

Magdalena Potempa¹, Paweł Jonczyk¹, Kinga Szczerba¹,
Beata Kandefer¹, Dariusz Kajdaniuk²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

²Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Metformina — *panaceum* dzisiejszych czasów?

Metformin — today's *panacea*?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potempa M, Jonczyk P, Szczerba K, Kandefer B, Kajdaniuk D. Metformin — today's *panacea*? Clin Diabet 2016; 5, 4: 117–122.

DOI: 10.5603/DK.2016.0020.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Metformina niezmiennie od wielu lat stanowi podstawowy lek hipoglikemizujący w terapii cukrzycy typu 2. Pod względem chemicznym należy on do pochodnych biguanidu, których odkrycie sięga tradycyjnego ziołolecznictwa. Rutwica lekarska była rośliną, z której pozyskiwano substancje podobne do metforminy. Lek ten posiada zdolność do wywoływania w komórce stanu, jaki tworzy się wskutek restrykcji kalorycznej. Polega on na zmniejszaniu intensywności szlaku metabolicznego z udziałem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) oraz kinazy mTOR, dzięki czemu metformina przyczynia się wydłużenia życia osobnikom zwierzęcym. W pracy przedstawiono przegląd najważniejszych badań naukowych świadczących o przeciwstarzeniowym profilu działania metforminy. Opisano także wpływ restrykcji kalorycznej na długość życia i na potencjał spowalniający pojawienie się chorób związanych z wiekiem u ludzi.

Słowa kluczowe: metformina, starzenie się, kinaza mTOR, szlak IGF-1, badania naukowe

Adres do korespondencji:

Magdalena Potempa

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Patofizjologii

i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Pl. Traugutta 2, 41–800 Zabrze

e-mail: magdalenapotempa@o2.pl

Nadesłano: 06.06.2016

Przyjęto do druku: 15.09.2016

ABSTRACT

Metformin is still an immutable basic hypoglycemic drug used in pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. Structurally it belongs to biguanide derivatives that was discovered in traditional herbalism. Galega officinalis was a plant used to obtain substances similar to metformin. This drug can induce a state in a cell, which occurs as a result of caloric restriction. It consists in decreasing the effectiveness of IGF-1 metabolic pathway with the insulin-like growth factor 1 and mTOR kinase activity, thus metformin contributes to extend a lifespan among animals. This article presents a brief overview of studies about anti-aging potential of metformin. Beside this, the authors have described caloric restriction role taking part in a lifespan as well as slowing down incidence of age related diseases.

Key words: metformin, aging, mTOR kinase, IGF-1 pathway, studies

Wstęp

W ostatnich dekadach stale wzrasta liczba osób w podeszłym wieku. Przede wszystkim jest to zasługa ogromnego postępu nauk medycznych, którego byliśmy i jesteśmy świadkami. Procesu starzenia nie da się wyeliminować, nie mniej jednak jego opóźnienie, a tym samym spowolnienie rozwoju chorób związanych z wiekiem, ma na celu poprawę jakości życia i wydłużenie jego długości w dobrej kondycji zdrowotnej. Nie można tu także pominąć wymiaru ekonomicznego. Dlatego też wciąż zwiększa się liczba badań nauko-

wych dotyczących samego procesu starzenia i jego jak najdokładniejszego poznania, a także ingerencji w jego regulację [1]. Naukowcy starają się również znaleźć nowe leki bądź, co bardzo istotne, wśród tych — dotychczas stosowanych w farmakoterapii innych schorzeń — odnaleźć potencjał przeciwstarzeniowy. Jednym z nich jest właśnie metformina — lek wykazujący plejotropowe działanie w organizmie, nad którego aktywnością przeciwstarzeniową autorzy tej pracy postanowili skupić swą uwagę.

