Metformin: na pomezí diabetologie a onkologie

M. Anděl, P. Škrha, J. Trnka

Centrum výzkumu diabetu, metabolizmu a výživy Ústavu výživy a II. interní kliniky 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn: Onemocnění diabetem 2. typu představuje samo o sobě predispozici k manifestaci nádorového onemocnění. Léky, které stimulují sekreci inzulinu, stejně jako podání inzulinu, také mírně zvyšují riziko onemocnění nádorem (OR okolo 1,3). Podání pioglitazonu dle některých zpráv vede k zvýšení rizika karcinomu močového měchýře. Naopak řada studií na izolovaných buňkách, experimentálních modelech i retrospektivních studií u lidí prokázala zřetelný preventivní účinek metforminu na manifestaci nádorového onemocnění, zejména nádorů pankreatu, prsu, kolorektálního karcinomu, endometria a ovaria. Navíc, prognóza u pacientů s řadou nádorů, kteří kromě běžné protinádorové léčby užívají metformin, se zdá zřetelně lepší než u pacientů s diabetem, kteří metformin neužívají. Tyto výsledky dávají naději na použití metforminu nebo jeho derivátů v prevenci a léčbě některých nádorů.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – nádorová onemocnění – antidiabetická léčba – metformin

Metformin: the overlap of diabetology and oncology

Summary: Type 2 diabetes moderately increases predisposition for manifestation of tumor disease. Both drugs stimulating insulin secretion (insulin secretagogues) and insulin injection therapy also moderately increases risk of tumor manifestation (OR approx 1.3). According to some reports pyoglitazon therapy could be of increased risk of bladder cancer. On the other hand, hunderds of study on isolated cells, experimental animal models and retrospective studies in patients have shown preventive effect of metformin therapy on manifestation tumors of pancreas, breast, colorectum, liver, endometrium and ovary. More over, the prognosis of diabetic cancer patients on metformin therapy seems be better, than in diabetics without metformin treatment. These data are promising for future use of metformin for prevention and therapy of some malignant tumors.

Key words: type 2 diabetes mellitus – cancer – antidiabetic therapy – metformin

Úvod

Na počátku července roku 2009 byla diabetologická obec naléhavě informována o sérii článků, které ukazovaly na vztah mezi inzulinem glargin a výskytem některých nádorů, především nádorů prsu ve Švédsku, Skotsku a Německu [15,21,26,43]. Tento vztah nebyl později v řadě dalších publikací potvrzen, což popsala řada následných studií a metaanalýz [45], včetně recentního českého komentáře ke studii ORIGIN [41]. Vzrušení, které nastalo okolo výše uvedených článků, však mělo 1 velmi důležitý důsledek: již delší dobu známé vztahy mezi diabetem a nádorovými onemocněními se ocitly v centru mnohem větší pozornosti. Dále pak byly systematicky sledovány a publikovány výsledky vztahů jednotlivých metod léčení diabetu k riziku nádorových onemocnění [14].

