

# Metformina — dlaczego jest preferowanym lekiem przeciwcukrzycowym?

Metformin — why it is the drug of choice in diabetes?

**Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami towarzystw diabetologicznych metformina stanowi podstawę terapii cukrzycy typu 2 i powinna być stosowana na każdym etapie rozwoju choroby. Stosowanie tego leku okazało się także skuteczne w hamowaniu progresji nieprawidłowej glikemii na czczo i upośledzonej tolerancji glukozy do cukrzycy typu 2 oraz w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Obserwowane korzyści kliniczne z zastosowania metforminy w tych stanach wynikają przede wszystkim z poprawy insulinowrażliwości. Mechanizm działania metforminy jest jednak złożony i obejmuje wpływ nie tylko na gospodarkę węglowodanową, ale również na zaburzenia lipidowe, funkcję śródbłonna, stan zapalny, stres oksydacyjny i układ hemostazy. Plejotropowe efekty działania metforminy sprawiają, że w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi jest ona szczególnie skuteczna w zapobieganiu powikłaniom makroangiopatycznym cukrzycy typu 2. W dużym badaniu z randomizacją *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* leczenie metforminą wiązało się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia zawału serca i zmniejszeniem śmiertelności całkowitej, czego nie obserwowano w przypadku leczenia pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną. Wyniki ostatnich badań wskazują również na możliwe korzyści z terapii metforminą w populacji pacjentów z przewlekłą wyrównaną niewydolnością serca, przy ścisłym przestrzeganiu przeciwwskazań do jej włączenia. W niniejszym artykule podsumowano te właściwości farmakodynamiczne metforminy, które sprawiają, że jest ona lekiem szczególnie przydatnym w terapii pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

*Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (2), 78–85*

**Słowa kluczowe:** metformina, cukrzyca typu 2, makroangiopatia, miażdżyca, dyslipidemia, choroby układu krążenia

## ABSTRACT

According to the current guidelines of diabetic scientific societies, treatment of type 2 diabetes with metformin should be considered at every stage of the disease. Metformin has proven effective in reducing progression from impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance to diabetes. It has also been successfully used in the treatment of polycystic ovarian syndrome. The above-named benefits of metformin therapy

### Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Kapłon-Cieślicka  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: 22 599 29 58  
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com

have been explained mainly by the improvement in insulin sensitivity. However, metformin's mechanisms of action seem more complex and include effects not only on glycemic but also lipid profile, endothelial function, inflammation, oxidative stress and hemostasis. The pleiotropic mechanisms of metformin action implicate its unique efficacy in prevention of macroangiopathic complications of type 2 diabetes, as compared with other oral antidiabetic drugs. In the randomized United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), metformin treatment was associated with significant reduction in the risk of myocardial infarction and total mortality, which was not observed in sulphonylurea derivatives- or insulin-treated patients. Recently published data imply the possibility of metformin usage in chronic, compensated heart failure, provided contraindications are respected. This paper presents pharmacological features of metformin, in particular those responsible for its unique place in the therapy of patients with type 2 diabetes and concomitant cardiovascular complications.

*Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (2), 78–85*

**Key words:** metformin, type 2 diabetes, macroangiopathy, atherosclerosis, dyslipidaemia, cardiovascular diseases

## WPROWADZENIE

Cukrzyca typu 2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i zdarzeń sercowo-naczyniowych. W porównaniu z populacją ogólną prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej, udaru mózgu lub miażdżycy tętnic obwodowych w przypadku rozpoznanej cukrzycy jest 2–3 razy wyższe u mężczyzn i 3–5 razy wyższe u kobiet. U chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia zgonu wieńcowego wzrasta 2–3-krotnie w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [1].

Metformina jest jednym z najczęściej stosowanych dostępnych leków przeciwcukrzycowych. Zgodnie z konsensusem towarzystw diabetologicznych — europejskiego (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) i amerykańskiego (ADA, *American Diabetes Association*) **metformina jest lekiem z wyboru w terapii cukrzycy typu 2 i powinna być stosowana na każdym etapie rozwoju choroby** [2]. Włączenie leczenia metforminą powinno nastąpić jednocześnie z zaleceniem modyfikacji stylu życia (zastosowanie diety i zwiększenie aktywności fizycznej) w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 [2]. Ponadto, na podstawie wytycznych ADA i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), zaleca się rozważenie zastosowania metforminy w zapobieganiu progresji stanów przedcukrzycowych — nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glycaemia*) i upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) do cukrzycy typu 2, szczególnie u osób otyłych, poniżej 60. roku życia i obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka — nadciśnieniem tętniczym czy dyslipidemią

aterogenną [3, 4]. Warto jednak podkreślić, że w tak zwanej charakterystyce produktu leczniczego metformina nadal nie ma oficjalnie zarejestrowanego wskazania terapeutycznego w tym zakresie.

