

# A metformin hatása az időskori idiopátiás pulmonális fibrózisra

Gerő László dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

## Kulcsszavak

- időskori idiopátiás pulmonális fibrózis
- metformin
- nintedanib
- pirfenidon

## Összefoglalás

A metformin évek óta első számú gyógyszer a 2-es típusú diabétesz kezelésében. Ezenkívül még számos egyéb előnyös hatása is van, az egyik ilyen az időskori idiopátiás pulmonális fibrózis kialakulásának gátlása. Az utóbbi betegség kezelésére jelenleg két speciális gyógyszer is rendelkezésünkre áll, a pirfenidon és a nintedanib. Néhány előzetes eredmény szerint azonban a metformin mindkettőt felülmúlja. Ezenkívül, a metformin könnyen beszerezhető és olcsó gyógyszer. Érdemes lenne tehát a metformint nagyszámú ilyen betegen is kipróbálni, mert lehet, hogy az idiopátiás pulmonális fibrózis kezelésére is alkalmasabb, mint a fenti speciális gyógyszerek.

## Key words

- adult idiopathic pulmonary fibrosis
- metformin
- nintedanib
- pirfenidone

## The effect of metformin on idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly

Metformin presents the first-line treatment in type 2 diabetes. In addition, the drug has many other beneficial effects, one of them is the inhibition of development of adult idiopathic pulmonary fibrosis. We have two recent special drugs for the treatment of this disease, the pirfenidone and the nintedanib. Some preliminary data suggest that metformin surpasses both of them. Metformin is a generally available and cheap drug. Then, it would be worth to try the treatment of metformin in a greater society since it might be better than the above special drugs.

Az utóbbi évtizedben a nemzetközi irodalom kiemelten foglalkozik a metformin diabéteszen kívüli hatásaival. Az egyik ilyen gyógyszerhatás a metforminnak az időskori idiopátiás pulmonális fibrózisban (IIPF) kifejtett védő hatása, illetve ha már a fibrózis kialakult, akkor annak visszafordítása.

Számos félreértés és tévedés származik viszont abból, hogy a hatást ismertető kutatók egy-két tünetet és szövődményt összekevernek más tüdőbetegségek tüneteivel. Így gyakran elhangzik, hogy az IIPF a harmadik leggyakoribb halálokot jelenti a világon, ez azonban a COPD-re (chronic obstructive pulmonary disease, KALB: krónikus aspecifikus légúti betegség) vonatkozik, amelynek az IIPF nem része (hacsak véletlenül nem társul a két állapot).

Maga az időskori idiopátiás pulmonális fibrózis egy kifejezetten progresszív légúti betegség, amely gyakori exacerbációkkal, egyre súlyosabb légúti tünetekkel jár, a légzési felület folyamatosan csökken és a betegség a diagnózist követő 2-3 éven belül halálhoz vezet. Valódi oki terápiája nincs, kezelésére hörgőtágítókat, időszakosan antibiotikumot és nemszteroid gyulladásgátlót, esetleg szteroidot szokás adni.

Néhány speciális gyógyszert az elmúlt években egyes európai országok, majd az Egyesült Államokban az FDA is befogadott, de ezek a gyógyszerek (pl. pirfenidon, nintedanib) kifejezetten drágák, hatásuk viszonylag gyenge és jelentős késéssel alakul ki, mellékhatásaik viszont bőven vannak. Érdeemes megjegyezni, hogy a magas ár a kívánt kezelési esetszám töredékére csökkenti e gyógyszerek használóinak számát.

