

Dorota Pisarczyk-Wiza, Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika i Katedra Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Szpital im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Maksymalizacja dawki metforminy — maksymalne efekty kliniczne

Maximize dose of metformin — the maximum clinical effects

STRESZCZENIE

Metforminę zaczęto stosować w leczeniu cukrzycy typu 2 w 1957 roku. Obecnie jest najczęściej przepisywanym lekiem przeciwhiperglykemicznym w Europie, Stanach Zjednoczonych oraz wielu innych krajach. Metformina jest skuteczna, bezpieczna i tania, a jej stosowanie przynosi wiele korzyści metabolicznych. W badaniu UKPDS wykazano, że metformina zmniejsza ryzyko zawału serca oraz zgonów z wszystkich przyczyn u otyłych osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Jest ona obecnie zalecana jako lek I rzutu w terapii cukrzycy typu 2. Skuteczność metforminy w kontroli glikemii zależy od dawki leku. Dawkowanie metforminy powinno być indywidualizowane w zależności od jej skuteczności i tolerancji. Maksymalna dzienna dawka rekomendowana w Stanach Zjednoczonych wynosi 2550 mg, a w Europie — 3000 mg. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 195–201)

Słowa kluczowe: metformina, dawka, tolerancja

ABSTRACT

Metformin was introduced into the treatment of type 2 diabetes mellitus in 1957. It is now the most commonly prescribed oral antihyperglycaemic agent in Europe, USA and many other countries. Metformin

is effective, safe and cheap, and its use has many metabolic benefits. The UKPDS showed that metformin reduces the risks of myocardial infarction and all cause mortality in overweight newly-diagnosed type 2 diabetic patients. Metformin is currently recommended as first-line drug for the treatment of type 2 diabetes. The efficacy of metformin in controlling glycaemia is dose related. Dosage of metformin must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance. The maximum recommended daily dose of metformin in USA is 2550 mg and 3000 mg in Europe. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 195–201)

Key words: metformin, dose, tolerance

Wstęp

Metformina, jedyna dostępna na rynku farmaceutycznym pochodna biguanidu, od kilkunastu lat przeżywa swój światowy renesans. Jej właściwości przeciwcukrzycowe zostały odkryte już w latach 50. XX wieku przez wybitnego, francuskiego klinicystę, profesora Jeana Sterne, który opracował syntezę tego leku, ustalił doustną drogę jego podawania, określił wielkość dawki odpowiedzialnej za efekt hipoglikemiczny oraz ocenił bezpieczeństwo jego stosowania [1]. Jednak przez wiele lat metformina pozostawała w cieniu innych, popularnych biguanidów — fenforminy i buforminy. Ich zła sława i wycofanie z rynków farmaceutycznych, z powodu kwasicy mleczanowej obciążonej wysoką śmiertelnością, spowodowały, że przez długi okres również metforminę stosowano ostrożnie, a często z obawą. Przełomowe dla tego leku okazały się lata 90. XX wieku, kie-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Pisarczyk-Wiza
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM
Szpital im. Franciszka Raszei w Poznaniu
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel.: 61 847 45 79

e-mail: wizus@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 6: 195–201

Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 01.12.2011 Przyjęto do druku: 20.12.2011