Stosowanie metforminy może być także skuteczne w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) [5]. Należy przy tym zaznaczyć, że obecnie w Polsce lek ten również nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu.

## LECZENIE METFORMINĄ A ROKOWANIE CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Pierwszych dowodów na korzystny wpływ leczenia metforminą na rokowanie pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 dostarczyły wyniki badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [6]. Z badanej grupy liczącej ponad 4000 chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 wyodrębniono grupę 1704 osób z nadwagą, które następnie poddano randomizacji do grupy leczonej dietą, metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną. Okres obserwacji wynosił średnio ponad 10 lat. W grupie pacjentów przyjmujących metforminę uzyskano lepsze wyrównanie gospodarki węglowodanowej niż u osób leczonych samą dietą (odsetek hemoglobiny glikowanej w obu grupach wynosił odpowiednio 7,4% v. 8,0%). W porównaniu z leczeniem samą dietą terapia metforminą powodowała:

- 39-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca ( $p = 0,010$ );
- 32-procentową redukcję ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek z powikłań cukrzycy ( $p = 0,002$ );

- 42-procentową redukcję śmiertelności z powodu cukrzycy ( $p = 0,017$ );
- 36-procentową redukcję śmiertelności całkowitej ( $p = 0,011$ ).

Leczenie pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną nie wpływało natomiast istotnie statystycznie na częstość występowania wyżej wymienionych punktów końcowych, mimo porównywalnego do terapii metforminą wyrównania gospodarki węglowodanowej. Zmniejszenie śmiertelności całkowitej oraz ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek powikłania cukrzycy było znamienne większe w grupie otrzymującej metforminę w porównaniu z grupą leczonych pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną. U pacjentów przyjmujących metforminę obserwowano zmniejszenie o 30% ( $p = 0,02$ ) prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek powikłania o typie makroangiopatii (nagłego zgonu sercowego, stabilnej choroby wieńcowej, zawału serca, udaru mózgu lub miażdżycy tętnic obwodowych) w porównaniu z chorymi leczonymi samą dietą, jednak bez istotnej różnicy w porównaniu z leczonymi pochodną sulfonylomocznika lub insuliną. W tej podgrupie badania UKPDS stosowanie metforminy powodowało również nieistotną statystycznie 29-procentową redukcję ryzyka wystąpienia powikłań o typie mikroangiopatii.

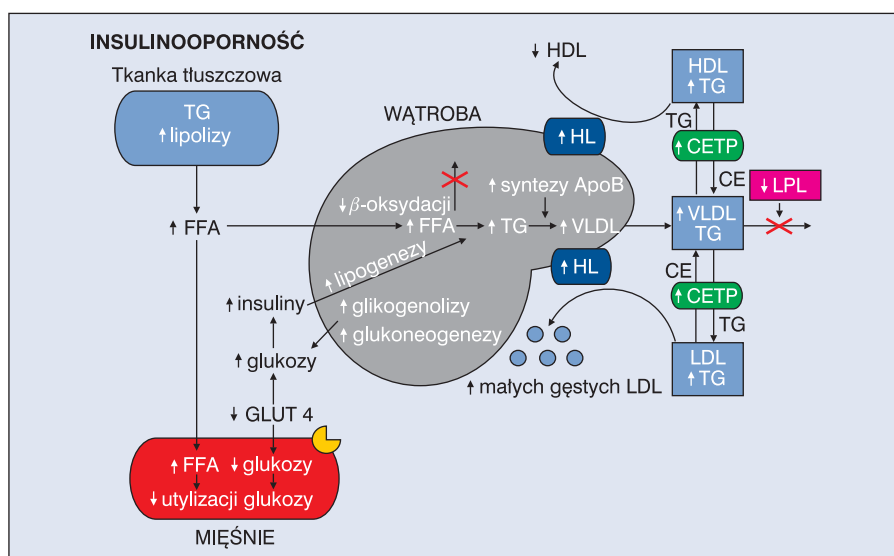
W badaniu UKPDS wykazano zatem, że leczenie metforminą opóźnia rozwój powikłań cukrzycy typu 2 nie tyl-

ko poprzez wpływ na gospodarkę węglowodanową, ale również w mechanizmach niezależnych od działania przeciwhiperlikemicznego.

