

ORIGINAL ARTICLE

The Effects of the Antidiabetic Drug Metformin on Other Diseases: A Review Study

Vida Hojati^{1*}, Monireh Shafahi²

¹Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

²Department of Sciences, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran.

Correspondence

Vida Hojati

Email: vida.hojati@iau.ac.ir

How to cite

Hojati, V., & Shafahi, M. (2024). The Effects of the Antidiabetic Drug Metformin on Other Diseases: A Review Study. *Experimental Animal Biology*, 13(49), 81-96.

ABSTRACT

Metformin is a biguanide drug that reduces blood glucose levels by reducing glucose production in the liver, reducing intestinal absorption and increasing insulin sensitivity. Metformin has been used to treat type 2 diabetes since the late 1950s and remains the first drug of choice for this disease. In recent years, it has been reported that metformin has favorable effects in other diseases as well. Therefore, the purpose of this research is to review the therapeutic effects of metformin in other diseases and types of cancer based on the latest research. The present review was collected using keywords from internal databases SID and Irandoc and external databases Web of Science, Scopus, Pubmed and Springer. A total of 100 researches between 2010 and 2024 were selected and reviewed with an emphasis on the latest sources. Metformin is considered as the first line of treatment in obese patients who do not have problems such as kidney or liver failure. It has also shown favorable effects on ovarian diseases (such as polycystic ovary syndrome and menstrual irregularity), cognitive, inflammatory, heart, kidney, liver and cancer diseases. Metformin prevents the progression of various diseases such as tumors, autoimmune and hormone-related diseases by regulating multiple signaling pathways such as JAK/STAT3 and mTOR/STAT3 centered on STAT3. Metformin has important neuroprotective effects such as preventing memory loss, stroke, anxiety, inflammation and seizures. It also has antioxidant effects and is useful in preventing aging. Due to the few side effects and of course more clinical research, metformin can probably be used in the prevention or treatment of some diseases in addition to diabetes.

KEYWORDS

Metformin, fatty liver, heart disease, cancer, aging.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

اثرات داروی ضد دیابت متفورمین بر سایر بیماری‌ها: یک مطالعه مروری

ویدا حجتی^{۱*}، منیره شفاهی^۲

^۱گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران.
^۲گروه علوم پایه، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران.

چکیده

متفورمین یک داروی بی‌گوانید است که با کاهش تولید گلوکز در کبد، کاهش جذب روده‌ای و افزایش حساسیت به انسولین، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد. متفورمین از اواخر دهه ۱۹۵۰ برای درمان دیابت نوع دو مورد استفاده قرار گرفت و همچنان اولین داروی انتخابی برای این بیماری است. در سال‌های اخیر گزارش شده که متفورمین دارای اثرات مطلوبی در بیماری‌های دیگر نیز هست. لذا هدف از پژوهش حاضر مروری بر اثرات درمانی داروی متفورمین در بیماری‌های دیگر و انواع سرطان براساس آخرین پژوهش‌ها می‌باشد. مطالعه مروری حاضر با استفاده از کلمات کلیدی از پایگاه‌های داده داخلی SID و Irandoc و پایگاه‌های خارجی Web of Science، Scopus، Pubmed و Springer جمع‌آوری شدند. در مجموع ۱۰۰ پژوهش در فاصله سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۴ با تأکید بر جدیدترین منابع انتخاب و بررسی شدند. متفورمین در بیماران چاقی که مشکلاتی نظیر نارسایی کلیه یا کبد نداشته باشند به‌عنوان داروی خط اول درمان مطرح است. همچنین بر بیماری‌های تخمدانی (سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بی‌نظمی قاعدگی)، بیماری‌های شناختی، التهابی، قلبی، کلیوی، کبدی و سرطان‌ها تأثیرات مطلوبی نشان داده است. متفورمین با تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی متعدد مانند JAK/STAT3 و mTOR/STAT3 با محوریت STAT3، از پیشرفت بیماری‌های مختلف مانند تومورها، بیماری‌های خودایمنی و مرتبط با هورمون جلوگیری می‌کند. متفورمین دارای اثرات حفاظتی عصبی مهمی مانند جلوگیری از کاهش حافظه، سکنه مغزی، اضطراب، التهاب و تشنج می‌باشد. همچنین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی بوده و در جلوگیری از پیری نیز مفید واقع شده است. با توجه به عوارض جانبی کم و البته تحقیقات بالینی بیش‌تر، احتمالاً می‌توان از متفورمین در پیشگیری یا درمان برخی بیماری‌ها علاوه بر دیابت استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی

متفورمین، کبد چرب، بیماری قلبی، سرطان، پیری.

نویسنده مسئول:

ویدا حجتی

رایانامه: vida.hojati@iau.ac.ir

استناد به این مقاله:

حجتی، ویدا و شفاهی، منیره (۱۴۰۳). اثرات داروی ضد دیابت متفورمین بر سایر بیماری‌ها: یک مطالعه مروری. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۱۱۳(۴۹)، ۸۱-۹۶.

مقدمه

متفورمین شناخته‌شده‌ترین داروی ضد هیپرگلیسمی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)^۱ است که برای دیابت نوع دو در بزرگسالان و کودکان بالای ۱۰ سال استفاده می‌شود (Blonde *et al.*, 2018). متفورمین از گیاهی به نام بز یا یاس بنفش فرانسوی (*Galega officinalis*) مشتق شده است که در اروپای قرون وسطی برای کاهش سطح گلوکز خون استفاده می‌شد (Hernández-Velázquez *et al.*, 2023). در حال حاضر، متفورمین به‌عنوان داروی ضد دیابت و توصیه‌شده برای مرحله‌ی پیش از دیابت توسط انجمن دیابت آمریکا (ADA)^۲ مطرح است. متفورمین به دلیل اثربخشی بالینی خوب، ایمنی بالا، هزینه کم و دسترسی آسان، قدیمی‌ترین و رایج‌ترین داروی ضد دیابت است. متفورمین علاوه بر دیابت نوع دو دارای چندین مصرف غیرتأییدشده توسط FDA نیز می‌باشد که شامل دیابت بارداری، پیشگیری از دیابت نوع دو در افراد سالم، مدیریت چاقی ناشی از مواد آنتی‌سایکوتیک (ضد روان‌پریشی)، پیشگیری و درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۳ می‌باشد. در حال حاضر پژوهش‌گران در حال مطالعه متفورمین برای اثرات ضدپیری، ضدسرطانی، ضد التهابی و محافظت عصبی آن هستند. از آنجا که مطالعات زیادی در مورد دیابت صورت گرفته (Movaghar *et al.*, 2021; Noori Roshnavand *et al.*, 2019; Ghamaridaz *et al.*, 2023)، در این مطالعه مروری نقش‌های حفاظتی متفورمین در سایر بیماری‌ها بررسی می‌شود.

روش بررسی داده‌ها

مطالعه حاضر از نوع مروری است. در جهت شناسایی، بررسی و تجزیه تحلیل مقالات در رابطه با تأثیر متفورمین بر روی بیماری‌های غیردیابتی استفاده شده است. برای این منظور با استفاده از کلمات کلیدی فارسی و انگلیسی از پایگاه‌های داده داخلی مانند مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و ایرانداک (IranDoc)^۴ و پایگاه‌های خارجی مانند Web of Science، Scopus، Pubmed و Springer جستجو و جمع‌آوری اطلاعات انجام شد. در مجموع ۱۰۰ پژوهش با تأکید بر جدیدترین منابع انتخاب شد.

متفورمین و دیابت

متفورمین یک داروی بی‌گوانید است که با کاهش تولید گلوکز در کبد، کاهش جذب روده‌ای و افزایش حساسیت به انسولین، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد. متفورمین سطح گلوکز خون پایه و بعد از غذا را کاهش می‌دهد (Wang *et al.*, 2017). شروع عمل متفورمین حدود سه ساعت پس از مصرف دارو با نیمه عمر ۲۰ ساعت است. نیمه عمر حذف آن تقریباً ۶/۲ ساعت است و در کبد متابولیزه نمی‌شود و همچنین اتصال قابل توجهی به پروتئین ندارد. متفورمین از طریق کلیه و به‌طور عمده بدون تغییر حذف می‌شود (Foretz *et al.*, 2014). متفورمین معمولاً در دیابت نوع یک تجویز نمی‌شود و عموماً برای دیابت نوع دو تجویز می‌شود. در بیماران دیابتی، محل اولیه اثر متفورمین، روده بوده که باعث افزایش جذب گلوکز روده‌ای می‌شود. در موش‌ها، افزایش جذب گلوکز روده‌ای ناشی از افزایش پروتئین‌های ناقل گلوکز^۵ (GLUT1 و GLUT2) و به‌طور ثانویه افزایش پروتئین^۶ ATF4 و پروتئین‌کیناز فعال شده با AMP (AMPK)^۷، می‌باشد. در هیپرگلیسمی، متفورمین باعث افزایش لاکتات (کاهش pH و بی‌کربنات در ورید باب) و تولید استات در روده شده، پیرووات کربوکسیلاز کبد و پروتئین‌های MPC1/2^۸ و FBP1^۹ را تعدیل کرده و تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد. در نورموگلیسمی (سطح طبیعی گلوکز در خون)، افزایش جذب گلوکز روده‌ای ناشی از متفورمین با هیپوگلیسمی در ورید پورتال همراه است و یک مکانیسم ضد تنظیمی ایجاد می‌کند که از کاهش یا حتی افزایش تولید گلوکز کبدی جلوگیری می‌کند (Tobar *et al.*, 2023). ارتباط مستقیمی بین بیان GLUT4 و سطح مقاومت به انسولین وجود دارد. افزایش مشاهده شده در استفاده از گلوکز محیطی پس از درمان با متفورمین به احتمال زیاد ناشی از القای بیان GLUT4 و افزایش انتقال آن به غشای پلاسمایی است. شواهدی برای نقش حیاتی متفورمین در تغییرات بیان و فعال‌سازی واسطه‌های مسیر سیگنال‌دهی انسولین، AMPK، چندین واسطه انتقال GLUT4 و تأثیر تغییرات پس از رونویسی وجود دارد (Herman *et al.*, 2022).

5. Glucose Transporter
6. Activating transcription factor 4
7. AMP-Activated Protein Kinase
8. Mitochondrial Pyruvate Carrier 1/2
9. Fructose-Bisphosphatase 1

1. Food and Drug Administration
2. American Diabetes Association
3. Polycystic Ovary Syndrome
4. Iranian Research Institute for Information Science and Technology

متفورمین و دیابت بارداری

در دهه‌های اخیر، شیوع دیابت بارداری رو به افزایش بوده است و در حالی که انسولین درمان استاندارد طلایی برای آن است، استفاده از متفورمین در دوران بارداری بحث برانگیز است. متفورمین برای اثربخشی و ایمنی در مادر تأیید شده است و کنترل قند خون قابل مقایسه با انسولین است. علاوه بر این، افزایش وزن مادر و احتمالاً بروز اختلالات فشار خون را کاهش می‌دهد. در اوایل دوره نوزادی، تجویز متفورمین خطر ناهنجاری‌های مادرزادی یا سایر عوارض جانبی عمده، از جمله نمره آپگار پایین‌تر در پنج دقیقه، پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و سندرم دیسترس تنفسی را افزایش نمی‌دهد. چندین مطالعه کاهش هیپوگلیسمی نوزادان را نشان داده است. متفورمین با افزایش زایمان‌های زودرس و وزن کم‌تر هنگام تولد همراه است، اگرچه این اثر بستگی به علائمی دارد که برای آن تجویز شده است. شواهد حاکی از تغییر احتمالی برنامه ریزی جنین و استعداد ابتلا به چاقی کودکی و سندرم متابولیک در دوران بزرگسالی پس از استفاده از متفورمین در بارداری است (Paschou *et al.*, 2024). در مطالعه دیگری، متفورمین و انسولین در تنظیم سطح گلوکز خون و پیامدهای جنینی طی دیابت بارداری، تفاوت معناداری با هم نشان ندادند (Ghomian *et al.*, 2019).