dy DeFronzo, Crofford, Stumvoll i Bailey opublikowali na łamach *New England Journal of Medicine* cykl istotnych dowodów z badań klinicznych, które potwierdzały odmienny mechanizm działania metforminy, jej skuteczność i bezpieczeństwo [2–5]. Ostatecznie pozycję leku w terapii cukrzycy typu 2 ugruntowano w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), w którym wykazano istotne korzyści metaboliczne oraz sercowo-naczyniowe wynikające z jego zastosowania [6]. Kolejne lata pozwoliły na odkrycie nowych, cennych właściwości metforminy. Ostatnio podkreśla się jej istotną rolę w prewencji oraz hamowaniu progresji wielu chorób nowotworowych [7, 8]. Obecnie zaleca się stosowanie metforminy jako leku I rzutu u wszystkich osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, niezależnie od masy ciała [9, 10]. Metforminę można stosować w monoterapii, a w razie jej nieskuteczności — w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi, jak również z insuliną. Ze względu na plejotropowe działanie leku (korzystny wpływ na gospodarkę lipidową, zaburzenia krzepnięcia i fibrylizy, efekt przeciwmiażdżycowy, przeciwwzapalny i antyoksydacyjny, właściwości przeciwnowotworowe oraz kardioprotekcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy), wskazaniem do stosowania metforminy w populacji chorych na cukrzycę typu 2 powinien być praktycznie brak przeciwwskazań do jej stosowania. Jednak mimo wielu udowodnionych korzyści ze stosowania tego biguanidu, nadal obserwuje się obawy lekarzy praktyków przed jego wykorzystaniem w praktyce klinicznej. Dlatego też bardzo wielu chorych na cukrzycę typu 2 stosuje metforminę w zbyt niskich dawkach lub nie otrzymuje jej wcale. Jak wykazano w przeprowadzonym w Polsce badaniu Control-Diab, lek ten — wobec niezadawalającej kontroli metabolicznej — często jest odstawiany lub zastępowany innym preparatem przeciwhiperglykemicznym [11]. Włączenie do terapii cukrzycy insuliny jest dla wielu lekarzy równoznaczne z odstawieniem wszystkich leków doustnych. Z kolei podeszły wiek pacjentów często jest traktowany jako przeciwwskazanie do zastosowania tego biguanidu. Duża grupa chorych na cukrzycę jest zatem nadal pozbawiona bezsprzecznych korzyści wynikających ze skutecznego, bezpiecznego i taniego leczenia metforminą.

Mechanizm działania metforminy

Metformina jest lekiem przeciwhiperglykemicznym, poprawiającym w cukrzycy typu 2 kontrolę glikemii, przede wszystkim poprzez wzrost wrażliwości na insulinę tkanek obwodowych, zwłaszcza

wątroby i mięśni. Lek ten modyfikuje insulinooporność również poprzez zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Metformina nie wpływa bezpośrednio na sekrecję insuliny przez komórki beta wysp trzustki. Jednak ostatnio podkreśla się znaczenie „inkretynopodobnego” efektu działania tego leku. Wykazano, że metformina redukuje oporność komórek beta na działanie glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Zarówno w obserwacjach w warunkach *in vitro*, jak i w badaniach u zdrowych ochotników oraz u chorych na cukrzycę typu 2 potwierdzono, że metformina zmniejsza aktywność dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), enzymu rozkładającego GLP-1 [12–14]. Prawdopodobnie biguanid ten zwiększa ekspresję genów kodujących receptory GLP-1 i GIP oraz nasila wpływ tych inkretyn na komórki beta wysp trzustki poprzez szlak receptora PPAR alfa [15]. Metformina wzmacnia zatem upośledzony w populacji chorych na cukrzycę typu 2 efekt inkretynowy.

Chociaż wewnątrzkomórkowy mechanizm działania metforminy nie został do końca poznany, jego istotą wydaje się wpływ na właściwości błon mitochondrialnych. Metformina przywraca ich płynność, która jest zaburzona w warunkach hiperglikemii. Lek ten, wiążąc się z błoną wewnętrzną mitochondriów, zakłóca utlenianie substratów I kompleksu dehydrogenaz fosforylacji oksydacyjnej i zwalnia transport elektronów w łańcuchu oddechowym [4]. Metformina aktywuje kinazę białkową aktywowaną przez kinazę AMP (AMP-kinaza, *AMP-activated protein kinase*), kluczowy wewnątrzkomórkowy enzym, odpowiedzialny za wiele procesów metabolicznych i energetycznych, w tym za wewnątrzkomórkowe przemiany glukozy. Wydaje się, że wpływ metforminy na aktywność AMP-kinazy może być podstawowym mechanizmem komórkowego działania tego leku i tłumaczy jego działanie plejotropowe [16].

