

Michiel G. Wulffelé, Adriaan Kooy, Philippe Lehert, Daniel Bets, Jeles C. Ogterop, Bob Borger van der Burg, Ab J.M. Donker, Coen D.A. Stehouwer

Terapia skojarzona metforminą i insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2

Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 12, 2133–2140

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy była ocena działania metabolicznego metforminy w porównaniu z placebo, u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych według schematu intensywnej insulinoterapii.

MATERIAŁ I METODY. Metformina poprawia kontrolę glikemii u osób ze źle wyrównaną cukrzycą typu 2. Dotychczas nie zbadano jej wpływu u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych metodą intensywnej insulinoterapii. Grupa 390 chorych na cukrzycę typu 2, stosujących insulinę, uczestniczyła w randomizowanym, kontrolowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z zaplanowaną pośrednią analizą po 16 tygodniach leczenia. Uczestników badania wybrano z 3 przyszpitalnych przychodni i losowo przydzielono do grup, przyjmujących placebo lub metforminę w uzupełnieniu insulinoterapii. Podczas badania prowadzono intensywną kontrolę glikemii z natychmiastowym dostosowaniem dawki insuliny, zgodnie ze ścisłymi wytycznymi. Określano wskaźniki kontroli glikemii, zapotrzebowanie na insulinę, masę ciała, ciśnienie tętnicze, stężenie lipidów, incydenty hipoglikemii i inne działania niepożądane.

WYNIKI. Spośród 390 osób 37 nie ukończyło badania (12 w grupie otrzymującej placebo i 25 w grupie leczonej metforminą). U osób, które ukończyły

16-tygodniowy okres leczenia zastosowanie metforminy w porównaniu z placebo powodowało poprawę kontroli glikemii (średnia glikemia podczas 16 tygodni 7,8 vs. 8,8 mmol/l, $p = 0,006$; średnie stężenie HbA_{1c} 6,9 vs. 7,6%, $p < 0,0001$), zmniejszone zapotrzebowanie na insulinę (63,8 vs. 71,3 j.; $p < 0,0001$), mniejszy przyrost masy ciała (–0,4 vs. +1,2 kg; $p < 0,01$) i zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (–0,21 vs. –0,02 mmol/l; $p < 0,01$). Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było podobne.

WNIOSKI. U chorych na cukrzycę typu 2, leczonych intensywnie insuliną, skojarzenie insuliny z metforminą powoduje lepsze wyrównanie glikemii w porównaniu z monoterapią insuliną, a jednocześnie zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę i ogranicza przyrost masy ciała.

Słowa kluczowe: intensywna insulinoterapia, metformina, cukrzyca typu 2, leczenie skojarzone

ABSTRACT

INTRODUCTION. To investigate the metabolic effects of metformin, as compared with placebo, in type 2 diabetic patients intensively treated with insulin.

MATERIAL AND METHODS. Metformin improves glycemic control in poorly controlled type 2 diabetic patients. Its effect in type 2 diabetic patients who are intensively treated with insulin has not been studied. A total of 390 patients whose type 2 diabetes was controlled with insulin therapy completed a randomized controlled double-blind trial with a planned interim analysis after 16 weeks of treatment. The subjects were selected from three outpatient clinics in regional hospitals and were randomly assigned

to either the placebo or metformin group, in addition to insulin therapy. Intensive glucose monitoring with immediate insulin adjustments according to strict guidelines was conducted. Indexes of glycemic control, insulin requirements, body weight, blood pressure, plasma lipids, hypoglycemic events, and other adverse events were measured.

RESULTS. Of the 390 subjects, 37 dropped out (12 in the placebo and 25 in the metformin group). Of those who completed 16 weeks of treatment, metformin use, as compared with placebo, was associated with improved glycemic control (mean daily glucose at 16 weeks 7.8 vs. 8.8 mmol/l, $P = 0.006$; mean GHb 6.9 vs. 7.6%, $P < 0.0001$); reduced insulin requirements (63.8 vs. 71.3 IU, $P < 0.0001$); reduced weight gain (-0.4 vs. +1.2 kg, $P < 0.01$); and decreased plasma LDL cholesterol (-0.21 vs. -0.02 mmol/l, $P < 0.01$). Risk of hypoglycemia was similar in both groups.