Diabetes a riziko vzniku nádorových onemocnění

O diabetu 2. typu je známo, že je nezávislým rizikovým faktorem vzniku nádorů prsu, endometria, ledvin, pankreatu, jater, žlučových cest, močového měchýře a kolorektálního karcinomu [12,47]. Zvýšené riziko nádorů je diskutováno zejména ze 2 hledisek: prvním je hyperinzulinemie a inzulinová rezistence, které představují riziko, spojené zejména s expozicí vyšším hladinám endogenního inzulinu a aktivaci IGF-1. Druhým je vztah k terapii, modulující riziko vzniku nádoru. Má se za to, že terapie inzulinem a inzulinovými sekreatagogy, zejména deriváty sulfonylurey, mírně zvyšuje riziko nádorového onemocnění [14]. Terapie pioglitazonem zvyšuje riziko vzniku karcinomu močového měchýře [5]. Podle recentní zprávy z Butlerovy skupiny vedla terapie léky založenými na inkretinovém principu k expanzi exokrinní i endokrinní pankreatické tkáně se zvýšenou pankreatickou dysplazií a tendencí k neuroendokrinním nádorům produkujícím glukagon, jak bylo nalezeno na sekčním materiálu u dárců orgánů: 8 pacientů léčených inkretinovou léčbou oproti 12 pacientům léčených jinými antidiabetiky a 14 nediabetickými kontrolními zemřelými. [9]. Na druhé straně o metforminu, který je používán v léčbě diabetes mellitus 2. typu již více než půl století, bylo v řadě studií provedených na izolovaných buněčných linií, u experimentálních zvířat i u lidí prokázáno, že má velký potenciál pro prevenci a zřejmě i léčbu některých typů nádorových onemocnění. V následujícím textu podáváme stručný přehled poznatků o účinku metforminu. O aktuálnosti tohoto tématu svědčí fakt, že k 15. červenci 2013 je v databázi Public Medline 1 640 odkazů, přitom za

posledního 1/2 roku jich přibylo více než 300.

Přehled významnějších studií popisujících vztah metforminu a nádorových onemocnění

Na úrovni buněčných kultur byl metformin nalezen jako aktivní proti nádorovým buňkám karcinomu prsu [50], ovariálnímu karcinomu [18], karcinomu prostaty [6] či mozkovému gliomu [24]. Mechanizmy účinku metforminu na nádorové buňky jsou spojovány hlavně s ovlivněním apoptózy a zahrnují pokles cyklinu D1, AMPK aktivaci vedoucí k inhibici mTOR a redukci v iniciaci translace, selektivní toxicitou pro p53 deficientní buňky a indukcí kaspázy dependentní apoptózy asociované s aktivací c-JunN terminální kinázy (JNK). Podrobnější mechanizmy účinky metforminu jsou uvedeny v následujících odstavcích našeho článku.

U zvířat s experimentálním modelem nádorového onemocnění byl nalezen efekt metforminu na prevenci karcinomu prostaty u křečků [44], podobně metformin inhiboval rozvoj karcinomu prsu u myší [3], měl supresní vliv na růst střevních polypů v myším modelu [46], oslabil růst karcinomu plic u jeho experimentálního myšího modelu [2] a inhiboval růst experimentálního karcinomu prostaty [6].

U lidí je k dispozici množství klinických sledování, zatím však **retrospektivních** a často s nedobře postavenými kontrolními skupinami. Přesto jsou některé výsledky velmi nadějné.

Z dat, která jsou k dispozici britské databáze (UK – Based General Proctise Research Diabase) bylo analyzováno 1 611 pacientek s karcinomem ovaria. Dlouhodobé užívání, definované jako více než 30 receptů metforminu, bylo spojeno s redukcí rizika karcinomu ovaria (OR: 0,61, 95% CI 0,30–1,25 pro metformin a OR: 1,26, 95% CI 0,65–2,44 pro deriváty sulfonylurey). Dlouhodobé užívání inzulinu (více než 40 receptů) mírně zvýšilo riziko ovariálního karcinomu (OR: 2,29, 95% CI 1,13–4,65).

U nemocných s karcinomem ovaria sledovali Romero et al [40] vztah mezi diabetem 2. typu, léčbou metforminem a progresí karcinomu. Celkem bylo 5 let sledováno 341 pacientek s epiteliálními karcinomy ovaria, z toho 297 netrpělo diabetem, 28 nemocných mělo diabetes 2. typu bez léčby metforminem a 16 diabetiček 2. typu bylo léčeno metforminem. Pětileté období bez progrese (progression free survival – PFS) mělo 23 % pacientek nediabetiček, 8 % diabetiček léčených jinými antidiabetiky než metforminem a 51% diabetiček na metforminu.