Od wielu lat metformina jest jedną z najpopularniejszych substancji leczniczych stosowanych w terapii cukrzycy typu 2. Monoterapia metforminą należy do pierwszego etapu leczenia tego schorzenia (wraz z zaleceniem modyfikacji stylu życia i zmniejszenia kaloryczności posiłków). Oprócz tego, na dalszym etapie postępowania terapeutycznego, oprócz innych leków (doustnych przeciwcukrzycowych bądź insuliny) miejsce metforminy jest wciąż dobrze ustalone [2]. Maksymalna dawka terapeutyczna metforminy wynosi 3000 mg/d.; najczęściej podaje się ją w 3 dawkach podzielonych. Odkrycie tego leku sięga wieków średnich, kiedy to w tradycyjnym ziołolecznictwie zastosowanie rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*) wiązano z leczeniem objawów będących skutkiem cukrzycy typu 2 [3]. Kliniczne działanie przeciwcukrzycowe metforminy zostało natomiast odkryte i udowodnione w latach 60. XX wieku w badaniach przeprowadzonych pod kierownictwem francuskiego lekarza Jeana Sterne'a [4]. Wskazania kliniczne do stosowania pochodnej biguanidu nie ograniczają się jednak tylko do terapii cukrzycy typu 2. Należy tu również wymienić stan przedcukrzycowy, zespół metaboliczny (bądź jego składowe, w tym insulinooporność), zespół policystycznych jajników oraz lipodystrofię [5].

Wśród obecnych badań naukowych dotyczących innych zastosowań metforminy największej ocenie w dalszym ciągu podlega jej aktywność przeciwnowotworowa oraz przeciwstarzeniowa. Rosnąca liczba doniesień na ten temat stanowi dowód na coraz większe zainteresowanie tym aspektem zarówno naukowców, jak i praktyków klinicznych. Faktem jest, iż metformina okazała się lekiem, który stosowany u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z obniżonym ryzykiem zachorowania na choroby nowotworowe oraz sercowo-naczyniowe. Skuteczność metforminy w tych schorzeniach wskazuje na możliwość zastosowania pochodnej biguanidu w przypadku innych schorzeń, jak również nie wyklucza się jej aktywności przeciwstarzeniowej *per se* [6].

Restrykcja kaloryczna

Umiarkowaną restrykcję kaloryczną uważa się za główny modyfikowalny czynnik, który w największej

mierze przyczynia się do wydłużenia życia w zdrowiu, redukuje zapadalność na choroby związane z wiekiem i determinuje lepszą jakość życia [7, 8]. Do szlaków biochemicznych uruchamiających się w odpowiedzi na specyficzny „sensor”, jakim są składniki pokarmowe, należy głównie ten z udziałem osi somatotropinowej, tj. hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). Wraz z wydzielaną intensywnie po posiłku insuliną, oprócz synchronizacji rozwoju i wzrostu organizmu, szlak ten stanowi jeden z ważniejszych patomechanizmów (obok uszkodzeń DNA, skracania telomerów, odpowiedzi na stres oraz przewlekłego stanu zapalnego) związanych z długowiecznością [9]. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 jest jedną z głównych substancji anabolicznych w ustroju. Wpływa na wzrost komórek, a ponadto — poprzez zapobieganie apoptozie — determinuje także długość ich życia oraz pobudza różnicowanie komórkowe. Jednak paradoksalnie wzrost stężenia IGF-1 (stymulowanego np. przyjmowaniem pokarmu) nie przeciwdziała starzeniu, ale to właśnie obniżanie stężenia GH i IGF-1 sprzyja długowieczności. Udowodniono, że myszy z niedoborem GH żyją dłużej. Zaobserwowano u nich większą odporność na stres i wzrost syntezy enzymów antyoksydacyjnych. Choć całkowite zahamowanie szlaku zależnego od IGF-1 okazało się letalne, to obniżenie jego aktywności powoduje wydłużenie życia u myszy [10]. Do genów regulujących aktywność kaskady białkowej z udziałem IGF-1 i wpływających na wydłużenie życia u zwierząt modelowych należy m.in. gen *daf-2* (inne to np. *age-1*, *age-2*, *akt-1*), który koduje białko o jednoimiennej nazwie. Peptyd ten, konserwatywny ewolucyjnie, jest kluczowym regulatorem kaskady wewnątrzkomórkowej z udziałem IGF-1 [11]. Doniesienia naukowe dotyczące ludzi także wskazują na kilka genów związanych z osią GH/IGF-1, które wpływają na długość życia. Największe znaczenie przypisuje się wariantowi genu *FOXO3A*, częściej występującemu u ludzi w wieku powyżej 100 lat. Gen ten jest uważany za homologiczny z genem *daf-16*, który współdziała z *daf-2* u *Caenorhabditis elegans* [12]. Ponadto nie bez znaczenia pozostają też mutacje receptora dla IGF-1 [32].