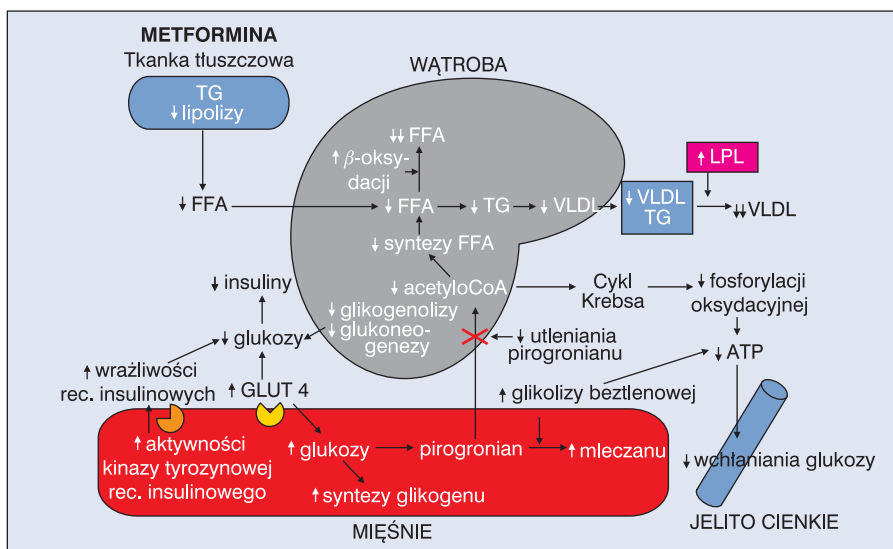
## MECHANIZM DZIAŁANIA METFORMINY

Korzystne efekty leczenia metforminą zaobserwowano nie tylko w populacji chorych na jawną cukrzycę typu 2, ale także u pacjentów z IFG, IGT czy PCOS, a zatem w tych stanach klinicznych, w których podłoża leżą insulinooporność i hiperinsulinemia. Mechanizm działania metforminy jest złożony i wielokierunkowy — obejmuje wpływ zarówno na szlaki przemian węglowodanów i lipidów, jak i na funkcję śródbrłnka i układu krzepnięcia. Mimo intensywnych badań, właściwości farmakodynamiczne metforminy nie zostały dotychczas w pełni poznane. Molekularne i biochemiczne efekty jej działania w wielu punktach przeciwdziałają patomechanizmom rozwoju insulinooporności, co schematycznie przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Insulina jest hormonem anabolicznym. W warunkach jej względnego niedoboru (jak w przypadku insulinooporności) dochodzi do nasilenia glikogenolizy i glukoneogenyzy w wątrobie, co jest główną przyczyną występowania hiperglikemii na czczo. Insulinooporność powoduje także nasilenie lipolizy w trzewnej tkance tłuszczowej i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych



**Rycina 1.** Patogeneza zaburzeń metabolicznych u chorych na cukrzycę typu 2 (strzałki odpowiadają zmianom stężeń związków, aktywności enzymów i nasilenia procesów obserwowanym w cukrzycy typu 2); TG — triglicerydy; FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe; GLUT 4 — transporter glukozy; apoB — apolipoproteina B; VLDL (*very-low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; CE (*cholesterol ester*) — estry cholesterolu; CETP (*cholesterol ester transfer protein*) — białko przenoszące estry cholesterolu; HL (*hepatic lipase*) — lipaza wątrobowa; LPL (*lipoprotein lipase*) — lipaza lipoproteinowa



**Rycina 2.** Wpływ stosowania metforminy na procesy metaboliczne u chorych na cukrzycę typu 2 (strzałki odpowiadają zmianom stężeń związków, aktywności enzymów i nasilenia procesów pod wpływem leczenia); TG — triglicerydy; FFA (*free fatty acids*) — wolne kwasy tłuszczowe; GLUT 4 — transporter glukozy; rec. — receptor; acetyloCoA — acetylokoenzym A; ATP (*adenosine triphosphate*) — adenosynotrifosforan; VLDL (*very-low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości; LPL (*lipoprotein lipase*) — lipaza lipoproteinowa

(FFA, *free fatty acid*) we krwi. Zwiększona podaż FFA w mięśniach szkieletowych prowadzi do zmniejszenia utylizacji glukozy. W warunkach prawidłowych wzrost insulinemii wywołany poposiłkowym wzrostem glikemii prowadzi do zwiększenia ekspresji i aktywności zlokalizowanych w mięśniach i tkance tłuszczowej transporterów glukozy GLUT 4, wzrostu zużycia glukozy w tych tkankach i w konsekwencji — obniżenia jej stężenia we krwi. W przypadku insulinooporności, mimo współistniejącej hiperinsulinemii, dochodzi do zmniejszenia gęstości transporterów GLUT 4 i dalszego spowolnienia utylizacji glukozy w mięśniach (ryc. 1).