Potenciálně klinicky významným může být fakt, že účinek metforminu cílí na **ovariální rakovinné kmenové buňky** (cancer stem cells – CSC), jak bylo prokázáno in vitro i in vivo [42]. Při tom v experimentu in vitro metformin výrazně omezil růst ovariálních rakovinných buněčných linií. Tento efekt byl aditivní k cisplatině. Metformin redukoval ALDH (aldehyd dehydrogenáza) ovariální CSC – prokázáno FACS. Metformin omezil formaci CSC tumorózních sfér. In vivo metformin významně zvýšil schopnost cisplatiny restringovat xenografty z tumorózních buněčných linií a významně omezil růst SLDH + CSC xenograftů, což bylo asociováno s poklesem v ALDH + CSC, buněčné proliferace a angiogeneze [42]. Luteinizační hormon facilituje angiogenezi v ovariálních epiteliálních nádorových buňkách a metformin inhibuje jeho efekt přes mTOR signální dráhu [32].

Z mnoha různých studií zabývajících se metforminem a **karcinomem prsu** byla provedena metaanalýza [13]. Ta shrnula přehled literatury a metaanalýzu výsledků z článků excerptovaných v PubMed, Cochrane Library a Scopus na témata metformin, biguanides, cancer a neoplasms. Ze 443 citací bylo vybráno 18 článků včetně 7 nezávisle provedených observačních studií, ve kterých byl metformin užíván 3 roky. Bylo zjištěno, že metformin má protektivní účinek na vznik karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s diabetem (celkem OR 0,83). Silnější asociace byly nalezeny u delšího užívání metforminu (OR 0,75) a u studií, které začaly sledovat nemocné před rokem 1997 (OR 0,68).

U **kolorektálního karcinomu** nejsou výsledky týkající se používání metforminu jednoznačné. Na jedné straně používání metforminu nebylo spojeno se snížením rizika [8]. Na straně druhé rozsáhlá čínská studie zahrnující více než 100 000 pacientů nalezla protektivní efekt metforminu.

Mechanizmus účinku metforminu s ohledem na buněčný metabolizmus a buněčný cyklus

Primárním cílem zásahu metforminu (a dalších biguanidů) v savčích buňkách je mitochondriální komplex I (NADH: ubichinon oxidoreduktáza [16]), který zajišťuje vstup elektronů z NADH do dýchacího řetězce. Inhibice komplexu I metforminem vede ke snížení průtoku elektronů dýchacím řetězcem a tedy i k omezení produkce ATP oxidativní fosforylací. Poměr ATP/ADP v buňce je dobře známým parametrem regulujícím řadu metabolických pochodů, neboť věrně odráží energetický stav buňky. Zvýšená nabídka ADP vede skrze enzym adenylátkinázu k přeměně 2 molekul ADP na 1 molekulu ATP a 1 molekulu AMP. Takto vzniklé AMP pak alostericky za asistence kinázy LKB1 aktivuje další signální protein: AMP-dependentní kinázu (AMPK) [10].

AMPK je jedním z klíčových regulátorů energetického metabolizmu, přičemž její aktivace signalizuje nedostatečnou syntézu ATP. Aktivní AMPK tedy bude aktivovat enzymy přímo či nepřímo zajišťující produkci ATP a naopak inhibovat procesy, které ATP spotřebovávají.

AMPK stimuluje transport glukózy do buňky skrze fosforylaci proteinů řídících translokaci GLUT-4 a GLUT-1 na buněčnou membránu [38] a zároveň potencuje translokaci mastných kyselin do mitochondrie přes karnitinový člunek [49]. V některých buňkách (kar-

diomyocyty, makrofágy) AMPK stimuluje glykolýzu aktivací fosfofruktokinázy 2 (PFK-2) [34,35].

AMPK zároveň fosforyluje a inaktivuje anabolické enzymy, jako je acetyl-CoA karboxyláza (produkce malonyl-CoA, první krok v syntéze mastných kyselin), glykogen syntáza či hydroxymetylglutaryl-CoA reduktáza (syntéza cholesterolu a dalších izoprenoidů) [11,36,37]. Jedním z významných procesů vyžadujících kvanta ATP je syntéza proteinů a také tu AMPK inhibuje cestou inaktivace signálního komplexu mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) [19,23].