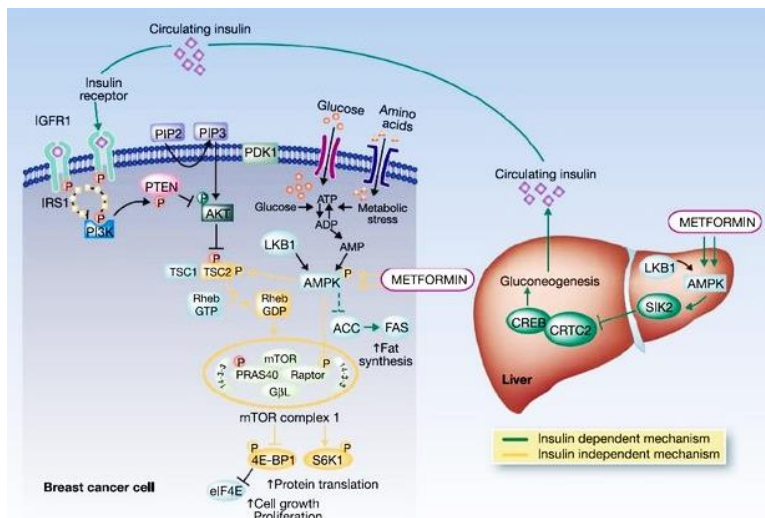
مکانیسم عمل متفورمین

متفورمین از طریق فعال کردن پروتئین کیناز فعال شونده توسط AMPK می‌تواند موجب پیشروی بلوغ میوزی تخمک‌های موش در محیط *in vitro* گردد. متفورمین نقش زیستی خود را با تنظیم میتوکندری ایفا می‌کند. متفورمین با مهار کمپلکس I در زنجیره تنفسی میتوکندری نقش خود را ایفا می‌کند (Feng *et al.*, 2022). پروتئین STAT3 نقش مهمی در میانجی‌گری پیشرفت تومور، التهاب، بیماری‌های قلبی عروقی و سایر فرآیندهای پاتولوژیک ایفا می‌کند. متفورمین می‌تواند با فعال کردن AMPK از طریق مهار تولید ATP میتوکندریایی، نقش هیپوگلیسمی خود را ایفا کند (شکل ۱). متفورمین با تنظیم مسیره‌های پیام‌رسانی متعدد مانند JAK/STAT3 و mTOR/STAT3 با محوریت STAT3، از پیشرفت بیماری‌های مختلف مانند تومورها، بیماری‌های خودایمنی و مرتبط با هورمون جلوگیری می‌کند. STAT3، به‌عنوان یک مسیر پیام‌رسانی مستقل از AMPK، ممکن است

یک هدف مهم برای متفورمین در درمان بالینی باشد (Zhang *et al.*, 2023). پروتئین‌های SNARE از ترکیب ایزوفرم‌های SNAP-23، Syntaxin-4 (Stx-4) و VAMP-2 تشکیل شده‌اند که به‌طور قابل توجهی در ماهیچه‌های اسکلتی بیان می‌شوند. این پروتئین‌ها انتقال GLUT4 به غشای سلولی را کنترل می‌کنند. متفورمین بیان پروتئین‌های SNAP-23، Syntaxin-4 و VAMP-2 را در بافت ماهیچه‌ای اسکلتی افزایش داد. یکی دیگر از مکانیسم‌های ضد دیابت متفورمین افزایش بیان پروتئین‌های SNARE است که به‌طور مؤثر مقاومت به انسولین را بهبود بخشیده و گلوکز خون را کاهش می‌دهند (Mohammadi and Rezaei Farimani, 2021). میوژنین و میوستاتین عواملی هستند که به‌ترتیب در رشد و تحلیل عضلانی نقش دارند. داروی متفورمین تأثیر منفی یا مثبتی در کنار تمرین تناوبی شدید در افزایش بیان میوژنین و کاهش بیان میوستاتین در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو نگذاشته است (Badri *et al.*, 2022). متفورمین باعث القاء بیان میوستاتین و تحریک فسفوریلاسیون AMPK می‌شود. متفورمین تعامل بین AMPK و FoxO3a (فاکتور کلیدی در رونویسی میوستاتین) را القا کرده و فعالیت هیستون داستیلاز را در سلول‌های ماهیچه‌ای تغییر می‌دهد. سطح مقطع فیبر ماهیچه و سطح میوگلوبین موش‌های تحت درمان با متفورمین نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. درمان با متفورمین از طریق تنظیم میوستاتین در سلول‌های ماهیچه‌ای اسکلتی از طریق محور AMPK-FoxO3a-HDAC6 عملکرد عضلانی را مختل می‌کند. همچنین متفورمین پیشرفت دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)^۱ را کند می‌کند (Kang *et al.*, 2022).

متفورمین و سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز بوده و ۵ تا ۲۰ درصد زنان را در سنین باروری مبتلا می‌کند. PCOS خطر ابتلا به دیابت نوع دو و سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد (Ghodsi *et al.*, 2021). جدول (۱) برخی مطالعات انجام شده بر اثرات درمانی متفورمین در این بیماری را نشان می‌دهد.



شکل ۱. مکانیسم‌های اثر متفورمین. متفورمین اثرات بازدارنده رشد سلولی خود را از طریق دو مکانیسم متمایز اعمال می‌کند: یک مکانیسم مستقیم که مسیر mTOR را مهار می‌کند و یک مکانیسم غیرمستقیم که به سطح انسولین بستگی دارد. متفورمین، AMPK یا حسگر انرژی سلولی را فعال می‌کند. فعال‌سازی AMPK منجر به سرکوب بسیاری از فرآیندهای وابسته به ATP می‌شود. رونویسی ژن‌های گلوکونئوژن را در کبد مهار می‌کند و جذب گلوکز را در ماهیچه‌های اسکلتی افزایش می‌دهد. بنابراین سطح گلوکز در گردش را کاهش داده، حساسیت به انسولین را افزایش و هیپرانسولینمی مرتبط با مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد. در سلول‌های سرطانی، مسیر سیگنالینگ mTOR با تعامل دو مسیر بالادست متضاد شامل مسیر Akt، که سیگنال در دسترس بودن مواد مغذی را نشان می‌دهد، و مسیر AMPK که سیگنال کمبود انرژی است، باعث رشد و تکثیر سلولی می‌شود. مسیر AMPK از طریق فسفوریلاسیون TSC2 و Raptor اثرات مهارنده روی mTOR اعمال می‌کند، مشابه مسیر Akt، که اثرات تحریکی را از طریق فسفوریلاسیون TSC2 و PRAS40 اعمال می‌کند (Gonzalez-Angulo *et al.*, 2010).

جدول ۱. اثرات متفورمین بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

منبع	اثرات متفورمین
(Esmacilzadeh <i>et al.</i> , 2010)	شاخص‌های تن‌سنجی و درجه هیپرسویتیسم (پرمویی در زنان) توسط دو داروی متفورمین و فلوتامید، کاهش یافته اما متفورمین در کاهش وزن، BMI، دور کمر و دور باسن مؤثرتر بوده است.
(Salehpour <i>et al.</i> , 2020)	داروی متفورمین در بهبود چاقی، هیپرسویتیسم و الیگومنوره زنان چاق مبتلا به PCOS مؤثر می‌باشد.
(Jamal <i>et al.</i> , 2020)	مصرف متفورمین در طول بارداری می‌تواند باعث بهبود جریان خون رحمی- جفتی شده و از این عوارض بکاهد. متفورمین باعث کاهش شاخص ضربان شریانی سرخرگ‌های رحمی از هفته ۱۲ تا ۲۰ حاملگی شد ولی این بهبود جریان خون باعث کاهش معنی‌دار عوارض حاملگی نشده است.
(Ziaie <i>et al.</i> , 2012)	بعد از درمان با متفورمین و پیوگلیتازون به مدت ۱۲ هفته میانگین سطح سرمی FBS، TG، LDL، کلسترول، انسولین، مقاومت به انسولین و اندکس HOMA در هر دو گروه کاهش و HDL در هر دو گروه افزایش داشت. در گروه متفورمین، BMI کاهش یافت که در گروه پیوگلیتازون معنی‌دار نبود.
(Mesbah <i>et al.</i> , 2011)	داروی متفورمین (با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در موش صحرایی مبتلا به PCOS باعث کاهش معنی‌دار قند خون و افزایش وزن و تعداد جنین‌ها شد.
(Saifi Novashnag <i>et al.</i> , 2016)	ارزیابی‌ها نشانگر کاهش چشمگیر سطوح هورمون لپتین و انسولین و افزایش سطح کلوتو (هورمون ضد سرطان و ضد پیری) بعد از مصرف متفورمین بود.
(Asadi <i>et al.</i> , 2015)	بین دو گروه درمان با متفورمین و درمان با یکسول شیلانوم (عناّب) تفاوت معنی‌داری در میزان درمان کامل و نسبی وجود نداشته و دو دارو از نظر میزان بارداری، ایجاد قاعدگی مرتب، الیگومنوره و شفافیت تخمدان مشابه بودند.
(Shabani and Hosseini, 2017)	لتروزول با ایجاد PCOS باعث افزایش وزن بدن، هورمون‌های تستوسترون، LH و تعداد فولیکول‌های کیستیک و کاهش فولیکول‌های تخمدانی می‌شود، اما متفورمین و جنسینگ به‌تنهایی و با یکدیگر مانع اثر این دارو شده‌اند.
(Jafari <i>et al.</i> , 2019)	جهش Pro12Ala در ژن گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی‌زوم گاما (PPAR γ) به‌عنوان یک فاکتور رونویسی در اختلالات قندی و نابورری شناخته شده و رابطه پلی‌مورفیسم Pro12Ala و فارماکوکینتیک متفورمین بررسی شد. اختلاف معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ‌ها در افراد سالم و بیمار مشاهده نگردید. بین ژنوتیپ افراد و پاسخ درمانی به متفورمین ارتباطی وجود نداشت.
(Bahman <i>et al.</i> , 2018)	متوسط چرخه قاعدگی در بیماران مبتلا به PCOS مصرف‌کننده قرص کلسیم-ویتامین D و متفورمین به مدت شش ماه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.
(Nouri <i>et al.</i> , 2020)	متفورمین و پیوگلیتازون می‌تواند آسیب‌های ناشی از تخمدان پلی‌کیستیک و رشد فولیکولی را بهبود بخشد.
(Yaghoobi <i>et al.</i> , 2021)	تمرین تاباتا در آب همراه با مصرف متفورمین بر فاکتورهای آنژیوژن زنانه چاق مبتلا به PCOS مؤثر است و باعث کاهش معنی‌دار اندوستاتین و افزایش معنی‌دار TIMP2 گردید.
(Pounaghi <i>et al.</i> , 2012)	مطالعه فوق ریزبینی سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های تخمدانی موش صحرایی در پی ایجاد دیابت تجربی و درمان با متفورمین نشان داد که متفورمین عوارض دیابت شامل کوچک و چروکیده شدن سلول گرانولوزا، کوچک شدن، بی‌نظمی شکلی و کاهش فعالیت هسته سلول (متراکم‌تر شدن کروماتین)، کاهش تعداد و ظهور اشکال غیرطبیعی اندامک‌های سیتوپلاسم سلول، تجمع قطرات لیپیدی در سیتوپلاسم، از هم‌گسیختگی سلول‌های تاج شعاعی و فاصله گرفتن آن‌ها از پرده شفاف را بهبود می‌بخشد.

