

Metformín a prediktívne biomarkery pri širšom spektre interných ochorení

Meformin and predictive biomarkers in the broad spectrum of internal diseases

Andrej Dukát¹, Juraj Payer¹, Peter Jackuliak¹, Hana Štefaničková², Ján Kyselovič³, Andrea Gažová³, Martin Jankovský¹, Samuel Nachtmann¹, Patrik Valent¹, Juraj Smaha¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Institute of Science and Technology Austria (ISTA), Klosterneuburg, Rakúsko

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

Súhrn

Metformín je najčastejšie predpisovaným antidiabetikom v klinickej praxi, ktoré zároveň predstavuje účinný liek na prevenciu rizikových pacientov pre diabetes mellitus 2. typu. Za väčšinu jeho účinku je možné považovať trvalé zníženie telesnej hmotnosti. Za vyše polstoročné používanie lieku v klinickej praxi stále molekulové mechanizmy jeho účinku nie sú celkom známe. Podobne okrem glykemických ukazovateľov nepoznáme biomarker v kontexte jeho dávkovania. Ukazuje sa však potenciálna výhoda stanovenia GDF15 ako možný biomarker pre jeho dávkovanie.

Kľúčové slová: biomarkery – GDF15 – metformín

Summary

Metformin is the most common prescribed glucose-lowering drug in the clinical practice, used also for the prevention of type 2 diabetes mellitus in people at high risk. Majority of his effect is attributable to lower body weight in a sustained manner. During its usage in the clinical practice of the half century molecular mechanisms are still not completely known. Similarly except of glycemic measures, no biomarker for its presence or dose has been found. However potential value of GDF15 as a biomarker for metformin have been proposed.

Key words: biomarkers –GDF15 – metformin

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 22. 8. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 5. 10. 2025

Úvod

Metformín je vo svete najčastejšie používaným liekom, ktorý účinne znižuje hladiny glykémie a incidenciu diabetes mellitus [1]. Jeho vplyv na mierne zníženie telesnej hmotnosti má tak liečebný potenciál na výskyt koronárnej choroby srdca, mortalitu, aj niektoré druhy malignít [2]. Zaujímavým nálezom bola cieleňá analýza štúdie ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention trial) [3]. Táto štúdia sledovala 12 537 pacientov s diabetes mellitus, alebo prediabetom (zhoršenou toleranciou glukózy, alebo zhoršenou hladinou glykémie nalačno), ktorí mali aj pridružené

kardiovaskulárne (KV) rizikové faktory [4]. Z uvedenej kohorty bolo vybraných celkovo 8 401 pacientov, u ktorých bolo z iniciálnej vzorky analyzované celé spektrum 237 rôznych biomarkerov (2 317 bolo na liečbe metformínom v rôznych liečebných dávkach). Regresnou analýzou sa tak dali identifikovať biomarkery vo vzťahu k užívaniu metformínu. Bolo možné sledovať genetické determinanty GDF15 (rastového diferenciačného faktora) vo vzťahu ku koronárnej chorobe srdca.

GDF15 a patofyziologické implikácie

Gén pre GDF15 (nazvaný ako nesteroidový protizápalový aktivovaný gén 1, alebo NAG-1) je lokalizovaný na chromosóme 19p12–13.1. GDF15 (nazvaný ako makro-fágový inhibičný cytokín-1, alebo MIC-1) je vylučovaný ako 40 kDa polypeptid, ktorý sa štiepi v endoplazmatickom retikule a uvoľňuje sa ako 25 kDa aktívny cirkulujúci dimérový proteín [5]. V tomto kontexte má metformín tesné spojenie: aktivuje sekretorické cesty alebo znižuje inhibičné cesty. Humánne štúdie poukázali na priamy vzťah medzi hladinami GDF15 a závažnými KV-príhodami, diabetes mellitus a obličkovým ochorením. Jeho koncentrácie majú silnú prediktívnu hodnotu pre mortalitu (ako ukázala už horeuvedená štúdia ORIGIN).

Tieto uvedené súvislosti sú ako pri sekrécii GDF15, tak aj ako následok KV-poškodenia. (Je to analógom, ako pri vzťahu leptínu a obezity, kde je vyššia hladina leptínu u obéznych pacientov, ale leptín aj potláča chuť do jedla.) Metformín je vo vzťahu ako ku vyšším hodnotám GDF15, tak aj nižším KV-príhodám [6]. Zvyšuje cirkulujúce hladiny GDF15, a tým mediuje účinky metformínu na telesnú hmotnosť a energetiku, čím predstavuje chemoprotektívny liek.