Szlak z udziałem IGF-1 pośrednio prowadzi także do wzrostu aktywności kinazy mTOR. Białko to, z grupy kinaz serynowo-treoninowych, pobudzane jest przez IGF-1 z udziałem cząsteczki pośredniej, tj. fosfatydyloinozytolu. Kinaza mTOR jest jednym z głównych czynników wewnątrzkomórkowych uczestniczących w modulowaniu wzrostu, proliferacji i metabolizmu komórki. Dzieje się tak w odpowiedzi na sygnały pochodzące z aktywowanych receptorów błonowych. Oprócz tego znaczenie mają stężenia tlenu i/lub substratów

energetycznych w komórce. Zadaniem kinazy mTOR jest fosforylacja czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za biosyntezę białek rybosomalnych. W wielu schorzeniach, wśród których na pierwszym miejscu należy wymienić te o podłożu nowotworowym, wykazano patologiczne zwiększenie jej aktywności, co pośrednio, lecz silnie determinuje długość życia w dzisiejszych czasach [14]. Wyjaśnienie tych zjawisk wymaga odniesienia się do poziomu molekularnego komórki, w którym kinaza mTOR poprzez biosyntezę białek niezbędnych do produkcji cykliny D1 wpływa na progresję cyklu komórkowego. Powoduje przejście komórki z fazy G1 do S cyklu podziałowego. Dodatkowo kinaza ta posiada zdolność do hamowania zjawiska apoptozy. Odbywa się to przez promowanie ekspresji białka należącego do rodziny inhibitorów apoptozy, tzw. surwiwiny [15–17]. Bardzo istotne jest, że w momencie niskiego stanu energetycznego komórki kinaza aktywowana AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*) zatrzymuje sygnalizację zależną od kinazy mTOR. Wysunięto hipotezę dotyczącą wielu organizmów żywych, że zmniejszenie aktywności kinazy mTOR może pozytywnie wpływać na zahamowanie proliferacji komórek oraz żywotność [18]. Tę zależność wykazano m.in. w badaniach przeprowadzonych na heterogenicznych myszach. Począwszy od 600. dnia życia zwierząt, zahamowanie u nich szlaku z udziałem kinazy mTOR przez zastosowanie rapamycyny (inhibitora kinazy mTOR) spowodowało wydłużenie ich życia o 9–14% [19].

Pod względem biochemicznym zasadniczymi celami restrykcji kalorycznej są zmniejszenie aktywności szlaku sygnalizacyjnego z udziałem IGF-1 i aktywności kinazy mTOR. Zmniejszenie insulinemii i zwiększenie insulinowrażliwości komórek jest nieodłącznie związane z ograniczeniem spożycia kalorii. W badaniu Roth i wsp. zanotowano dłuższe przeżycie wśród mężczyzn z niższym stężeniem insuliny we krwi. Ponadto zmniejszone przekąźnictwo w szlaku z udziałem IGF-1 skojarzone jest z obniżeniem masy ciała i zmniejszoną śmiertelnością wśród kobiet [20, 21]. Oprócz ograniczeń kalorycznych wskazuje się na bardzo duże znaczenie oceny pożywienia pod kątem jakościowym. W badaniu Holloszy i wsp. wzięli udział szczupli ochotnicy [średni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 23,6 kg/m²], którzy należą do stowarzyszenia *Calorie Restriction Society*, wierząc w to, że ograniczenie kaloryczne ma potencjał przedłużający życie. Ochotnikom zalecono dietę z dziennym ograniczeniem kalorycznym do 1800 kcal, którą stosowali przez okres 6,5 roku. Dodatkowo ich pożywienie było bogate w składniki odżywcze przekraczające ilościowo nawet 100% dziennego zalecanego spożycia (warzywa, owoce, białka jajek, chude mięso, ryby, ziarna, orzechy). Po zakończeniu badania