متفورمین و بیماری‌های قلبی

معنی‌دارتر بود، لذا درمان با متفورمین جهت کاهش خطر بیماری قلبی توصیه می‌شود (Ziaee *et al.*, 2013). اثرات متفورمین، بر افزایش بیان ژنی متالوپروتئین‌های ماتریکسی در سلول‌های اندوتلیالی ورید نافی انسان گزارش شده است (Esfahanian *et al.*, 2012). اثرات ضد عروق‌زایی متفورمین، به‌عنوان یک فعال‌کننده AMPK، در سلول‌های اندوتلیالی ورید نافی انسان نیز گزارش شده است (Soraya *et al.*, 2012).

متفورمین و عملکردهای شناختی و آنزایمر

متفورمین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌داری باعث کاهش اضطراب و افسردگی در موش‌های صحرایی نر مسن شد و با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم نتوانست اختلالات مرتبط با افزایش سن را در این مدل بهبود بخشد (Pak-Hashemi *et al.*, 2020). متفورمین پتانسیل درمانی برای آنزایمر دارد و احتمالاً از طریق مکانیسم‌هایی مانند هموستاز متابولیسم گلوکز، کاهش رسوب پلاک آمیلوئید، عادی‌سازی فسفوریلاسیون پروتئین‌ها و افزایش اتوفاجی عمل کند. با این حال، در کارآزمایی‌های بالینی، متفورمین تأثیر کمی بر بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف یا آنزایمر خفیف داشته است (Ning *et al.*, 2022). متفورمین اثرات متفاوتی بر یادگیری و حافظه دارد. استفاده از تزریق درون صفاقی متفورمین در تیمارهای یک نوبته، یک هفته‌ای و سه هفته‌ای اثرات ناشی از استرپتوزوتوسین را بهبود بخشید و منجر به بهبود بازخوانی حافظه و فاکتورهای استرس اکسیداتیو سرم شد. اما تیمار یازده هفته تأثیر معناداری بر بازخوانی حافظه و تعداد نورون‌های سالم ناحیه CA1 نداشت که احتمالاً ناشی از اثر مصرف مزمن متفورمین در افزایش سطح فاکتورهای استرس اکسیداتیو در سرم است (Darbandi *et al.*, 2018). تجویز مزمن مورفین منجر به تغییرات ساختاری در مغز می‌شود. مصرف متفورمین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، خوراکی) به‌مدت هفت روز توانست نقص‌های ناشی از مورفین را در حافظه کاری موش‌های صحرایی نر بهبود بخشد (Amirteimoury *et al.*, 2019).

متفورمین و بیماری‌های کلیوی

متفورمین (به همراه عصاره‌های زنجبیل یا سیر) قادر به جلوگیری و نیز اصلاح آسیب حاد کلیوی ناشی از جنتامایسین می‌باشد (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2013). اختلال عملکرد کلیوی

در مورد عوارض استفاده از انسولین و متفورمین در هایپرگلیسمی‌های پس از عمل جراحی قلب باز (بای‌پس) عروق عروق کرونر، نتایج متناقضی گزارش شده است. در بیماران بدون دیابت که به‌دنبال عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر دچار هایپرگلیسمی می‌شوند، استفاده از متفورمین و انسولین تأثیری بر بی‌کربنات، پتاسیم و منیزیم خون ندارد، اما استفاده از متفورمین ممکن است در طول زمان به‌تدریج pH خون را اسیدی کند. بنابراین در صورت استفاده از متفورمین، باید pH خون پایش شود (Davari *et al.*, 2018). در بیماران دیابتی تحت جراحی بای‌پس عروق کرونر، میانگین مقدار نیتروژن اوره خون (BUN)^۲ بعد از عمل جراحی و همچنین طی یک روز بعد از آن در گروه توقف مصرف متفورمین به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه ادامه‌دهنده مصرف متفورمین بود اما در روزهای دوم و سوم بعد از جراحی تفاوتی وجود نداشت. طی سه روز بعد از جراحی، میانگین کراتینین در گروه ادامه‌دهنده مصرف متفورمین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه توقف مصرف متفورمین بود. قبل و بعد از جراحی تفاوتی از لحاظ pH وجود نداشت، اما میانگین pH در گروه ادامه‌دهنده مصرف متفورمین پایین‌تر از گروه شاهد بود. تفاوت معنی‌داری در میانگین گلوکز خون، نیاز به اینوتروپ حین عمل و نیاز به لوله تراشه در ICU وجود نداشت. آریتمی‌های قلبی (نامنظم شدن ضربان قلب) گزارش نشد. تغییرات نیتروژن اوره خون و کراتینین در بیماران ادامه‌دهنده مصرف متفورمین به‌صورت معنی‌داری کم‌تر بود ولی در هر دو گروه، طی روزهای بعد به محدوده طبیعی باز می‌گردند (Tarbiat *et al.*, 2016). متفورمین از مسیر AMPK باعث کاهش بیان و فعالیت toll like receptor 4 در انفارکتوس میوکارد می‌شود. متفورمین باعث کاهش رمودلینگ قلبی و تجمع نوتروفیلی بعد از انفارکتوس میوکارد در رت می‌شود (Soraya *et al.*, 2015). میزان بالای CRP-hs به‌عنوان عامل خطر بیماری قلبی مطرح می‌باشد. درمان با پیوگلیتازون و یا متفورمین غلظت سرمی CRP-hs را در بیماران با یا بدون دیابت کاهش می‌دهد. مقایسه اثر متفورمین و پیوگلیتازون بر سطح CRP-hs در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشان داد که هر دو سبب کاهش معنی‌دار سطح CRP-hs می‌شوند. متوسط کاهش hs-CRP، کلسترول و HbA1C در گروه متفورمین نسبت به گروه پیوگلیتازون از نظر آماری

1. Bypass
2. Blood Urea Nitrogen

است (Nasari *et al.*, 2022). تریس‌تتراپرویلین (TTP) یک پروتئین اتصال mRNA است که برای اثرات محافظتی متفورمین در بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) ضروری است. متفورمین، TTP را از طریق مسیر AMPK-Sirt1 در سلول‌های کبدی و کوپفر فعال می‌کند. TTP تولید TNF- α را در سلول‌های کوپفر مهار کرده که به نوبه خود باعث کاهش مرگ التهابی سلول (نکروپتوز) هپاتوسیت می‌شود. کاهش بیان Rheb توسط TTP باعث افزایش لیوفوآزی کبدی از طریق مهار mTORC1 و افزایش انتقال هسته‌ای فاکتور رونویسی EB (TFEB) می‌شود. موش‌های NAFLD با کمبود TTP نتوانستند به دلیل کاهش استئاتوز کبدی، محافظت از مرگ التهابی سلول هپاتوسیت یا القای چربی‌خواری به متفورمین پاسخ دهند (Park *et al.*, 2023).

متفورمین و سندرم متابولیک

سندرم متابولیک یکی از شایعترین اختلالات متابولیک است که فرد در معرض خطرات زیادی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت قرار می‌گیرد. نتایج نشان می‌دهد ترکیب متفورمین و تمرینات ورزشی در کنار یکدیگر تغییرات حاصل از سندرم متابولیک و احتمالاً دیابت را کاهش می‌دهد (Nouri *et al.*, 2019). برای دوزهای بالینی متفورمین، پروتئین کیناز فعال شده AMPK (AMPK) نقش مهمی در مکانیسم اثر آن دارد. با این حال، هدف مولکولی مستقیم متفورمین ناشناخته است. غلظت‌های مرتبط بالینی متفورمین، پمپ پروتون لیزوزومی v-ATPase را که یک گره مرکزی برای فعال سازی AMPK به دنبال کمبود گلوکز است، مهار می‌کند. PEN2 متصل به متفورمین، کمپلکسی با ATP6A1 (زیرواحد v-PEN2)، تشکیل می‌دهد که منجر به مهار v-ATPase و فعال شدن AMPK بدون تأثیر بر سطوح سلولی AMP می‌شود. حذف PEN2 یا معرفی مجدد یک جهش یافته PEN2 که به حذف ATP6A1 متصل نمی‌شود، فعال سازی AMPK را کاهش می‌دهد. حذف Pen2 اختصاصی کبد، کاهش محتوای چربی کبدی به واسطه متفورمین را متوقف می‌کند، در حالی که حذف اختصاصی Pen2 روده اثرات کاهش دهنده گلوکز آن را مختل می‌کند. علاوه بر این، از بین رفتن Pen2 در نماتود *Caenorhabditis elegans* افزایش طول عمر ناشی از متفورمین را مهار می‌کند. متفورمین به PEN2 متصل می‌شود و یک مسیر پیام‌رسانی را آغاز می‌کند که از طریق ATP6A1، مسیر حساس به گلوکز لیزوزومی برای

شدید با نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR)^۱ کم‌تر از ۳۰ میلی-لیتر/دقیقه/۱/۷۳۲ تعریف می‌شود. این محدودیت همچنین معادل کراتینین سرم بیش‌تر یا مساوی ۱/۵ در مردان و ۱/۴ در زنان یا کلیانس غیرطبیعی کراتینیناست. متفورمین منع مصرف دارد (Hsu *et al.*, 2018). در نارسایی کلیوی تنظیم دوز براساس ارزیابی دوره‌ای عملکرد کلیه است. هنگامی که میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمینی (eGFR) بالای ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه در هر سطح بدن باشد، نیازی به تنظیم دوز نیست و پزشکان باید عملکرد کلیه را سالانه کنترل کنند. اگر eGFR بین ۴۵ تا ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، تنظیم دوز لازم نیست و پزشکان باید عملکرد کلیه را هر سه تا شش ماه یکبار کنترل کنند. اگر eGFR بین ۳۰ تا ۴۵ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، درمان توصیه نمی‌شود با این حال، دوز ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه همراه با وعده غذایی عصر توسط برخی از محققان توصیه می‌شود. زمانی که eGFR کم‌تر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، درمان با متفورمین منع مصرف دارد (Lalau *et al.*, 2018).