## ■ AZ IIPF BETEGSÉG LÉNYEGE ÉS TÜNETEI

Az idiopátiás pulmonális fibrózis egy intersticiális tüdőbetegség, ami a bronchiólusok és alveólusok falában a rugalmas elemek pusztulásával, a kötőszövetes elemek (miofibroblasztok, kollagén stb.) felszaporodásával jár.<sup>1</sup> A folyamatban a TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1), a NOX-4 (nikotinsav-dinukleotid-foszfát-oxidáz-4), valamint az mTOR (mammalian target of rapamycin) aktivitásának növekedése szerepel. A betegség diagnózisa még a HRCT (nagy felbontású komputertomográfia) és az újabb biomarkerek, így a mátrix-metalloproteináz (MMP

1-7-13-16-18) vegyületek, az oszteopontinkombináció, a fibroblasztaktiváló fehérje (fibroblast-activation protein; FAP), a GST (glutathion S-transferase) stb. biomarkerek alkalmazásával sem könnyű.<sup>2</sup> Az oxigéncserére rendelkezésre álló tüdőfelület fokozatosan és folyamatosan csökken. Még egyszer hangsúlyozzuk, hogy ez a betegség nem képezi részét a harmadik leggyakoribb haláloknak!

Egészséges személyekben a kis légutak falában a rugalmas elemek vannak túlsúlyban, és ebben többek között az AMPK-nak (adenozin-monofoszfát aktiválta protein-kináz) is fontos védőszerep jut. A biológiai energia-szenzor-ként ismert AMPK hiánya fontos tényezője a pulmonális fibrózis kialakulásának. Időskorban, egyéb légúti betegségekben, valamint T2DM-ben az AMPK vérszintje és hatása gyakran elégtelenné válik, s akkor az alveólusok és bronchiólusok falában a rugalmas anyagok mennyisége csökken, és a fibrotikus folyamatok válnak uralkodóvá. A miofibrotikus és a kollagénelemek autofágiája is csökken, ún. apoptózisrezisztencia alakul ki. (Az AMPK-hoz hasonló védőszerepe van az AICAR-nak [5-aminoimidazol-4-karboxamid-1- $\beta$ -D-ribofuranozid] is.)

Az AMPK egyik legfontosabb stimulátora a metformin. A közelmúltban több közlemény is arra hívta fel a figyelmet, hogy a metformin – jól ismert antidiabetikus hatásain túl, de attól függetlenül – gátolni képes a pulmonális fibrózis kialakulását, sőt képes visszafordítani a már kialakult fibrotikus állapotot. Az alábbiakban az erről szóló tudományos közlemények eredményeit foglaljuk össze.

## ■ AZ IIPF KIALAKULÁSA – KÍSÉRLETES ADATOK

Rangarajan és mtsai érdekes eredményekről számoltak be tüdőfibrózisos egereken végzett vizsgálatokban, ún. bleomicin modellkísérletben (a bleomicin kiváltotta tüdőfibrózist már hosszú évek óta használják a kutatók a fibrotikus betegség tüneteinek tanulmányozására). Ebben a vizsgálatban az állatok altatásban 1,25 E/ts-kg bleomicint kaptak intratracheálisan, majd 10 nappal a bleomicin beadása után 65 mg/ts-kg metformint adagoltak intraperitoneálisan, és ezt kétnaponta ismételték a 18-ik napig. A kontrollállatoknak a metformin helyett fiziológiás sóoldatot adtak.

Az AMPK aktiválása, amit a fent említett, intraperitoneálisan adagolt metforminnal váltottak ki, kivédte

az állatokban a bleomycin hatását: gátolta a TGF- $\beta$ 1 és csökkentette az mTOR aktivitását. Mindezen hatásokkal mérsékelte a tüdőfibrózis kialakulását: a vizsgálat végén a pulmonális fibrózis kialakulását kísérő anyagok, így a hidroxiprolin, alfa-SMA (alpha smooth-muscle actin) stb. szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a metforminnal kezelt, mint a sóoldatot kapó csoportban ( $p < 0,05$ ). Ha az egerekben az AMPK-t kémiai módosították, akkor a leírt kedvező eredmények nem alakultak ki, igazolva, hogy a metformin hatásának kifejlődéséhez intakt AMPK vegyületre van szükség. A metformin adása nem csak a fibrózis leállítását, hanem annak visszafordítását is eredményezte: a kollagén és a fibrotikus elemek mennyisége csökkent, apoptózisuk fokozódott.