okazało się, że średnie BMI ochotników obniżyło się do 19,6 kg/m² [22]. Co więcej, ryzyko wystąpienia u nich cukrzycy typu 2, miażdżycy, dysfunkcji lewej komory oraz nadciśnienia tętniczego było porównywalnie niskie z tym dokumentowanym u małp oraz szczurów poddanych restrykcji kalorycznej [23, 24]. Taką samą zależność zaobserwowano w kontekście parametrów biochemicznych krwi u tych ochotników (stężenie cholesterolu całkowitego oraz LDL i HDL, glikemia, insulinemia, białko C-reaktywne) w porównaniu z osobami odżywiającymi się typowo amerykańską dietą [24]. W tym samym roku opublikowano także badanie Willcox i wsp. oceniające wpływ restrykcji kalorycznej na zdrowie i długość życia Japończyków z Okinawy. Była to ciekawa grupa badawcza, ponieważ wyspa ta znajdowała się pod okupacją amerykańską (od II wojny światowej aż do 1972 r.). W związku z powyższym dieta jej mieszkańców składała się głównie z produktów pochodzenia roślinnego oraz była uboga w mięso i ryby. Okazało się, że sumaryczna zawartość kaloryczna tego pożywienia była o 11% mniejsza niż u innych Japończyków. Otrzymane wyniki jednoznacznie wskazały, że średnia długość życia zarówno kobiet, jak i mężczyzn z Okinawy jest większa niż u innych mieszkańców Kraju Kwitnącej Wiśni. Również liczba stulatków pochodzących z tej wyspy jest około 4-krotnie wyższa niż wśród mieszkańców innych krajów rozwiniętych. Dodatkowo Japończycy pochodzący z tej wyspy nie tylko żyją dłużej, ale też później i rzadziej pojawiają się u nich choroby nowotworowe i kardiologiczne [25].

Restrykcja kaloryczna — imitacja tego stanu przez metforminę

W dzisiejszych czasach restrykcja kaloryczna tylko czysto teoretycznie wydaje się prosta. Aby osiągnąć wyżej wymienione efekty, powinna ona polegać na ograniczeniu około 30–40% dziennej porcji pożywienia zależnie od płci i dziennej aktywności. W celu wzmocnienia efektu klinicznego ograniczenia kaloryczności i/lub czasem zastąpienia go stosuje się substancje, które mają za zadanie wywoływać efekt podobny do restrykcji kalorycznej. Longo i wsp. dokonali wstępnego podziału leków mających potencjał imitacji tego efektu pod względem ich mechanizmu działania. Pierwsza grupa dotyczy mechanizmów oddziaływania leków na poziomie genowym, odpowiedzialnych za zmniejszenie wydzielania GH i IGF-1. Kolejna grupa miałaby działać przez hamowanie uwalniania IGF-1 z hepatocytu. Oprócz tego w doniesieniu wyróżniono substancje działające bezpośrednio na szlak sygnalizacyjny IGF-1 powodujące zmniejszenie stężenia jego produktów końcowych bądź substancji pośredniczących w tym procesie [26, 27].

Tabela 1. Działanie metforminy niwelujące zmiany na poziomie molekularnym oraz tkankowym tworzące się w trakcie starzenia się organizmu

Parametry	Starzenie się	Działanie metforminy
Produkcja ROS	↑	↓
Produkcja AGEs	↑	↓
Aktywność kinazy mTOR	↑	↓
Mutacje genu <i>p53</i>	↓	↑
Tolerancja glukozy	↓	↑
Insulinemia	↑	↓
Stężenie cholesterolu frakcji LDL	↑	↓
Zapalenie	↑	↓
Ryzyko rozwoju choroby nowotworowej	↑	↓
Długość życia	↓	↑

ROS (reactive oxygen species) — reaktywne formy tlenu; AGEs (advanced glycation end products) — końcowe produkty glikacji

Z patofizjologicznego punktu widzenia metformina działa na wzór restrykcji kalorycznej, powodując zmniejszenie stanu energetycznego komórki. W konsekwencji następuje wzrost stosunku AMP do ATP w komórce. Doprowadza to do aktywacji AMPK, który jest uważany za „sensora” energii w komórce. Tym samym zahamowane zostają procesy anaboliczne, w tym glukoneogeneza. Profil komórki wątrobowej przedstawia się na katabolizny i następuje intensyfikacja procesów przeciwnych, tj. oksydacji kwasów tłuszczowych (fosforylacja acetylo-CoA) oraz glikolizy. Masa ciała chorych przyjmujących metforminę nie wzrasta, wręcz przeciwnie — pewne doniesienia dokumentują jej obniżenie. Poprawa parametrów glikemii, insulinemii oraz dotyczących gospodarki lipidowej jest jednym z wielu dobroczynnych działań tego leku. Coraz szerzej opisywane zmniejszone ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych jest kolejnym efektem pochodnej biguanidu. Te i inne działania metforminy, stojące w przeciwstawie do procesu starzenia się organizmu, przedstawiono w tabeli 1 [28–31].