Metformina obniża stężenie glukozy poprzez hamowanie wątrobowej glukoneogenezy i glikogolizy, nasilenie glikolizy beztlenowej w tkankach obwodowych (zwłaszcza mięśni szkieletowych) oraz hamowanie wchłaniania glukozy i innych heksoz z przewodu pokarmowego. Podstawowym efektem działania tego leku pozostaje zmniejszenie oporności na insulinę poprzez zwiększenie liczby i powinowactwa receptorów insulinowych, wzrost aktywności kinazy tyrozynowej podjednostki beta receptora insulinowego oraz wzrost liczby i aktywności transportera glukozy GLUT 4. Metformina jest lekiem bezpiecznym. Chociaż obniża stężenie glukozy we krwi, nie powoduje hipoglikemii. W trakcie jej sto-

sowania nie obserwuje się również przyrostu masy ciała. Ta cecha jest szczególnie istotna u otyłych pacjentów. Metformina korzystnie wpływa na aterogeny profil lipidowy, charakterystyczny dla chorych na cukrzycę typu 2. Obniża stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów i lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*) oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Równocześnie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL [17]. Metformina poprawia zaburzone w cukrzycy procesy krzepnięcia i fibrylizy, zmniejszając aktywność inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz czynnika von Willebranda. Zwiększa natomiast stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu i hamuje agregację oraz adhezję płytek krwi, prawdopodobnie poprzez hamowanie beta-tromboglobuliny i tromboksanu B2. Obniża również stężenie fibrynogenu [18]. W wielu badaniach wykazano działanie naczyniorozkurczowe, przeciwzapalne i antyoksydacyjne metforminy [19–22]. Podkreśla się jej korzystny wpływ na funkcje śródbłonna naczyniowego oraz efekt przeciwmiażdżycowy [23, 24]. Bardzo obiecujące są doniesienia o przeciwnowotworowych właściwościach tego biguanidu [25, 26]. Jako jedyny lek przeciwcukrzycowy metformina ma udokumentowany korzystny wpływ na zmniejszenie częstości powikłań makronaczyniowych w populacji chorych na cukrzycę typu 2 [19, 20].

Dawka metforminy

Po raz pierwszy wielkość dawki metforminy odpowiedzialnej za efekt hipoglikemizujący u chorych na cukrzycę określił Sterne w połowie ubiegłego wieku. Wykazał on również bardzo istotną właściwość tego leku, a mianowicie brak wpływu terapeutycznego u osób z normoglikemią. Co istotne, jego badania pozwoliły na określenie szerokiego zakresu między dawkami terapeutycznymi a toksycznymi [27]. Zaowocowało to stworzeniem tabletki zawierającej 500 mg leku (Glucophage 500 mg) oraz zaleceniami stosowania metforminy w dobowych dawkach 1500–2000 mg. W badaniach przeprowadzonych przez Ramberta i wsp. na początku lat 60. ustalono jako bezpieczną, górną granicę dawki metforminy na poziomie 3000 mg/d. [28]. Kolejnym krokiem było zatem stworzenie tabletki zawierającej 850 mg metforminy, a następnie 1000 mg. Ocenę skuteczności przeciwcukrzycowej oraz bezpieczeństwa stosowania metforminy w zależności od dawki przeprowadzili Garber i wsp. [29] w randomizowanym, podwójnie zaślepionym bada-