Stosowanie metforminy powoduje wyrównanie gospodarki węglowodanowej poprzez poprawę insulinowrażliwości zarówno hepatocytów, jak i tkanek obwodowych (zwłaszcza mięśni), zmniejszenie wątrobowej glukoneogenezy, hamowanie jelitowego wchłaniania glukozy i zwiększenie obwodowej utylizacji glukozy, głównie na drodze wzrostu ekspresji i aktywności insulinozależnych transporterów GLUT 4, zwiększenia syntezy glikogenu i nasilenia glikolizy beztlenowej (ryc. 2). Prowadzi to do zmniejszenia insulinemii i glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku. Jednocześnie leczenie metforminą nie powoduje obniżenia glikemii u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, dzięki czemu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z zastosowaniem innych leków przeciwcukrzycowych. W badaniu UKPDS częstość występowania epizodów hipoglikemii

u chorych otrzymujących metforminę wynosiła 8,3% i była mniejsza niż u pacjentów leczonych chlorpropamidem (15,2%), glibenklamidem (20,5%) i insuliną (25,5%) [6].

Zmniejszenie insulinooporności pod wpływem terapii metforminą może się wyrażać między innymi zmianą profilu hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową — w pojedynczych pracach udowodniono, że stosowanie metforminy wiąże się ze wzrostem osoczowych stężeń adiponektyny i omentyny oraz redukcją stężeń rezystyny [7, 8]. Jednak nie tylko sama poprawa insulinowrażliwości, ale również zmniejszenie insulinemii w trakcie leczenia metforminą wywiera pozytywny efekt w układzie sercowo-naczyniowym. Insulina działa mitogenicznie na komórki śródbłonna i mięśni gładkich, przyspieszając rozwój blaszki miażdżycowej. Długotrwała hiperinsulinemia prowadzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, wzrostu obwodowego oporu naczyniowego, rozwoju nadciśnienia tętniczego, progresji miażdżycy i upośledzenia procesów fibrynolizy. Zmniejszenie insulinemii odpowiada również za korzystny wpływ leczenia metforminą na masę ciała. W badaniu UKPDS w czasie 10 lat obserwacji zmiana masy ciała w grupie chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących metforminę była podobna jak w grupie pacjentów leczonych samą dietą, natomiast u chorych otrzymujących pochodne sulfonilomocznika lub insulinę stwierdzono większy przyrost masy ciała [6]. Pojawiają się także doniesienia, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczenie metforminą nie tylko nie powoduje przyrostu, ale

wręcz sprzyja zmniejszeniu masy ciała [9]. W badaniach przeprowadzonych w populacji otyłych kobiet, zarówno z rozpoznaniem PCOS, jak i bez takiego rozpoznania, stosowanie metforminy wiązało się z istotnym zmniejszeniem masy ciała [10].

### WPŁYW LECZENIA METFORMINĄ NA ZABURZENIA LIPIDOWE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Insulinooporność i hiperinsulinemia leżą u podstaw rozwoju aterogennej dyslipidemii. W warunkach prawidłowych wpływ insuliny na gospodarkę lipidową wyraża się nasileniem lipogenezy i hamowaniem lipolizy. W przypadku insulinooporności dochodzi do zwiększenia lipolizy w tkance tłuszczowej (w tym również w trzewnej tkance tłuszczowej, zlokalizowanej w dorzeczcu żyły wrotnej) i zwiększonego napływu FFA do wątroby. Zwiększona podaż FFA przy ich zmniejszonej  $\beta$ -oksydacji prowadzi do nasilenia wątrobowej lipogenezy i powstawania cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low-density lipoprotein*), będących głównym nośnikiem triglicerydów z wątroby do tkanek pozawątrobowych. Insulinooporność powoduje także zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej — śródbłonkowego enzymu odpowiedzialnego za hydrolizę triglicerydów, zawartych w cząsteczkach VLDL i chylomikronach. Zwiększenie wątrobowej syntezy cząsteczek VLDL i ich zmniejszone usuwanie przez LPL prowadzi do wzrostu stężenia triglicerydów we krwi. W efekcie dochodzi do zwiększenia aktywności białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*), które bierze udział w wymianie składników lipidowych między lipoproteinami osocza, przenosząc estry cholesterolu z lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) i lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) do VLDL, a triglicerydy — z VLDL do HDL i LDL. Nieprawidłowe cząsteczki HDL o zwiększonej zawartości triglicerydów charakteryzuje mniejsza zdolność odbierania cholesterolu z tkanek i krótszy okres półtrwania w wyniku nasilenia ich hydrolizy przez lipazę wątrobową. Prowadzi to do obniżenia stężenia HDL we krwi. Cząsteczki LDL o zwiększonej zawartości triglicerydów również stają się lepszym substratem dla lipazy wątrobowej, a ich hydroliza prowadzi do powstania małych gęstych LDL. W porównaniu ze zwykłymi cząsteczkami LDL, małe gęste LDL charakteryzują się zmniejszonym powinowactwem do fizjologicznego receptora LDL i z tego powodu dłużej pozostają w krążeniu. Ze względu na małe rozmiary łatwiej przenikają pod śródbłonek, gdzie wiążą się z proteoglikanami ściany naczyniowej. Zawierają sto-

