride do večjega zaviranja glukoneogeneze in dihalne verige, zato se poveča verjetnost nastanka laktacidoze. Zato kronična ledvična bolezen tretje in višje stopnje ( $\text{oGF} \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) trenutno predstavlja relativno kontraindikacijo za uporabo metformina. Kljub temu je vedno več epidemioloških dokazov, da je zdravljenje z metforminom varno pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo (101). V Cochranovi analizi 347 kontroliranih raziskav, ki zajema več kot 70.490 bolnikov-let uporabe metformina niso beležili niti ene laktacido-

ze na račun metformina oz. pomembne spremembe v serumskem laktatu. V 43 % teh raziskav kronična ledvična bolezen ni bila kontraindikacija za zdravljenje z metforminom (102). Med drugimi je raziskava na več kot 50.000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz Švedskega registra sladkornih bolnikov pokazala, da je zdravljenje z metforminom varno tudi pri znižanih oGF do 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (103). Zato se pri kronični ledvični boleznini predlaga shema predpisovanja in prilagajanja odmerkov metformina v Tabeli 1 (104,105).

## 9.2 Srčno popuščanje

Zaradi vse več dokazov, da pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sladkorno boleznijo metformin zelo redko povzroča laktacidozo (102), je FDA leta 2006 umaknila srčno popuščanje kot absolutno kontraindikacijo za zdravljenje

z metforminom (106). Ugoden vpliv metformina pri sladkornih bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazali v vsaj petih velikih randomiziranih raziskavah (107-109). Zato trenutno priporočajo, da lahko bolniki s srčnim popuščanjem prejemajo metformin v stabilni fazi bolezni ne glede na njeno stopnjo (NYHA I-IV), če imajo ob tem stabilno ledvično delovanje oz. nimajo drugih dejavnikov tveganja za akutno poslabšanje srčnega popuščanja ali laktacidozo (110).

## 9.3 Stabilna koronarna bolezen in akutni koronarni sindrom

Pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo so v več raziskavah pokazali, da metformin lahko koristno deluje na srčno-žilni sistem (13,29,57,111). Podobno velja za sladkorne bolnike z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih je zdravljenje z metforminom povezano z

**Tabela 1:** Predlagana shema predpisovanja metformina pri kronični ledvični boleznini (4,104,105).

Stopnja kronične ledvične bolezni	oGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Najvišji dovoljeni odmerek metformina (mg)	Dodatna priporočila
1	≥90	3.000	
2	60–89	3.000	
3a	45–59	2.000–3.000	<ul style="list-style-type: none"> <li>varna uporaba v polnem odmerku, razen če pričakujemo slabšanje ledvičnega delovanja;</li> <li>potrebne so pogoste kontrole ledvičnega delovanja;</li> </ul>
3b	30–44	1.000	<ul style="list-style-type: none"> <li>varna uporaba v prilagojenem odmerku;</li> <li>z zdravljenjem z metforminom lahko nadaljujemo;</li> <li>ukinitev, če pričakujemo slabšanje ledvičnega delovanja;</li> <li>potrebne so zelo pogoste kontrole ledvičnega delovanja;</li> </ul>
4		Metformin kontraindiciran	
5		Metformin kontraindiciran	

*oGF – ocenjena glomerulna filtracija*

boljšim kratkoročnim in dolgoročnim izidom v primerjavi z drugimi peroralnimi antihiperlipidemičnimi zdravili. Za zdravljenje z metforminom torej ni zažrtkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in stabilno koronarno boleznijo ter akutnim koronarnim sindromom v primeru, da je verjetnost za razvoj kardiogenega šoka ob akutnem dogodku majhna (112).