niu z zastosowaniem placebo. W trwającej 14 tygodni obserwacji uczestniczyło 451 chorych na cukrzycę typu 2, dotychczas nieskutecznie leczonych za pomocą diety i wysiłku fizycznego, z wartością glikemii na czczo 10,0 mmol/l lub więcej. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo lub metforminę w dobowej dawce leku odpowiednio 500, 1000, 1500, 2000 i 2500 mg. Analizowano skuteczność poszczególnych rodzajów terapii poprzez ocenę glikemii na czczo oraz wartości HbA_{1c} po 7, 11 i 14 tygodniach obserwacji. Bezpieczeństwo oceniano, analizując częstość występowania działań niepożądanych. Wykazano, że każda dobowo dawka metforminy była istotnie skuteczniejsza w redukcji glikemii na czczo oraz wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. Podanie leku powodowało obniżenie glikemii na czczo od 24 mg/dl dla dawki 500 mg/d. do 88 mg/dl dla dawkowania 2000 mg/d. Analogicznie, redukcja HbA_{1c} w stosunku do placebo była istotnie większa i wynosiła od 0,9% dla najniższej dawki leku do 2,0% dla 2000 mg/d. Garber i wsp. potwierdzili, że skuteczność przeciwhiperglykemiczna metforminy zależy od jej dawki oraz czasu zastosowanego leczenia. Wykazano, że optymalną kontrolę glikemii zapewnia podanie 2000 mg leku na dobę. Dla wyższych dawek, czyli 2500 mg, nie zaobserwowano istotnie większych korzyści metabolicznych. W porównaniu z placebo, w grupach leczonych metforminą wykazano istotnie większą liczbę działań niepożądanych (28% v. 15%; $p < 0,02$). Dotyczyły one przede wszystkim objawów ze strony przewodu pokarmowego, takich jak biegunka, nudności, dyspepsja, bóle brzucha. Stosowanie dawki 500 mg/d. w zestawieniu z placebo była związane z nieco tylko większą liczbą działań niepożądanych. Objawy ze strony przewodu pokarmowego najczęściej pojawiały się przy dawce 1000 mg/d., a ich częstość nie zwiększała się już wraz ze zwiększaniem dawki do 2000 czy 2500 mg/d. Autorzy sugerują, że brak liniowego związku między występowaniem działań niepożądanych a wielkością dawki metforminy powinien wskazywać na celowość stopniowego jej zwiększania. W podsumowaniu Garber i wsp. podkreślają, że większość chorych na cukrzycę typu 2 powinna odnieść maksymalne korzyści metaboliczne z metforminy stosowanej 2 razy dziennie, w dobowej dawce 2000 mg. Jednak istnieje grupa chorych, u których może być konieczne zastosowanie większej dawki [29]. O znaczeniu tego badania może świadczyć fakt, że jego wyniki stanowią uzupełniającą dokumentację rejestracyjną leku w Stanach Zjednoczonych i przesądziły o wprowadzeniu dawki 2550 mg jako maksymalnej na terenie

USA. W Europie oraz wielu innych krajach maksymalna zarejestrowana dobową dawkę metforminy wynosi 3000 mg.

W badaniu UKPDS wykazano, że intensywne leczenie metforminą otyłych chorych na cukrzycę typu 2 przynosi wymierne korzyści — nie tylko metaboliczne, ale również sercowo-naczyniowe. Terapia metforminą zmniejszyła zarówno śmiertelność całkowitą ($p = 0,011$), jak i częstość zgonów związanych z cukrzycą ($p = 0,017$), wywoływała mniejszą częstość występowania zawału serca ($p = 0,01$) oraz wszystkich punktów końcowych związanych z cukrzycą ($p = 0,0023$). Należy podkreślić, że ponad połowa pacjentów uczestniczących w tej części badania UKPDS otrzymywała dużą dawkę metforminy, wynoszącą 2550 mg/d., a około 75% z całej grupy — co najmniej 1700 mg/d. Również inni badacze potwierdzają skuteczność wyższych dawek tego leku. McIntyre i wsp. wykazali, że obniżenie zarówno glikemii na czczo, jak i średniego dobowego stężenia glukozy jest istotnie większe w grupie leczonej metforminą, w porównaniu z otrzymującą placebo. Większy, statystycznie istotny efekt terapeutyczny uzyskano przy dawkach dobowych 1500 i 3000 mg/d. w porównaniu z dawką 500 mg. U badanych określano również insulinooporność metodą hiperinsulinowej klamry euglikemicznej. Wykazano, że zwiększanie dawek metforminy spowodowało zależną od dawki poprawę wrażliwości na insulinę [30]. Spostrzeżenia te potwierdza Grant, który zaobserwował, że kontrola glikemii oraz lipidów jest zależna od dawki leku. Najkorzystniejszy efekt metaboliczny uzyskano przy dawce metforminy 3000 mg/d. Stwierdzono także statystycznie istotną różnicę w skuteczności obniżenia glikemii na czczo między dawką 1500 mg a 3000 mg zarówno po 12 ($p = 0,028$), jak i po 24 tygodniach badania ($p = 0,02$). Metformina w dawce 3000 mg korzystniej od mniejszych dawek wpływała też na osoczowe stężenie insuliny na czczo [31]. W wielu badaniach potwierdzono, że kontrola glikemii poposiłkowej jest istotnie lepsza przy większych, dobowych dawkach metforminy wynoszących 1500–2550 mg [32–34].