sunkowo mniej cholesterolu, a w związku z tym również mniej rozpuszczalnych w tłuszczach antyoksydantów, co czyni je bardziej podatnymi na oksydację. Utlenione cząsteczki LDL działają cytotoksycznie na komórki śródbłonna, zwiększając w nich ekspresję cząsteczek adhezyjnych i czynników chemotaktycznych, co warunkuje adhezję i migrację krążących we krwi monocytów do ściany naczynia. Ponadto utlenione cząsteczki małych gęstych LDL same działają chemotaktycznie na makrofagi, a także wykazują duże powinowactwo do ich receptorów zmiatających. Intensywna fagocytoza utlenionych cząsteczek LDL przez makrofagi powoduje ich przekształcanie w komórki piankowe i inicjuje tworzenie blaszki miażdżycowej. Powyższe właściwości małych gęstych LDL warunkują ich duży potencjał aterogeny [11]. Schemat patomechanizmów prowadzących do rozwoju dyslipidemii u pacjentów z insulinoopornością przedstawiono na rycinie 1.

Leczenie metforminą skutkuje zmniejszeniem lipolizy w tkance tłuszczowej i obniżeniem osoczonego stężenia FFA. Ponadto metformina nasila  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych oraz, w wyniku zahamowania utleniania pirogronianu, zmniejsza dostępność acetylokoenzymu A jako substratu do syntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie. W powyższych mechanizmach leczenie metforminą prowadzi do zmniejszenia wątrobowej puli kwasów tłuszczowych, a w konsekwencji — do ograniczenia syntezy triglicerydów i produkcji cząsteczek VLDL przez wątrobę. Redukcja stężeń triglicerydów i cząsteczek VLDL we krwi wynika także ze zwiększenia aktywności lipazy lipoproteinowej w trakcie terapii metforminą (ryc. 2). Jednocześnie metformina nie wpływa na osoczone stężenia triglicerydów u osób bez hiperlipidemii. Obniżeniu stężenia triglicerydów może towarzyszyć niewielki wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenie odsetka małych gęstych cząsteczek LDL w obrębie frakcji cholesterolu LDL, co związane jest ze zmniejszeniem zawartości triglicerydów w cząsteczkach HDL i LDL. Wydaje się jednak, że wpływ leczenia metforminą na stężenia HDL i małych gęstych LDL jest niewielki i nieistotny klinicznie, co może wynikać z faktu, że sama metformina nie zmienia aktywności CETP [12]. Brakuje również jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii metforminą na stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, a wyniki poszczególnych badań często są sprzeczne [13, 14]. W metaanalizie 41 badań klinicznych, obejmujących łącznie ponad 3000 pacjentów, wykazano, że stosowanie metforminy wiąże się z redukcją osoczonego stężenia triglicerydów średnio o 11,5 mg/dl ( $p = 0,003$ ), cholesterolu całkowitego



o 10,1 mg/dl ( $p < 0,0001$ ) i cholesterolu frakcji LDL o 8,5 mg/dl ( $p < 0,00001$ ), bez istotnego statystycznie wpływu na stężenia cholesterolu frakcji HDL [15].