CONCLUSIONS. In type 2 diabetic patients who are intensively treated with insulin, the combination of insulin and metformin results in superior glycemic control compared with insulin therapy alone, while insulin requirements and weight gain are less.

Key words: intensive insulin treatment, metformin, diabetes mellitus type 2, combination therapy in type 2 diabetes mellitus

Wstęp

Badanie UKPDS (*U.K. Prospective Diabetes Study*) [1–3] wykazało, że ścisła kontrola glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 znacząco zmniejsza ryzyko występowania powikłań cukrzycy, jednak najlepszy sposób jej osiągnięcia jest ciągle nieznanym. Metformina, doustny lek obniżający stężenie glukozy we krwi, ma kilka zalet. Powoduje mniejszy przyrost masy ciała [2], wykazuje także dodatkowe działania, które mogą zmniejszać ryzyko występowania miażdżycy. Wiąże się to ze zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę, z niższym stężeniem insuliny w surowicy krwi [4], cholesterolu frakcji LDL [5], stężeniem PAI-1 [6] oraz gliksalu metylu [7], który jest prekursorem zaawansowanych końcowych produktów glikacji. Metformina może również obniżyć ciśnienie tętnicze [4, 8]. Mimo że stosowanie metforminy wiąże się także ze zwiększeniem stężenia homocysteiny w surowicy [9, 10], zwiększoną śmiertelnością w wypadku stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika [2] i zwiększonym ryzykiem wystąpienia kwasicy mleczanowej, całkowite ryzyko jest niskie [11].

Znaczna liczba chorych na cukrzycę typu 2 nie jest w stanie osiągnąć ścisłej kontroli glikemii, sto-

sując jedynie leki doustne, i wymaga podawania insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi. Terapia skojarzona insuliną i pochodnymi sulfonilomocznika została dokładnie przebadana [12], jednak jest niewiele danych na temat terapii skojarzonej metforminą i insuliną. Cztery niewielkie, kontrolowane placebo badania kliniczne, przeprowadzone w przychodniach przy szpitalach uniwersyteckich [4, 13–15] wykazały, że dodanie metforminy do insulinoterapii u chorych ze źle wyrównaną cukrzycą typu 2 powoduje poprawę kontroli glikemii i zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, zapobiegając jednocześnie wzrostowi masy ciała.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne *Hiperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects* (HOME) opracowano w celu zbadania w środowisku nieakademickim, czy metformina zmniejsza chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, stosujących insulinoterapię w celu uzyskania bardzo dobrego wyrównania cukrzycy ($HbA_{1c} < 7\%$) [16], podczas 4,3-letniej obserwacji. Analizy pośredniej dokonano po 16 tygodniach leczenia, aby potwierdzić ścisłą kontrolę glikemii. Autorzy opisują w tym artykule niespodziewany, korzystny wpływ metforminy stosowanej jednocześnie z intensywną insulinoterapią na kontrolę glikemii.

Materiał i metody

Pacjenci i procedury

Do badania zakwalifikowano 400 osób chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 30–80 lat, u których chorobę zdiagnozowano po 25 roku życia, nigdy nie wystąpiła kwasica ketonowa oraz którzy stosowali doustne leki hipoglikemizujące, a obecnie otrzymują jedynie insulinę lub insulinę w skojarzeniu z metforminą. Z badania wykluczono kobiety ciężarne i planujące ciążę, pacjentów z klirensiem kreatyniny, wyliczonym na podstawie równania Cocrofta-Gaulta poniżej 50 ml/min [17], lub niskim stężeniem cholesterazy w surowicy (wartość referencyjna $\geq 3,5$ j./l) [18] oraz pacjentów z niewydolnością krążenia (NYHA III/IV, *New York Heart Association*) i wszystkimi innymi ciężkimi schorzeniami ogólnoustrojowymi lub psychiatrycznymi.