Przegląd badań naukowych

Jedne z pierwszych doniesień dotyczących roli pochodnych biguanidu jako geroprotektora pojawiło się już około 40 lat temu [32]. Obecnie ich działanie wydłużające życie zostało udowodnione w licznych obserwacjach przeprowadzonych na zwierzętach modelowych. W badaniu autorstwa Anisimov i wsp., które przeprowadzono na transgenicznych samicach myszy linii HER-2/neu, okazało się, że po zastosowaniu metforminy w dawce 100 mg/kg mc. średnia długość

życia badanych zwierząt wydłużyła się o około 8–13%, a maksymalna o 1 miesiąc. Dodatkowo w grupie badanej zaobserwowano powolniejsze narastanie glikemii i stężenia triglicerydów we krwi, obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz β -lipoprotein w porównaniu z grupą kontrolną [33]. Kilka lat później powstało kolejne badanie pod kierownictwem tego samego autora i przeprowadzone na myszach tej samej linii, w którym wykazano podobny odsetek wydłużenia życia u zwierząt otrzymujących metforminę. Ponadto w kontekście potencjału przeciwnowotworowego tego leku dostrzeżono opóźnienie o ponad 10% pojawienia się gruczolaka piersi, a zastosowanie metforminy w skojarzeniu z melatoniną okazało się redukować o ponad 40% wzrost guza Ehrlicha (wywołującego puchlinę brzuszną u zwierząt laboratoryjnych) [34]. Ten sam autor w innym badaniu oceniającym potencjał przeciwstarzeniowy metforminy wykorzystał samice myszy pochodzące z linii niekrewniaczej. U zwierząt z grupy badanej przyjmujących metforminę (100 mg/kg mc.), pomimo niewielkiego zredukowania konsumpcji pokarmu, zmniejszyła się masa ciała. Średnia długość ich życia zwiększyła się o ponad 35%, natomiast maksymalna o około 10% (o ponad 2,5 miesiąca). Czas, w którym myszy były zdolne do reprodukcji, również się wydłużył. W doniesieniu nie zaobserwowano natomiast działania przeciwnowotworowego metforminy.

W kontekście wielkości potencjału przeciwstarzeniowego metforminy nie bez znaczenia okazała się także płeć zwierząt. Udowodniono, że wśród samic myszy linii 129/Sv przewlekła terapia metforminą wydłużyła im życie o około 5%. Takiego efektu nie zaobserwowano wśród samców tego gatunku, wręcz przeciwnie, średnia długość ich życia skróciła się o ponad 10%. To samo dotyczy roli przeciwnowotworowej metforminy. U samic częstość pojawienia się nowotworów złośliwych zmniejszyła się 3,5-krotnie, czego nie zanotowano u samców tego gatunku [36]. Celem innego badania była odpowiedź na pytanie, kiedy rozpoczęcie terapii metforminą determinuje w największym stopniu długość życia. W tym celu ocenie poddano wiek zwierząt, w którym zapoczątkowano terapię tym lekiem. Grupa badawcza składała się z 3 grup. W pierwszej z nich rozpoczęto podawanie myszom metforminy w wieku 3 miesięcy. W kolejnej grupie zastosowano terapię po osiągnięciu 9 miesięcy, a w ostatniej — po ukończeniu roku i 3 miesięcy. Jak się okazało, w każdej z tych grup terapia metforminą opóźniła wyłączenie funkcji rozrodczych. Dodatkowo w żadnej z nich nie wpłynęła znamienne na zmianę stężenia we krwi cholesterolu i glikemii. Jeśli chodzi o działanie przeciwstarzeniowe, w badaniu wykazano, że im wcześniej następuje włączenie terapii