A metformin helyett sóoldatot kapó kontrollállatokban viszont típusos pulmonális fibrózis alakult ki a TGF- $\beta$ 1 felszaporodásával, a miofibrotikus sejtek autofágiájának és apoptózisának csökkenésével.<sup>3</sup>

## VIZSGÁLATOK KLINIKAI BETEGEKEN

Hecker és mtsai írták le a Michigani Egyetem Pulmonológiai Klinikáján 2009-ben, hogy a tüdőszérülés során kialakult reakcióban a NOX-4 aktiválja a tüdőszérülés során a miofibroblasztok felszaporodását és így elősegíti a fibrózis kialakulását. A NOX enzimsalád más vonatkozásban is elősegíti az oxigén redukcióját és így a szabad oxigén-gyökök keletkezését. A NOX-4-dependens  $H_2O_2$  feltétlenül szükséges a TGF- $\beta$ 1 okozta tüdőfibrózis kialakulásához.<sup>4</sup> Sato és mtsai részben állatkísérletekben, részben tüdődagyanatos betegekből nyert szöveti mintákban megerősítették ezt az eredményt, és felhívták a figyelmet a metforminnal kezelt betegekből az AMPK aktiválódására, és az ehhez kapcsolódó TGF- $\beta$ 1-gátlás fontosságára a pulmonális fibrózis kivédése során.<sup>5</sup> Pár évvel később Romero és mtsai az idiopátiás tüdőfibrózis kialakulását tanulmányozták klinikai betegekből. Azt figyelték meg, hogy betegeikben az időskor során a tüdőben ún. fibrotikus gócok keletkeznek, amelyek ellenállnak az autofágiának és az apoptózisnak. Az életkor előrehaladásával egyre több ilyen fibrotikus góc alakul ki a tüdőben (természetesen nem mindenkin, de az erre hajlamos személyeken statisztikailag szignifikánsan több ilyen góc volt,

mint a kontrollbetegekben), és az mTOR adása elősegítette a fibrotikus centrumok kialakulását.<sup>6</sup>

Rangarajan és mtsai idiopátiás pulmonális fibrózisban szenvedő betegekből tüdőbiopsziával nyert szövetmintákon igazolták, hogy a metformin hatására a miofibrotikus sejtek elpusztulnak. A fibrózisra jellemző paraméterek (alfa-SMA és miofibroblaszt-expresszió, mTOR-aktivitás) szintje, illetve a tüdő teljes hidroxiprolin-mennyisége szignifikánsan csökkent ( $p < 0,05$ ) a metformint nem kapó betegekhöz képest.<sup>3</sup>

## A METFORMIN GYULLADÁST CSÖKKENTŐ HATÁSAI

A metformin az antidiabetikus hatásokon túl sok egyéb kedvező, elsősorban gyulladáscsökkentő és immunfolyamatot gátló hatással rendelkezik. Az utóbbi években több olyan mechanizmust is leírtak, amely erre vonatkozóan kiegészítő magyarázattal szolgálhat: így pl. a metformin gátolja a HMBG-1 (high mobility box group-1) hatását. A HMBG-1 egy non-hisztin nukleáris fehérje, amely a sejtekből kikerülve proinflammatorikus hatású, fokozza a gyulladásos citokinek képződését, szerepe lehet a lipopoliszacharidok (LPS) okozta toxémiában, a szepszis és az arthritis kialakulásában stb. Fontos szerepet játszik az ún. citokinvihar kiváltásában is. A metformin a HMBG-1 karboxi-terminális végéhez kötődve gátolni képes a proinflammatorikus hatást, és állatkísérletekben növelte az experimentális szepszisben vagy LPS-toxémiában a túlélést.<sup>7,8,9,10,11</sup>

Más szerzők kimutatták, hogy IIPF-ben a bronchiólusok és alveólusok falában egy lipid átalakulás is létrejön: a sejtekben lipidcseppek megjelenését figyelték meg, ezek a hatások azonban már nem az AMPK, hanem a peroxiszóma-proliferátor aktivált receptor-gamma (PPAR- $\gamma$ ) aktiválódásának következményei voltak, amit az AICAR váltott ki, és ami részben a metformin, részben a roziglitazon hatására következett be.<sup>12</sup>

## AZ IIPF KEZELÉSE ANTIFIBROTIKUS SZEREKKEL

Az elmúlt években az idiopátiás pulmonális fibrózis kezelésére két speciális szert is kifejlesztettek, s ezek hatását

és mellékhatásait részben Franciaországban, részben az Egyesült Államokban vizsgálták.