V ľudskej fyziológii po 2 týždňoch liečby metformínom dochádza ku 2,5–násobnému vzostupu cirkulujúcich hladín GDF15 [7]. Pri stredne dlhom sledovaní (6–18 mesiacov) liečby metformínom u pacientov s anamnézou kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) bez diabetes mellitus bol zistený pokles telesnej hmotnosti o 3,5 % [8] a významné zvýšenie koncentrácie GDF15 ($p < 0,0001$). Zvýšenie koncentrácie GDF15 korelovalo s poklesom telesnej hmotnosti ($r = 0,26$; $p = 0,024$), ako ukázala štúdia CAMERA [8]. Tento vzťah nebol zistený v kontrolnej skupine s placebom ($r = 0,0374$; $p = 0,740$). Liečba metformínom vedie k rastu črevných organoidov spolu s indukciou expresie mRNA a sekrécie GDF15. Dominantným miestom expresie signálov nie je pečeň, ale črevo. GDF15 mRNA je v distálnej časti tenkého čreva, v kólon a v obličkách, kde k tomu dochádza už po 24-hodinách po podaní jednotlivej dávky metformínu. Zaujímavým nálezom však je, že metformín ako inzulínový senzitizer má svoje účinky aj za neprítomnosti GDF15 a pokračuje pri liečbe v znižovaní glykémie a inzulínu. Isté však je, že k najväčšej expresii GDF15 dochádza v nižšom tenkom čreve a v kólon, takže črevo je zrejším miestom, kde účinkuje metformín. Tento potom svojim účinkom zvyšuje up-take glukózy z cirkulácie do uvedeného epitelu [9]. Liekové formy metformínu, ktoré pôsobia v čreve, majú preto väčší vplyv na zníženie glykémie, než formy absorbované viac systémovo [10].

GDF15 a klinické implikácie

Začiatky liečby „metformínom“ sú zviazané s rastlinou *Galega officinalis*, bežne označovanou ako francúzsky orgován [11], používanou v stredovekej medicíne ako anti-diabetikum. To viedlo v 20. rokoch minulého storočia k záujmu o biguanidy, ktorý vyústil do sledovaniu dimetylbiguanidu J. Sternom a v roku 1957 k vývoju lieku Glucophage („pojedač glukózy“) [12]. Počas posledných 2 desaťročí sa metformín stal prvotíniovým liekom v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zakotvený v klinických odporúčaniach (ADA a EASD). Vo viacerých klinických štúdiách liek preukázal zlepšenie glykemickej kontroly s dobrým bezpečnostným profilom. Bol popísaný vzťah k v závislosti na genetických variáciách [13]. Up-take a toleranciu ovplyvňuje genetická variácia transportérov, resp. inhibícia transportérov liekmi. Zvýšenie up-take glukózy v čreve a následný vzostup koncentrácie laktátu v enterocytoch zodpovedá za jeho možnú gastrointestinálnu (GIT) intoleranciu. Jeho vplyv na dipeptidyl peptitázu 4 (DPP4) je malý, ale významný je vzostup koncentrácie glukogénu podobného peptidu 1 (GLP1). Vo farmakodynamike sa uplatňuje čiastočne aj vplyv na os črevo – mozog – pečeň. Zvýšený pool žľčových kyselín v čreve môže ovplyvniť konzistenciu stolice, sekréciu GLP1, hladinu cholesterolu a mikrobióm. Črevný mikrobióm potom môže zodpovedať za metformínovú toleranciu, resp. intoleranciu.

Metformín predstavuje najdôležitejší liek v prvotíniovej liečbe pacientov s DM2T, ktorý je zakotvený vo väčšine klinických odporúčaní a guidelines a je ním liečených odhadom vyše 200 miliónov pacientov denne. Napriek tomu liečebné mechanizmy účinkov celkom nepoznáme pre jeho veľmi komplexné účinky. V predchádzajúcich obdobiach sa výskum zameriaval na sledovanie jeho vplyvu na zníženie hladín glukózy. V súčasnosti sa stále viac pozornosť zameriava na jeho významnú úlohu v gastrointestinálnom trakte, mikrobióme čreva a na imunitné bunky odvodené z tkanív. Na molekulovej úrovni tomu bolo v oblasti pečeneových mitochondrií a lyzozómov, teraz aj v kontexte liečby nádorov, ochorení súvisiacich so starnutím, zápalových ochorení, proteomiky, ale aj SARS-CoV-2.