Kromě přímého ovlivnění metabolických enzymů fosforylací ovlivňuje AMPK také jejich expresi přes příslušné transkripční faktory. V játrech tak aktivace AMPK vede ke snížení exprese pyruvátkinázy [28], fosfoenolpyruvát karboxykinázy [29] a nepřímo i acetyl-CoA karboxylázy či syntázy mastných kyselin. Tyto enzymy jsou klíčové pro glukoneogenezi a syntézu mastných kyselin. Inhibována je exprese proteinu SREBP [52], který hraje roli v aktivaci syntézy cholesterolu, a AMPK dále obecně snižuje syntézu proteinů v játrech skrze snížení koncentrace transkripčního faktoru HNF-4α [30]. Na katabolické straně rovnice AMPK zvyšuje expresi transportéru GLUT-4 [51] a stimuluje novotvorbu mitochondrií prostřednictvím transkripčního faktoru PGC-1α [25].

AMPK také přímo zasahuje do buněčného cyklu pomocí fosforylace transkripčního faktoru p53, která tento protein aktivuje a vede k zastavení buněčného cyklu na rozhraní G1/S či přímo k apoptóze [22]. I tato role AMPK dává dobrý smysl: při nedostatku ATP nemá smysl začít replikovat DNA a připravovat se na buněčné dělení.

I když AMPK může vypadat jako klíčová převodová páka účinku biguanidů na buněčné funkce, některé jejich účinky aktivaci AMPK nevyžadují. mTORC1 může např. být deaktivován alternativní cestou přes Rag GTPázu, která je aktivována přímo AMP [17]. Stejně tak byl popsán vliv metforminu na expresi TNF-α a tím na zánětlivou odpověď [4], na produkci reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) [2] či na aktivaci cyklinu D1 [6].

Tento výčet proteinů a metabolických drah ovlivněných biguanidy či přímo metforminem nám umožňuje vytvořit model jeho vlivu u nádorových buněk. Maligně transformované buňky mají obvykle tendenci růst a dělit se ve větší míře než normální buňky. Metformin bude působit proti této tendenci: buňkám se nebude dostávat ATP, budou aktivovány katabolické a inhibovány anabolické dráhy a může dojít i k zablokování buněčného cyklu či přímo k apoptóze. Tento model je samozřejmě velmi hrubý a zdaleka nemusí platit u všech typů maligních nádorů. Účinek metforminu tak vždy bude záviset na konkrétním genotypu a fenotypu dané buňky, na její lokalizaci vzhledem k okolním buňkám a strukturám, na dostupnosti živin a kyslíku a na mnoha dalších faktorech.

Je vcelku zajímavé, že 2 proteiny přímo spojené s drahou AMPK jsou tumor supresorové proteiny. Kináza LKB-1 nezbytná pro aktivaci AMPK zvýšenou hladinou AMP je zmutována u Peutz-Jeghersova syndromu [20] a protein TSC-2 zprostředkující účinek AMPK na mTORC1 je poškozen u tuberózní sklerózy [48]. Tento fakt dále posiluje význam této regulační dráhy alespoň u některých typů abnormálního buněčného růstu.

Tab. 1. Problémy omezující interpretaci studií provedených s metforminem u nádorových onemocnění.

- retrospektivní studie
- nerandomizované studie
- diagnóza DM může ovlivnit pravděpodobnost nádorového onemocnění
- metformin podáván často s dalším lékem s potenciální antineoplastickou účinností (statin)*
- PPI omezují buněčný transport metforminu**

*Lehman et al [31]
**Nies et al [37]

