

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

# Działanie „inkretynopodobne” metforminy

## Incretin-like effect of metformin

### STRESZCZENIE

Metformina ma znaczenie na wszystkich etapach leczenia cukrzycy typu 2. Wśród mechanizmów jej działania istotne miejsce zajmuje mechanizm inkretynowy. Działanie inkretynowe metforminy najprawdopodobniej polega na redukcji oporności komórki beta na GLP-1, co jest defektem uwarunkowanym genetycznie. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 1: 6–10)

Słowa kluczowe: metformina, działania niepożądane, wydzielanie GLP-1, oporność na GLP-1

### ABSTRACT

The role of metformin is very important on every stage of therapy of type 2 diabetes. Among mechanisms of its action important is incretin-like effect. This effect bases on reduction of the resistance of beta cell against GLP-1, what is probably determined genetically. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 1: 6–10)

Key-words: metformin, site effects, GLP-1 secretion, resistance against GLP-1

### Wstęp

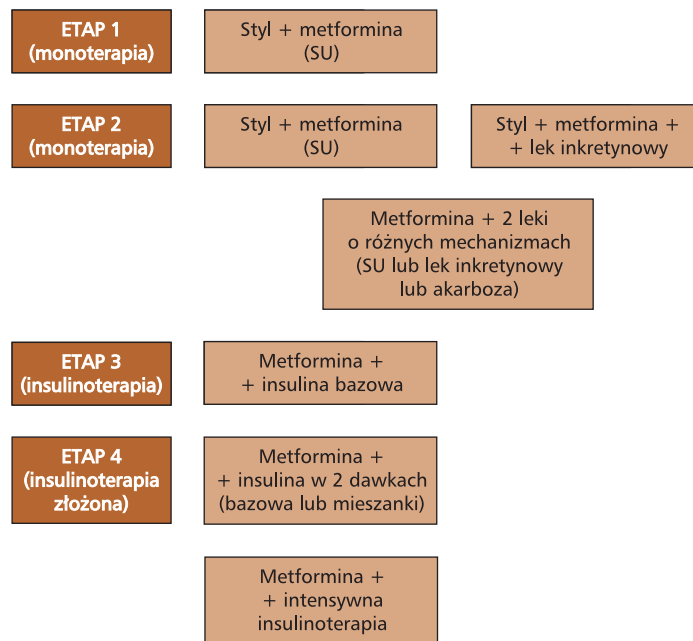
Jesteśmy świadkami coraz powszechniejszego zastosowania leków wykorzystujących tak zwany mechanizm działania osi inkretynowej, a więc wpły-

wu wydzielania hormonów przewodu pokarmowego na funkcję komórek beta wysp Langerhansa. Wykazano jednoznacznie, że doustne podanie glukozy lub spożycie posiłku powoduje znacznie skuteczniejsze wydzielanie insuliny niż podaż dożylna [1]. Wynika to z działania hormonów przewodu pokarmowego: glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i zależnego od glukozy peptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*). Oparte na tym mechanizmie działania leki dzielą się na dwie grupy: środki działające stymulująco na receptor GLP-1 w komórce beta, ale odporne na enzymy rozkładające natywny peptyd, oraz preparaty hamujące rozpad natywnego GLP-1 poprzez hamowanie enzymu dipeptydyl-peptydazy IV (DPP-IV). Pierwsza grupa to syntetyczne peptydy, bardziej lub mniej zbliżone strukturą do GLP-1, druga — to tak zwane gliptyny, syntetyczne preparaty działające na DPP-IV, rozkładającą nie tylko GLP-1, ale też wiele innych peptydów [2]. Wobec bardzo ciekawego mechanizmu działania leków inkretynowych zaczęto analizować efekty zbliżone do ich działania, wykazywane przez leki „tradycyjne”. Licznych działań inkretynopodobnych można się dopatrzeć przy stosowaniu inhibitora alfa-glukozydazy — akarbozy [3]. Bardzo dużo wspólnych mechanizmów działania, a także generowania efektów niepożądanych wykazano także, porównując metforminę z lekami inkretynowymi.