متفورمین و بیماری‌های کبدی

بیماری کبد چرب غیرالکلی با شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد (Moayeri *et al.*, 2023). متفورمین از داروهای رایج در درمان کبد چرب است (Afsharipour, 2020). در یک بررسی مقایسه‌ای، پیوگلیتازون، متفورمین و ویتامین به ترتیب بیش‌ترین تأثیر را در بیماری کبد چرب نشان دادند (Shahebrahimi *et al.*, 2017). میکروبیوتا شامل مجموعه‌ای از باکتری و میکروارگانیسم‌های ساکن در قسمت‌های مختلف بدن نظیر دستگاه گوارش است. ۳۰۰ تا ۵۰۰ نوع باکتری در روده انسان زندگی می‌کنند که به همراه سایر میکروارگانیسم‌ها مانند قارچ‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها میکروبیوتا یا میکروبیوم را تشکیل می‌دهند که در گذشته به آن فلور میکروبی روده گفته می‌شد. احتمال دارد متفورمین با تنظیم میکروبیوتای روده و کاهش اختلال عملکرد سد کولون، آسیب کبدی را بهبود بخشد، که ممکن است یک درمان مؤثر برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLI)^۲ باشد (Liang *et al.*, 2022). متفورمین خطر مرگ را در بیماران مبتلا به سیروز کبدی کاهش داده است. این یک عامل مؤثر در پیشگیری و بهبود بقا در بیماران مبتلا به سرطان کبد

1. Glomerular Filtration Rate

2. Systemic Lupus Erythematosus

تنظیم می‌کند. مجموعه زنجیره تنفسی میتوکندری I را مهار کرده و تولید گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد. سایر اهداف ضدسرطانی متفورمین فاکتورهای رونویسی اختصاصی هستند که از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کنند، آپوپتوز را تقویت می‌کنند و مقاومت دارویی را کاهش می‌دهند (O'Connor *et al.*, 2024). علاوه بر این، متفورمین پاسخ سلول‌های تومور را به درمان‌های ضد سرطان تعدیل می‌کند و به فعالیت سلول‌های T کمک می‌کند. در بیماران دیابتی، متفورمین باعث کاهش بروز سرطان و بهبود پیش‌آگهی و اثربخشی درمان‌های ضد سرطان می‌شود (Mu *et al.*, 2023). متفورمین با تأثیر بر مسیرهای مولکولی مختلف، مانند مسیرهای وابسته به پروتئین کیناز القایی (AMPK) و مسیرهای مستقل از AMPK، فعالیت ضد سرطانی نشان می‌دهد (Galal *et al.*, 2024). علاوه بر این، متفورمین به‌طور غیرمستقیم پیام‌رسانی IGF-1R را مهار می‌کند که در بدخیمی پستان بسیار فعال می‌شود. در طول ۱۵ سال گذشته، علاقه زیادی به پتانسیل استفاده مجدد از داروی متفورمین، به‌عنوان یک درمان سرطان وجود داشته است. با این حال، علیرغم تلاش‌های قابل توجهی که برای بررسی اثربخشی آن در تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بزرگ در انواع مختلف تومور انجام شده است، نتایج تا به امروز ناامیدکننده بوده است (Lord and Harris, 2023). پروتئینی است که در تعدادی از فرآیندهای بیولوژیکی دخیل است و به دلیل نقش آن در تنظیم متابولیسم سلولی اهمیت ویژه‌ای دارد. تغییرات LKB1 منجر به از دست دادن پروتئینی می‌شود که باعث اختلال میتوکندری و عملکرد متابولیک می‌شود که باعث می‌شود سلول‌ها نتوانند به استرس متابولیک پاسخ دهند. می‌توان با متفورمین و محدودیت کالری با متابولیسم سرطان مبارزه و ریزمحیط تومور را اصلاح و تحریک کرد. در تومورهای NSCLC KRASmut/LKB1mut، متفورمین و محدودیت کالری پاسخ به شیمی درمانی و شیمی‌ایمونوتراپی را افزایش می‌دهند و شرایط استرس متابولیک را القا می‌کنند که این تومورها قادر به غلبه بر آن نیستند. مطالعات اولیه *in vitro* و *in vivo* تأیید کردند که افزودن متفورمین و محدودیت کالری می‌تواند فعالیت ضد توموری شیمی درمانی و شیمی‌ایمونوتراپی را در تومورهای آسیب‌دیده LKB1 بهبود بخشد و از ناتوانی آنها در غلبه بر استرس متابولیک استفاده کند (Ndembe *et al.*, 2024). جدول (۳) اثرات متفورمین بر انواع سرطان‌ها را نشان می‌دهد.

فعال‌سازی AMPK را مهار می‌کند. این تضمین می‌کند که متفورمین مزایای درمانی خود را در بیماران بدون عوارض جانبی قابل توجه اعمال می‌کند (Ma *et al.*, 2022).

متفورمین و بیماری‌های التهابی

متفورمین دارای اثرات ضد التهابی است که اهداف درمانی بالقوه‌ای را برای التهاب عصبی و آرتریت روماتوئید فراهم می‌کند. متفورمین به‌طور قابل توجهی انتقال هسته‌ای p65 را مهار می‌کند، اما پیش تیمار با ترکیب C، یک مهارکننده AMPK، این اثر را از بین می‌برد و خاموش کردن HMGB1 از فعال شدن NF-kB جلوگیری می‌کند (Feng *et al.*, 2023). متفورمین می‌تواند پیشرفت استئوآرتریت زانو را با تعدیل عوامل التهابی و متابولیک کم کند (Dyatlova *et al.*, 2023). متفورمین می‌تواند از طریق کاهش آپوپتوز و کاتابولیسم کندروسیت‌ها و سرکوب نفوذ و پلاریزاسیون پیش‌التهابی ماکروفاژهای سینه‌ویال، در برابر استئوآرتریت زانو محافظت می‌کند. متفورمین در موش‌های چاق، از طریق کاهش ترشح لپتین از بافت چربی، اثر محافظتی بیش‌تری در استئوآرتریت زانو دارد (Li *et al.*, 2023).

متفورمین و سایر بیماری‌ها

متفورمین با مهار زنجیره تنفسی در سطح میتوکندری عمل می‌کند، بنابراین نسبت AMP/ATP را افزایش می‌دهد و به دنبال آن پروتئین کیناز فعال شده با AMP را فعال می‌کند. با این حال، چندین مکانیسم دیگر پیشنهاد شده است. از جمله اتصال به تقویت‌کننده پرسنیلین ۲^۱، افزایش آزادسازی GLP1 و اصلاح بیان microRNA. با توجه به فارماکو کینتیک آن، متفورمین پس از تجویز خوراکی، جذب، توزیع و به‌طور عمده از طریق کلیه و با استفاده از حمل‌کننده‌های املاح کاتیونی حذف می‌شود زیرا به‌عنوان یک مولکول یونی در pH فیزیولوژیکی نقش دارد (Froldi, 2024). جدول (۲) نتایج اثرات درمانی متفورمین در سایر موارد را نشان می‌دهد.

متفورمین و سرطان‌ها

متفورمین یک عامل درمانی بالقوه در برابر سرطان، به‌تنهایی یا همراه با سایر درمان‌های ضد سرطان است. متفورمین به‌طور عمده کمپلکس AMPK را فعال می‌کند و وضعیت انرژی درون سلولی را