Metformín, telesná hmotnosť a GDF15

Cirkulujúce zvýšené hladiny GDF15 predstavujú stresový cytokín, ktorý je novým biomarkerom aj pri liečbe metformínom [14]. V experimente liečba metformínom viedla k zvýšeniu hladín GDF15 mRNA v čreve, obličkách, kostrovom svalstve a v pečeni pri vysokotukovej diete [15]. V humánnej medicíne sa preukázala zvýšená expresia GDF15 z gastrointestinálneho traktu pri liečbe metformínom [16]. Zvýšená expresia

cirkulujúceho GDF15 bola zistená aj pri strate telesnej hmotnosti a znížení chuti do jedla [17].

Metformín môže urýchliť zníženie telesnej hmotnosti u pacientov s DM2T aj bez tohto ochorenia [18–19]. Zvýšené cirkulujúce hladiny GDF15 sú prítomné pri liečbe metformínom a ním navodenom znížení telesnej hmotnosti u pacientov s DM2T nezávisle od jeho hypoglykemizujúceho vplyvu [20]. Asociácia medzi cirkulujúcimi hladinami a telesnou hmotnosťou však nebola zistená u osôb s prediabetom a zvýšenou telesnou hmotnosťou po 13-týždňovej liečbe metformínom [21]. Dlhodobé podávanie metformínu a sledovanie uvedených vzťahov si bude vyžadovať ešte kontrolovanú štúdiu.

Nové mechanizmy pôsobenia metformínu, ktorými sa znižujú hladiny glukózy

Pôvodná predstava, že anti-diabetický efekt metformínu je prevažne sprostredkovaný cez inhibíciu hepatálnej glukoneogenézy, bola doplnená o dôkazy, že významný podiel predstavuje aj gastrointestinálny trakt. Ovplyvňuje hepatálne mitochondrie a inhibuje mitochondriálny respiračný reťazcový komplex I, ale táto inhibícia je však nielen slabá, je aj reverzibilná [22]. Schéma 1 tieto mechanizmy zobrazuje. Veľmi dôležitým miestom účinku metformínu je najmä črevo, v ktorom sa zvyšuje up-take glukózy a tvorba laktátu, zvyšujú sa koncentrácie GLP1 a pool žlčových kyselín v čreve mení jeho mikrobióm. Nové liekové formy metformínu (so **spomaleným uvoľňovaním**) nielen zlepšujú kontrolu glykémie, ale majú menšiu systémovú expozíciu. Za liečebné účinky metformínu a čiastočne aj za vedľajšie nežiaduce účinky je zodpovedné predovšetkým črevo [23].

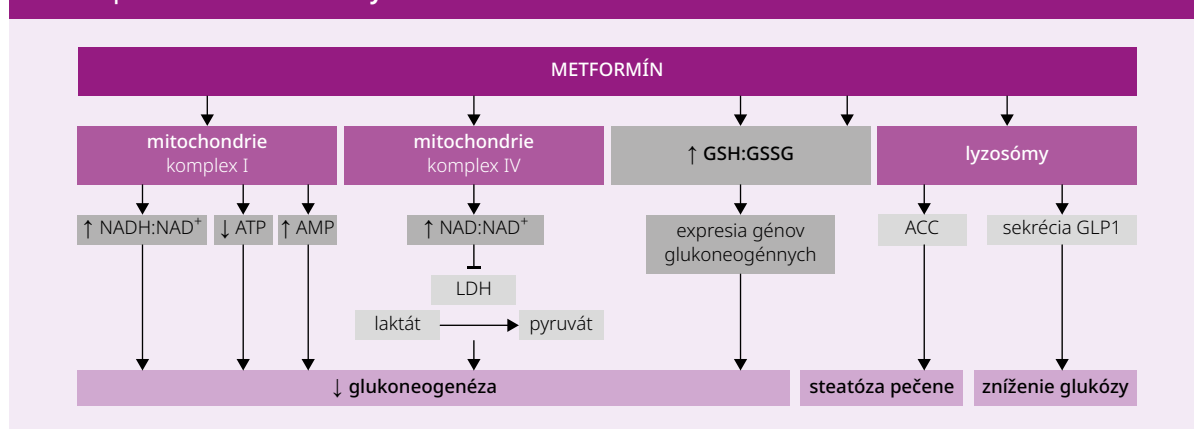
Ukázalo sa, že metformín inhibuje komplex I respiračného reťazca: mení pomer adenosín monofosfátu

