

## Bölüm 6

# METFORMİNİN DERMATOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

Hatice KAYA ÖZDEN<sup>1</sup>, Mualla POLAT<sup>2</sup>

### Giriş

Biguanid grubunda yer alan metformin (N, N-dimetilbiguanid), günümüzde yaygın olarak kullanılan bir antidiyabetik ajandır. Metformin halk arasında Fransız leylagı-keçisedef otu olarak bilinen *Galega officinalis* bitkisinden elde edilmiştir. Guanidin etken maddesi alkaloid yapıda olup, metforminin kan glukozunu düşürücü etkisinden sorumlu ana bileşendir (Bailey & Day, 2004). *Galega officinalis* ortacağ Avrupasında diş taşı temizliği, böcek sokmaları, dizuri tedavisinde ve çiftlik hayvanlarının süt üretimini arttırmak gibi çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. 1930'lara kadar Fransa'da diyabet tedavisinde bitkinin çeşitli ekstratlarından faydalanılmıştır. 1957'de ise ilaç olarak kullanılması onaylanmıştır (Bailey & Day, 2004). Etki mekanizması hepatik glukoneogenezi azaltıp, iskelet kaslarında ve adipositlerde glukoz kullanımını artırarak glukoz hemostazisi ve insülin direncinde azalma sağlayarak ortaya çıkmaktadır. İyi tolere edilebilmesi ve hipoglisemiye çok nadiren yol açması kullanımını kolaylaştırmaktadır (Barnett, 2010).

Son çalışmalarda metforminin vasküler endotelial hücrelerde tiyoredoksin interacting protein (TXNIP) ekspresyonunu önleyip, mitokondrial glikolizasyon son ürün oluşumunu önleyerek antioksidan ve vazoprotektif etki ortaya çıkardığı görülmüştür (Li & ark., 2015). Ayrıca metformin kullanan tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında, bir tümör supresörü olan Liver Kinaz B1 yoluyla adenosin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) aktivasyonu yaparak hücre büyümesini ve protein sentezini inhibe ettiği, ayrıca prostat, meme, kolon kanseri gibi yüksek oranda kolesterol ve yağ asidi sentezleyen hücrelerde AMPK ilişkili yağ asidi sentez basamaklarını regüle ederek kanser riskini ve mortalitelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Muszyńska-Ogłaza & ark., 2017, Viollet B& ark., 2012). Bu farmakolojik özellikler metforminin; melanom ve diğer malignitelere, psoriasis, hirsutizm, hormonal akne, hidradenitis suppurativa gibi çeşitli kutanöz dermatozlara kadar pek çok alanda kullanımını gündeme getirmiştir (Viollet B& ark., 2012, Badr & ark., 2013). Aşağıda metformin ile ilişkili dermatolojik durumlara başlıklar altında yer verilmiştir.

<sup>1</sup> Uzm.Dr. S.B.Ü. Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi , hatcek@gmail.com

<sup>2</sup> Prof.Dr. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, polatmualla@gmail.com

den sorumlu mitokondrial glikolizasyon son ürünlerinin oluşumunu engellediği, DNA onarım kapasitesini arttırdığı, genomik instabiliteyi ve telomeraz aktivitesini azaltarak telomer uzunluğunu arttırdığı, mTOR sinyal yolağını inhibe ederek antiaging etki ortaya çıkardığı belirtilmektedir (López-Otín & ark., 2013, Barzilai & ark., 2016). Ayrıca metforminin moleküler düzeyde AMPK aktivasyonu ile antioksidan mekanizmayı uyardığı böylece hem inflamasyonu hem de kumulatif oksidatif hasarı önleyerek de antiaging ve otofaji ile antikanserojenik olduğu vurgulanmaktadır (Martin-Montalvo & ark., 2013). “Sonunda gençlik hapını bulduk mu?” çarpıcı başlığı ile yayınlanan in vivo çalışmada, sıçanlarda, farelerde, meyve sineklerinde ve solucanlarda mTOR sinyal yolağı inhibisyonunun uzun yaşamın majör basamağı olduğu belirtilmektedir. Farklı gruplarda yanıtlar değişken olmakla birlikte metforminin doz ve süresine bağlı olarak mikrobiyal folat ve metionin metabolizması üzerine etki ederek yaşam süresini uzatabilen geroprotektör olduğu belirtilmiştir (Anisimov, 2013). Zhao ve ark. 2017 de yaptığı bir çalışmada ise antiaging ilaçlardan metformin, resveratrol ve rapamisinin topikal kullanımının yara iyileşmesi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Genç ve yaşlı kemirgenlerde uzun süreli topikal kullanımda yara iyileşmesinde ana mediyatör olan AMPK'nin aktivasyonu ile epitelizasyon, kıl folikül rejenerasyonu, angiogenesis ve kollojen depozisyonu üzerine etki eden en etkili ajanın metformin olduğu belirtilmiştir. Üstelik metforminin ileri yaşlarda bozulan deri bütünlüğü ve kollojen kaybına rağmen rejeneratif etkisinin diğer ajanlardan daha üstün olduğu ve bu nedenle yara iyileşmesinde umut verici yeni bir terapotik ajan olarak insan çalışmaları ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Zhao & ark., 2017).