metforminą, tym osiąga się wyższy potencjał wydłużający życie (odpowiednio 14% oraz 6% w pierwszej i drugiej grupie). W grupie trzeciej, rozpoczynającej terapię metforminą w wieku najstarszym, nie zanotowano wydłużenia życia osobników pod wpływem tego leku. Opóźnienie rozwoju chorób nowotworowych zanotowano także tylko w dwóch pierwszych grupach [37]. Jedne z najnowszych doniesień autorstwa Anisimov i wsp. stanowi niejako kontynuację poprzedniego. Zgodnie z hipotezą postawioną przez autorów doniesienia, wiek okołourodzeniowy jest główną determinantą w kształtowaniu się podwzgórzowych mechanizmów kontrolujących homeostazę energetyczną. Idąc dalej tym tropem, poprzez mechanizm działania metforminy, włączonej do terapii w tym właśnie czasie, można w ten sposób opóźnić rozwój chorób związanych z wiekiem. W badaniu samce i samice myszy linii 129/Sv otrzymały metforminę s.c. w 3., 5. i 7. dniu po urodzeniu. Wyniki pokazują, że u samców ilość konsumowanego pokarmu zmniejszyła się, a zanotowana u nich niższa masa ciała (w stosunku do grupy kontrolnej) utrzymywała się przez całe życie. Dodatkowo interesujące jest, że średnia długość życia samców otrzymujących metforminę wydłużyła się o około 20%, natomiast maksymalna o 3,5%. U samic nie zaobserwowano takiego efektu. Ich średnia długość życia zmniejszyła się o około 14% w grupie badawczej. Punktem końcowym badania było osiągnięcie wieku równego 800 dni, którego dożyła prawie połowa samców z grupy kontrolnej oraz niemal 75% z grupy badawczej. Taką samą długość życia osiągnęło nieco ponad 50% samic myszy z grupy kontrolnej oraz tylko 1/3 z grupy badawczej [38]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Grupę badawczą z Narodowego Instytutu Starzenia w Baltimore ukazują zależność zastosowanej dawki metforminy od wielkości efektu prolongującego życie. Począwszy od ukończenia przez zwierzęta wieku średniego (600 dni), metformina była im aplikowana w stężeniach równych 0,1% oraz 1% udziału wagowego diety. Po kilkunastu miesiącach trwania badania ustalono, że samce przyjmujące mniejsze dawki leku żyły o 5% dłużej od myszy, które nie otrzymywały leku. Co więcej, cechowały się one również mniejszą częstotliwością zachorowań na dolegliwości układu krwionośnego. Odwrotnie natomiast wyglądała sytuacja u myszy, którym podawano większą dawkę metforminy. Te osobniki umierały szybciej od obu badanych grup. Zgodnie ze zdaniem autorów badania, za wyjaśnienie tych zależności uważa się twierdzenie, że metformina w małych dawkach mobilizuje organizm do efektywniejszej pracy przy jednocześnie zmniejszonej ilości produkowanych reaktywnych wolnych rodników tlenowych, uszkadzających komórki i tkanki organizmu [39].

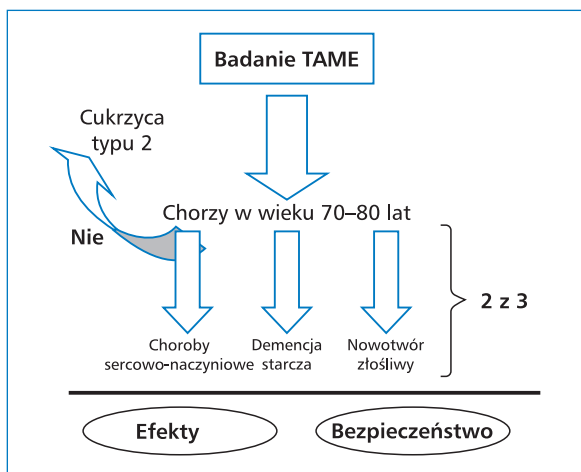
Doniesienie Onken i wsp. dotyczące badania przeprowadzonego na *C. elegans* również dokumentuje zależność przyjmowanej dawki metforminy z osiąganą różną długością życia. Nieznaczne wydłużenie maksymalnej długości życia przy silnym wpływie na średni wiek tych nicieni osiągnięto tylko przy dawce metforminy równej 50 mmol/l. Pożądane efekty przy podaniu zarówno mniejszej (10 mmol/l), jak i większej (100 mmol/l) dawki były natomiast znikome [40].