(AMP), alebo adenosín difosfátu (ADP) ku adenosín trifosfátu (ATP) a následne inhibuje glukoneogenézu [24] a znižuje tvorbu endogénnej glukózy (Endogenous Glucose Production – EGP). Okrem uvedeného sú ale od metformínu závislé aj iné alternatívne cesty účinkov (5'AMP-aktivovanej proreínkinázy – AMPK), ale aj nezávislé účinky (gastrointestinálne mechanizmy), schéma [25]. Liečba metformínom je spojená aj s rýchlejšim odbúraním glukózy, hladiny glukagónu a EGP ako u zdravých, tak aj u pacientov s novozisteným diabetes mellitus na dobrej kontrole glykémie. Vplyv liečby metformínom na metabolizmus glukózy teda zrejme bude závisieť aj individuálne od glykemického stavu. U zdravých metformín zvyšuje klírens glukózy následkom zvýšenia EGP kontraregulačnými mechanizmami [26]. Je to rozdiel oproti zníženiu EGP u pacientov so zlou kontrolou diabetu [27].

Metformín a imunitný systém

Imunitný systém predstavuje centrálnu úlohu pri iniciovaní progresie mnohých už spomenutých patológií. Podiel zápalu nízkeho stupňa a metabolické dysfunkcie pri nich sú dnes už zdefinované aj v novom CKM-syndróme (Cardiovascular-Kidney-Metabolic) [28,29]. Tzv. „metainflammation“ potom predisponuje jedinca nielen na uvedené viaceré komorbidity, ale aj infekcie *Mycobacterium tuberculosis*, alebo závažnú infekciu SARS-CoV-2 [30]. Doposiaľ ale nie celkom poznáme vzájomné interakcie medzi parenchýmovými a tkanivovými imunitnými bunkami týchto zápalových procesov. Akokoľvek však, metformín má aj niektoré protizápalové účinky cez závislé, aj nezávislé AMPK-mechanizmy (Adenosín Monofosfát-aktivovaná Proteinová Kináza) u pacientov s diabetes mellitus [31]. Dokázateľne zlepšuje funkciu mitochondrií v mononukleároch periférnej krvi cez

Schéma | Základné mechanizmy účinku metformínu



ACC – acetyl koenzým A karboxyláza AMP – adenosín monofosfát ATP – adenosín trifosfát GLP – glukagónu-podobný peptid GSH:GSSG – glutation : oxidovaný glutation NADH:NAD⁺ – bunkový redox potenciál LDH – laktát dehydrogenáza

zvýšenú AMPK-fosforyláciu a cez mitofágiu [32]. Ďalej znižuje hladiny reaktívnych kyslíkových radikálov a prozápalových cytokínov v krvi (TNF α a IL6) [33,34]. U pacientov s prediabetom znižuje koncentrácie NET (Neutrophil-derived Extracellular Trap) zložky elastázy, proteínázy 3 a histónov, celkom nezávisle od normalizácie glykémie [35]. Ide o komplexné účinky zasahujúce proti patogénnomu a zápalom mediovaným poškodením tkanív a trombózou. Opäť ale presné mechanizmy, ako prebiehajú funkcie neutrofilov pôsobenie metformínu, zatiaľ nepoznáme. S istotou však existuje aj vzťah metformínu a exposómu [36]. Inhibícia mitochondriového komplexu I predstavuje aj prevenciu prozápalovej aktivácie alveolových makrofágov exposómu znížením kalciem mediovaného uvoľňovania IL6 [36].

Napokon je potrebné v tomto kontexte upozorniť na možnú prevenciu inflamatósu (inflammaging) metformínovou liečbou. Už spomenutý CKM-syndróm má istý vzťah k zápalu nízkeho stupňa a k remodelácii imunitného systému [37]. Okrem neho oslabuje následky spojené so starnutím, imunosenescenciou, čo predstavuje ďalšie možné senolytikum [38]. Proces senescencie bol podrobne rozobraný na inom mieste, tu len pripomenieme, že tento proces je charakterizovaný zápalovou aktiváciou imunitných buniek, znížením ich funkcie a oslabením účinkov imunitnej odpovede [39]. Čo je však významné, liečba metformínom znižuje frekvenciu prozápalových skupín B-buniek v krvi u starších diabetikov vo veku nad 70 rokov a zvyšuje vakcinačné špecifické protilátky po vakcinácii [40]. Sledovania ukázali, že liečba metformínom znižuje so senescenciou spojené markery jeho sekretorického fenotypu [40].