Liczba tabletek przyjmowanych w ciągu doby wpływa na jakość życia chorych na cukrzycę. Wskazywały na to już wyniki badań z końca lat 80. XX wieku. Zmiana dobowej dawki 1500–2000 mg (3–4 tabletki 500 mg) na 2×850 mg oraz z 2500–3000 mg (5–6 tabletek 500 mg) na 3×850 mg nie tylko nie wywoływała pogorszenia wartości glikemii, ale, co istotne, zyskała akceptację chorych [35]. Dlatego też po opublikowaniu wyników wielu badań podkreślających efektywność metaboliczną

wyższych dawek leku wprowadzono w latach 90. tabletkę 1000 mg metforminy. Celami tego działania były zarówno poprawa realizacji zaleceń lekarskich, jak i zwiększenie skuteczności terapii. Paes i wsp. wykazali, że zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek istotnie poprawia *compliance* [36]. Należy pamiętać, że biologiczny okres półtrwania metforminy wynosi około 3 godzin, dlatego klasyczne tabletki zawierające 500, 850 i 1000 mg leku powinny być podawane 2–3 razy dziennie. W tym aspekcie bardzo korzystne okazało się wprowadzenie na rynek preparatów leku o przedłużonym uwalnianiu. Przykładem może być preparat Glucophage XR zawierający 500, 750 i 1000 mg metforminy. Jego budowa opiera się na hydrofilnej macierzy stworzonej przez dwa rodzaje polimeru, pozwalające na wydłużenie czasu uwalniania metforminy do światła przewodu pokarmowego. Metformina dłużej zalega w żołądku, jej pasaż do dwunastnicy oraz górnego odcinka jelita cienkiego jest spowolniony. W związku z tym wchłanianie leku do krwiobiegu jest wolniejsze, rozłożone w czasie i przebiega bardziej jednostajnie niż w przypadku klasycznych preparatów. Okres półtrwania wynosi około 7 godzin i lek ten może być podawany raz dziennie. Wykazano, że skuteczność działania metforminy w postaci o przedłużonym działaniu również jest zależna od dawki. Fujioka i wsp. oceniali tę postać metforminy w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym uczestniczyło 742 chorych na cukrzycę nieskutecznie leczonych dietą i aktywnością fizyczną. Badanych przydzielano losowo do jednej z grup — placebo lub metforminy o przedłużonym uwalnianiu w dawce 500, 1000, 1500 i 2000 mg. We wszystkich grupach stwierdzono istotne obniżenie wartości HbA_{1c} w stosunku do placebo. Największą redukcję zaobserwowano dla dawek 1500 i 2000 mg [37]