W aspekcie wyżej wymienionych treści wśród badań klinicznych na uwagę zasługuje badanie Bannister i wsp. W doniesieniu wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących regularnie metforminę w monoterapii przeżycie jest większe nawet o 15% niż u osób bez cukrzycy nieprzyjmujących metforminy. Swoisty paradoks, jaki zaobserwowano w tym badaniu, tym bardziej skłonił naukowców do określenia potencjału metforminy przedłużającego życie u ludzi [41].

Nadzieje klinicystów w określeniu przeciwstarzeniowej roli metforminy *sensu stricto* wiążą się z niedawno rozpoczętym badaniem *Targeting Aging with Metformin* (TAME). Badanie, finansowane przez *American Federation for Aging Research*, objął kierownictwem Dr Barzilai. Przeprowadzane metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo będzie pierwszym tego rodzaju klinicznym doniesieniem naukowym określającym potencjał przeciwstarzeniowy metforminy. Zakłada ono przyjmowanie tego leku przez 3000 chorych między 7. a 8. dekadą życia. Warunkiem włączenia do badania jest chorowanie na jedno lub dwa z trzech wymienionych schorzeń związanych z wiekiem, tj. choroby serca, nowotwór złośliwy czy osłabienie funkcji poznawczych. Badanie to ma odpowiedzieć na pytanie, czy metformina ma zdolność do zahamowania postępu tych schorzeń oraz opóźnienia śmiertelności z nimi związanych. Bardzo istotny jest fakt, iż chorzy na cukrzycę typu 2 nie mogą być zakwalifikowani do badania, ponieważ zgodnie z założeniem autorów najprawdopodobniej są oni dotychczas przez bliżej nieokreślony czas leczeni metforminą. W konsekwencji fakt ten mógłby być przyczyną nieadekwatnych wyników. Dodatkowo celem badania jest również odpowiedź na pytanie, czy długotrwała terapia metforminą u chorych bez cukrzycy typu 2 okaże się bezpieczna (ryc. 1) [42–44].

Podsumowanie

Metformina jest jednym z najczęściej przepisywanych leków na świecie. Rocznie do aptek trafia ponad 120 mln recept na ten lek [45]. Niewątpliwie ma ona w organizmie działanie pleiotropowe i słuszne jest szukanie coraz nowych jej zastosowań. Jednym z nich jest właśnie aktywność przeciwstarzeniowa tego leku. Pomyślne wyniki badań przeprowadzonych na zwierzę-



Rycina 1. Badanie TAME — główne założenia

tach skłaniają naukowców coraz śmielej odnosić te efekty również do ludzi. Jednak by to potwierdzić, potrzeba badań klinicznych i większej ilości danych na ten temat. Autorzy niniejszej pracy z niecierpliwością czekają na wyniki projektu TAME, które mogą być niejako początkiem lawiny badań nad potencjałem przeciwstarzeniowym metforminy wśród ludzi. Podłoże biochemiczne działania metforminy oraz imitacja przez nią stanu restrykcji kalorycznej, która to sama w sobie ma bezsprzeczne działanie *anti-aging*, mogą stanowić logiczne wytłumaczenie aktywności przeciwstarzeniowej metforminy.