#### 9.4 Jetrna okvara

Napredovala dekompenzirana jetrna ciroza in huda hipoperfuzija jeter predstavljata kontraindikacijo za zdravljenje sladkornih bolnikov z metforminom, čeprav raziskav na tem področju ni (112). Kljub temu pa so v raziskavi, v katero je bilo vključenih 100 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s hepatitisom C povzročeno jetrno cirozo, ki so jih sledili 5,7 let, ugotovili statistično pomembno zmanjšanje pojavnosti hepatoceličnega karcinoma in z jetrno boleznijo povezane umrljivosti (113). Rezultati te raziskave govorijo v prid koristi zdravljenja bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo z metforminom. Pri bolnikih z nealkoholno maščobno boleznijo jeter (NAFLD) in nealkoholnim steatohepatitisom (NASH) pa metformin lahko uporabljamo, čeprav bistvenega zmanjšanja vsebnosti maščobe v jetrih pri teh bolnikih ni pričakovati (112).

#### 9.5 Kronično dihalno popuščanje

Hudo dihalno popuščanje lahko vodi v hipoksijo in zato v pospešeno anaerobno glikolizo ter nastanek laktata. Tudi na tem področju ni raziskav, ki bi natančno opredelile stopnjo tveganja za nastanek z metforminom povezane laktacidoze pri sladkornih bolnikih. Zato je hudo kronično dihalno popuščanje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kontraindika-

cija za zdravljenje z metforminom (112). Pri napredovali bolezni dihal metformina ne uvajamo, pri bolnikih, ki pa ga že prejemajo, pa z zdravljenjem lahko nadaljujemo (110).

#### 9.6 Starejši bolniki

Zdravljenje sladkornih bolnikov z metforminom v pozni starosti se je izkazalo za učinkovito; bolniki ga tudi dobro prenašajo. Prednost zdravljenja zagotovo predstavlja odsotnost pojavljanja hipoglikemij. Vseeno je potrebno biti pri krhkih bolnikih z nizko telesno težo oz. majhno mišično maso, ter pri bolnikih, ki imajo druge relativne kontraindikacije za zdravljenje z metforminom, previden pri uporabi zdravila ali ga celo ukiniti (114).

### 10 Uporaba metformina pri kontrastnih preiskavah z jodom

Uporaba metformina pri bolnikih, ki so v diagnostičnem postopku izpostavljeni kontrastnim sredstvom z jodom, lahko vodi v nastanek akutne ledvične okvare, tako imenovane kontrastne nefropatije. Njena pojavnost je odvisna od predobstoječe stopnje ledvične bolezni in količine prejetega kontrastnega sredstva. Ob akutni ledvični okvari namreč obstaja možnost kopičenja metformina. Glede na majhno verjetnost pojava z metforminom povezane laktacidoze so bolj stroge smernice glede opuščanja zdravila pred omenjenimi preiskavami precej omilili. Smernice Evropskega združenja za urogenitalno radiologijo iz leta 2013 priporočajo naslednji način ravnanja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, zdravljenih z metforminom (115):

- bolniki z  $\text{oGF} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (kronična ledvična bolezen stopnje 1 in 2) lahko normalno prejemajo met-

formin, opuščanje pred in po preiskavi ni potrebno;

- pri bolnikih z oGF 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kronična ledvična bolezen stopnje 3) se o uporabi metformina odločamo po naslednjih merilih: a) če bodo bolniki prejeli intravenosko kontrastno sredstvo in imajo oGF ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lahko nadaljujejo normalno prejetje metformina brez opuščanja odmerkov; b) bolniki, ki bodo prejeli intraarterijsko kontrastno sredstvo in tisti z oGF 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> morajo prenehati prejemati metformin 48 ur pred preiskavo, pri njih pa lahko zdravilo uvedemo šele 48 ur po preiskavi, v primeru, da je ledvična funkcija ostala normalna;
- pri bolnikih z oGF ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kronična ledvična bolezen stopnje 4 in 5) oz. z boleznijo, ki lahko vodi v odpoved jeter ali hipoksično stanje, je metformin kontraindiciran;
- v urgentnih stanjih bolniku ukinemo metformin ob potrebni preiskavi, po preiskavi opazujemo morebitni razvoj laktacidoze in v primeru, da se ledvično delovanje ne poslabša, metformin ponovno uvedemo 48 ur po preiskavi.