### PRZECIWMIAŻDŻYCOWE DZIAŁANIE METFORMINY

Główną przyczyną zwiększonej śmiertelności u chorych na cukrzycę typu 2 jest występowanie powiłań makroangiopatycznych, związanych z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. Hiperglikemia skutkuje zwiększeniem stresu oksydacyjnego, co prowadzi do uszkodzenia i dysfunkcji śródbłonna. Ponadto wysokie stężenie glukozy powoduje aktywację szlaku sorbitolowego, wzrost wewnątrzkomórkowego ciśnienia osmotycznego, a w konsekwencji — obrzęk i uszkodzenie komórek. W wyniku nieenzymatycznej glikacji białek dochodzi do wzrostu ekspresji genów czynników wzrostu i mediatorów reakcji zapalnej, co przyczynia się do progresji zmian miażdżycowych. Hiperinsulinemia dodatkowo nasila proliferację komórek śródbłonna i mięśni gładkich oraz migrację miocytów do błony wewnętrznej naczyń. Wzrost ilości trzewnej tkanki tłuszczowej wiąże się z dalszym zwiększeniem syntezy mediatorów stanu zapalnego przez adipocyty i generacją wolnych rodników tlenowych. Dodatkowym czynnikiem promującym rozwój miażdżycy w tej grupie chorych jest wzrost stężenia utlenionych, małych gęstych cząsteczek LDL, a także obniżone stężenie HDL i podwyższone stężenie triglicerydów.

Przedstawione wyżej wyniki badania UKPDS wskazują na dużą skuteczność metforminy w zapobieganiu powikłaniom cukrzycy typu 2, zwłaszcza dotyczącym makroangiopatii [6]. Stosowanie metforminy prowadzi do zniesienia szkodliwego wpływu hiperglikemii i hiperinsulinemii na śródbłonek naczyniowy. W kilku pracach udowodniono również antyoksydacyjne właściwości metforminy, polegające między innymi na zwiększeniu aktywności peroksydazy glutationowej, katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej oraz na zmniejszeniu peroksydacji lipidów i produkcji wolnych rodników tlenowych [16–18]. Wykazano także, że leczenie metforminą prowadzi do redukcji stężeń białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) u chorych na cukrzycę typu 2 lub osób z IGT oraz u kobiet z PCOS [13, 14, 19, 20]. W badaniu Chu i wsp. [13] obserwowana redukcja stężenia CRP pod wpływem leczenia metforminą była jednak mniejsza niż w trakcie terapii troglitazonem (redukcja odpowiednio o 33% i 60%), mimo uzyskania podobnego wyrównania gospodarki węglowodanowej. Wpływ metforminy na nasilenie procesu zapalnego może zależeć od czasu leczenia. U kobiet z PCOS po

6 tygodniach terapii metforminą odnotowano istotne zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), obwodu talii i stężeń CRP, a po 6 miesiącach — istotne zmniejszenie nie tylko BMI i obwodu talii, ale także wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR, *homeostasis model assessment–insulin resistance*) i stężeń interleukiny 6, bez dalszej redukcji stężenia CRP [21]. W badaniach doświadczalnych obserwowano zmniejszenie zawartości czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) w wątrobie szczurów otrzymujących metforminę, jednak w badaniach klinicznych nie udowodniono dotychczas wpływu leczenia metforminą na osoczowe stężenia tego mediatora stanu zapalnego [7, 8, 22].

Powyższe właściwości metforminy sprawiają, że jej stosowanie wiąże się z poprawą funkcji śródbłonna, wyrażoną między innymi zdolnością do syntezy i wydzielania tlenu azotu. De Aguiar i wsp. [23], za pomocą pletyzmografii, oceniali zmiany napływu krwi do tętnic przedramienia u osób z zespołem metabolicznym, ale bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, poddanych randomizacji do grupy otrzymującej metforminę lub placebo. W grupie przyjmującej metforminę obserwowano poprawę wazodylatacji zależnej od śródbłonna (ocenianej po podaniu acetylocholino), bez istotnego wpływu na wazodylatację niezależną od śródbłonna (po podaniu nitroprusydku sodu) [23]. Ponadto w kilku pracach udowodniono, że stosowanie metforminy wiąże się ze zmniejszeniem grubości kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa (IMT, *intima–media thickness*) tętnicy szyjnej [14].

### WPLYW LECZENIA METFORMINĄ NA ZABURZENIA HEMOSTAZY U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

U chorych na cukrzycę stwierdza się zaburzenia hemostazy płytkowej, osoczowej i naczyniowej. Leczenie metforminą powoduje aktywację układu fibrynolizy w wyniku zwiększenia stężeń tkankowego aktywatora plazminogenu i zmniejszenia wydzielania inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) przez adipocyty [24, 25]. Stosowanie metforminy wiąże się również z redukcją stężeń czynników krzepnięcia VII i XIII, prowadząc do upośledzenia wytwarzania wiązań krzyżowych między cząsteczkami fibryny i do osłabienia struktury skrzepu [26, 27]. Ponadto leczenie metforminą zmniejsza wrażliwość płytek na działanie ich agonistów [27]. Wydaje się, że przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne efekty działania metforminy nie zależą od jej działania przeciwhiperglikemicznego i są w pełni wyrażone już przy małych dawkach leku [27].