A pirfenidon egy 1995-ben kifejlesztett és állatkísérletekben alkalmazott gyógyszer, amelyet a 2010-es évek elején próbáltak először klinikai betegeken is.<sup>13,14</sup> Gyógyító hatása IIPF-ben kétségtelen, és az utóbbi években megpróbálták más területeken is felhasználni (pl. szívelégtelenséghez vagy veseelégtelenséghez kapcsolódó tüdőfibrózisban). Ennek ellenére hatása viszonylag későn alakul ki, és mellékhatásai sem elhanyagolhatóak. Emiatt a kezelést abbahagyó betegek száma is jelentős, legalább 10%. A szert a később megjelenő nintedanibbal összehasonlítva a kutatók nem találtak lényeges különbséget sem az összhalálózásban, sem a hospitalizáció gyakoriságában a két szer között.

A nintedanib egy intracelluláris tirozinreceptor-blokkoló, ami 2014-ben került piacra. Hatékonyságát többek között az INPULSIS, majd ezt követően az INPULSIS-ON nyílt vizsgálatokban tanulmányozták. A több száz IIPF-ben szenvedő beteg először 1 éven át kapott kipróbálásra napi 2×150 mg nintedanibot, majd ezt folytatták a nyílt tanulmányban. Összesen 1126 beteg kapott nintedanib- és 565 beteg kapott placebokezelést kb. 28 hónapon át.

A gyógyszer kétségtelenül hatékony volt, bár a hatás itt is elég lassan alakult ki: végül is a statisztika szerint a halálozás mintegy 44%-kal csökkent (a placebokezeléshez képest). Gyakoribb mellékhatások, így vérzés, májenzimemelkedés, kardiovaszkuláris események (szívinfarktus is) mintegy 10%-ban fordultak elő, hasmenés viszont a betegek több mint 60%-án jelent meg (61,5% és 63,2% vs. 18%).<sup>15</sup> Itt is sok beteg szakította meg a kezelést a mellékhatások miatt.<sup>16,17,18,19,20</sup> Mint említettük, a pirfenidonhoz képest sem a hatékonyságban, sem a mellékhatások tekintetében nem mutatkozott lényeges különbség, és ezt még egy 2024-es vizsgálat is megerősítette.<sup>21</sup>

Belhassen és mtsai tanulmányában a nintedanib és a pirfenidon direkt összehasonlítása szerint az 52 hetes halálozás szignifikánsan kevesebb volt a pirfenidon adása mellett: HR 1,80, 95%-os CI: 1,25–2,60,  $p < 0,01$ . A hospitalizáció nem tért el szignifikánsan a két csoportban, viszont a gyógyszer elhagyása kevesebb volt a nintedanib-terápia mellett: HR 0,72, 95%-os CI: 0,60–0,86,  $p < 0,01$  (1. táblázat).

Egy másik vizsgálatban sem volt lényeges különbség a két gyógyszer hatása között, sem a halálozás, sem a hospitalizáció tekintetében (2. táblázat).

**1. táblázat.** A nintedanib és a pirfenidon hatása az összhalálózásra, a hospitalizációra és a tanulmány megszakítására (Belhassen és mtsai adatai alapján<sup>19</sup>)

|                       | Nintedanib (n=509) vs. pirfenidon (n=804) |       |
|-----------------------|-------------------------------------------|-------|
|                       | HR (95%-os CI)                            | p     |
| Összhalálozás         | 1,8 (1,3–2,6)                             | <0,01 |
| Hospitalizáció        | 1,3 (1,0–1,7)                             | NS    |
| Tanulmány abbahagyása | 0,7 (0,6–0,9)                             | <0,01 |