جدول ۲. اثرات متفورمین در بیماری‌های مختلف

بیماری	اثرات متفورمین	منبع
پردردی (هیپرالجزیا)	تزریق متفورمین همراه مورفین سبب کاهش معنی‌دار تحمل به مورفین و هیپرالجزیای القا شده به دنبال تجویز مکرر مورفین در موش‌های صحرایی نر گردید.	(Ghasemloo <i>et al.</i> , 2018)
شوانوم دهلیزی	شوانوم دهلیزی یا نورینوم اکوستیک، تومورهای خوش‌خیم گوش هستند که از بخش دهلیزی عصب هشتم جمجمه‌ای منشأ می‌گیرند.	(Lovin <i>et al.</i> , 2023)
زخم قرنیه	زخم قرنیه در خرگوش‌های تحت درمان با متفورمین به‌طور معنی‌داری کاهش داشته اما لایه‌های بافت پوششی قرنیه افزایش یافته بود. متفورمین موجب بهبود نظم طبیعی رشته‌های کلاژن قرنیه شده و اثرات مناسب و قابل قبولی بر روند ترمیم زخم قرنیه دارد.	(Asghari <i>et al.</i> , 2016)
گلوکوم	داده‌های حاصل از مطالعات تجربی، توانایی متفورمین را در تعدیل مسیرهای مختلفی که می‌تواند به محافظت از نورون در گلوکوم کمک کند، نشان داد.	(Daka <i>et al.</i> , 2024)
بیماری‌های پوستی	متفورمین در درمان بیماری‌های التهابی پوست مانند آکنه، هیدرادنیت چرکی، پسوریازیس و درماتیت تماسی آلرژیک مؤثر است. متفورمین یک ادجوانت مؤثر و ایمن در درمان درماتوز مرتبط با غدد درون‌ریز مانند هیرسوتیسم، آکاتوز نیگریکانس، گزانتوما، ملاسما، پیری پوست و ترمیم زخم است.	(Monte-Serrano <i>et al.</i> , 2022)
عفونت‌های ویروسی و بیماری‌های خودایمنی	متفورمین را به‌عنوان یک درمان کمکی در آکنه در نظر می‌گیرند ولی شواهد کافی برای توصیه متفورمین در سایر بیماری‌های پوستی وجود ندارد.	(Raza <i>et al.</i> , 2023)
پانکراس	متفورمین تمایز و فعال‌سازی سلول‌های مختلف با واسطه ایمنی مانند سلول‌های CD4+T و CD+8 را تعدیل می‌کند. فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین ۵'-مونوفسفات (AMPK) و مسیر راپاماسین کمپلکس ۱ (mTORC1) ممکن است در این فرآیند دخیل باشد. متفورمین فعالیت‌های گلیکولیز، فسفوریلاسیون اکسیداتیو، اکسیداسیون لیپیدها و گلوتامینولیز را تغییر می‌دهد که ارتباط محکمی با تعدیل تولید سیتوکین در سلول‌های CD+8 و CD+8 دارد.	(Nojima and Wada, 2023)
دیسیبوز روده	متفورمین به‌صورت وابسته به دوز باعث افزایش حجم جزایر لانگرهانس می‌شود. اثر افزایشی متفورمین بر حجم جزایر لانگرهانس احتمالاً ناشی از تکثیر یا افزایش حجم سلول‌های بتا می‌باشد.	(Khorsandi <i>et al.</i> , 2011)
چاقی	دیسیبوز به عدم تعادل در فلور روده و افزایش میکروارگانسیم‌های مضر نسبت به مفید گفته می‌شود. براساس تحقیقات انسانی اخیر، متفورمین ممکن است تا حدی دیسیبوز روده مربوط به دیابت نوع ۲ را بازیابی کرده و بهبود بخشد.	(Rosell-Díaz and Fernández-Real, 2024)
سندرم جنین الکلی	داروهای اورلیستات و لورکاسرین در مقایسه با سیبوترامین و متفورمین تأثیر کم‌تری در کاهش وزن افراد چاق به‌ظاهر سالم دارند.	(Fatahi <i>et al.</i> , 2018)
فولیکول‌های تخمدانی	متفورمین باعث کاهش گلوکز و چربی‌ها و لپتین می‌شود ولی بر انسولین و فاکتورهای دیگر اثری ندارد.	(Upadhyaya <i>et al.</i> , 2011)
آسیب ایسکمیک کلیه	متفورمین می‌تواند به سرعت از سد خونی مغزی عبور کرده و آثار حفاظت عصبی آن در چندین بیماری سیستم عصبی مورد تأیید قرار گرفته است. در سندرم جنین الکلی، متفورمین به‌طور قابل‌توجهی اختلال حافظه مکانی را بهبود بخشیده و باعث کاهش معنی‌دار نورون‌های دچار نکروز شد. متفورمین سبب بهبود اختلال در حافظه فضایی نوزادان موش در معرض اتانول شده و از مرگ نکروتیک نورون‌های هیپوکمپ به‌طور قابل‌توجهی جلوگیری نموده است.	(Sabzali <i>et al.</i> , 2022)
آسیب ایسکمیک مغز	کاهش ضخامت پرده شفاف و کاهش میانگین تعداد میکروویلی‌های درون واحد سطح آن، در گروه دیابتی معنی‌دار و در گروه دیابتی درمان‌شده با متفورمین به‌ترتیب معنی‌دار و غیرمعنی‌دار بود. اندامک‌های سیتوپلاسم اووسیت در گروه درمان‌شده با متفورمین نسبت به گروه دیابتی به‌تعداد بیش‌تر و با اشکال طبیعی و یا نزدیک به طبیعی ملاحظه شد. کاهش تعداد و بالونی‌شدن کریستاهای میتوکندری‌ها از بارزترین تغییرات در گروه دیابتی بودند.	(Pournaghi <i>et al.</i> , 2011)
پارکینسون	متفورمین و زهر زنبور همزمان بر افزایش رشد فولیکول‌های تخمدان در محیط <i>in vitro</i> و نیز افزایش پیشروی و بلوغ میوزی تخمک تأثیر دارند که موجب آمادگی بیش‌تر آن برای لقاح می‌شود	(Azarnia <i>et al.</i> , 2013)
آسیب ایسکمیک مغز	نتایج حاکی از بهبود معنی‌دار آسیب کلیه در تیمار با متفورمین بود. تغییرات دژنراتیو و نکروز در سلول‌های پوششی توبول‌های ادراری بسیار خفیف بود و اکثر توبول‌ها هسته و سیتوپلاسم طبیعی داشتند. نتایج نشان‌دهنده کاهش اندک و غیرمعنی‌دار مقادیر اوره و کراتینین سرم در گروه تیمار با متفورمین بود. متفورمین تا حدودی از آسیب ایسکمیک-بازخونسازی کلیه جلوگیری می‌کند.	(Asghari <i>et al.</i> , 2014)
پارکینسون	ایسکمیک-پرفیوژن مجدد جهانی باعث افسردگی و کاهش عملکرد شناختی می‌شود. پیش‌درمانی با متفورمین باعث کاهش رفتار افسردگی و کاهش آسیب‌های شناختی در موش‌های ایسکمیک شد. علاوه بر این، متفورمین سطح BDNF را در مغز حیوانات ایسکمیک افزایش داد. درمان مزمن متفورمین می‌تواند اختلالات رفتاری را به‌دنبال ایسکمیک-پرفیوژن مجدد جهانی بهبود بخشد.	(Saeed Askari <i>et al.</i> , 2020)
پارکینسون	متفورمین اثرات دوگانه‌ای بر پارکینسون دارد و در عین حال که اثرات مثبتی در این بیماری نشان داده می‌تواند اثرات مخربی هم داشته باشد که نیاز به مطالعات بیش‌تر است.	(Alrouji <i>et al.</i> , 2024)

جدول ۳. اثرات متفورمین در انواع سرطان‌ها

سرطان	اثرات متفورمین	منبع
سرطان معده	سرطان معده پنجمین سرطان شایع و دومین سرطان منجر به مرگ در دنیا است که بالاترین مرگ و میر را در آسیا دارد. متفورمین و سیس‌پلاتین به‌تنهایی سبب کاهش حیات سلولی در سلول‌های سرطانی آدنوکارسینومای معده MKN45 می‌شوند ولی در تجویز هم‌زمان، متفورمین سبب کاهش سمیت سلولی داروی سیس‌پلاتین می‌شود.	(Salar Amoli et al., 2013)
	بعد از تیمار سلول‌های سرطان معده (AGS) با سه داروی متفورمین، دوسه تاکسل و ۵-فلورواوراسیل و ترکیب سه دارو میزان غلظت مهار ۵۰ درصد (IC50) کاهش و میزان آپوپتوز سلولی افزایش یافت. در تجویز هم‌زمان، افزایش بیان سورواپوین و به طبع آن کاهش اثر ضدسرطانی سیس‌پلاتین مشاهده گردید. فعالیت ضدآپوپتوزی متفورمین در تیمار هم‌زمان با سیس‌پلاتین، ناشی از افزایش بیان AKT است. متفورمین گزینه مناسبی برای حساس کردن سلول‌ها به سیس‌پلاتین نمی‌باشد و در تجویز این دو دارو به‌صورت هم‌زمان اثرات آنتاگونیستی آنها باید مورد توجه قرار گیرد.	(Fatehi-Aghdam et al., 2020)
	سلول‌های سرطانی برای افزایش قابلیت تهاجم تحت فرآیندی به نام گذر از حالت اپیتلیال به مزانشیم (EMT) قرار می‌گیرند. miRNAها (miRNAها) نقش به‌سزایی در سرکوب یا فعال‌سازی EMT داشته و بیان آنها در بافت سرطانی معده کاهش می‌یابد. متفورمین باعث افزایش معنی‌دار وابسته به دوز هر دو miR-14 و miR-200a در رده سلولی AGS سرطان معده بوده است.	(Valaei et al., 2019)
	متفورمین با القای آپوپتوز از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. تحقیقی نشان داد بین دیابت و مصرف متفورمین با ابتلا به سرطان معده ارتباطی وجود ندارد.	(Rameshgar et al., 2023)
سرطان مری	متفورمین با تعدیل التهاب، استرس اکسیداتیو و رگزایی، به‌عنوان یک مداخله‌گر متابولیک در پاتوژنز سرطان مری اثرات قابل قبولی نشان داده است.	(Papadakos et al., 2024)
سرطان پستان	سرطان سینه دومین سرطان شایع و عامل مرگ و میر در زنان است که در آن زیرگروه گیرنده مثبت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2 مثبت) یکی از تهاجمی‌ترین موارد با میزان لنف بالا است. توجه زیادی به سرطان سینه HER2 مثبت با توجه به تعامل بین HER2 و IGF-1R شده است. استراتژی‌های درمان ترکیبی متفورمین و سایر داروهای ضد دیابت در سرطان پستان HER2 مثبت مورد بحث است.	(Bashraheel et al., 2023)
	مصرف متفورمین در یک دوره درمانی کوتاه‌مدت تأثیر معناداری در مهار رشد سلول‌های سرطانی پستان در بیماران غیردیابتی داشت.	(Sadighi et al., 2016)
	در بیماران تحت درمان با متفورمین مخاطره مرگ به شکل معنی‌داری کم شده و زمان بقا افزایش یافته است. زمان بقای بیماران سرطانی دیابتی با غیردیابتی تفاوت معنی‌داری نداشته و خطر مرگ بیماران با تشخیص سرطان پستان با گیرنده استروژن مثبت نسبت به بیماران دارای گیرنده استروژن منفی به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است.	(Sharifi Nasab et al., 2022)
	متفورمین با تنظیم پنج RNA غیرکدکننده طولانی (lncRNAs) مرتبط با سرطان سینه از جمله MALAT1، HOTAIR، GAS5 و H19 بر سرطان سینه تأثیر می‌گذارد.	(Gholami et al., 2023)
سرطان ریه	سرطان سلول غیرکوچک ریه (NSCLC) به‌عنوان شایع‌ترین نوع سرطان ریه دارای بیش‌ترین میزان مرگ ناشی از سرطان می‌باشد. متفورمین به‌عنوان یک مهارکننده mTOR اثر ضد سرطانی خود را با فعال‌سازی مسیر AMPK (آدنوزین مونوفسفات فعال شده با پروتئین کیناز) اعمال می‌کند. متفورمین با القای فعال‌سازی سیستم ایمنی و در نتیجه کاهش پیام‌رسانی فاکتور رشد از میتوز سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. همچنین افزایش IL-2، TNF α و IFN γ ، مهار آپوپتوز لنفوسیت‌های T ارتشاح یافته به تومور (TIL) و مهار GTPase جزو دیگر مکانیسم‌های متفورمین در راستای بروز اثرات ضد سرطانی می‌باشد. سرکوب MicroRNA222 ناشی از تجویز متفورمین منجر به افزایش میزان مولکول‌های p27 و p57 شده و در نتیجه چرخه سلولی در سلول‌های توموری مختل می‌شود.	(Ataee and Esmaeeli, 2019)
سرطان پوست	متفورمین خواص ضد توموری در مورد کارسینوم سلول بازال، کارسینوم سلول سنگفرشی و ملانوم نشان داده است. متفورمین به‌طور چشمگیری مسیر miR-5100/SPINK5/STAT3 در ملانوم (کشنده‌ترین سرطان پوست) را مهار کرده و متاستاز سلول B16-F10 را در موش C57 کاهش داده است.	(Suwei et al., 2022)
سرطان پروستات	خطر ابتلا به سرطان پروستات با افزایش مدت زمان تجویز متفورمین، کاهش می‌یابد.	(Jo et al., 2023)
سایر سرطان‌ها	اثر متفورمین بر روی انواع دیگر سرطان‌ها با تنظیم ده lncRNA از جمله AC006160.1، lncRNA-LOC100506691، AFAP1-AS1، MALAT1، H19، UCA1، HULC، SNHG7، AF085935 و AC01406 مشخص شده است.	(Gholami et al., 2023)

متفورمین و پیری

مزایای بالینی اولیه متفورمین که ناشی از اثرات حساس‌کننده به انسولین و ضدهیپرگلیسمی آن است به‌طور ثانویه به کاهش خطر تعدادی از بیماری‌ها و در نتیجه افزایش طول عمر کمک می‌کند. با این حال، بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی که مستقل از اثرات روی هموستاز گلوکز هستند، به اثرات درمانی متفورمین می‌افزایند (Triggle *et al.*, 2022). پیری وابسته به آنژیوتانسین ۲ (Ang II) در سلول‌های عضله صاف عروقی (VSMCs) و بافت‌های عروقی توسط متفورمین مهار شده است. متفورمین همچنین به‌طور قابل توجهی سفتی شریان را بهبود بخشیده و تغییرات ساختاری در شریان‌های پیر را کاهش می‌دهد. همچنین فنوتیپ ترشچی مرتبط با پیری (SASP) را کاهش داده و تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف عروقی پیر را بهبود بخشیده است. اتوفاژی ممکن است به اثرات ضد پیری متفورمین کمک کند. متفورمین شار اتوفاژیک را در سطح همجوشی اتوفاگوزوم-لیزوزوم افزایش می‌دهد (Tai *et al.*, 2022). درمان با متفورمین با تعدیل نسبت فیبروبلاست‌ها، میوفیبروبلاست‌ها و سلول‌های ایمنی از فیروز تخمدان مرتبط با سن جلوگیری می‌کند. فیبروبلاست‌های تولیدکننده فنوتیپ ترشچی مرتبط با پیری در تخمدان‌های مسن افزایش می‌یابند. متفورمین می‌تواند جمعیت خاصی از سلول‌های ایمنی و فیبروبلاست‌ها را برای جلوگیری از فیروز تخمدان مرتبط با سن تعدیل کند و یک استراتژی جدید برای جلوگیری از فیروز تخمدان باشد (Landry *et al.*, 2022). شواهد موجود حاکی از یک اثر ضد پیری بالقوه بر روی پوست است. مکانیسم‌های ضدپیری پوست ناشی از متفورمین به‌طور عمده شامل کاهش فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا (NF- κ B p65) می‌شود. به نظر می‌رسد متفورمین ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی ناشی از اشعه ماوراء بنفش B را مهار می‌کند (Gouveri *et al.*, 2023).