Metformín a mikrobióm

V posledných rokoch sa do centra výskumnej pozornosti dostávajú interakcie s mikrobiómom. Metagenomické sledovania poukazujú, že mikrobióm mení celkovú štruktúru a funkciu črevných mikrobiálnych spoločností, ktorá u pacientov s diabetes mellitus zhoršuje dysbiózu s následným ovplyvnením hostujúceho metabolizmu [41,42]. Všetko sa zároveň mení s etnicitou pacientov s diabetes mellitus a vykazuje významnú variabilitu [43]. Týka sa 2 taxonomických jednotiek z *Faecalibacteres* [43]. Aj u zdravých osôb metformín ovplyvňuje zloženie črevného mikrobiómu, čo je však nezávislé od pacientov s diabetes mellitus s prevažujúcimi hladinami glukózy v krvi [44]. Okrem ovplyvnenia črevného mikrobiómu, liečba metformínom u diabetikov zvyšuje hladiny *Escherichia species* a znižuje *Intestinibacter species* [45]. Liečba metformínom u diabetikov s prítomnou periodontitídou vedie okrem črevného, aj ku zmenám ústneho mikrobiómu

[46]. To či orálny mikrobióm má priamy vplyv na ovplyvnenie systémovej glykémie pri liečbe metformínom, zatiaľ nevieme. Vplyv liečby metformínom na zníženie hladiny glukózy a mastných kyselín v tenkom čreve je významnejší pri liekových formách metformínu s predĺženým uvoľňovaním [47]. Vplyv liečby metformínom na zloženie črevného mikrobiómu môže byť priamy aj nepriamy. Priamy vplyv je na bakteriálny rast a zmeny v črevnom zložení. Zmeny v zložení závisia od AMPK v čreve ako výsledok zmeny exprese antimikrobiálnych peptidov. Zvyšuje ochrannú funkciu črevnej mukózovej bariéry cez zvýšenie prítomnosti *Akkermansia muciniphilia* a počtu pohárikových buniek, čo vedie ku zhrubnutiu vrstvy mukózy [48]. Metformín zvyšuje aj expresiu proteínu mukózy okcludínu, ktorý znižuje translokáciu lipopolysacharidov, zápal hrubého čreva a dysfunkčnú črevnú permeabilitu [48]. Nepriame účinky liečby metformínom sú cez zníženie cirkulujúcich hladín TMAO (TriMetylamín-N-Oxid), čo asociuje s kardiovaskulárnymi a onkologickými patológiami [49]. Tieto zmeny v remodelácii črevného mikrobiómu majú aj preventívny potenciál a podieľajú sa na antitumorových vplyvoch liečby metformínom.

Metformín a proteomika

Najaktuálnejšie zaznamenávame výskumný záujem na proteomiku v klinických vzťahoch. Tohtoročná správa v Lancete analyzovala vplyv liečby metformínom na cirkulujúci proteóm (Connolly). Porovnála doterajšie priezovové štúdie u pacientov s diabetes mellitus na liečbe metformínom a bez tejto liečby (v klinických štúdiách IMPOCT, RAMP, S3WP-T2D, IMI-RHAPSODY). 23 analyzovaných bielkovín významne asociovalo s liečbou metformínom, takže v budúcnosti bude potrebné brať do úvahy aj expozíciu metformínu ako lieku v proteomických štúdiách [50].

Metformín a starnutie

Metformín predstavuje látku proti starnutiu, ktorá predlžuje dĺžku života nielen niektorých živých organizmov, ale aj človeka [51]. U človeka v kontexte onkologických ochorení a kardiovaskulárných ochorení u DM2T. Ako je tomu u zdravého organizmu nevieme, ale výskum sa v súčasnosti zameriava na črevný mikrobióm u človeka. Experimentálne dôkazy ukazujú na zníženie aktivácie inflamatósu a tvorby IL18 z makrofágov odvodených z kostnej drene [51].