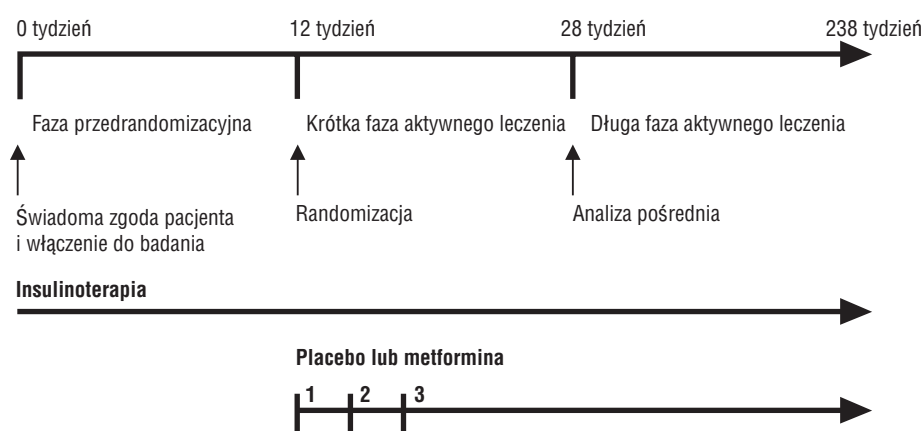
Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Komisje etyczne wszystkich trzech biorących udział w badaniu szpitali zaakceptowały protokół badania. Badanie jest prowadzone zgodnie z *Note for Guidance on Good Clinical Practice* (CPMP//ICH/135/95) z 17 lipca 1996 roku i zgodnie z Deklaracją Helsińską (wersja poprawiona, Hongkong 1989).

Schemat badania

Badanie HOME przeprowadzono w 3 przychodniach nieakademickich (Hoogeveen, Meppel, Coevorden) i składało się z 3 faz (ryc. 1). W 12-tygodniowym okresie przed randomizacją celem była optymalizacja wyrównania metabolicznego glikemii przez jej intensywną kontrolę i dostosowywanie dawek insuliny (docelowe stężenie glukozy w przedziale 4–7 mmol/l na czczo i 4–10 mmol/l po posiłkach). Wszyscy pacjenci kontrolowali glikemię w domu co 2 tygodnie (przed i ok. 90 minut po śniadaniu, obiedzie i kolacji oraz przed udaniem się na spoczynek) za pomocą tego samego glukometru (Glucotouch, Lifescan, Beerse, Belgia). Pacjenci telefonicznie przekazywali wyniki samokontroli pielęgniarce diabetologicznej, która w razie konieczności zalecała zmianę dawek, rodzaju mieszanki lub schematu podawania insuliny. Wszyscy chorzy przyjmowali insulinę 4 razy dziennie (Actrapid przed trzema posiłkami i Insulatard przed snem; Novo Nordisk, Alphen a/d Ryn, Holandia) lub 2 razy dziennie [mieszanki Actrapidu (10–50%) i Insulatardu (90–50%) przed śniada-

niem i kolacją; preparaty Mixtard; Novo Nordisk]. Indywidualne dostosowanie dawek było zgodne z dobrą praktyką kliniczną w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii i zapobiegania hipoglikemiom. Pielęgniarka diabetologiczna w razie konieczności udzielała porad dotyczących postępowania, zmiany mieszanki insuliny (np. Mixtard 50/50 zamiast Mixtard 30/70) lub schematu podawania (np. 4 zamiast 2 wstrzyknięć). Korekcja dawek insuliny odbywała się „małymi krokami”, o nie więcej niż 4 jednostki na wstrzyknięcie. Jeśli wartości docelowe glikemii były trudno osiągalne, pielęgniarka konsultowała się z głównym badaczem w celu optymalizacji insulino-terapii. Takie intensywne postępowanie kontynuowano przez cały okres badania. Drugą cechą okresu przed randomizacją było zaprzestanie współistniejącego leczenia hipolipemizującego i hipotensyjnego, jeśli lekarz prowadzący wyraził na to zgodę.