### Miejsce i znaczenie metforminy w leczeniu cukrzycy

W wyniku badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, w ostatnim dziesięcioleciu ubiegłego stulecia wykazano wiele korzystnych cech metforminy jako leku antyhiperglikemicznego w leczeniu cukrzycy typu 2 [4, 5], dzięki czemu preparat ten od przełomu stuleci zyskuje na znaczeniu, a jego

Adres do korespondencji:  
 prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki  
 Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ  
 ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
 tel.: (12) 424 83 31  
 Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 1: 6–10  
 Copyright © 2011 Via Medica  
 Nadesłano: 03.02.2011 Przyjęto do druku: 17.02.2011



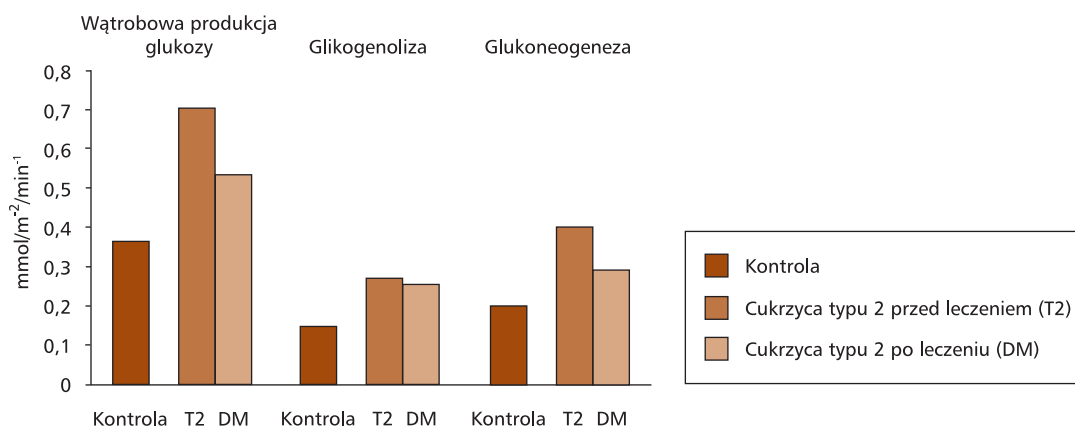
Rycina 1. Schemat leczenia cukrzycy typu 2 wg PTD [9] uwzględniający stosowanie metforminy na wszystkich etapach postępowania; styl — zmiana stylu życia; SU — pochodne sulfonylomocznika

coraz szerszemu zastosowaniu nadano nawet określenie „renesans” [6]. Do zwiększającego się znaczenia metforminy przyczyniły się niewątpliwie wyniki badania UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), w którym, w niewielkiej wprawdzie grupie osób otyłych, wykazano nie tylko skuteczne działanie obniżające glikemię, ale także protekcyjny efekt dotyczący układu sercowo-naczyniowego [7]. Znaczenie metforminy w schemacie leczenia cukrzycy typu 2 ugruntował konsensus opublikowany pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*), w którym na wszystkich etapach leczenia cukrzycy typu 2 jest zalecane stosowanie metforminy [8]. Również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w aktualnych zaleceniach rekomenduje stosowanie metforminy na wszystkich etapach leczenia cukrzycy typu 2 (ryc. 1) [9]. Warto również zwrócić uwagę na publikacje na temat korzystnego efektu redukcji masy ciała i zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, jaki wykazano przy stosowaniu metforminy jako dodatku do insulinoterapii w cukrzycy typu 1 [10]. Należy także wspomnieć o zastosowaniu metforminy w leczeniu zespołu polycystycznych jajników, w której to sytuacji dzięki zmniejszeniu insulinooporności uzyskuje się poprawę w zakresie leczenia bezpłodności [11]. Podstawowymi mechanizmami działania metforminy są wpływ na funkcję

