

Sanna Lehtonen

Onko metformiinista pitkän ja terveen elämän eliksiiriksi?

## Metformiini – vanha lääke, uudet käyttöaiheet?

**K**ukapa meistä ei toivoisi pitkää ikää? Ja mieluiten hyvän terveyden siivittämää sel-laista. Tutkijat selvittävät nyt, edistäisikö vanha tuttavamme metformiini tämän toiveen toteutumista.

Tyypin 2 diabeteksen ensisijainen lääke metformiini juhli kuusikymppisiä vuonna 2017. Metformiini pienentää plasman glukoosipitoisuutta pääasiassa vähentämällä glukoosin tuotantoa maksassa, herkistämällä insuliinille, vaikuttamalla suolistossa glukoosin imeytymiseen ja mikro-biomiin sekä lisäämällä glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) eritystä (1).

Metformiinia käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon yksin tai yhdessä muiden plasman glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa. DPP-tutkimus (Diabetes Prevention Program) osoitti metformiinin estävän diabeteksen kehittymistä riskiryhmiin kuuluville (2). Metformiinia voidaan käyttää hoidoksi useisiin tiloihin, joihin liittyy insuliiniresistenssi. Siksi sitä voidaan harkita käytettäväksi tyypin 2 diabeteksen ohella esimerkiksi lihavuudesta kärsivien munasarjojen monirakkulaoireyhtymää (PCOS) sairastavien hoitoon (3,4).

Tiedelehti Cell raportoi lokakuussa 2024, että metformiini suojasi jaavanmakakeja vanhenemiselta (5). Sukkulamato- ja hiiritutkimukset osoittivat metformiinin suojaavan biologiselta vanhenemiselta, mutta edellä mainittu tutkimus on ensimmäinen kädellisiä koskeva laatuaan (5–7). Viitteitä metformiinin kuolleisuutta vähentävästä vaikutuksesta on havaittu

henkilöillä, joiden tyypin 2 diabetesta on hoidettu lääkellä (8). Tämän lisäksi havainnot metformiinin merkityksestä laajemminkin kuin glukoosiaineenvaihdunnan säätelijänä ovat herättäneet kiinnostuksen selvittää lääkkeen potentiaalia eliniän pidentäjänä (9).

Tutkijat antoivat metformiinia 13–16-vuotiaille apinoille 3,3 vuoden ajan tyypin 2 diabeteksen hoitoa vastaavina annoksina (5). Ihmisellä tämä vastaisi noin kymmenen vuoden hoitoaikaa 40–50 vuoden iästä alkaen. Metformiinin havaittiin hidastavan biologisia

vanhenemisprosesseja useissa apinan kudoksissa. Solutasolla tämä ilmeni vanhenemista edistävien prosessien, kuten kroonisen tulehduksen, vaimenemisena. Toisaalta tyypillisesti vanhenemisen vaimentamat prosessit, kuten oksidatiiviselta stressiltä suojaava reitti, aktivoituivat uudelleen. Erityisen merkittäviä olivat havainnot aivojen vanhenemista usealla vuodella hidastavista ja hermosoluja suojaavista mekanismeista. Myös apinoiden kognitiivinen suorituskkyky parantui (5). Tutkimuksessa seurattiin yksinomaan urosapinoita. Vanhenemisprosessi ja siihen liittyvien sairauksien ilmeneminen kuitenkin vaihtelee naisten ja miesten välillä (10). Tämä nostaa esiin tarpeen tutkia molempia sukupuolia.

Systemoiduissa katsausartikkeleissa ja meta-analyyseissa on kartoitettu metformiinin laajempia vaikutuksia diabetesta sairastavilla henkilöillä. Metformiinilääkityksen on havaittu suojaavan syövältä ja sydän- ja verisuonitaudeilta sekä vähentävän kuolleisuutta (9).

Suojavaikutusta on havaittu muun muassa maha-suolikanavan syövissä, hematologisissa ja urologisissa syövissä sekä osalla rintasyöpäpotilaista (11,12). Näissä julkaisuissa huomautettiin havaintojen eroista, joita voisivat julkaisuharhan lisäksi selittää vaihtelevat koeasetelmat, metformiinin annos, pieni potilasaineisto, tutkittujen metabolinen terveys ja ruokavalio sekä rintasyövän osalta alatyypit ja vaihdevuodet (11,12). Metformiinin ei havaittu vaikuttavan kognitiivisiin toimintoihin eikä suojaavan demencialta meta-analyysissä, jossa oli mukana sekä diabetesta sairastavia että sairastamattomia henkilöitä (13). Tässäkin analyysissä korostettiin eriäviä havaintoja.