Na początku krótkiego, 16-tygodniowego okresu aktywnego leczenia, wszystkich chorych w sposób losowy i metodą podwójnie ślepej próby przydzielono do grupy otrzymującej placebo i metformi-



Postępowanie i cele

Faza przedrandomizacyjna

- Optymalizacja kontroli glikemii
- Zaprzestanie leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego
- Zaprzestanie leczenia metforminą (n = 45)

Krótką fazą aktywnego leczenia

- Ocena charakterystyki grupy na początku badania, uwzględniająca pełen wywiad medyczny i badanie fizykalne w 12. tygodniu badania
- Zmniejszenie wymagań leczenia hipotensyjnego i obniżającego stężenie cholesterolu frakcji LDL
- Randomizacja do grupy otrzymującej placebo lub leczonej metforminą
- Zebranie wyników odzwierciedlających efekty leczenia oraz ponowny pełny wywiad lekarski i badanie fizykalne w 28. tygodniu badania

Długą fazą aktywnego leczenia

- Optymalizacja kontroli glikemii
- Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji LDL
- Kolejne zebranie wywiadu lekarskiego i badania fizykalne w 3-miesięcznych odstępach

Rycina 1. Założenia badania HOME

nę jako uzupełnienie insulinoterapii. Otrzymali oni numery w kolejności kwalifikacji do badania i leki badane z tym samym numerem. Opakowania metforminy i placebo wyglądały podobnie. Każda osoba, biorąca udział w badaniu, stopniowo zwiększała dawkę z 1 do 3 tabletek na dobę, pod warunkiem dobrej tolerancji. Pierwszą tabletkę przyjmowano na noc, drugą przed śniadaniem, a trzecią w porze obiadu. Dawka metforminy wynosiła 850 mg w tabletkę, a średnia dawka metforminy w czasie badania 2163 mg. Na początku i na końcu krótkiego okresu aktywnego badania oznaczano glikemię na czczo, przeprowadzano badanie fizykalne oraz zbierano dokładny wywiad. Podczas fazy przed randomizacją i w okresie leczenia aktywnego wartości docelowe ciśnienia tętniczego, stosunku albumina-kreatynina w moczu i stężenie cholesterolu w surowicy wynosiły odpowiednio: $< 180/110$ mm Hg, < 100 mg/mmol i < 7 mmol/l, ponieważ w badaniu tym chciano określić wpływ metforminy na te wartości przy prawie całkowitym braku leczenia hipolipemizującego i hipotensyjnego. Mniej rygorystyczne wartości docelowe ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu, które były zgodne z wytycznymi holenderskimi w okresie tworzenia protokołu badania i w pierwszym roku badania (1996–1997), obecnie nie byłyby możliwe do zaakceptowania [19, 20].

Trwający 48 miesięcy okres aktywnego leczenia jest kontynuacją okresu krótkiego. Jednak w tym czasie autorzy założyli ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego, wskaźnika albumina-kreatynina w moczu i stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy (wartości docelowe odpowiednio: $< 150/90$ mm Hg, $< 3,5$ mg/mmol u kobiet i $< 2,5$ mg/mmol u mężczyzn oraz $< 2,6$ mmol/l).

Lekami stosowanymi w wypadku hiperlipidemii były simwastatyna i acypimoks, zaś lekami obniżającymi ciśnienie: enalapryl, sól potasowa losartanu, hydrochlorotiazyd i lerkanidypina. Obie grupy badane leczono podobnie tymi samymi lekami zgodnie ze specjalnym protokołem, zakładającym określoną sekwencję postępowania w celu uzyskania wartości docelowych. Nie znaleziono znamienych statystycznie różnic między grupami w zakresie stosowania tych leków. Wyniki prezentowane w niniejszym artykule dotyczą jedynie okresu przed randomizacją i krótkotrwałego aktywnego leczenia.

Badanie fizykalne

Każdego pacjenta badał ten sam lekarz. Określano: ciśnienie tętnicze, masę ciała, wzrost oraz obwód talii i bioder, wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) (kg/m^2) i wskaźnik talia/bio-

dra (bez jednostki). Pacjentów ważono jedynie w bieliźnie, a ciśnienie tętnicze mierzono podczas wizyty wstępnej na obu ramionach po co najmniej 10-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej. Kontrolne pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano na ramieniu, na którym w pierwszym pomiarze zaobserwowano jego wyższe wartości. Do pomiarów stosowano sfigmomanometr rtęciowy (Speidel-Keller, miniatur 300), wyposażony w różnych rozmiarów mankiety, stosowane w zależności od obwodu ramienia pacjenta.