Tolerancja metforminy

Zwiększanie dobowej dawki leku w celu osiągnięcia lepszej skuteczności zawsze rodzi pytanie o tolerancję i bezpieczeństwo tych działań. Metformina jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym przez większość przyjmujących ją pacjentów. Zasadniczym problemem dotyczącym tolerancji metforminy są objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki, metaliczny smak w ustach. Występują one według różnych źródeł u 1–30% pacjentów i najczęściej mają charakter przemijający. Należy podkreślić, że objawy te nie wpływają na bezpieczeństwo stosowania tego leku. Szacuje się, że z powodu dolegliwości ze

strony przewodu pokarmowego przerywa się leczenie metforminą jedynie u około 5% chorych [38]. Objawy te najczęściej pojawiają się na początku terapii w ciągu pierwszych 6–10 tygodni, w czasie ustalania efektywnej dawki leku. Często ustępują albo po zmniejszeniu dawki, albo samoistnie po okresie adaptacji przewodu pokarmowego do zastosowanego biguanidu. Przyczyną tych dolegliwości może być fakt, że metformina wchłania się w około 60% w dwunastnicy oraz górnym odcinku jelita cienkiego. Pozostała część ulega wydaleniu wraz z kałem lub w znacznej części gromadzi się w ścianie przełyku, żołądka i jelit, w których nie ulega żadnym przemianom. Wykazano, że stężenie leku w enterocytach przewodu pokarmowego jest istotnie wyższe niż w innych tkankach [39]. Ponadto metformina hamuje wchłanianie z przewodu pokarmowego glukozy oraz innych heksoz, jak również spowalnia reabsorpcję soli kwasów żółciowych, co wpływa na równowagę osmotyczną oraz aktywność bakteryjną w jelicie grubym. W niektórych badaniach wskazuje się na istotną zależność częstości występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego od dawki leku. Inni badacze podkreślają jednak, że ta zależność ma względnie płaski przebieg. Dlatego też z obawy przed wystąpieniem tych dolegliwości nie należy rezygnować ze zwiększania dawki metforminy do dawki skutecznej [29, 31]. W większości zaleceń podkreśla się celowość stopniowego zwiększania dawki leku i obserwację jego tolerancji. W razie wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy zmniejszyć dawkę metforminy, ale nie decydować się na jej odstawienie. Poprawę tolerancji leku uzyskuje się też poprzez zalecenie przyjmowania metforminy w trakcie lub bezpośrednio po posiłku. Dawka początkowa wynosi najczęściej 500 mg 2 razy dziennie, chociaż wiele ośrodków rozpoczyna terapię od dawki 250 mg 2 razy dziennie. Następnie stopniowo, co 10–15 dni, pod kontrolą glikemii zwiększa się ją do dawki maksymalnej lub maksymalnie tolerowanej. Jeżeli objawy nietolerancji nie ustępują, najczęściej zaleca się stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Wykazano bowiem, że zastąpienie standardowego preparatu metforminy preparatem o przedłużonym uwalnianiu wiąże się z istotnie mniejszą częstością występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (14% v. 76%), a liczba chorych, u których obserwuje się poprawę tolerancji leku, wynosi od 60% do nawet 100% [40–43].

Do innych działań niepożądanych metforminy należy niedokrwistość z niedoboru witaminy B12.

Jest ona związana z hamowaniem przez metforminę wchłaniania witamin z grupy B z przewodu pokarmowego [44]. Niedokrwistość ta nie jest jednak wskazaniem do odstawienia leku, lecz do suplementacji witaminy B12. Bardzo rzadko obserwuje się skórne reakcje uczuleniowe. Lek stosowany w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii [45]. Jeżeli metformina jest stosowana z uwzględnieniem przeciwwskazań do jej podawania (niewydolność nerek), to ryzyko wystąpienia ciężkiego, zagrażającego życiu powikłania, jakim jest kwasica mleczanowa, nie jest wyższe niż w przypadku innych grup leków wdrażanych w terapii cukrzycy [46].

Stosowanie metforminy w praktyce klinicznej

W aktualnych wytycznych — zarówno większości międzynarodowych towarzystw diabetologicznych, jak i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego — zaleca się stosowanie metforminy jako leku I rzutu w terapii cukrzycy typu 2. Podkreśla się również znaczenie tego leku na każdym etapie intensyfikacji terapii. Jeżeli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania metforminy, lek ten, ze względu na udowodnione korzyści metaboliczne i działanie plejotropowe, powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi, takimi jak pochodne sulfonilomocznika, akarboza czy inhibitory DPP-IV. Przy stwierdzeniu nieskuteczności leków doustnych i konieczności zastosowania insulinoterapii leczenie metforminą powinno być kontynuowane.