V humánnej medicíne je zrejme možný preventívny vplyv na inflamatósu (remodeláciu imunitného systému) pri kardio-reno-hepato-metabolickom syndróme a pri senescencii [39]. V tejto súvislosti sa veľmi očakávajú výsledky RCT-štúdií TAME (Targeting Aging with Metformin) a MILES (Metformin in Longevity Study).

Metformín a exposóm

Metformín sa nemetabolizuje a nezmenený sa vylučuje z organizmu. Približne 70 % liečebnej dávky (denné dávky metformínu sa pohybujú medzi 0,5–2,5 g) sa vylučuje močom a stolicou, následkom je ale jeho hromadenie v prostredí. Predstavuje tak faktor kontaminácie vody. Detekované koncentrácie sú v nanogramoch až mikrogramoch na liter v povrchových vodách, ale dokonca aj v pitnej vode [52,53]. Bioakumulácia je dokázaná u vodných živočíchov aj rastlín. Ekotoxické štúdie zasa preukázali vplyvy degradácie metformínu na transformačné látky. Hoci sú koncentrácie v pitnej vode veľmi nízke, záťaž na okolité prostredie, predovšetkým jeho transformačné produkty nemožno celkom ako exposóm prehliadať.

Metformín a SARS-CoV-2

Z klinickej skúsenosti infekcie Covid-19 vieme, že starší vek, obezita a DM2T predstavovali rizikových pacientov pre ťažký akútny respiračný syndróm. Observačné štúdie ukázali, že metformín má ochranný a liečebný vplyv proti koronavírusovej infekcii [54]. Jednou z dôležitých podmienok benefitu metformínu bola dobrá kontrola glykémie [55]. Ukazuje sa však, že metformín môže mať pri koronavírusovej infekcii liečebný benefit [30].

Metformín a osteoartritída

Osteoartritída predstavuje progredujúce ochorenie všetkých zhybov, spôsobujúce bolesť a významné pohybové postihnutie. Na celkovej neschopnosti pacienta predstavuje 13. najvyšší podiel. Pritom pri osteoartritíde neexistujú lieky modifikujúce ochorenie. Súčasné možnosti sú zamerané na symptomatickú liečbu rozvinutého ochorenia a v koncových štádiách vedú ku náhrade najviac postihnutého kĺbu [56]. Aj v tejto indikácii sa ukazujú možnosti liečby takto postihnutých pacientov metformínom [57]. Má celé spektrum potenciálnych účinkov aj v tejto skupine pacientov: protizápalový, imunomodulačný, analgetický, hypolipidemický, antiobezitický a antikancerogénny efekt (aj u nediabetických pacientov) [58]. Vzhľadom na pleiotrópne účinky metformínu, predovšetkým cez aktiváciu cesty adenosín monofosfát aktivovanú proteínkinázu, predstavuje potenciál aj pre pacientov s osteoartrítidou [59]. Celkove 10 predklinických a 5 humánných štúdií konzistentne preukázalo možné terapeutické miesto metformínu aj pre takto postihnutých pacientov pre jeho chondroprotektívne a analgetické vlastnosti [60].

Záver

Na základe uvedeného je možné **pri liečbe metformínom** uviesť niekoľko záverov pre súčasnú klinickú prax [26,61,62]:

- Hlavnými cieľovými orgánmi metformínu sú pečeň a črevo.
- Cieľovými organelami pri vplyvoch metformínu na znížovaní glykémie sú mitochondrie a lyzosómy.
- Interakcie črevného mikrobiómu sú dôležitými faktormi pri liečbe metformínom.
- Metformín má protizápalové a imunomodulačné vlastnosti pri rôznych druhoch ochorení cez AMPK závislých aj nezávislých mechanizmoch v nezrelom aj adaptívnom imunitnom systéme.
- Liečba metformínom u pacientov s diabetes mellitus vedie ku uvoľňovaniu GDF15, vedie ku zníženiu telesnej hmotnosti pritom nezávisle od zníženia hladín glykémie.