Badania laboratoryjne

Laboratoria we wszystkich 3 poradniach biorących udział w badaniu stosowały standardowe metody analityczne z tymi samymi wartościami referencyjnymi dla wszystkich badanych parametrów. Stężenie glukozy w surowicy oceniano za pomocą automatycznej metody oksydazy glukozy (Hitachi 917, Roche, Bazylea) w Hoogeveen i Meppel. Stężenie HbA_{1c} (wartości prawidłowe 4–6%) mierzono za pomocą chromatografii w Hoogeveen i metodą immunoturbidymetryczną (Unimate, Roche) w Meppel. Porównanie obu metod, przeprowadzone przez Passing i Bablok [21, 22], nie wykazało istotnych różnic. Ponadto, po zastosowaniu losowego testu Blocka, dotyczącego wartości HbA_{1c}, nie znaleziono istotnych rozbieżności między oznaczeniami wykonanymi w różnych laboratoriach. Stężenia cholesterolu na czczo i lipoprotein oznaczano za pomocą metod standardowych, natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL na podstawie równania Friedewalda, gdy stężenie triglicerydów było mniejsze niż 4,5 mmol/l [23]. Szpital Coevorden stosował suche metody chemiczne do wszystkich wymienionych oznaczeń (Orthoclinical Diagnostics, Johnson and Johnson, Rochester, NY).

Analiza statystyczna

Analiza siły badanej grupy wykazała konieczność randomizacji 390 pacjentów w celu demonstracji 8-procentowej różnicy częstości incydentów mikro- i makronaczyniowych między grupami w 4-letniej obserwacji (test jednostronny z $\alpha = 0,05$ i $\beta = 0,25$; spodziewane łącznie incydenty sercowo-naczyniowe 20 vs. 12% odpowiednio w grupach otrzymujących placebo i metforminę). Jednak w analizie pośredniej głównymi kryteriami oceny są stężenie HbA_{1c} oraz dobowy dawka insuliny, zaś wtórnymi — BMI, masa ciała, stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy oraz ciśnienie tętnicze.

Prezentowane dane dotyczą wszystkich badanych na początku i na końcu krótkiej fazy aktywnego leczenia. Dodatkowo autorzy przeprowadzili ana-