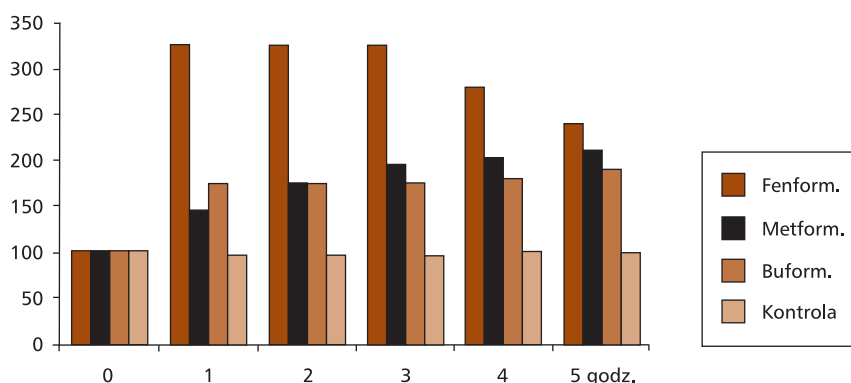
wątroby w zakresie zmniejszania produkcji glukozy, a także hamowanie glikolizy i glikoneogenezy (ryc. 2) [12]. O szerokim znaczeniu metforminy świadczy także jej skuteczność w prewencji cukrzycy [13], co się przyczyniło do zalecania metforminy w przypadkach zaawansowanego ryzyka cukrzycy i choroby wieńcowej zarówno przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (IDF, *International Diabetes Federation*), jak i przez ADA [14, 15]. Ważnym kierunkiem plejotropowego wpływu metforminy jest ochronny wpływ na układ krążenia, wykazany zarówno w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka choroby niedokrwiennej, jak i wpływu na niewydolność serca [16, 17]. Bardzo ważnym efektem działania metforminy jest także efekt przeciwrzostowy, co wykazano poprzez zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę leczonych tym preparatem [18]. Należy jednak wspomnieć także o działaniach niepożądanych metforminy, głównie ze strony przewodu pokarmowego, i o możliwościach ich redukcji przy zastosowaniu formy preparatu o powolnym uwalnianiu oraz rozpuszczalnej w płynach [12].

### **Eksperymentalne i kliniczne przesłanki inkretynowego działania metforminy**

Metformina, przy swojej skuteczności antyhiperglikemicznej i wielorakich działaniach plejotropowych, nie jest pozbawiona działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Należą do nich uczucie niesmaku (metaliczny posmak), wzdę-



Rycina 2. Mechanizmy wątrobowego działania metforminy

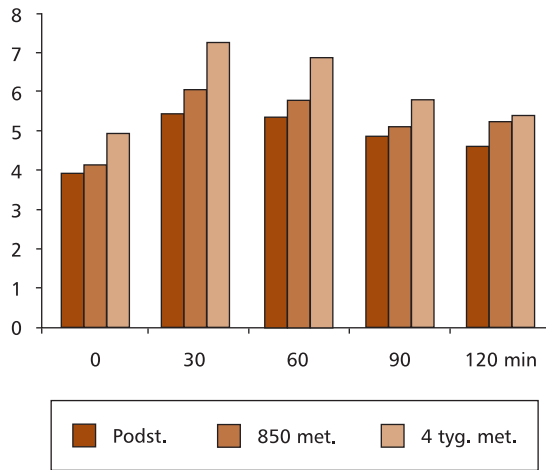


Rycina 3. Wpływ biguanidów na sekrecję GLP-1 (za [20]) (zmiana w %)

cia, uczucie pełności w nadbrzuszu, a także wymioty i biegunka. Cechy te są bardzo zbliżone do działań niepożądanych wywoływanych przez leki będące stymulatorami receptora GLP-1, takie jak eksenatyd czy liraglutyd. Warto też dodać, że objawy te, podobnie jak w preparatach inkretynowych, najczęściej zmniejszają się w miarę kontynuowania terapii, a także występują rzadziej, jeśli dawkę leku wprowadza się stopniowo, jak to jest zalecane właśnie w terapii inkretynowej. Działanie anorektyczne, wynikające ze zwiększenia uczucia sytości, jest także jednym z mechanizmów redukującego masę ciała wpływu preparatów o działaniu GLP-1-podobnym [19].