Limity interpretace dosavadních výsledků

Dosavadní data o vztazích mezi metforminem a nádory mají celou řadu rovin. Jakkoliv jsou data získaná na izolovaných buněčných systémech slibná, jakkoliv jsou data z experimentálních modelů nádorů nadějná, jakkoliv jsou data z klinických sledování ohromující, mají řadu limitů, které významně shrnul Michael Pollack [39]. Farmakoepidemiologická data týkající se metforminu a nádorů mají celou řadu interpretačních omezení: především jde o data získaná retrospektivně. Sama přítomnost diabetu může ovlivnit pravděpodobnost nádorového onemocnění. Metformin je podáván velmi často i s dalšími léky, které mají potenciální antineoplastické účinky (statiny, β-adrenolytika), což může ovlivnit výsledný efekt metforminu [31]. Hladina metforminu však může být negativně ovlivněna interakcí s dalšími léky. Např. o inhibitorech protonové pumpy je známo, že inhibují odběr metforminu [37]. Přehled nejdůležitějších z těchto faktorů je uveden v tab. 1.

Máme v současnosti již nějaké návrhy na použití antidiabetik u pacientů se současným onemocněním diabetem a nádorovým onemocněním?

Dosavadní výsledky vyplývající z článků popisujících účinek metforminu u buněčných a experimentálních modelů nádorů, u retrospektivních sledování pacientů s jednotlivými typy nádorových onemocnění léčených či neléče-

ných metforminem, výsledky metaanalýz těchto článků, teoretické studie opírající se o poznatky z molekulární a buněčné biologie zatím nevedly k jednoznačnému doporučení o typu léčby u pacientů s diabetem a současným nádorovým onemocněním. Dosavadní výsledky však ukazují, že diabetologové používají u stovek tisíc nemocných s diabetem 2. typu lék, který má potenciální účinek v prevenci a snad i v léčbě některých nádorových onemocnění. To zvyšuje důraz na podávání metforminu jako léku první volby u všech nemocných s diabetem 2. typu, což je jeho základní indikací vyplývající z lékové dokumentace. Přestože u metforminu není v lékové dokumentaci uvedena indikace prediabetes, je doporučením diabetologických společností evropské i české jeho podávání i u nemocných s prediabetem. Proto by měly výbory příslušných společností vyvinout ještě iniciativu s ohledem na rozšíření indikací tohoto léku u pacientů s prediabetem. Při jakémkoliv podávání metforminu je samozřejmě nutné respektovat kontraindikace a omezení tohoto podávání, především tedy snížení funkce ledvin (S-kreatinin nad 130 μmol/l), těžké poškození jater a selhání jater, srdeční a respirační selhání.

Praxí Diabetologického centra FN Královské Vinohrady Praha a 3. lékařské fakulty UK Praha se stává podávat všem nemocným s diabetem 2. typu a současným nádorovým onemocněním metformin vždy, pokud nejsou kontraindikace. Metformin považujeme za potenciálně výhodný i do kombinace s léky, které stimulují sekreci inzulinu, tedy deriváty sulfonylurey, glinidy, inhibitory DPP-4 a analogy GLP-1, stejně jako do kombinace s inzulinem u pacientů s diabetem 2. typu. Pro tyto situace neexistují zatím žádné přesné směrnice. Domníváme se však, že i současná interpretace doporučení k léčbě diabetu 2. typu tento postup plně ospravedlňuje. Budoucí praxe se jistě zaměří na používání léků stimulujících sekreci inzulinu u pacientů s nádorovými onemocněními, přinejmenším některými. K takovémuto doporučení je však ještě poměrně dlouhá doba.

Závěr: metformin – naděje pro prevenci i terapii nádorových onemocnění

Výsledky výzkumu trvajícího déle než 15 let a skutečný boom prací v posledních 3 letech naznačují, že metfromin může představovat významný lék v prevenci řady nádorových onemocnění a možná, že i adjuvantní, ne-li přímo cíleně podávaný lék v léčbě některých typů nádorů. Výhodou – a současně nevýhodou – metforminu je, že je lékem velmi levným. Další potenciální velkou výhodou metforminu je více než 55letá zkušenost s jeho podáváním u pacientů s diabetem 2. typu. Základní kontraindikací podání metforminu je snížení renálních funkcí (metformin nepodáváme u nemocných, kteří mají kreatinin vyšší než 130 μmol/l), vysazujeme při podávání i.v. kontrastních jodových látek a nasazujeme až po kontrole hladiny kreatininu. Potenciální použití metforminu jako prostředku pro prevenci a event. léčbu nádorových onemocnění u diabetiků a snad i nediabetiků bude možné až po zhodnocení řady preventivních i terapeutických studií, které v současné době probíhají.