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA METFORMINY U PACJENTÓW Z CHOROBYMI UKŁADU KRĄŻENIA

Jednym z efektów działania metforminy jest nasilenie glikolizy beztlenowej. Kwasica mleczanowa należy do najważniejszych działań niepożądanych leczenia metforminą. Jest to powikłanie bardzo rzadkie, ale obarczone 50-procentową śmiertelnością. Do klasycznych przeciwwskazań do stosowania metforminy należą te stany kliniczne, w których ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest zwiększone (zaawansowana niewydolność nerek czy ciężka niewydolność serca). Ma to istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z chorobami układu krążenia — terapię metforminą należy przerwać przed planowaną koronarografią lub innym badaniem diagnostycznym z podaniem dużej ilości środka kontrastowego, zwłaszcza u chorych z wyjściowo upośledzoną funkcją nerek. Leczenie metforminą należy również przerwać u pacjentów z już rozwiniętą ostrą niewydolnością serca lub tylko zagrożonych jej wystąpieniem (np. w przebiegu zawału serca). Jednocześnie trzeba podkreślić, że u pacjentów z przewlekłą wyrównaną niewydolnością serca leczenie metforminą może się wiązać z istotnymi korzyściami klinicznymi. W rejestrach klinicznych i badaniach obserwacyjnych, przeprowadzonych w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą niewydolnością serca, śmiertelność całkowita i ryzyko ponownej hospitalizacji były istotnie niższe u osób otrzymujących metforminę niż u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną [28, 29]. W przeglądzie systematycznym Euricha i wsp. [30] u chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą niewydolność serca tylko leczenie metforminą lub tiazolidinedionami wiązało się z ograniczeniem śmiertelności całkowitej, jednak w przeciwieństwie do terapii tiazolidinedionami stosowanie metforminy nie korelowało ze wzrostem ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Opisany wyżej korzystny efekt leczenia metforminą u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca może wynikać z obserwowanej w badaniach doświadczalnych na modelach zwierzęcych zdolności metforminy do zwiększania produkcji tlenu azotu, hamowania przebudowy serca i zapobiegania apoptozie kardiomiocytów, co prowadzi do poprawy geometrii i funkcji lewej komory [31].

### PODSUMOWANIE

Zważywszy na przedstawione wyżej plejotropowe mechanizmy działania, wykraczające poza efekt przeciwhiperlikemiczny, metformina jest lekiem szczególnie

skutecznym w zapobieganiu powikłaniom makroangiopatycznym cukrzycy typu 2. Wiele wskazuje również na to, że rozpoczynanie terapii cukrzycy typu 2 od metforminy, a nie od innych leków przeciwcukrzycowych, jest postępowaniem najwłaściwszym. W opublikowanej w 2010 roku analizie Gregoire'a i wsp. [32], obejmującej blisko 100 000 przypadków nowo wykrytej cukrzycy typu 2 w prowincji Quebec w Kanadzie w latach 1998–2003, po roku 65% pacjentów kontynuowało doustne leczenie metforminą, w porównaniu z 56% chorych, u których pierwszym zastosowanym lekiem nie była metoformina, ale pochodna sulfonilomocznika. Rozpoczynanie terapii cukrzycy typu 2 od pochodnej sulfonilomocznika wiąże się zatem z około 32-procentowym ryzykiem przerwania leczenia po roku w porównaniu z grupą, w której leczenie rozpoczyna się od metforminy [32]. Wieloletnie stosowanie metforminy, na co wskazuje wiele publikacji, wiąże się również z niższym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej [33].

### PYTANIA TESTOWE DO SAMODZIELNEGO ROZWIĄZANIA

- Mechanizm antyhiperglikemicznego działania metforminy polega na:**
  - zahamowaniu glukoneogenezy w wątrobie
  - zwiększeniu gęstości transporterów glukozy (GLUT 4) w błonie komórkowej komórek mięśni poprzecznie prążkowanych
  - zwiększeniu aktywności kinazy tyrozynowej receptora insulinowego
  - nasileniu glikolizy beztlenowej w tkankach obwodowych
  - wszystkich powyższych
- W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* w podgrupie pacjentów z nadwagą terapią metforminą, w porównaniu z leczeniem samą dietą, powodowała:**
  - istotną statystycznie redukcję śmiertelności całkowitej
  - istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia powikłań makroangiopatycznych
  - istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia powikłań mikroangiopatycznych
  - poprawne odpowiedzi to b) i c)
  - poprawne odpowiedzi to a) i b)
- Proszę wskazać nieprawdziwe stwierdzenie:**
  - u osób z hipertriglicerydemią stosowanie metforminy powoduje zmniejszenie stężenia triglicerydów