عوارض جانبی متفورمین

متفورمین به‌طور کلی دارویی بی‌خطر و قابل تحمل در نظر گرفته می‌شود ولی عوارض جانبی دستگاه گوارش، از جمله اسهال، تهوع و استفراغ، بسیار شایع است و معمولاً در ۳۰ درصد از بیماران گزارش می‌شود. به ندرت در برخی از بیماران ناراحتی قفسه سینه،

سردرد، دیافورز، هیپوگلیسمی، ضعف و آبریزش بینی (رینیت)^۴ مشاهده می‌شود. متفورمین هشدار جعبه سیاه برای اسیدوز لاکتیک دارد. این عارضه جانبی نادر اما جدی است و نرخ بروز آن ۱ در ۳۰۰۰۰ بیمار است. این عوامل خطر باعث کاهش pH خون یا کاهش دفع مناسب می‌شوند. باید به بیماران توصیه شود که در حین مصرف متفورمین زیاد الکل مصرف نکنند. اسیدوز لاکتیک می‌تواند باعث افت فشار خون، هیپوترمی و مرگ شود. لاکتات در بدن انباشته می‌شود و نمی‌توان آن را به راحتی دفع کرد که منجر به اسیدوز متابولیک می‌شود. این کاهش pH در خون می‌تواند باعث علائم و نشانه‌های غیراختصاصی از جمله ضعف، ناراحتی تنفسی، افزایش سطح لاکتات و اسیدوز آنیون گپ شود. عوامل خطر شامل بیماران نارسایی کبدی یا کلیوی، افراد مسن، جراحی، هیپوکسی و اعتیاد به الکل است. اسیدوز لاکتیک مرتبط با متفورمین یک عارضه نادر ناشی از تغییر متابولیسم لاکتات و هیدروژن است که به‌صورت pH کم‌تر از ۷/۳۵ و لاکتات بیش‌تر از ۰/۵ میلی‌مول در لیتر در شرایط استفاده یا مصرف بیش از حد متفورمین تعریف می‌شود. بسته به شرایط، میزان مرگ‌ومیر تا ۵۰ درصد را به‌همراه دارد که با بدتر شدن اسیدوز و هیپرلاکتاتیسم مرتبط است. متفورمین به‌دلیل وزن مولکولی کوچک و عدم اتصال به پروتئین، دارویی است که به راحتی قابل دیالیز است (Leonaviciute *et al.*, 2018). دوز متفورمین نیز باید در روز هر جراحی متوقف شود. سایر موارد منع مصرف عبارتند از حساسیت به متفورمین و اسیدوز متابولیک، تهوع، استفراغ، کم‌آبی، نارسایی‌های قلبی و کبدی ناپایدار. قبل از دادن مواد حاجب یددار در بیماران با GFR کم‌تر از ۶۰ میلی‌لیتر/دقیقه/۱/۷۳۳، عوامل خطر اسیدوز لاکتیک یا تجویز کنتراست داخل مفصلی، مصرف متفورمین قطع شود. بعد از اینکه GFR بیمار عادی شد، مصرف متفورمین می‌تواند دوباره شروع شود (Chamberlain *et al.*, 2018). متفورمین باعث افزایش سطح هموسیستئین پلاسما به میزان اندک ولی قابل ملاحظه می‌شود. مقدار زیادی از متفورمین در دیواره معده و روده جمع شده و باعث سوء جذب ویتامین B12 می‌گردد (Chaudhary and Kulkarni, 2024). کمبود ویتامین B12 در بیماران دیابتی شایع است ولی ارتباطی با مصرف، مدت زمان و مقدار متفورمین نداشت. کاهش سطح ویتامین B12 با مصرف طولانی مدت متفورمین مرتبط است و باید تحت نظر باشد، به ویژه در بیماران کم‌خونی یا نوروپاتی محیطی که مکمل

1. Angiotensin II
2. Vascular smooth muscle cells
3. Senescence-Associated Secretory Phenotype

افزایش پتانسیل بارداری به زنان پیش از یائسگی توصیه می‌شود. در دیابت بارداری، متفورمین به‌عنوان جایگزینی برای انسولین توصیه می‌شود. همچنین ممکن است به‌طور بالقوه محافظ قلب باشد. متفورمین با چندین مکانیسم متنوع ممکن است منجر به کاهش خطر ابتلا یا افزایش بهبودی سرطان شود و می‌تواند به‌عنوان داروی کمکی به همراه رادیوتراپی و شیمی‌درمانی در برخی سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرد. به‌طور کلی، متفورمین دارویی با عوارض جانبی اندک است ولی در بیماران مسن یا مبتلا به سوءتغذیه و ناتوانی جسمی نباید حداکثر دوز تجویز شود. بیماری‌های عفونی، سل و کرونا (COVID-19) از جمله شرایطی هستند که پیشنهاد می‌شود که تأثیرات متفورمین در آنها مطالعه شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان وجود ندارد.

ویتامین B12 ممکن است ضروری باشد (Aboutorabi *et al.*, 2016). درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین اثربخشی بهتری در مقایسه با درمان متفورمین به‌تنهایی در بیماران با دیابت نوع دو نشان داده و عوارض جانبی قابل‌توجهی برای درمان ترکیبی مشاهده نشد (Jafari Sirizi *et al.*, 2023). متفورمین به‌دلیل اثرات متابولیکی مفید، ارزانی و ایمن بودن جزو برنامه‌های درمانی بسیاری از نوجوانان در سراسر جهان است (Alfaraidi and Samaan, 2023).

نتیجه‌گیری و بحث

متفورمین گلوکوتوژنز کبدی را مهار می‌کند و مصرف گلوکز را در بافت‌های محیطی افزایش می‌دهد. در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، متفورمین سطح انسولین را کاهش می‌دهد و سپس سطح هورمون لوتئینیزه‌کننده و آندروژن را کاهش می‌دهد. بنابراین چرخه قاعدگی را تنظیم می‌کند. مصرف متفورمین برای

References

- Aboutorabi, R., Khajeh Daluei, M., Mazloun Khorasani, Z., Hassanzadeh, M.T., & Bonakdaran, S. (2016). Serum level of vitamin B12 and its relation to dose and duration of metformin consumption in type 2 diabetic patients. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*, 59(2), 82-87.
- Afsharipour, M. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its impairments from the perspective of traditional iranian medicine and conventional medicine. *Medical History Journal*, 12(44), 1-14.
- Alfaraidi, H., & Samaan, M.C. (2023). Metformin therapy in pediatric type 2 diabetes mellitus and its comorbidities: A review. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1072879.
- Alrouji, M., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Ashour, N.A., Jabir, M.S., Negm, W.A., Batiha, G.E. (2024). Metformin role in Parkinson's disease: a double-sword effect. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 479(4), 975-991.
- Amirteimoury M., Fatemi I., Hassanshahi J., & Kaedi A. (2019). Effect of metformin on morphine induced working memory defects in rats. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology*, 3(2), 117-123.
- Asadi, A., Kamalinejad, M., & Arzaei, S. (2015). Comparison of the effect of Shilan medicinal capsule (Java) with metformin on ovarian cysts in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine*, 7(1), 57-62.
- Asghari, A., Hashemzadeh Homaioni, B., Mortazavi, P., & Jahandideh, A. (2016). Experimental study of the effect of metformin on corneal healing in rabbit. *Veterinary Research and Biological Products*, 29(3), 110-117.
- Asghari, A., Kashfi Yeganeh, G., & Mortazavi, P. (2014). Preventive effects of metformin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *Journal of Veterinary and Clinical Pathology*, 7(4), 322-333.
- Ataee, R., & Esmaeeli, H. (2019). The effect of metformin on the progression of non-small cell lung cancer with diabetes mellitus: A review of studies between 2015 and 2017. *Journal of Sharekord University of Medical Sciences*, 20(5), 101-109.
- Azarnia, M., Nabiuni, M., Mohseni Kochesfahani, H., & Toosi, A. (2013). Investigating the combined effect of metformin and bee venom on in vitro maturation of mouse preantral follicles. *Journal of Animal Research*, 26(3), 228-236.
- Badri, Z., Delfan, M., & Daneshyar, S. (2022). The combined effect of high-intensity interval training and metformin on gene expression of myogenin and myostatin in skeletal muscle of type 2 diabetic mice. *Iranian Journal of of Diabetes and Metabolism*, 22(4), 199-212.
- Bahman, A., Abu Tarabi, S., Dabaghi Qala, T., & Javadi, A. (2018). Comparison of the effect of calcium-vitamin D administration and metformin in regulating the menstrual cycle in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences and Health Services*, 22(1), 4-12.
- Bashraheel, S.S., Kheraldine, H., Khalaf, S., & Moustafa, A.A. (2023). Metformin and HER2-positive breast cancer: Mechanisms and therapeutic implications. *Biomedical Pharmacotherapy*, 162, 114676.
- Blonde, L., Dipp, S., & Cadena, D. (2018). Combination glucose-lowering therapy plans in T2DM: Case-based considerations. *Advances in Therapy*, 35(7), 939-965.