W badaniach doświadczalnych z zastosowaniem kilku preparatów biguanidów wykazano, że wszystkie one podwyższają stężenie GLP-1 we krwi. Najsilniej pod tym względem działała fenformina, następnie metformina, a najslabiej, ale bardzo równomiernie, buformina. Przy podaży metforminy uzyskiwano w 5. godzinie eksperymentu ponad 100-procentowy wzrost stężenia GLP-1 w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 3) [20].

W badaniach klinicznych z kolei wykazano, że metformina — zarówno po podaniu jednorazowym, jak i po dłuższym stosowaniu — znamienne podwyższa stężenie GLP-1 we krwi. Jednorazowe podanie metforminy w dawce 850 mg u osób otyłych bez cukrzycy powodowało wyraźne podwyższenie stężenia GLP-1 w 60. minucie testu obciążenia 100 g glukozy. Natomiast systematyczne podawanie przez 4 tygodnie metforminy w dawce 850 mg dziennie w tej grupie badanych powodowało wzrost GLP-1 już na początku badania, a także w 60., 90. i 120. minucie badania. Jeszcze wyraźniej ten efekt „GLP-1-tropowy” stwierdzano u osób z otyłością i cukrzycą typu 2. Otóż w 30. minucie badania wartość GLP-1 osiągała po metforminie stosowanej przez 4 tygodnie wartość 7,2 pmol/l, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła ona 5,3 pmol/l [19]. Również w dalszym okresie obserwacji do 120. minuty zarówno po jednorazowej podaży metforminy, jak i po 4-tygodniowym leczeniu, stężenia GLP-1 były wyższe niż w grupie kontrolnej (ryc. 4). Faktu podwyższenia GLP-1 po metforminie nie można wią-



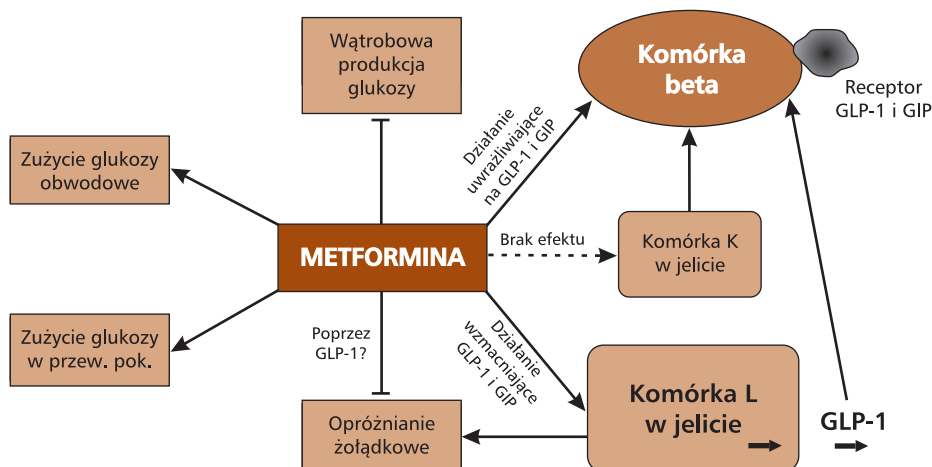
Rycina 4. Wzrost stężenia GLP-1 w trakcie leczenia metforminą cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością (wg [19]) (pmol/l)

zać z obniżeniem glikemii, ponieważ miał on miejsce w grupie kontrolnej [19]. Zresztą według teorii Naucka i wsp. w cukrzycy typu 2 nie dochodzi do obniżenia stężenia GLP-1, a ma miejsce raczej zjawisko w pewnym sensie oporności komórki beta na GLP-1 [21]. W badaniu *in vitro* wykazano, że metformina hamuje aktywność DPP-4, enzymu rozkładającego GLP-1 [22]. Podobne wyniki wskazujące na zmniejszenie aktywności DPP-IV pod wpływem metforminy odnotowano również w badaniach przeprowadzonych wśród osób zdrowych, a także z cukrzycą typu 2 [23, 24]. Mechanizm ten nie jest do końca wyjaśniony, chociaż wielu informacji dostarczyły badania doświadczalne Maida i wsp., wykazujące, że działanie metforminy zwiększające ekspresję ge-