## Sonuç

Tip 2 DM tanısında ilk seçenek olarak tercih edilen metforminin hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi ile ilişkili kutanöz dermatozlarda rolü olduğu bilinmekteyken son çalışmalarda malignensi, kutanöz pigmentasyon, yara onarımı ve antiaging gibi birçok dermatolojik alanda alternatif bir tedavi ajanı olarak umut vaat ettiği görülmektedir. Ancak geniş serilerden oluşan çift kör plasebo, vaka kontrollü çalışmalar ile daha çok desteklenmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. (2017). Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. *European Journal of Endocrinology*, 177(5): 399-408.
- Anisimov VN. Metformin: (2013). Do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle*, 12(22):3483-9.
- Arun B, Loffeld A. (2009). Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34: 920-921.
- Badr D, Kurban M, Abbas O. (2013). Metformin in dermatology: an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27:1329-35.
- Bailey CJ, Day C. (2004). Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International*, 21:115-7.
- Barnett AH. (2010). Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Current Medical Research and Opinion*, 26:1333-42.
- Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. (2016). Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metabolism*, 23(6):1060-1065.

- Belisle ES, Park HY. (2014). Metformin: a potential drug to treat hyperpigmentation disorders. *Journal of Investigative Dermatology*, 134:2488-91. doi:10.1038/jid.2014.245.
- Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. (2010). Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Molecular Cancer Therapeutics*, 9:1092-9.
- Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. (2008). Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: a population based case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58: 421-429.
- Cerezo M, Tomic T, Ballotti R, Rocchi S. (2015). Is it time to test biguanide metformin in the treatment of melanoma? *Pigment Cell Melanoma Research*, 28:8-20.
- Chaudhary SC, Kurundkar D, Elmets CA, Kopelovich L, Athar M. (2012). Metformin, an antidiabetic agent reduces growth of cutaneous squamous cell carcinoma by targeting mTOR signaling pathway. *Photochemistry and Photobiology*, 88:1149-56.
- El-Gharabawy RM, Ahmed AS, Al-Najjar AH. (2017). Mechanism of action and effect of immune-modulating agents in the treatment of psoriasis. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 85:141-147.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. (2005). Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *British Medical Journal*, 4;330(7503):1304-5.
- Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, Marciello F, Savastano R, Monfrecola G, Colao A. (2016). Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clinical and Experimental Dermatology*, 41(1):38-42.
- Fan W, Yanase Y, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H. (2007). Insulin like growth factor 1/insulin signalling activates androgen signalling through direct interactions of Foxo 1 with androgen receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 282 (10):7329-7338.
- Giri D, Alsaffar H, Ramakrishnan R. (2017). Acanthosis Nigricans and Its Response to Metformin. *Pediatric Dermatology*, 34(5):281-282.
- Glossmann H, Reider N. (2013). A marriage of two "Methusalem" drugs for the treatment of psoriasis. Arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate? *Dermato-endocrinology*, 5(2):252-263.
- Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. (2003). Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(9):4116-23.
- Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE. (2002). Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatric Dermatology*, 19(1):12-14.
- Jensterle M, Janez A, Mlinar B, Marc J, Prezelj J, Pfeifer M. (2008) Impact of metformin and rosiglitazone treatment on glucose transporter 4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 158: 793-801.
- Kelly CJ, Gordon D. (2002) The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 147:217-221.
- Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, Rouaud F, Regazzetti C, Chignon-Sicard B, Passeron T, Bertolotto C, Ballotti R, Rocchi S. (2014) Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(10):2589-2597.
- Li X, Kover KL, Heruth DP, Watkins DJ, Moore WV, Jackson K, Zang M, Clements MA, Yan Y. (2015). New Insight Into Metformin Action: Regulation of ChREBP and FOXO1 Activities in Endothelial Cells. *Molecular Endocrinology*, 29(8):1184-94.
- Lin YC, Wu MH, Wei TT, Lin YC, Huang WC, Huang LY, Lin YT, Chen CC. (2014). Metformin sensitizes anticancer effect of dasatinib in head and neck squamous cell carcinoma cells through AMPK-dependent ER stress. *Oncotarget*, 5(1):298-308.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 152:1194-217.
- Martin MJ, Hayward R, Viros A, Marais R. (2012). Metformin accelerates the growth of BRAF V600E-driven melanoma by upregulating VEGF-A. *Cancer Discovery*, 2:344-55.
- Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, Gomes AP, Ward TM, Minor RK, Blouin MJ, Schwab M, Pollak M, Zhang Y, Yu Y, Becker KG, Bohr VA, Ingram DK, Sinclair DA, Wolf NS, Spindler SR, Bernier M, de Cabo R. (2013). Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature Communications*, 4:2192.
- McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, Lin YL, Ramaswamy S, Avery W, Ding HF, Jardon SA, Jackson IJ, Korsmeyer SY, Golup TR, Fisher DE. (2002). Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell*, 109(6):707-718.