- Chamberlain, J.J., Johnson, E.L., Leal, S., Rhinehart, A.S., Shubrook, J.H., & Peterson, L. (2018). Cardiovascular disease and risk management: Review of the American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Annals of Internal Medicine*, 168(9), 640-650.
- Chaudhary, S., & Kulkarni, A. (2024). Metformin: past, present, and future. *Current Diabetes Report*, 24(6), 119-130.
- Daka, Q., Neziri, B., Lindner, E., & Azuara Blanco, A. (2024). Metformin in Glaucoma Treatment. *Journal of Glaucoma*, 33(6), 387-393.
- Darbandi, N., Moghadasi, S., & Momeni, H.R. (2018). The acute and chronic effects of metformin on memory retrieval and hippocampal CA1 area intact neurons in streptozotocin-induced Alzheimeric male rats. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*, 40(5), 38-47.
- Davari, H., Ghods, K., Ebrahimi, A. (2018). The comparison of insulin and metformin effects on blood PH, bicarbonate, potassium and magnesium of the non-diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), 349-356.
- Dyatlova, N., Tobarran, N.V., Kannan, L., North, R., & Wills, B.K. (2023). Metformin associated lactic acidosis (MALA). 2022 Sep 7. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-Lamboa SN. Pleiotropic effects of metformin in osteoarthritis. *Life*, 13(2), 437.
- Esfahanian, N., Shakiba, Y., Nikbin, B., Soraya, H., Maleki-Dizaji, N., Ghazi-Khansari, M., & Garjani, A. (2012). Effect of metformin on the proliferation, migration, and MMP-2 and -9 expression of human umbilical vein endothelial cells. *Molecular Medicine Reports*, 5(4), 1068-1074.
- Esmailzadeh, S., Ghorbani, L., Sharbatdaran, M., Bijani, A., & Sajadi, P. (2010). Comparison of flutamide and metformin in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome following a hypocaloric dieting. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 12(4), 7-13.
- Fatahi, S., Kord Varkaneh, H., Pezeshki, M., Ghahremanian, A., & Shab-Bidar, S. (2018). A survey on clinical effectiveness of orlistat compared to sibutramine, lorcaserin, metformin and placebo on weight loss in obese people: a network meta-analysis. *Tehran University of Medical Journal*, 76(6), 403-409.
- Fatehi-Aghdam, M., Najafzadeh, N., & Golmohammadi, M.G. (2020). Evaluation of cytotoxic effects of the combination of metformin with docetaxel and 5-fluorouracil on the gastric cancer cells. *Journal of Isfahan Medical Sciences*, 38(567), 139-146.
- Feng, J., Wang, X., Ye, X., Ares, I., Lopez-Torres, B., Martínez, M., Martínez-Larrañaga, M.R., Wang, X., Anadón, A., & Martínez, M.A. (2022). Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacological Research*, 17, 106114.
- Feng, Y.Y., Wang, Z., & Pang, H. (2023). Role of metformin in inflammation. *Molecular Biology Reports*, 50(1), 789-798.
- Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet B. (2014). Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953-966.
- Froldi G. (2024). View on metformin: Antidiabetic and pleiotropic effects, pharmacokinetics, side effects, and sex-related differences. *Pharmaceuticals*, 17(4), 478.
- Galal, M.A., Al-Rimawi, M., Hajeer, A., Dahman, H., Alouch, S., & Aljada, A. (2024). Metformin: A dual-role player in cancer treatment and prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 4083.
- Ghamaridaz, S., Hojati V., Molzemi, S., & Roudi, B. (2023). The Effect of Kombucha Mushroom and Garlic Extracts on Blood Biochemical Parameters of Healthy and Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 23(4), 214-224.
- Ghasemloo, K., Manaheji, H., Dargahi, L., & Pandamooz, S. (2018). The role of spinal PKC γ in tolerance and hyperalgesia induced by repeated morphine administration in male rats. *Iranian South Medical Journal*, 20(6), 527-539.
- Ghodsi, M., Hojati, V., Attaranzadeh, A., & Saifi, B. (2021). A cross-sectional study on the follicular fluid concentration of some interleukins and clinical factors in polycystic ovary syndrome patients. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 9(2), 124-129.
- Gholami, M., Klashami, Z.N., Ebrahimi, P., Mahboobipour, A.A., Farid, A.S., Vahidi, A., Zoughi, M., Asadi, M., & Amoli, M.M. (2023). Metformin and long non-coding RNAs in breast cancer. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 155.
- Ghomian, N., Vahed, S.H.M., Firouz, S., Yaghoubi, M.A., Mohebbi, M., & Sahebkar, A. (2019). The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Journal of Cell Physiology*, 234(4), 4695-4701.
- Gonzalez-Angulo, A.M., & Meric-Bernstam, F. (2010). Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 16(6), 1695-1700.
- Gouveri, E., & Papanas, N. (2023). The endless beauty of metformin: Does it also protect from skin aging? A narrative review. *Advances in Therapy*, 40(4), 1347-1356.
- Herman, R., Kravos, N.A., Jensterle, M., Janež, A., & Dolžan, V. (2022). Metformin and insulin resistance: A review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1264.
- Hernández-Velázquez, E.D., Alba-Betancourt, C., Alonso-Castro, Á.J., Ortiz-Alvarado, R., López, J.A., Meza-Carmen, V., & Solorio-Alvarado, C.R. (2023). Metformin, a biological and synthetic overview. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 86, 129241.

- Hsu, W.H., Hsiao, P.J., Lin, P.C., Chen, S.C., Lee, M.Y., & Shin, S.J. (2018). Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*, 9(4), 5416-5423.
- Jafari, F., Miresmaeili, S.M., & Kalantar, S.M. (2019). Association of metformin pharmacogenetic with a single amino Acid alteration in peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) gene in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 27(8), 1795-1803.
- Jafari Sirizi, M., Adib, F., & Kabir, A. (2023). Efficacy and safety of metformin plus sitagliptin combination therapy versus metformin alone in treatment patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Studies in Medical Sciences*, 34(10), 608-619.
- Jamal, A., Ale-Yasin, A., Shabani, P., Kodaverdi, S., & Shabani, E. (2010). The effect of metformin on uteroplacental circulation and pregnancy outcomes in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Tehran University Medical Journal*, 68(4), 238-242.
- Jo, J.K., Song, H.K., Heo, Y., Kim, M.J., & Kim, Y.J. (2023). Risk analysis of metformin use in prostate cancer: a national population-based study. *Ageing Male*, 26(1), 2156497.
- Kang, M.J., Moon, J.W., Lee, J.O., Kim, J.H., Jung, E.J., Kim, S.J., Oh, J.Y., Wu, S.W., Lee, P.R., Park, S.H., & Kim, H.S. (2022). Metformin induces muscle atrophy by transcriptional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a. *Journal of Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(1), 605-620.
- Khorsandi, L., Bahramzadeh, S., Hashemitabar, M., & Kalantar Mahdavi, S.R. (2011). Metformin effect on the mouse pancreatic langerhans islets volume. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 19(74), 9-19.
- Lalau, J.D., Kajbaf, F., Bennis, Y., Hurtel-Lemaire, A.S., Belpaire, F., & De Broe, M.E. (2018). Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*, 41(3), 547-553.
- Landry, D.A., Yakubovich, E., Cook, D.P., Fasih, S., Upham, J., & Vanderhyden, B.C. (2022). Metformin prevents age-associated ovarian fibrosis by modulating the immune landscape in female mice. *Science Advances*, 8(35), 1475.
- Leonaviciute, D., Madsen, B., Schmedes, A., Buus, N.H., & Rasmussen, B.S. (2018). Severe Metformin Poisoning Successfully Treated with Simultaneous Venovenous Hemofiltration and Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Case Reports in Critical Care*, 2018, 3868051.
- Li, D., Ruan, G., Zhang, Y., Zhao, Y., Zhu, Z., Ou, Q., Huang, H., Chen, J., Han, W., Tang, S., Li, J., Wang, L., Chen, T., Bai, X., Cai, D., & Ding, C. (2023). Metformin attenuates osteoarthritis by targeting chondrocytes, synovial macrophages and adipocytes. *Rheumatology*, 62(4), 1652-1661.
- Liang, H., Song, H., Zhang, X., Song, G., Wang, Y., Ding, X., Duan, X., Li, L., Sun, T., & Kan, Q. (2022). Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota. *Emerging Microbes and Infections*, 11(1), 815-828.
- Lord, S.R., & Harris, A.L. (2023). Is it still worth pursuing the repurposing of metformin as a cancer therapeutic? *British Journal of Cancer*, 128(6), 958-966.
- Lovin, B.D., Wilkinson, A.J., Qing, Y., Hernandez, M., Nader, M.E., Raza, S., DeMonte, F., & Gidley, P.W. (2023). The Effect of metformin on vestibular schwannoma growth: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 133(9), 2066-2072.
- Ma, T., Tian, X., Zhang, B., Li, M., Wang, Y., Yang, C., Wu, J., Wei, X., Qu, Q., Yu, Y., Long, S., Feng, J.W., Li, C., Zhang, C., Xie, C., Wu, Y., Xu, Z., Chen, J., Yu, Y., Huang, X., He, Y., Yao, L., Zhang, L., Zhu, M., Wang, W., Wang, Z.C., Zhang, M., Bao, Y., Jia, W., Lin, S.Y., Ye, Z., Piao, H.L., Deng, X., Zhang, C.S., & Lin, S.C. (2022). Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature*, 603(7899), 159-165.
- Mesbah, F., Bahri, A., Ghasemi, E., Talaei Khozani, T., Mirkhani, H., & Parsanejad, M.E. (2011). The effects of metformin on ovum implantation and pregnancy outcome in rats with induced PCOS. *Tehran University Medical Journal*, 69(3), 191-197.
- Moayeri, M., Nezhadali, M., & Mohamadi, M. (2023). Association between fat mass and obesity associated (FTO) RS17817449 gene polymorphism with insulin resistance and obesity in the patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Studies in Medical Sciences*, 33(12), 868-875.
- Mohammadi, Y., & Rezaei Farimani, A. (2021). Effect of metformin on the expression of SNARE proteins in the skeletal muscle of rats with type 2 diabetes. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*, 28(3), 270-278.
- Monte-Serrano, J., Villagrasa-Boli, P., Cruaños-Monferrer, J., Arbués-Espinosa, P., Martínez-Cisneros, S., & García-Gil, M.F. (2016). Metformina en el tratamiento de enfermedades dermatológicas: una revisión narrativa (The role of metformin in the treatment of dermatological diseases: A narrative review). *Aten Primaria*, 54(6), 102354.
- Movaghar, A., Hojati, V., & Shiravi, A. (2021). The study of the effect of alcoholic extract of Triticum sativum, on the skin wound healing in diabetic male wistar rats. *Journal of Chemical Health Risks*, 11, 135-141.
- Mu, W., Jiang, Y., Liang, G., Feng, Y., & Qu, F. (2023). Metformin: A promising antidiabetic medication for cancer treatment. *Current Drug Targets*, 24(1), 41-54.
- Naseri, A., Sanaie, S., Hamzehzadeh, S., Seyedi-Sahebari, S., Hosseini, M.S., Gholipour-Khalili, E., Rezazadeh-Gavgani, E., Majidazar, R., Seraji, P., Daneshvar, S., & Rezazadeh-Gavgani, E. (2022). Metformin: new applications for an old drug. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 34(2), 151-160.