**2. táblázat.** Az IIPF-ben szenvedő betegek száma, a pirfenidon és nintedanib hatása az összhalálózásra, a hospitalizációra és a gyógyszerek elhagyására (Marijic és mtsai adatai alapján<sup>20</sup>)

|                       | Pirfenidon (n=840) vs. nintedanib (n=713) |    |
|-----------------------|-------------------------------------------|----|
|                       | HR (95%-os CI)                            | p  |
| Összhalálozás         | 0,90 (0,76–1,07)                          | NS |
| Hospitalizáció        | 0,95 (0,95–1,25)                          | NS |
| Tanulmány abbahagyása | 50,7% vs. 44,0%                           | NS |

## METFORMINTERÁPIA T2DM-BEN ÉS IIPF-BEN EGYARÁNT SZENVEDŐ BETEGEKEN

Bár a metformin adása általában ellenjavallt a hipoxiás állapotokban, *Hitchings* és mtsai már néhány évvel korábban leírták, hogy idült pulmonális betegségekben a metformin-kezelés nem vezetett laktát-acidózis kialakulásához.<sup>22</sup> Ugyanakkor *Hitchings* betegek között ( $n=130$ , COPD-vel és időskori diabétesssel kezelt beteg) a metformint szedők túlélése 5,2 év volt (95%-os CI: 4,5–5,8 év), a metformint nem szedőké viszont 1,9 év (95%-os CI: 1,1–2,6 év). *Li* és mtsai hasonló eseteiben a betegek közül a metformint szedő csoportban kevesebb volt az asztmás rohamot igénylő kórházi felvétel, mint a nem szedők között (OR: 0,21, 95%-os CI: 0,07–0,63), és alacsonyabb volt az asztmás roham exacerbációja is: OR: 0,39, 95%-os CI: 0,19–0,79.<sup>23</sup>

Bár nem lehet tudni, hogy a fenti két vizsgálatban pontosan mennyi volt az IIPF-ben szenvedő beteg, de számáranyuk talán elegendő volt a szignifikáns javulás eléréséhez. A leírt eredmények azonban felvetették, hogy a metformin-kezelés előnyös hatású lehet az időskori idiopátiás pulmonális fibrózisban.

*Tiague* és mtsai az Egyesült Államokban végeztek egy ún. retrograd real-life vizsgálatot, amelyben 1100 metforminnal és 1100 egyéb antidiabetikummal kezelt, 2-es típusú diabéteszben és igazoltan IIPF-ben szenvedő betegben hasonlították össze a metformin hatását. A betegek az egyéb paraméterek (életkor, rassz, nem) és a kísérő betegségek (szívritmuszavar, szívelégtelenség, magas vérnyomás, vesebetegség, reumatoid arthritisz) szempontjából nem különböztek egymástól a két csoportban. Nem volt eltérés az egyéb kezelések, valamint az oxigénalkalmazás mennyiségének szempontjából sem a két csoport között.

A bő 2 éves követéses összehasonlítás során az összehalálozás a metforminnal kezelt csoportban szignifikánsan

alacsonyabb volt, mint a metforminnal nem kezelt csoportban: HR: 0,46, 95%-os CI: 0,36–0,58,  $p<0,001$ .

A hospitalizáció gyakoriságát tekintve a metforminnal kezelt csoportban a kórházi felvételek száma alacsonyabb volt, mint a nem metforminnal kezelt csoportban: HR: 0,82, 95%-os CI: 0,72–0,93,  $p=0,003$  (3. táblázat).<sup>24</sup>

## MEGBESZÉLÉS

A leírt két speciális gyógyszer (pirfenidon és nintedanib) és a metformin-kezelés hatékonysága, a mellékhatások gyakorisága stb. között egyelőre még nem történt direkt összehasonlítás. Így következtetések csak a külön végzett vizsgálatok alapján végezhetők.

A metformin-kezelés – a placebohoz képest – 54%-kal csökkentette az összehalálozást, és szignifikánsan csökkent a hospitalizáció gyakorisága is. A metformin könnyen beszerezhető, olcsó gyógyszer, és ha a terápiát fokozatosan építjük fel, akkor gyakorlatilag nincs mellékhatása. A metformin tehát mind a hazai körülmények között, mind nemzetközi mércével mérve is kifejezetten alkalmas lenne az IIPF-ben és T2DM-ben egyaránt szenvedő betegekben a két betegség együttes kezelésére.