- b) u chorych na cukrzycę typu 2 leczenie metforminą powoduje obniżenie glikemii, zarówno na czczo, jak i poposiłkowej, bez wpływu na insulinemię
- c) stosowanie metforminy wiąże się ze zmniejszeniem osoczowych stężeń białka C-reaktywnego (CRP)
- d) stosowanie metforminy jest przeciwwskazane u pacjentów z ostrym zawałem serca
- e) u chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą wyrównaną niewydolnością serca leczenie metforminą może się wiązać z poprawą rokowania

## PIŚMIENNICTWO

- Rydén L., Standl E., Bartnik M. i wsp. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17–30.
- American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes — 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S4–S10.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2010; 11: A1–A47.
- Diamanti-Kandarakis E., Economou F., Palimeri S., Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1205: 192–198.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
- Rasouli N., Yao-Borengasser A., Miles L.M. Increased plasma adiponectin in response to pioglitazone does not result from increased gene expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E42–E46.
- Jakubowska J., Bohdanowicz-Pawlak A., Milewicz A. i wsp. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 378–384.
- Kato T., Sawai Y., Kanayama H. i wsp. Comparative study of low-dose pioglitazone or metformin treatment in Japanese diabetic patients with metabolic syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009; 117: 593–599.
- Pasquali R., Gambineri A., Biscotti D. i wsp. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2767–2774.
- Krauss R.M. Lipid and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–1504.
- Jonker J.T., Wang Y., de Haan W. i wsp. Pioglitazone decreases plasma cholesteryl ester transfer protein mass, associated with a decrease in hepatic triglyceride content, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1625–1628.
- Chu N.V., Kong A.P., Kim D.D. i wsp. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 542–549.
- Meaney E., Vela A., Samanigo V. i wsp. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome — the mefisto study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008; 35: 895–903.
- Wulffélé M.G., Kooy A., de Zeeuw D. i wsp. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 1–14.
- Pavlovic D., Kocic R., Kocic G. i wsp. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity Metab.* 2000; 2: 251–256.
- Skrha J., Prazny M., Milgertova J. i wsp. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 1107–1114.
- Bonnefont-Rousselot D., Raji B., Walrand S. i wsp. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 586–589.
- Carter A.M., Bennett C.E., Bostock J.A., Grant P.J. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 2005; 22: 1282–1284.
- Morin-Papunen L., Rautio K., Ruokonen A. i wsp. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4649–4654.
- Tsilchorozidou T., Mohamed-Ali V., Conway G.S. Determinants of interleukin-6 and C-reactive protein vary in polycystic ovary syndrome, as do effects of short- and long-term metformin therapy. *Horm. Res.* 2009; 71: 148–154.
- Raso G.M., Esposito E., Iacono A. i wsp. Comparative therapeutic effects of metformin and vitamin E in a model of non-alcoholic steatohepatitis in the young rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 604: 125–1231.
- De Aguiar L.G., Bahia L.R., Villela N. i wsp. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29: 1083–1089.
- He G., Pedersen S.B., Bruun J.M. i wsp. Metformin, but not thiazolidinediones, inhibits plasminogen activator inhibitor-1 production in human adipose tissue. *Horm. Metab. Res.* 2003; 35: 18–23.
- Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab.* 2003; 29: S44–S52.
- Grant P.J. Metformin reduces circulating factor VII concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb. Haemostasis* 1998; 80: 209.
- Standeven K.F., Ariens R.A.S., Whitaker P. i wsp. The effect of dimethyl biguanide on thrombin activity FXIII activation, fibrin polymerization and fibrin clot formation. *Diabetes* 2002; 51: 189–197.
- Evans J.M., Doney A.S., AlZadjali M.A. i wsp. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 1006–1010.
- Shah D.D., Fonarow G.C., Horwich T.B. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J. Card. Fail.* 2010; 16: 200–206.
- Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F. i wsp. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *Br. Med. J.* 2007; 335: 497.
- Sasaki H., Asanuma H., Fujita M. i wsp. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2009; 119: 2568–2577.
- Gregoire J.P., Sirois C., Blanc G. i wsp. Persistence patterns with oral antidiabetic drug treatment in newly treated patients — a population-based study. *Value Health* 2010; 13: 820–828.
- Monami M., Colombi C., Balzi D. i wsp. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 129–131.