Nie zawsze w praktyce klinicznej zalecenia dotyczące postępowania z chorymi na cukrzycę są w pełni realizowane. Przykładem mogą być wyniki dużego, polskiego badania ARETEUSZ, obejmującego populację 1714 chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [47]. Wykazano, że jedynie 49% chorych w momencie rozpoznania otrzymywało metforminę jako lek I rzutu, mimo że aż u 90% badanych stwierdzono nadwagę lub otyłość. U 31,1% chorych na cukrzycę typu 2 leczenie rozpoczynano od pochodnej sulfonilomocznika, chociaż w zaleceniach PTD ten model terapii rezerwuje się wyłącznie dla osób bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta wysp trzustki. W ocenianej grupie jedynie 10% pacjentów miało prawidłową masę ciała. Nie można wykluczyć, że część z nich stanowili chorzy na cukrzycę typu LADA, którzy od początku powinni być leczeni insuliną, a nie lekami doustnymi. U 7,6% badanych z cukrzycą typu 2 początkowa terapia polegała na zastosowaniu pochodnej sulfonilomocznika skojarzonej z metforminą. Podobna licz-

ba pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 nie stosowała żadnych leków przeciwhiperlipidemicznych. W aktualnych zaleceniach wyraźnie podkreśla się celowość zastosowania modyfikacji stylu życia w połączeniu z metforminą od początku choroby.

Podsumowanie

Cukrzyca typu 2 pozostaje nadal dużym problemem medycznym i społecznym. Często jest rozpoznawana zbyt późno. Chorzy umierają z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, a ich jakość życia istotnie pogarszają przewlekłe powikłania. Dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie choroby oraz jej intensywne leczenie już od samego początku. Metformina jest lekiem przeciwhiperlipidemicznym o uznanym potencjale metabolicznym. Jej stosowanie istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych. Jest to lek skuteczny, bezpieczny, dostępny i tani. Korzyści z jego stosowania istotnie przewyższają stosunkowo rzadko występujące działania niepożądane. Warto zatem pamiętać o wykorzystaniu metforminy w pełnym zakresie jej skutecznych dawek terapeutycznych u jak największej liczby chorych na cukrzycę typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Sterne J. Du Nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanil guanidine (N.N.D.G.). Maroc. Médical 1957; 36: 1295–1296.
2. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 541–549.
3. Crofford O.B. Metformin. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 588–589.
4. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. i wsp. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 550–554.
5. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 574–579.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.
7. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T., Alessi D.R., Morris A.D., Evans J.M. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1620–1625.
8. Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. Clin. Cancer Res. 2010; 16: 1695–1700.
9. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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 2006; 49: 1711–1721.
10. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabet. Prakt. 2011; 12 (supl. A).
11. Naskręt D., Ochwat A., Borowiec Ł., Wierusz-Wysocka B.: CONTROL-DIAB: ocena kontroli wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Diabet. Prakt. 2011; 12, 5: 188–194.
12. Hinke S.A., Kuhn-Wache K., Hoffmann T. i wsp. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 291: 1302–1308.
13. Lenhard J.M., Cromm D.K., Minnick D.T. i wsp. Reduced serum dipeptidyl peptidase IV after metformin and pioglitazone. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 324: 92–97.
14. Lindsay J.R., Duffy N.A., McKillop A.M. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. Diabet. Med. 2005; 22: 654–657.
15. Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-dependent pathway in mice. Diabetologia 2011; 54: 339–349 (publikacja elektroniczna: 23.10.2010).
16. Zhou G., Myers R., Li Y. i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J. Clin. Investig. 2001; 108: 1167–1174.
17. Wu M.S., Johnston P., Sheu W.H.H. i wsp. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13: 1–8.
18. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. Diabet. Metab. 2003; 29: 6544–6552.
19. UK Prospective Diabetes Study 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.
20. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1577–1589 (publikacja elektroniczna 10.09.2008).
21. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. The Steno-2 study. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 383–393.
22. Prugnard E., Noel M. Chemistry and structure-activity relationships of biguanides. W: Handbook of experimental pharmacology. Springer Verlag, New York 1996: 263–285.
23. De Jager J., Kooy A., Lehert P. i wsp. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. J. Int. Med. 2005; 257: 100–109.
24. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. Diabet. Metab. 2003; 29: 6571–6576.
25. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin. Diabetes Care 2006; 29: 254–258.
26. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G. i wsp. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. Cancer Res. 2006; 66: 10269–10273.
27. Sterne J. The present state of knowledge on the mode of action of the antidiabetic biguanides. Metabolism 1964; 13: 791–798.
28. Rambert P., Canivet J., Quichaud F. i wsp. Treatment of diabetes mellitus with NN-dimethylbiguanide. La Medecin en France 1961: 29–37.
29. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. i wsp. Efficacy of metformin in type ii diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am. J. Med. 1997; 103: 491–497.