V kontexte biomarkera **GDF15** je možné uviesť nasledujúce závery pre klinickú prax [63]:

- GDF15 je exprimovaný viacerými typmi buniek a ku zvýšeniu dochádza pri hypoxii buniek, ich stresoch, dysfunkcii mitochondrií a pri vytrvalostnom zaťažení.
- Ku zvýšeniu sekrécie GDF15 dochádza cez mitochondriálny stres a aktiváciu stresovej odpovede cestou AMPK.
- GDF15 priaznivo ovplyvňuje nealkoholové ochorenie pečene a steatohepatitídu protizápalovými mechanizmami. Či ide o proces nezávislý od zníženia telesnej hmotnosti, zatiaľ nevieme.
- GDF15 má kardioprotektívny efekt cez zníženie aterosklerózy, hypertrofiu ľavej komory srdca a ischemického reperfúzneho poškodenia a taktiež presné mechanizmy zatiaľ tiež nepoznáme.
- V krátkom čase sa očakávajú výsledky testov s analógmi GDF15, či experimentálne výsledky budeme môcť aplikovať aj pre humánnu medicínu.

Literatúra

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. [Diabetes Prevention Program Research Group]. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>>.
2. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* 2014; 7(9): 867–885. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0424>>.
3. Steinberg GR. AMPK and the endocrine control of energy metabolism. *Moll Cell Endocrinol* 2013; 366(2): 125–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.003>>.
4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
5. Breit SN, Johnen H, Cook AD et al. The TGF- β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotrophic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors* 2011; 29(5): 187–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/08977194.2011.607137>>.

6. Hsu JY, Crawley S, Chen M et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature* 2017; 550(7675): 255–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature24042>>.
7. Konopka AR, Esponda RR, Robinsom MM et al. Hyperglucagonaemia Mitigates the Effect of Metformin on Glucose Prediction in Prediabetes. *Cell Rep* 2016; 15(7): 1394–1400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.024>>.
8. Preiss D, Lloyd SM, Ford J et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(2): 116–124. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70152-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9)>.
9. Massollo M, Marini C, Brignone M et al. Metformin temporal and localized effects on gut glucose metabolism of metformin assessed using 18F-FDG PET in mice. *J Nucl Med* 2013; 54(2): 259–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.106666>>.
10. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0488>>.
11. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12(8): 553–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>>.
12. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diabetes Int* 2004; 21(3): 115–117.
13. Zhou K, Donnelly L, Yang J et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(6): 481–487. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70050-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70050-6)>.
14. HC, Pare G, Hess S et al. Growth Differentiation Factor 15 as a Novel Biomarker for Metformin. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 280–283. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1682>>.
15. Wang D, Day EA, Townsend LK et al. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(10): 592–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00529-7>>.
16. Colt AP, Chen M, Taskar P et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* 2020; 578(7795): 444–448. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>>.
17. Klein AB, Kleinert M, Richter EA et al. GDF15 in appetite and exercise: essential player or coincidental bystander? *Endocrinology* 2022; 163(1): bgab242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/endo/bqab242>>.
18. [Diabetes Prevention Program Research Group]. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 731–737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1299>>.
19. Ning HH, Le J, Young CH A et al. The effects of metformin on simple obesity: a metaanalysis. *Endocrine* 2018; 62(3): 528–534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1717-y>>.
20. Coll AP, Chen M, Taskar P et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* 2020; 578(7795): 444–448. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>>.
21. Klein AB, Nicolaisen TS, Johann K et al. The GDF15-GFRAL pathway is dispensable for the effects of metformin on energy balance. *Cell Rep* 2022; 40(8): 111258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111258>>.
22. Yoval-Sánchez B, Ansari F, Lange D et al. Effects of meformin on intact mitochondria from liver and brain: concept revisited. *Eur J Pharmacol* 2022; 931: 175177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175177>>.
23. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59(3): 426–435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>>.
24. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1577–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>>.
25. Preiss D, Dawed A, Welsh P et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(3): 356–363. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1111/dom.12826>>.
26. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Rev Endocrinol* 2023; 19(8): 460–476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>>.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
28. Rohm TV, Meier DT, Olefsky et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022; 55(1): 31–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>>.
29. Dukát A, Jackuliak P, Kyselovič J et al. Kardiovaskulárny-renálny-metabolický syndróm: novodefinovaná klinická jednotka. *Lek Obz* 2025; 74(1): 21–27.
30. Petrelli F, Grappasonni I, Nguyen CTT et al. Metformin and Covid-19: a systematic review with meta-analysis. *Acta Biomed* 2023; 94(S3): e2023138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23750/abm.v94iS3.14405>>.
31. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* 2019; 321(19): 1926–1927. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.3805>>.
32. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. *J Endocrinol* 2021; 251(2): R11–R22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-21-0194>>.
33. deMarañón AM, Diaz-Pozo P, Canet F et al. Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type-2 diabetic patients. *Redox Biol* 2022; 53: 102342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2022.102342>>.
34. Bhansali S, Bhansali A, Hhawan V. Metformin promotes mitophagy in mononuclear cells: a potential in vitro model for unraveling metformin's mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1463(1): 23–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14141>>.
35. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetol* 2018; 55(6): 593–601. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1129-8>>.
36. Dukát A, Kyselovič J, Gažová A et al. Expozóm ako nový rizikový faktor klinickej medicíny v súčasnosti. *Lek Obz* 2025; 74(5): 204–214.
37. Franceschi C, Garagnani P, Parini R et al. Inflammaging: a new immune -metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(10): 576–590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>>.
38. Dukát A, Štefaničková H, Payer J et al. Senescencia a možnosti senolytickej liečby. *Lek Obz* 2025; 74(7): 274–281.
39. Dukát A, Štefaničková H, Payer J. Bunková senescencia a starnutie. *Lek Obz* 2025; 74(8): 318–322.
40. Frasca D, Diaz A, Romero M et al. Metformin enhances B cell function and antibody responses of elderly individuals with type-2 diabetes mellitus. *Front Aging* 2021; 2: 715981. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fragi.2021.715981>>.
41. Mueller NT, Differding MK, Zhang M et al. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: a randomized trial. *Diabetes Care* 2021; 44(7): 1462–1471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-2257>>.
42. Zhang Q, Hu N. Effects of metformin on the gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 13: 5003–5014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S286430.10.2147/DMSO.S286430>>.
43. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut

- microbiota. *Nature* 2015; 528(7581): 262–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature15766>>.
44. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I et al.: Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS ONE* 2018; 13(9): e0204317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204317>>.
45. Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017; 23(7): 850–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.4345>>.
46. Yang Y, Liu S, Wang Y et al. Changes of saliva microbiota in the onset and after the treatment of diabetes in patients with periodontitis. *Aging* 2020; 12(13): 13090–13114. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.18632/aging.103399>>.
47. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and post-prandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia* 2016; 59(8): 1645–1654. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3992-6>>.
48. Shin NR, Lee JCH, Lee JY et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis. *Gut* 2014; 63(5): 727–735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>>.
49. Dukát A, Payer J, Bernadič M et al. Červný mikrobióm a kardiovaskulárny systém. *Lek Obz* 2024; 73(1): 21–25.
50. Connolly B, McCreight L, Sliker RC et al. The influence of metformin treatment on the circulating proteome. *EBioMedicine* (Lancet 2025); 118:105859. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105859>>.
51. Kulkarni AS, Gubbi S et al. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. *Cell Metab* 2020; 32: 15(1)–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>>.
52. Elizalde-Velázquez GA, Gómez-Oliván L. Occurrence toxic effects and removal of metformin in aquatic environments in the world: recent trends and perspectives. *Sci Total Environ* 2020; 702: 134924. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134924>>.
53. Balakrishnan A, Sillanpää M, Jacob MM et al. Metformin as an emerging concern in wastewater: occurrence, analysis and treatment methods. *Environ Res* 2022; 213: 113613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2022.113613>>.
54. Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadh S et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab* 2021; 47(5): 101216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2020.101216>>.
55. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31(6): 1068–1077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>>.
56. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27(11): 1578–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>>.
57. Lim YZ, Wang Y, Estee M et al. Metformin as a potential disease-modifying drug in osteoarthritis: a systematic review of pre-clinical and human studies. *Osteoarthritis Cartilage* 2022; 30(1): 1434–1442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2022.05.005>>.
58. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L et al. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Pharmaceut Des* 2017; 23(17): 2532–2550. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666161201152941>>.
59. Li J, Zhang B, Liu WX et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(5): 635–645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216713>>.
60. H, Ding X, Terkeltaub R et al. Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. *Arthritis Res Ther* 2020; 22(1): 34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-2129-y>>.
61. Saisho Y. Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15(3): 196–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1871530315666150316124019>>.
62. McCreight LJ, Mari A, Coppin L et al. Metformin increases fasting glucose clearance and endogenous glucose production in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2020; 63(2): 444–447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-05042-1>>.
63. Dukát A, Payer J, Šimko F. GDF15: nový prediktívny biomarker pre diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi. *Diab Obez* 2020; 20(40): 88–92.