Literatura

1. Algire C, Zakhikani M, Blouin MJ et al. Metformin attenuates the stimulator effect of a high energy diet in vivo LLC1 carcinoma growth. Endocr Relat Cancer 2008; 15: 833–839.
2. Algire C, Moiseeva O, Deschénes-Simard X et al. Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage. Cancer Prev Res 2012; 5: 536–543.
3. Anisimov VN, Egormin PA, Bershtein LM et al. Metformin decelarets aging and development of Maďary tumors in HER/2 neu transgenic mice. Bull Exp Biol Med 2005; 139: 721–723.
4. Arai M, Uchiba M, Komura H et al. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334: 206–213.
5. Azoulay L, Yin H, Filton KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in poeple with type 2 diabetes: nested case control study. BMJ 2012; 344: e3645.
6. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. Oncogene 2008; 27: 3576–3586.
7. Bodmer M, Becker C, Meier C et al. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case control analysis. Gynecol Oncol 2001; 123: 200–204.
8. Bodmer M, Becker C, Meier C et al. Use of metofrmin is not associated with a decreased risk of colorectal cancer. A case-control analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 280–286.
9. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humus with increase exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013; 62: 2595–2604.
10. Carling D, Thornton C, Woods A et al. AMP-activated protein kinase: new regulation, new roles? Biochem J 2012; 445: 11–27.
11. Clarke PR, Hardie DG. Regulation of HMG-CoA reductase: identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase in vitro and in intact rat liver. EMBO J 1990; 9: 2439–2441.
12. Coughlin SS, Calte EE, Teras LR et al. Diabetes mellitus as a predator of cancer mortality in a large kohort of US adults. Am J Epidemiol 2004; 159: 1160–1167.
13. Col NF, Ochs L, Springmann V et al. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. Breast Cancer Res Treat 2012; 135: 639–646.
14. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 1766–1777.
15. Colhoun HM. SDRN Epiemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scottland. Diabetologia 2009; 52: 1755–1765.
16. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. J Biol Chem 2000; 275: 223–228.
17. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. J Clin Invest 2010; 120: 2355–2369.
18. Gotlieb WH, Saumet J, Beauchamp MC et al. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelian ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 110: 246–250.
19. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. Mol Cell 2008; 30: 214–226.
20. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998; 391: 184–187.
21. Hemkens LG, Growen U, Bender R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009; 52: 1732–1744.
22. Imamura K, Ogura T, Kishimoto A et al. Cell cycle regulation via p53 phosphorylation by a 5‘–AMP activated protein kinase activator, 5–aminoimidazole- 4–carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside, in a human hepatocellular carcinoma cell line. Biochem Biophys Res Commun 2001; 287: 562–567.

23. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. Cell 2003; 115: 577–590.
24. Isakovic A, Harhaji L, Stevanovic D et al. Dual natiglioma action of metformin: cycle cell arest and mitochondria-dependent apoptosis. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 1290–1302.
25. Jager S, Handschin C, St-Pierre J et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1{alpha}. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 12017–12022.
26. Jonasson JM, Ljung M, Talbäck M et al. Insulin glargine use and short term incidence of malignancies – a population based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009; 52: 1742–1754.
27. Jorgensen SB, Nielsen JN, Birk JB et al. The alpha2–5'AMP-activated protein kinase is a site 2 glycogen synthase kinase in skeletal muscle and is responsive to glucose loading. Diabetes 2004; 53: 3074–3081.
28. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H et al. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. J Biol Chem 2002; 277: 3829–3835.
29. Koo SH, Flechner L, Qi L et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. Nature 2005; 437: 1109–1114.
30. Leclerc I, Lenzner C, Gourdon L et al. Hepatocyte nuclear factor-4a involved in type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase. Diabetes 2001; 50: 1515–1521.
31. Lehman DM, Lorenzo C, Hernandez J et al. Statin use as a moderator of metformin effect on risk for prostate cancer among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2012; 35: 1002–1007.
32. Liao H, Zhou Q, Gu Y et al. Luteinizin hormone facilitates angiogenesis in ovarian epithleian tumor cells and metformin inhibits the effect through the mTOR signaling pathway. Oncol Rep 2012; 27: 1873–1878.
33. Liang J, Shao SH, Hennessy B et al. The energy sensing LKB1–AMPK pathway regulates p27(kip1) phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. Nat Cell Biol 2007; 9: 218–224.
34. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. Curr Biol 2000; 10: 1247–1255.
35. Marsin AS, Bouzin C, Bertrand L et al. The stimulation of glycolysis by hypoxia in activated monocytes is mediated by AMP-activated protein kinase and inducible 6-phosphofructo-2-kinase. J Biol Chem 2002; 277: 30778–30783.
36. Munday MR, Campbell DG, Carling D et al. Identification by amino acid sequencing of three major regulatory phosphorylation sites on rat acetyl-CoA carboxylase. Eur J Biochem 1988; 175: 331–338.
37. Nies AT, Hofmann U, Resch C et al. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters. PLoS One 2011; e22163.
38. Pehmoller C, Treebak JT, Birk JB et al. Genetic disruption of AMPK signaling abolishes both contraction- and insulin-stimulated TBC1D1 phosphorylation and 14–3–3 binding in mouse skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297: E665–E675.
39. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of beginning. Cancer Discov 2012; 2: 778–790.
40. Romero IL, McCormick A, McEwen KA et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival and chemosensitivity. Obstet Gynecol 2012; 119: 61–67.
41. Rušavý Z, Lacigová S, Kvapil M. Co nám přinesla největší studie v historii diabetologie? Vnitř Lék 2013; 59: 160–164.
42. Shank JJ, Yang K, Ghannan J et al. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo. Gynecol Oncol 2012; 127: 390–397.
43. Smith U, Gale EA. Does insulin therapy influence risk of cancer? Diabetologia 2009; 52: 1699–1708.
44. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. Gastroenterology 2001; 120: 1263–1270.
45. Tang X, Yang L, He Z et al. Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: a meta-analysis. PLoS One 2012; 7: e51814.
46. Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M et al. Metformin suppress intestinal polyp growth in AcpMin/+ mice. Cancer Sci 2008; 99: 2136–2141.
47. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L et al. Cancer incidence in population – based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1360–1365.
48. Wienecke R, König A, DeClue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product. Tuberin possesses specific Rap1GAP activity. J Biol Chem 1995; 270: 16409–16414.
49. Winder WW, Wilson HA, Hardie DG et al. Phosphorylation of rat muscle acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase and cAMP-dependent protein kinase. J Appl Physiol 1997; 82: 219–225.
50. Zakikani M, Dowling R, Fantus IG et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. Cancer Res 2006; 66: 10269–10273.
51. Zheng D, MacLean PS, Pohnert SC et al. Regulation of muscle GLUT-4 transcription by AMP-activated protein kinase. J Appl Physiol 2001; 91: 1073–1083.
52. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001; 108: 1167–1174.

Práce vznikla díky podpoře Programu rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy Prvouk iniciální stadia Diabetes mellitus, metabolických a nutričních změn a Univerzitního centra energetického metabolismu Univerzity Karlovy. Projekt zabývající se vztahem inhibice DPP-4 a poruchami imunity je financován grantem IGA MZ ČR.

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
www.lf3.cuni.cz
e-mail: michal.andel@lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce: 14. 7. 2013