30. McIntyre H.D., Ma A., Bird D.M., Paterson C.A., Ravenscroft P.J., Cameron D.P. Metformin increases insulin sensitivity and basal glucose clearance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Aust. N.Z.J. Med.* 1991; 21: 714–719.
31. Grant P.J. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 64–66.
32. Leatherdale B.A., Bailey C.J. Acute antihyperglycaemic effect of metformin without alteration of gastric emptying. *IRCS Med. Sci.* 1986; 14: 1086–1096.
33. Sambol N.C., Chiang J., O’Conner M. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 1012–1021.
34. Hollenbeck C.B., Johnston P., Varasteh B.B., Chen Y.-D.I., Reaven G.M. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridaemia and non-insulin dependent diabetes mellitus by glucose tolerance test criteria. *Diabete & Metabolisme (Paris)* 1991; 17: 483–489.
35. Menzies D.G., Campbell I., McBain A., Brown I.R.F. Metformin efficacy and tolerance in obese non-insulin dependent diabetics: a comparison of two dosage schedules. *Curr. Med. Res. Opin.* 1989; 11: 273–278.
36. Paes A.H.P., Bakker A., Soe A.J. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512–1517.
37. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I. i wsp. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 28–39.
38. Srapello J.H.B. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2001; 1: 28.
39. Wilcock C., Bailey C.J. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica* 1994; 24: 49–57.
40. Nagle A., Brake J., Hopkins M., Brame L., Spelman S., Pritchard R. Glucophage® SR: can it really make a difference? *Diabet. Med.* 2006; 23 (supl. 2): 110.
41. Thomas Z., Phillips S.M., Hogan D., Whittingstall L., Wilson P., Al-Mrayat M. The tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage SR) in previously metformin intolerant patients-review of local experience. *Diabet. Med.* 2006; 23 (supl. 2): 111.
42. Mohammad F., Fenna I., Leong K. i wsp. Audit of metformin sustained release (SR) in patients intolerant of immediate release metformin. *Diabet. Med.* 2006; 23 (supl. 2): 111.
43. Yousseif A., Roberts S., Malik S., Packianathan S., Shotliff K. Patient reported side effects and compliance with glucophage SR. *Diabet. Med.* 2006; 23 (supl. 2): 111.
44. Callaghan T.S., Hadden D.R., Tomkin G.H. Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. *Br. Med. J.* 1980; 280: 1214–1215.
45. Wright A.D., Cull C.A., Macleod K.M., Holman R.R. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS 73. *J. Diab. Comp.* 2006; 20: 395–400.
46. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 25: CD002967.
47. Grzeszczak W. Leczenia nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 w Polsce a najnowsze wytyczne. Wyniki polskiego badania ARETEUSZ — komentarz. *Diabet. Prakt.* 2011; 12: 90–95.