Fontos azonban, hogy a metformin jól ismert gasztrointesztinális mellékhatásait (hasi teltségérzet, puffadás, hasmenés) elkerüljük. Ezért a metformin adását kis adaggal, napi 500 mg-mal kell kezdeni, és kb. az első 2–3 héten ebben a dózisban adni. Utána duplázható a napi adag, majd kb. újabb 2 hét múlva napi 1500 és újabb 2 hét múlva napi 2000 mg-ra emelhető a dózis. A szokásos teljes adagot tehát kb. 8–10 hét múlva érhetjük el, így a gasztroenterológiai mellékhatások gyakorisága kevesebb mint 5%. Ha így is jelentkeznének kellemetlen hasi tünetek, akkor az elhúzódozó hatású (XR) készítmény adása javasolható.

3. táblázat. A metformin-kezelés hatása a T2DM+IIPF-ben szenvedő betegek összehalálozására és hospitalizációjára (28 hónapos kezelés)

|                | Metforminnal kezelt vs. nem metforminnal kezelt |        |
|----------------|-------------------------------------------------|--------|
|                | HR (95% CI)                                     | p      |
| Összehalálozás | 0,46 (0,36–0,48)                                | <0,001 |
| Hospitalizáció | 0,82 (0,72–0,93)                                | =0,003 |

A metformin jelenleg a világon az elsőként adható és adandó gyógyszer a T2DM terápiájában. Ha önmagában már nem elegendő, akkor a kezelést ki kell egészíteni (de nem kell lecserélni, pl. SGLT-2-gátlóval). Lecserélni csak valódi intolerancia vagy előrement vesebetegség (eGFR <30 ml/min) esetén szükséges. A diabétesz kezelésén, a vércukorszint csökkentésén kívül azonban még számos más betegség kezelésére is alkalmas.<sup>25,26</sup>

A fent leírt speciális új gyógyszereknek egyrészt számos mellékhatásuk van, másrészt ezek a gyógyszerek

kifejezetten drágák: az Egyesült Államokban egy beteg által igényelt évi mennyiség kb. százezer dollár.<sup>24</sup> A metformin világszerte olcsó gyógyszer, és ha a lassú, fokozatos bevezetést betartjuk, akkor szinte nincs mellékhatása (a sokszor említett laktát-acidózis a fenforminterápia esetén volt gyakori, a metformin-kezelés mellett alig fordul elő). Érdemes lenne tehát a metformint a diabéteszrel társult IIPF-ben is kipróbálni. Ha fibrózisellenes hatása bizonyítást nyerne, akkor a diabéteszmentes esetekben is szóba jöhet adása.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**AICAR:** 5-aminoimidazol-4-karboxamid-1- $\beta$ -D-ribifuranozid (5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside); **alfa-SMA:** alfa-simaizom-aktin (alpha-smooth muscle cell actin); **AMPK:** adenosin-monofoszfát aktiválta protein-kináz (a sejtek energiaszenszora, a metformin aktiválja, a fibrózist gátolja); **HMBG-1:** high mobility box group-1; **LPS:** lipopoliszacharid; **mTOR:** mammalian target of rapamycin; **NOX-4:** nikotinamid-adenin dinukleotid-foszfát-oxidáz-4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4); **TGF- $\beta$ 1:** transzformáló növekedési faktor-béta-1 (transforming growth factor- $\beta$ 1)