Prekliinisten tutkimusten tulokset ja havainnot diabetesta sairastavilla ovat innostaneet selvittämään metformiinin vaikutuksia ikääntyviin henkilöihin, joilla ei ole diabetesta taustasairautena. Jo päättyneessä 14 osallistujan tutkimuksessa metformiini näytti vaikuttavan moniin sekä metabolisten että muiden vanhenemiseen liittyvien geenien ilmentymiseen lihas- ja rasvakudoksessa (14). ClinicalTrials.gov-tietokantaan rekisteröity AGE-M-tutkimus (Pilot Study on Evaluating the Geroprotective Effect of Metformin) analysoi metformiinin vaikutuksia 120:een iältään 18–28- ja 55–65-vuotiaaseen mieheen (15). TAME-tutkimus (Targeting Aging with Metformin) puolestaan selvittää metformiinin vaikutuksia noin 3 000 ikähaarukaltaan 65–80-vuotiaan miehen ja naisen vanhenemiseen, kuolleisuuteen sekä vanhenemiseen liittyvien sairauksien, kuten sydän- ja verisuonitapahtumien, dementian ja syövän, kehittymiseen (16).

Noin kolmannes metformiinihoitoa saavista diabetesta sairastavista ei pääse tavoiteltuun HbA<sub>1c</sub>-arvoon (17). Hoitovasteeseen voivat vaikuttaa geneettinen tausta ja muuntelu esimerkiksi glukosinkuljettajaproteiini 2:ssa

tai metformiinia soluun ottavassa orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:ssä (18,19). Kaikki diabetesta sairastavat eivät siis hyödy metformiinista samalla tavoin, ja vastaava havainto on odotettavissa muissakin käyttöaiheissa. Miten voimme tutkia ketkä metformiinista hyötyisivät?

Vastikään diabeteksen tutkimukseen kehitetyllä epigeneettisten merkkiaineiden analyysillä voidaan selvittää henkilöiden hoitovastetta ja alttiutta metformiinin haittavaikutuksille (20). Geneettisiin tai epigeneettisiin markkereihin perustuvat analyysit olisivat hyödyllisiä myös valittaessa osallistujia metformiinin uusien käyttöaiheiden kliinisiin lääketutkimuksiin. Tulosten arvioimiseksi tarvitaan myös selkeitä merkkiainepaneeleita. Edellä mainittu TAME-tutkimus luo jo pohjaa verestä mitattavalle biomerkkiainepaneelille, jolla voidaan selvittää metformiinin vaikutuksia biologiseen vanhenemiseen (16). Jos metformiinista kaavailaan myös diabetesta sairastamattomien eliniän pidentäjää, on kehitettävä yksilöllisiä hoitoja. Tätä varten on määritettävä sopiva annos ja pitkäaikaisen käytön vaikutukset sekä varmistettava yhteensopivuus muiden lääkitysten kanssa.

Metformiinin käyttö ”geroprotektiivisena nuorennuslääkkeenä” on houkutteleva ajatus. Tiedämme jo, että metformiinista on tosiaankin moneksi – kliiniset kokeet paljastavat, onko siitä myös elämän eliksiiriksi. ■



**SANNA LEHTONEN, FT, translationaalisen metabolian professori**  
Patologia, kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

#### SIDONNAISUUDET

Sanna Lehtonen: Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2019;15:569–89.
2. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2015;38:51–8.
3. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, ym. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:2447–69.
4. Kujanpää L, Arffman R, Morin-Papunen L, ym. Munasarjojen monirakkulaoireyhtymään liittyy useiden sairauksien lisääntyminen. *Duodecim* 2025;141:471–8.
5. Yang Y, Lu X, Liu N, ym. Metformin decelerates aging clock in male monkeys. *Cell* 2024;187:6358–78.
6. Cabreiro F, Au C, Leung K-I, ym. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013;153:228–39.
7. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, ym. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 2013;4:2192.
8. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, ym. 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;16:1165–73.
9. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, ym. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017;40:31–44.
10. Sampathkumar NK, Bravo JL, Chen Y, ym. Widespread sex dimorphism in aging and age-related diseases. *Hum Gen* 2020;139:333–56.
11. O'Connor L, Bailey-Whyte M, Bhattacharya M, ym. Association of metformin use and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2024;116:518–29.
12. Corleto KA, Strandmo JL, Giles ED. Metformin and breast cancer: current findings and future perspectives from preclinical and clinical studies. *Pharmaceuticals* 2024;17:396.
13. Malazy OT, Bandarian F, Qorbani M, ym. The effect of metformin on cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharm* 2022;36:666–79.
14. Kulkarni AS, Brutsaert EF, Anghel V, ym. Metformin regulates metabolic and non-metabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Ageing Cell* 2018;17:e12723.
15. Pilot study on evaluating the geroprotective effect of metformin (AGE-M). ClinicalTrials.gov.
16. Justice JM, Ferrucci L, Newman AB, ym. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup. *GeroScience* 2018;40:419–36.
17. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, ym. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 2007;24:350–8.
18. Mato EPM, Guewo-Fokeng M, Essop MF, ym. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Medicine* 2018;97:27.
19. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, ym. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet* 2016;48:1055–9.
20. Garcia-Calzón S, Perfilyev A, Martinell M, ym. Epigenetic markers associated with metformin response and intolerance in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Sci Transl Med* 2020;12:eaaz1803.