- Mihaylova MM, Shaw RJ. (2011). The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nature Cell Biology*, 13:1016-23.
- Montaudié H, Cerezo M, Bahadoran P, Roger C, Passeron T, Machet L, Arnault JP, Verneuil L, Maubec E, Aubin F, Granel F, Giacchero D, Hofman V, Lacour JP, Maryline A, Ballotti R, Rocchi S. (2017). Metformin monotherapy in melanoma: a pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit. *Pigment Cell Melanoma Research*, 30:378-380.
- Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. (1986). Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)*, 292: 245-248.
- Muszyńska-Ogłaza A, Zarzycka-Lindner G, Olejniczak H, Polaszewska-Muszyńska M, Junik R. (2017). Use of metformin is associated with lower incidence of cancer in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia Polska*, 68(6): 652-658. doi: 10.5603/EP.a2017.0054.
- Niehr F, von Euw E, Attar N, Guo D, Matsunaga D, Sazegar H, Ng C, Glaspy JA, Recio JA, Lo RS, Michel PS, Comin-Anduix B, Ribas A. (2011). Combination therapy with vemurafenib (PLX4032/RG7204) and metformin in melanoma cell lines with distinct driver mutations. *Journal of Translational Medicine*, 24;9:76.
- Park HY, Yaar M. (2012). Biology of melanocytes. Lowell Goldsmith, Stephen Katz et al. (Ed.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine içinde* (pp. 462-78). New York: McGraw-Hill.
- Phiske MM. (2014). An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatology Online Journal*, 5:239-249.
- Reddi A, Powers MA, Dellavalle RP. (2014). Therapeutic potential of the anti-diabetic agent metformin in targeting the skin cancer stem cell diaspora. *Experimental Dermatology*, 23(5):345-6.
- Rezvani H, Adibi N, Siavash M, Kachuei A, Shojaee-Moradie F, Asilian A. (2009). Increased insulin sensitivity by metformin enhances intense-pulsed-light-assisted hair removal in patients with polycystic ovary syndrome. *Dermatology*, 218: 231-236.
- Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. (2016). The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa-A Systematic Review. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 24(4):239-249.
- Singh S, Bhansali A. (2017). Randomized Placebo Control Study of Metformin in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome (Systemic Treatment Cohort). *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(4):581-587.
- Solak B, Kara RO, Acikgoz SB, Kosem M. (2015). First and only symptom of undiagnosed diabetes mellitus: eruptive xanthoma. *British Medical Journal*, 24;2015.
- Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. (2016). Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Current Pharmaceutical Design*, 22(36):5603-5613.
- Streit E, Helmbold P. (2009). 65 year old man with yellow orange papules on both forearms. Eruptive xanthomas. *Hautarzt*, 60:834-7.
- Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, Schmidt M, Elsenbruch S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. (2007). Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pretreatment insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 157:669-76.
- Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. (2012). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Systemic Review*, 16;(5):CD003053.
- Tomic T, Botton T, Cerezo M, Robert G, Luciano F, Puissant A, Gounon P, Allegra M, Bertolotto C, Bereder JM, Tartare-Deckert S, Bahadoran P, Auberger P, Ballotti R, Rocchi S. (2011). Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death Disease*, 1;2:199.
- Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. (2013). Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way. *Journal of European Academy Dermatology and Venereology*, 27:1101-8.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science (Lond)*.122:253-70.
- Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A. (2008). Correlation of facial sebum to serum insulin like growth factor 1 in patients with acne. *British Journal of Dermatology*, 159:990-1.
- Zhao P, Sui BD, Liu N, Lv YJ, Zheng CX, Lu YB, Huang WT, Zhou CH, Chen J, Pang DL, Fei DD, Xuan K, Hu CH, Jin Y. (2017). Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing: effects of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application. *Aging Cell*, 16(5):1083-1093.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*, 108: 1167-1174.