nów kodujących receptory GLP-1 i GIP oraz nasilające ich wpływ na komórki beta odbywa się poprzez szlak receptora PPAR alfa [25]. Jest to więc mechanizm odmienny od typowego dla metforminy działania poprzez kinazę białkową aktywującą AMP [26]. W ten sposób do znanych skutków działania antyhiperglikemicznego metforminy, a więc do hamowania wątrobowej produkcji glukozy, zmian rozmieszczenia glukozy na obwodzie i zwiększenia jej zużycia glukozy w jelitach, należy dodać mechanizm uczulania komórek beta na GLP-1, ze wszystkimi cechami tego wzmocnienia osi inkretynowej (ryc. 5). Niewątpliwie spostrzeżenia te wymagają jeszcze dalszych badań, a zwłaszcza odpowiedzi na pytanie, czy metformina może korygować to, wynikające z „inkretynooporności” [21], upośledzenie wrażliwości komórki beta na inkretyny, w wyniku na przykład polimorfizmu takich genów, jak WFS1 i TCF7L2 [27, 28].

### Podsumowanie

Odkrycie osi inkretynowej, a zwłaszcza wprowadzenie do praktyki klinicznej leków, których działanie opiera się na tym mechanizmie, spowodowało zwrócenie większej uwagi na badania podobieństw działania inkretyn i tradycyjnych leków przeciwcukrzycowych. Po pierwsze, uzasadnia to dodatkowo, poprzez wskazanie nowszych mechanizmów, powszechniejsze zastosowanie tych leków. Po drugie, daje podstawę do stosowania terapii skojarzonej inkretynami i metforminą lub akarbozą, ponieważ zbliżone w skutkach efekty inkretynowe są uzyskiwane przez tradycyjne leki, poprzez nieco odmienne me-



Rycina 5. Uzupełnione o efekt inkretynowy mechanizmy działania metforminy (za [26])

chanizmy. Po trzecie, obserwacje te wskazują, jak złożony jest mechanizm działania osi inkretynowej i leków na nim opartych oraz jak wiele jeszcze długoterminowych obserwacji należy przeprowadzić w celu dokładnego poznania tego oddziaływania, a w związku z tym — w celu w pełni skutecznego stosowania tych leków w cukrzycy.

## PIŚMIENNICTWO

- Creutzfeldt W., Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabet. Metab. Rev.* 1992; 8: 149–177.
- Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
- Sieradzki J. Inkretynopodobny efekt akarbozy. *Diabetol. Prakt.* 2010; 11: 80–83.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
- 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.
- Sieradzki J. Renesans metforminy. *Przegl. Lek.* 1999; 56: 331–334.
- UK Prospective Diabetes Study Group: effect of intensive blood glucose control with metformin on complications on overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę 2011. *Diabetol. Prakt.* 2011; 12 (supl. A): A1–A46.
- Vella S., Buetow L., Royle P. i wsp. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53: 809–820.
- Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. i wsp. Continuing metformin through pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 46–52.
- Sieradzki J. Metformina — podstawowy lek w cukrzycy typu 2 w tradycyjnych i nowoczesnych postaciach. *Biblioteka Diabetologii Praktycznej* 2010, t. 3.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Clin. Diabet. Med.* 2007; 24: 451–463.
- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2011; 34 (supl. 1): S16.
- Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar S.R. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 497–502.
- Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. i wsp. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–2347.
- Landman G.W.D., Kleefstra N., Van Hateren K. i wsp. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 322–326.
- Mannucci E., Tesi F., Bardini G. i wsp. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes. *Diab. Nutr. Metabol.* 2004; 17: 336–342.
- Yasuda N., Inoue T., Nagakura T. i wsp. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 298: 779–784.
- Nauck M.A., Vardarli I., Deacon C.F. i wsp. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10–18.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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; doi:10.1007/s00125-010-1937-z.
- Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia* 2011; 54: 219–222.
- Schafer S.A., Mussig K., Staiger H. i wsp. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia* 2009; 52: 1075–1082.
- Villareal D.T., Robertson H., Bell G.I. i wsp. TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes* 2010; 59: 479–485.