- Ndembe, G., Intini, I., Moro, M., Grasselli, C., Panfili, A., Panini, N., Bleve, A., Occhipinti, M., Borzi, C., Garassino, M.C., Marabese, M., Canesi, S., Scanziani, E., Sozzi, G., Broggin, M., & Ganzinelli, M. (2024). Caloric restriction and metformin selectively improved LKB1-mutated NSCLC tumor response to chemo- and chemo-immunotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 43(1), 6.
- Ning, P., Luo, A., Mu, X., Xu, Y., & Li, T. (2022). Exploring the dual character of metformin in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 207, 108966.
- Nojima, I., & Wada, J. (2023). Metformin and its immune-mediated effects in various diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 755.
- Noori Roshnavand, F., Hojati, V., Vaezi, G., & Rahbarian, R. (2019). The comparison of green tea aqueous extract and catechin effect on pituitary-gonadal axis in rat models of type 1 diabetes. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 27(125), 9-15.
- Nouri, M., Yahyaei, B., & Yazdi, S. (2019). Assessment of liver histopathology in female rats with diabetes and metabolic syndrome and its therapeutic methods with the aim to reduce injury. *Journal of Animal Biology*, 12(1), 81-93.
- Nouri, F., Parto, P., Azadbakht, M., & Darvishnia, H. (2020). Comparison of the effects of metformin, pioglitazone, repaglinide and acarbose on the histomorphology of mouse polycystic ovary. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*, 10(1), 1932-1942.
- O'Connor, L., Bailey-Whyte, M., Bhattacharya, M., Butera, G., Hardell, K.N.L., Seidenberg, A.B., Castle, P.E., & Loomans-Kropp, H.A. (2024). Association of metformin use and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of National Cancer Institute*, 116(4), 518-529.
- Pak-Hashemi, M., Hassanipour, M., Kaeidi, A., Saeed-Askari, P., Fatemi, I., Rahmani, M.R., Hakimi, E., Hassanshahi, J., Ehsani, V., Taghipour, Z., Khademi, M., & Allahtavakoli, M. (2020). Effect of metformin on some cognitive functions in old rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 28(3), 2479-2489.
- Papadakos, S.P., Argyrou, A., Lekakis, V., Arvanitakis, K., Kalisperati, P., Stergiou, I.E., Konstantinidis, I., Schizas, D., Koufakis, T., Germanidis, G., & Theocharis, S. (2024). Metformin in Esophageal Carcinoma: Exploring Molecular Mechanisms and Therapeutic Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2978.
- Park, J., Rah, S.Y., An, H.S., Lee, J.Y., Roh, G.S., Ryter, S.W., Park, J.W., Yang, C.H., Surh, Y.J., Kim, U.H., Chung, H.T., & Joe, Y. (2023). Metformin-induced TTP mediates communication between Kupffer cells and hepatocytes to alleviate hepatic steatosis by regulating lipophagy and necroptosis. *Metabolism*, 141, 155516.
- Paschou, S.A., Shalit, A., Gerontiti, E., Athanasiadou, K.I., Kalampokas, T., Psaltopoulou, T., Lambrinou, I., Anastasiou, E., Wolffenbuttel, B.H.R., & Goulis, D.G. (2024). Efficacy and safety of metformin during pregnancy: an update. *Endocrine*, 83(2), 259-269.
- Pournaghi, P., Sadrkhanloo, R., Hassanzadeh, S., & Farshid, A.A. (2011). The ultrastructural study of oocyte and zona pellucida in ovarian follicles of untreated and metformin-treated diabetic rats subsequent to induction of experimental diabetes. *Tehran University Medical Journal*, 69(6), 366-373.
- Pounaghi, P., Hasanzadeh, S., Sadrkhanlou, R.A., & Farshid, A.A. (2012). Ultrastructural study of granulosa cells in ovarian follicles of diabetic and metformin-treated diabetic rats subsequent to induction of experimental diabetes. *Studies in Medical Sciences*, 23(5), 476-484.
- Rafieian-Kopaei, M., Baradaran, A., Merrikhi, A., Nematbakhsh, M., Madihi, Y., & Nasri, H. (2013). Efficacy of co-administration of garlic extract and metformin for prevention of gentamicin-renal toxicity in wistar rats: A biochemical study. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(3), 258-64.
- Rameshgar, M., Bahar, A., Eslami Jouibari, M., Hedayatzadeh-Omran, A., Shojaei-Asrami, R., & Alizadeh-Navaei, R. (2023). Association of diabetes and metformin use with gastric cancer: A case-control study. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 32(217), 105-112.
- Raza, S., Al-Niaimi, F., & Ali, F.R. (2023). A systematic review of the uses of metformin in dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology*, 48(2), 73-79.
- Rosell-Díaz, M., & Fernández-Real, J.M. (2024). Metformin, Cognitive Function, and Changes in the Gut Microbiome. *Endocrine Reviews*, 45(2), 210-226.
- Sabzali, M., Eidi, A., Khaksari, M., & Khastar, H. (2022). Therapeutic effect of metformin on necrotic cell death of hippocampal cells and improvement of spatial memory in the fetal rat of model alcohol spectrum disorders. *Journal of Animal Biology*, 14(3), 207-220.
- Sadighi, S., Saberian, M., Najafi, M., Jahanzad, I., Omranipour, R., Safaee Nodehi, S.R., & Vaziri, S. (2016). Metformin effect on a cohort of non-diabetic patients with early breast cancer. *Tehran University of Medical Journal*, 74(2), 99-106.
- Saeed Askari, P., Fatemi, I., Hakimzadeh, E., Kaeidi, A., Esmail Moghaddam, S., Pak Hashemi, M., & Allahtavakoli, M. (2020). Pretreatment effects of metformin on behavioral manifestations of global ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*, 7(3), 459-468.
- Saifi Novashnag, S., Oryan, S., Eidi, A., & Yaghmaei, P. (2016). Effects of metformin on serum levels of secreted klotho and leptin in PCOS women. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 16(2), 169-177.
- Salar Amoli, J., Ghaffari, H., Heidari, M., & Lesan, V. (2013). Metformin reduces cisplatin-mediated apoptosis in gastric adenocarcinoma cells. *Feyz Medical Sciences Journal*, 17(2), 139-148.

- Salehpour, S., Shahverdi, Z., Farhamand Monfared, M., & Rouzrokh, M. (2010). Comparison of the effect of cyproterone compound-spirolactone and metformin on polycystic ovary syndrome. *Journal of Medical Council of Iran*, 28(4), 377-387.
- Shabani, T., & Hosseini, S. (2017). Comparison of the hydro-alcoholic extract of ginseng root with metformin in rats with polycystic ovary syndrome. *Armaghan-e-Danesh Journal*, 21(11), 1087-1099.
- Shahebrahimi, K., Zulnoorian, S., Almasi, A., Sharifi, A., Keshvarz, A., & Farshchian, N. (2017). A comparison of the therapeutic effects of metformin, pioglitazone and vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 19(9), 32-38.
- Sharifi Nasab, M., Yazdimoghaddam, H., Mohaddess, S.T., & Rakhshani, M.H. (2022). Correlations of diabetes and the risk factors with the survival of breast cancer patients. *Iranian Journal of Breast Diseases*, 14(4), 31-44.
- Soraya, H., Esfahanian, N., Shakiba, Y., Ghazi-Khansari, M., Nikbin, B., Hafezzadeh, H., Maleki Dizaji, N., & Garjani, A. (2012). Anti-angiogenic effects of metformin, an AMPK activator, on human umbilical vein endothelial cells and on granulation tissue in rat. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(6), 1202-1209.
- Soraya, H., Ahadi, S., Mahmoudifar, F., & Abbaszadeh, S. (2015). Metformin reduces cardiac remodeling and neutrophil accumulation after myocardial infarction in rats. *The 1st International Congress of Physiology and Pharmacology and the 22nd Congress of Physiology and Pharmacology of Iran. 2015*, 15-22.
- Suwei, D., Yanbin, X., Jianqiang, W., Xiang, M., Zhuohui, P., Jianping, K., Yunqing, W., & Zhen, L. (2022). Metformin inhibits melanoma cell metastasis by suppressing the miR-5100/SPINK5/STAT3 axis. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 27(1), 48.
- Tai, S., Sun, J., Zhou, Y., Zhu, Z., He, Y., Chen, M., Yang, H., Xiao, Y., Tu, T., Tang, L., Li, X., Zeng, J., Zheng, X., & Zhou, S. (2022). Metformin suppresses vascular smooth muscle cell senescence by promoting autophagic flux. *Journal of Advanced Research*, 41, 205-218.
- Tarbiat, M., Aghaee Meybodi, SA, & Farhadian, M. (2016). Comparing alterations of blood glucose level in type 2 diabetic patients taking metformin and withhold of metformin on the morning of coronary artery bypass graft surgery. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*, 23(2), 110-117.
- Tobar, N., Rocha, G.Z., Santos, A., Guadagnini, D., Assalin, H.B., Camargo, J.A., Gonçalves, A.E.S.S., Pallis, F.R., Oliveira, A.G., Rocco, S.A., Neto, R.M., de Sousa, I.L., Alborghetti, M.R., Sforça, M.L., Rodrigues, P.B., Ludwig, R.G., Vanzela, E.C., Brunetto, S.Q., Boer, P.A., Gontijo, J.A.R., Geloneze, B., Carvalho, C.R.O., Prada, P.O., Folli, F., Curi, R., Mori, M.A., Vinolo, M.A.R., Ramos, C.D., Franchini, K.G., Tormena, C.F., & Saad, M.J.A. (2023). Metformin acts in the gut and induces gut-liver crosstalk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(4), e2211933120.
- Triggle, C.R., Mohammed, I., Bshesh, K., Marei, I., Ye, K., Ding, H., MacDonald, R., Hollenberg, M.D., & Hill, M.A. (2022). Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*, 133, 155223.
- Upadhyaya, P., Rehan, H.S., & Seth, V. (2011). Serum leptin changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovulation, insulin and testosterone levels. *EXCLI Journal*, 10, 9-15.
- Valaee, S., Yaghoobi, M.M., Jamshidizad, A., & Shamsara, M. (2019). Glucose dependent effect of metformin on expression of two microRNAs-related to epithelial to mesenchymal transition in a gastric cancer cell line. *Journal of Cell and Molecular Research*, 32(2), 255-263.
- Wang, Y.W., He, S.J., Feng, X., Cheng, J., Luo, Y.T., Tian, L., & Huang, Q. (2017). Metformin: a review of its potential indications. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 2421-2429.
- Yaghoobi, M.S., Abedi, B., & Saremi, A. (2021). The effect of Tabata exercise in water and metformin consumption on endostatin and TIMP2 in obese women with polycystic ovary syndrome. *Razi Journal of Medical Sciences*, 28(4), 84-94.
- Zhang, W., Li, D., Li, B., Chu, X., & Kong, B. (2023). STAT3 as a therapeutic target in the metformin-related treatment. *International Immunopharmacology*, 116, 109770.
- Ziaee, A., Hashemipour, S., Ghavam, S., Javadi, A., Ghavam, R., Barikani, A., & Esmailzadeha, N. (2013). Comparison of metformin and pioglitazone on hs-CRP levels in patients with Type II diabetes. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 21(2), 28-36.
- Ziaie, A., Yazdi, Z., Abedini, A., Sheykhosslami, H., & Javadi, A. (2012). Effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance reduction in polycystic ovary syndrome: A comparative study. *Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 29(172), 2842-2848.