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Rozenberg D, Sitzer N, Parter S, et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis: a review of disease, pharmacological, and non-pharmacological strategies with a focus on symptoms, function and health-related quality of life. *J Pain Symptom Manag* 2020; 59: 1362-1378. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.12.364
2. Bartold K, Iskierko Z, Sharma PS, et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): diagnostic routes using novel biomarkers. *Biomed J* 2024; 47: 100729. doi:10.1016/j.bj.2024.100729
3. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, et al.: Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nature Med* 2018; 24: 1121-1131. doi:10.1038/s41591-018-0087-6
4. Hecker L, Vittal R, Jones T, et al.: NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nature Med* 2009; 15: 1077-1081. doi:10.1038/nm.2005
5. Sato N, Takasaka N, Yoshida M, et al.: Metformin attenuates lung fibrosis development via NOX4 suppression. *Respiratory Research* 2016; 17: 107-119. doi:10.1186/s12931-0420-x
6. Romero Y, Boueno M, Ramirez R, et al.: mTORC1 activation decreases autophagy in aging and idiopathic pulmonary fibrosis and contributes to apoptosis resistance in IPF fibroblasts. *Aging Cell* 2016; 15: 1103-1112. doi:10.1111/accel.12514
7. Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutakinova IT, et al.: Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1498-1508. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01126.x
8. Horiuchi T, Sakata N, Narumi Y, et al.: Metformin directly binds the alarmin JMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. *J Biol Chem* 2017; 292: 8436-8446. doi:10.1074/jbc.M146.u69380
9. Yang H, Wang H, Andersson U.: Targeting inflammatory driven by HMGB1. *Front Immunol* 2020; 11: 484-492. doi:10.3389/fimmu.2020.00484
10. Han Y, Yuan F, Deng C, et al.: Metformin decreases LPS-induced inflammatory response in rabbit annular fibrosis stem/progenitor cells by blocking HMGB1 release. *Aging* 2019; 11: 10252-10265. doi:10.18632/aging.102453
11. Ghosh SS, Ghosh S.: HMBG-1 (high-mobility group box-1): A common link determining the consequences of tissue injury, steril/microbial and low grade chronic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(11): 2561-2563. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315189
12. Kheirollahi V, Washnick RM, Biasin V, et al.: Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis. *Nature Comm* 2019; 10: 2987. doi:10.1038/s41467-019-10839-0
13. Iyer SW, Wild JS, Schiedt MJ, et al.: Dietary intake of pirfenidone ameliorate bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 779-785.
14. Ruwampura SM, Thomas BJ, Bardin PG, et al.: Pirfenidone: molecular mechanism, and potential clinical applications in lung disease. *Amer J Respir Cell Mol Biol* 2020; 62: 413-422. doi:10.1165/rcmb.2019-0328TR
15. Richeldi L, du Bois RM, Raghu C, et al.: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-2082. doi:10.1056/NEJMoa1402584
16. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al.: Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6: e00039. doi:10.1136/bmjresp-2018-000397
17. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al.: Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 60-68. doi:10.1016/S2213-2600(18)30339-4

18. Dempsey TM, Sangharalingham LR, Yao X, et al.: Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 168-174. doi:10.1104/rccm.201902-04560C
19. Belhassen M, Dalon F, Noliu M, et al.: Comparative outcomes in patients receiving pirfenidone or nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2021; 22: 135. doi:10.1186/s12931-021-00714-y
20. Marijic P, Schwarzkopf L, Schwettmann L, et al.: Pirfenidone vs. nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2021; 19: 268. doi:10.1186/s12931-021-01857-y
21. Kim JS, Murray S, You E, et al.: Comparison of pirfenidone and nintedanib. *CHEST* 2024; 165: 1163-1173. doi:10.1016/j.chest.2023.11.035
22. Hitchings AW, Lai D, Jones PW, et al.: Metformin in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2016; 71: 587-593. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208035
23. Li CY, Erickson SR, Wu CH.: Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and death. *Respirology* 2016; 21: 1210-1218. doi:10.1111/resp.12818
24. Teague TT, Payne SR, Kelly BT, et al.: Evaluation for clinical benefit of metformin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and type 2 diabetes mellitus: a national claims-based cohort analysis. *Respiratory Res* 2022; 23: 91-102. doi:10.1186/s12931-022-02001-0
25. Gerő L: A metformin hatása a tüdőfibrózisra. *Metabolizmus* 2020; 18: 237-242.
26. Gerő L: A metformin hatásai a diabetes kezelésénél. *Orvostovábbképző Szemle* 2024; 31: 55-62.