PIŚMIENNICTWO

- Dudkiewicz M., Kucharewicz. Związki pochodzenia naturalnego modulujące starzenie i śmierć komórek. *Postępy Biochemii* 2014; 60: 207–220.
- Doustne leki przeciw cukrzycowe i agoniści receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2. W: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Klin.* 2016; 5 (supl. A): A16–A18.
- Werner E.A., Bell J. The preparation of methylguanidine and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J. Chem. Soc. Transact.* 1922; 121: 1790–1794.
- Sterne J. Treatment of diabetes mellitus with N,N-dimethylguanidylguanidine (LA. 6023, glucophage). *Therapie* 1959; 14: 625–630.
- Strojek K., Wróbel M., Szymborska-Kajane A., Rokicka D. Metformina — nowe wskazania refundacyjne. *Diabet. Klin.* 2013; 2: 120–124.
- Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T. i wsp. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620–1625.
- Colman R.J., Beasley T.M., Kemnitz J.W. i wsp. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nature Communications* 2014; 5: 3557.
- McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition* 1989; 5: 155–1717.
- Sikora E. Starzenie i długowieczność. *Postępy Biochemii* 2014; 60: 125–137.
- Brown-Borg H.M., Bode A.M., Bartke A. Antioxidative mechanisms and plasma growth hormone levels: potential relationship in the aging process. *Endocrine* 1999; 11: 41–48.
- Lund J., Tedesco P., Duke K. i wsp. Transcriptional profile of ageing in *C. elegans*. *Curr. Biol.* 2002; 12: 1566–1573.
- Flachsbart F., Caliebe A., Kleindorp R. i wsp. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 2700–2705.
- Suh Y., Atzmon G., Cho M.O. i wsp. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 3438–3442.
- Guertin D.A., Sabatini D.M. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 9–22.
- Karczmarek-Borowska B., Zmorzyński S., Filip A. Biologiczna rola sirtuinów. *Współ. Onkol.* 2008; 12: 437–440.
- Vaira V., Lee C.W., Goel H.L. i wsp. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene* 2007; 26: 2678–2684.
- Selvarajah J., Elia A., Carroll V.A., Abdeladim M. DNA damage-induced S and G2/M cell cycle arrest requires mTORC2-dependent regulation of Chk1. *Oncotarget* 2015; 6: 427–440.
- Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 2013; 493: 338–345.
- Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D. i wsp. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392–395.
- Roth G.S., Lane M.A., Ingram D.K. i wsp. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297: 811.
- Van Heemst D., Beekman M., Mooijaart S.P. i wsp. Reduced insulin/IGF-1 signaling and human longevity. *Aging Cell* 2005; 4: 79–85.
- Holloszy J.O., Fontana L. Caloric restriction in humans. *Exp. Gerontol.* 2007; 42: 709–712.
- Meyer T.E., Kovács S.J., Ehsani A.A. i wsp. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 398–402.
- Fontana L., Meyer T.E., Klein S., Holloszy J.O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk of atherosclerosis in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 6659–6663.
- Willcox D.C., Willcox B.J., Todoriki H. i wsp. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology* 2006; 7: 173–177.
- Ingram D.K., Zhu M., Mamczarz J. i wsp. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell* 2006; 5: 97–108.
- Longo V.D., Finch C.E. Evolutionary medicine, from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science* 2003; 299: 1342–1346.
- Anisimov V. Metformin Do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle* 2013; 12: 3483–3489.
- Anisimov V.N., Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 87: 201–223.
- Mattison J.A., Roth G.S., Beasley T.M. i wsp. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012; 489: 318–321.
- Anisimov V.N. Carcinogenesis and aging 20 years after: escaping horizon. *Mech. Ageing Dev.* 2009; 130: 105–121.
- Dilman V.M. Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control and its role in development, aging and disease. *Lancet* 1971; 1: 1211–1219.
- Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. i wsp. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp. Gerontol.* 2005; 40: 685–693.
- Anisimov V.N., Egormin P.A., Piskunova T.S. i wsp. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo. *Cell Cycle* 2010; 9: 188–197.
- Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. i wsp. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle* 2008; 7: 2769–2773.
- Anisimov V.N., Piskunova T.S., Popovich I.G. i wsp. Gender differences in metformin effect on aging, life span and spontaneous

- us tumorigenesis in 129/Sv mice. *Aging (Albany NY)* 2010; 2: 945–958.
37. Anisimov V.N., Berstein L.M., Popovich I.G. i wsp. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging* 2011; 3: 148–157.
 38. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. i wsp. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle* 2015; 14: 46–55.
 39. Martin-Montalvo A., Mercken E.M., Mitchell S.J. i wsp. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2192.
 40. Onken B., Driscoll M. Metformin Induces a Dietary Restriction-Like State and the Oxidative Stress Response to Extend *C. elegans* Healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS One* 2010; 5: e8758.
 41. Bannister C.A., Holden S.E., Jenkins-Jones S. i wsp. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 1165–1173.
 42. Taubes G. Cancer prevention with a diabetes pill? *Science* 2012; 335: 29.
 43. Hayden E.C. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug. *Nature* 2015; 522: 265–266.
 44. Hall S.S. A trial for the ages. *Science* 2015; 349: 1275–1278.
 45. Taubes G. Cancer prevention with a diabetes pill? *Science* 2012; 335: 29.