Pri preiskavah z gadolinijevim kontrastnim sredstvom posebna pozornost pri uporabi metformina ni potrebna (115).

Ob opisanem seveda ostajajo v veljavi vsi ostali ukrepi za preprečevanje kontrastne nefropatije (predvsem dobro

hidriranje bolnikov z okrnjenim ledvičnim delovanjem).

## Zaključek

Metformin je na trgu že skoraj 60 let in ostaja zlati standard in zdravilo prve izbire pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Omenjeno mesto si je pridobil zaradi svoje učinkovitosti in varnosti. Dokazi za njegovo antihiperглиkemično delovanje so številni, kot tudi dokazi za njegove ugodne učinke pri drugih s sladkorno boleznijo povezanih stanjih in stanjih insulinske rezistence. Metformin ima tudi dodatne ugodne pleiotropne učinke. Najbolj so raziskani učinki na srčno-žilni sistem in protirakavo delovanje; dodatno pa obeta tudi pri degenerativnih boleznih centralnega živčnega sistema, morda celo pri staranju. Metformin ima razmeroma malo neželenih učinkov. Najpogosteje se pojavijo neželeni učinki na prebavila. Ob zdravljenju z metforminom je najbolj nevarna z metforminom povezana laktacidoza, ki se pojavlja pri predobstoječi hudi kronični ledvični okvari ali napredovalem srčnem popuščanju s hipoperfuzijo tkiv. V zadnjem času je tudi vse več dokazov, da je uporaba metformina varna tudi pri preiskavah z znotrajžilnim kontrastnim sredstvom, ki vsebuje jod, tudi pri višjih stopnjah ledvične okvare. Antihiperглиkemični in dodatni ugodni učinki metforminu zagotavljajo svetlo prihodnost, od katere si lahko veliko obetamo.

## Literatura

1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm—2016 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2016;22(1):84–113.
2. International Diabetes Federation Guideline Development G. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(1):1–52.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position state-



- ment of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9.
4. Zaletel J, Ravnik-Oblak M, Zavrtnik A, eds. *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2*. 3 ed. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2016.
  5. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamin guanyl guanide. *Maroc Med*. 1957;36(388):1295–6.
  6. Watanabe CK. Studies in the metabolic changes by administration of guanidine hydrochloride on blood sugar content. *J Biol Chem*. 1918;33(2):253–65.
  7. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes Int*. 2004;21(3):115–7.
  8. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1791–3.
  9. Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(2):142–8.
  10. Ludvigsson J. The latest pharmacotherapy options for type 1 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(1):37–49.
  11. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009;30(1):1–50.
  12. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):6.
  13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
  14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
  15. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204.
  16. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221–8.
  17. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(5):359–71.
  18. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1797–805.
  19. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care*. 2016;39(2):198–205.
  20. Detaille D, Guigas B, Leverve X, Wiernsperger N, Devos P. Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function. *Biochem Pharmacol*. 2002;63(7):1259–72.
  21. Dresser MJ, Leabman MK, Giacomini KM. Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: organic anion transporters and organic cation transporters. *J Pharm Sci*. 2001;90(4):397–421.
  22. Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*. 1994;24(1):49–57.
  23. Hacker K, Maas R, Kornhuber J, Fromm MF, Zolk O. Substrate-Dependent Inhibition of the Human Organic Cation Transporter OCT2: A Comparison of Metformin with Experimental Substrates. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136451.
  24. Dujic T, Causevic A, Bego T, Malenica M, Veljica-Asimi Z, Pearson ER, et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015;33(4):511–4.
  25. Ornik V, Ferik P. Raznolikost v farmakološkem odzivu na zdravljenje z metforminom. *Zdrav Vestn*. 2013;82(7):487–96.
  26. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(12):2063–9.
  27. Song R. Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care*. 2016;39(2):187–9.
  28. Hardie DG. Neither LKB1 nor AMPK are the direct targets of metformin. *Gastroenterology*. 2006;131(3):973; author reply 4–5.
  29. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307–22.
  30. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):251–62.
  31. Foretz M, Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *J Hepatol*. 2011;54(4):827–9.
  32. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143–56.
  33. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013;494(7436):256–60.
  34. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510(7506):542–6.
  35. Turban S, Stretton C, Drouin O, Green CJ, Watson ML, Gray A, et al. Defining the contribution of AMP-activated protein kinase (AMPK) and protein kinase C (PKC) in regulation of glucose uptake by metformin in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2012;287(24):20088–99.
  36. Kristensen JM, Treebak JT, Schjerling P, Goodyear L, Wojtaszewski JF. Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(10):E1099–109.

37. Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology*. 2011;152(12):4610–9.
38. Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FP, Flatt PR, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(5):654–7.
39. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935–43.
40. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S107–8.
41. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541–9.
42. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771.
43. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncsford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study G. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979–87.
44. Nwosu BU, Maranda L, Cullen K, Greenman L, Fleshman J, McShea N, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Metformin Therapy in Overweight/Obese Youth with Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137525.
45. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010;53(5):809–20.
46. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S56–60.
47. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2006;28(1):67–72.
48. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2279–84.
49. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose—a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(1):9–15.
50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403.
51. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55(4):363–9.
52. Košir R, Meden-Vrtovec H. Vloga metformina pri obravnavi bolnic s sindromom policističnih jajčnikov. *Zdrav Vestn*. 2009;78(3):137–41.
53. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003053.
54. Bromage DI, Yellon DM. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:109.
55. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med*. 2014;2(6):57.
56. Pulito C, Donzelli S, Muti P, Puzzo L, Strano S, Blandino G. microRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin. *Ann Transl Med*. 2014;2(6):58.
57. Gosmanova EO, Canada RB, Mangold TA, Rawls WN, Wall BM. Effect of metformin-containing antidiabetic regimens on all-cause mortality in veterans with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2008;336(3):241–7.
58. Romualdi D, Costantini B, Selvaggi L, Giuliani M, Cristello F, Macri F, et al. Metformin improves endothelial function in normoinsulinemic PCOS patients: a new prospective. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2127–33.
59. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Leheret P, Bets D, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2014;275(1):59–70.
60. Forouzanmehr F, Salazar G, Patrushev N, Xiong S, Hilenski L, Fei B, et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001202.
61. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004;256(1):1–14.
62. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6S44–52.
63. Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsui N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(3):611–7.
64. Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22(9):1282–4.
65. Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6S95–103.
66. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles MA. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc

- analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab.* 2009;35(5):385–91.
67. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(1):1–8.
  68. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1871–7.
  69. Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, et al. Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults. *Am J Epidemiol.* 2016;183(12):1098–106.
  70. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 2005;330(7503):1304–5.
  71. Smith U, Gale EA. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia.* 2010;53(8):1541–4.
  72. Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med.* 2014;2(6):59.
  73. Cioce M, Valerio M, Casadei L, Pulito C, Sacconi A, Mori F, et al. Metformin-induced metabolic reprogramming of chemoresistant ALDHbright breast cancer cells. *Oncotarget.* 2014;5(12):4129–43.
  74. Li W, Yuan Y, Huang L, Qiao M, Zhang Y. Metformin alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(2):187–95.
  75. Wang Y, Dai W, Chu X, Yang B, Zhao M, Sun Y. Metformin inhibits lung cancer cells proliferation through repressing microRNA-222. *Biotechnol Lett.* 2013;35(12):2013–9.
  76. Amin S, Mhango G, Lin J, Aronson A, Wisnivesky J, Boffetta P, et al. Metformin Improves Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Pre-Existing Diabetes: A Propensity Score Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(9):1350–7.
  77. Chlebowski RT, McTiernan A, Aragaki AK, Rohan T, Wactawski-Wende J, Ipp E, et al. Metformin and breast cancer incidence in postmenopausal diabetic women in the Women's Health Initiative (WHI). *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1503–4.
  78. Jacob L, Kostev K, Rathmann W, Kalder M. Impact of metformin on metastases in patients with breast cancer and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016;30(6):1056–9.
  79. Liu F, Yan L, Wang Z, Lu Y, Chu Y, Li X, et al. Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;8(9):16017–16026.
  80. Rosato V, Tavani A, Gracia-Lavedan E, Guino E, Castano-Vinyals G, Villanueva CM, et al. Type 2 Diabetes, Antidiabetic Medications, and Colorectal Cancer Risk: Two Case-Control Studies from Italy and Spain. *Front Oncol.* 2016;6:210.
  81. Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer.* 2012;131(3):752–9.
  82. Xu H, Chen K, Jia X, Tian Y, Dai Y, Li D, et al. Metformin Use Is Associated With Better Survival of Breast Cancer Patients With Diabetes: A Meta-Analysis. *Oncologist.* 2015;20(11):1236–44.
  83. Lee SH, Yoon SH, Lee HS, Chung MJ, Park JY, Park SW, et al. Can metformin change the prognosis of pancreatic cancer? Retrospective study for pancreatic cancer patients with pre-existing diabetes mellitus type 2. *Dig Liver Dis.* 2016;48(4):435–40.
  84. Cantoria MJ, Boros LG, Meuillet EJ. Contextual inhibition of fatty acid synthesis by metformin involves glucose-derived acetyl-CoA and cholesterol in pancreatic tumor cells. *Metabolomics.* 2014;10(1):91–104.
  85. Hamieh L, McKay RR, Lin X, Moreira RB, Simantov R, Choueiri TK. Effect of Metformin Use on Survival Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2016. In press.
  86. Tseng CH. Use of metformin and risk of kidney cancer in patients with type 2 diabetes. *Eur J Cancer.* 2016;52:19–25.
  87. Hankinson SJ, Fam M, Patel NN. A review for clinicians: Prostate cancer and the antineoplastic properties of metformin. *Urol Oncol.* 2017;35(1):21–9.
  88. Akinyeke T, Matsumura S, Wang X, Wu Y, Schalfner ED, Saxena A, et al. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2013;34(12):2823–32.
  89. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavigne JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1388–93.
  90. Lavigne JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JB, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659–68.
  91. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti A, Zarra E, et al. Thyrotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):261–5.
  92. Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG, Zabezhinski MA, Egorin PA, Piskunova TS, et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging (Albany NY).* 2011;3(2):148–57.
  93. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cocheme HM, Noori T, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell.* 2013;153(1):228–39.
  94. Chung MM, Chen YL, Pei D, Cheng YC, Sun B, Nicol CJ, et al. The neuroprotective role of metformin in advanced glycation end product treated human neural stem cells is AMPK-dependent. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(5):720–31.
  95. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e100379.
  96. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2004;69(2):264; author reply 264, 266.

97. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2981–7.
98. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2086–91.
99. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20–9.
100. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2309–19.
101. Miles JM, Rule AD, Borlaug BA. Use of metformin in diseases of aging. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):490.
102. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
103. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2(4).
104. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–79.
105. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668–75.
106. Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK. Metformin in heart failure. *Diabetes Care*. 2007;30(12):e129.
107. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345–51.
108. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46(2):145–54.
109. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC, Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1892–9.
110. Goldberg T, Kroehl ME, Suddarth KH, Trinkley KE. Variations in Metformin Prescribing for Type 2 Diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(6):777–84.
111. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2244–8.
112. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):179–90.
113. Popov VB, Lim JK. Impact of insulin-sensitizing agents on risk for liver cancer and liver-related death in diabetic patients with compensated hepatitis C cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2398–400.
114. Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(6):324–42.
115. Thomsen H, Webb J, Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines. Heidelberg: Springer; 014.