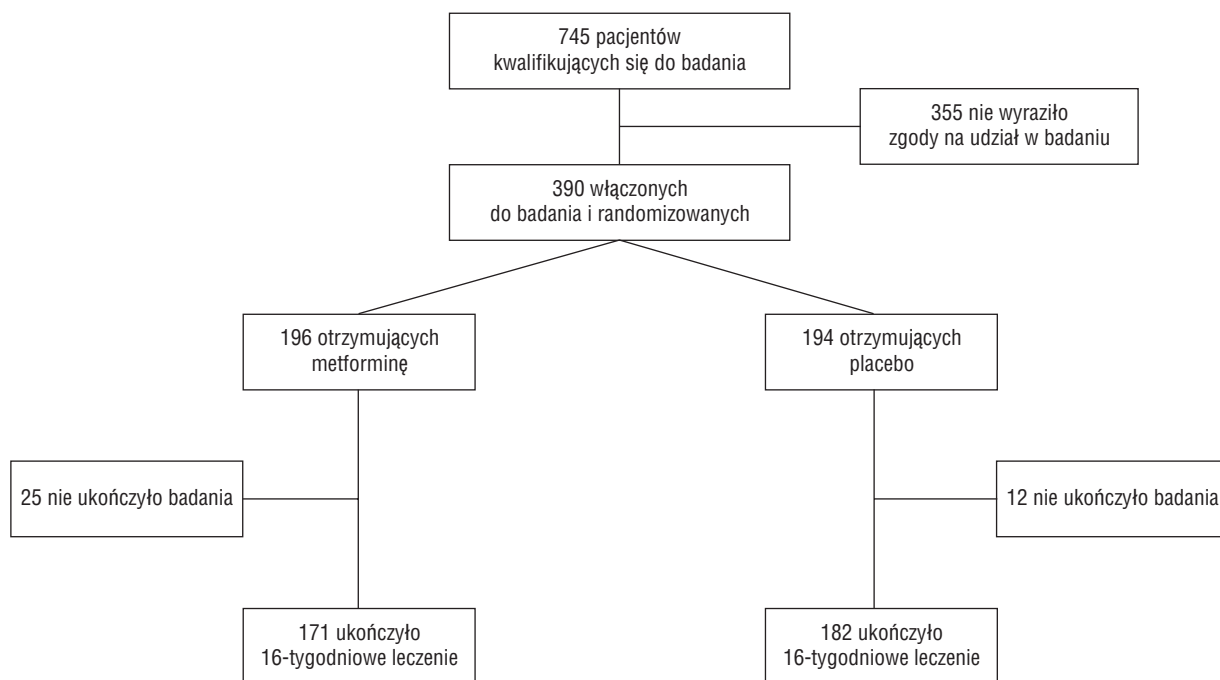
lizę zgodnie z zaplanowanym leczeniem i stwierdzili, że parametry osób, które nie zakończyły badania, nie zmieniły się w czasie między początkiem badania a wizytą kontrolną. Ponieważ badanie HOME ciągle trwa, kody leków nie zostały dotychczas ujawnione badaczom, lecz jedynie statystykom, którzy ujawnili tylko wartości średnie i odchylenia standardowe. Zgodnie z zaplanowanym protokołem znamienność efektów działania metforminy w porównaniu z placebo na ilościowe kryteria oceny (glikemia, stężenie HbA_{1c}, zapotrzebowanie na insulinę, masa ciała, ciśnienie tętnicze i stężenie lipidów) oceniano na podstawie wartości końcowych, po dostosowaniu do wartości wyjściowych za pomocą testu ANCOVA [24]. Do porównania częstości incydentów hipoglikemii w obu grupach badanych wykorzystano test χ^2 . Dane przedstawiono jako średnie i SD lub średnie i 95% CI. Dla dawki insuliny podano medianę oraz 25. i 75. percentyl. Wszystkie stosowane testy były dwustronne i różnice z $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie. Dodatkowo przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji, przyjmując wiek jako zmienną pierwszorzędową i określając jego związek ze wszystkimi pozostałymi zmiennymi. Do gromadzenia i analizowania danych użyto programu SAS 6.08 dla środowiska Windows.

Wyniki

Pacjenci

Na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów przychodni i wszystkich 3 szpitali biorących udział w badaniu autorzy wybrali 745 chorych, którzy spełniali kryteria badania. Do wszystkich rozesłano zaproszenia do wzięcia udziału w badaniu, 390 osób wyraziło pisemną zgodę (ryc. 2). Następnie przydzielono je losowo do grupy otrzymującej metforminę (196 osób) i placebo (194 osoby). Spośród wszystkich 390 pacjentów 37 nie ukończyło badania (25 w grupie leczonej metforminą i 12 w grupie otrzymującej placebo). Dwóch pacjentów nigdy nie wzięło swoich leków (metformina 1, placebo 1), 9 wycofało zgodę na udział w badaniu (placebo 5, metformina 4), a u 26 wystąpiły objawy niepożądane (placebo 6, metformina 20) — u 11 wystąpiła biegunka (placebo 2, metformina 9), u 5 wzdęcia (placebo 1, metformina 4), u 4 nadmierne zmęczenie (placebo 1, metformina 3), u 1 świąd (metformina), u 1 bóle głowy (metformina), u 1 zgaga (placebo), u 1 nudności (metformina), u 1 zawał serca (placebo) i 1 pacjent zmarł nagle (metformina).

Wyjściową charakterystykę pacjentów na początku okresu leczenia aktywnego przedstawiono w tabeli 1. Chorzy przydzieleni do grupy leczonej met-

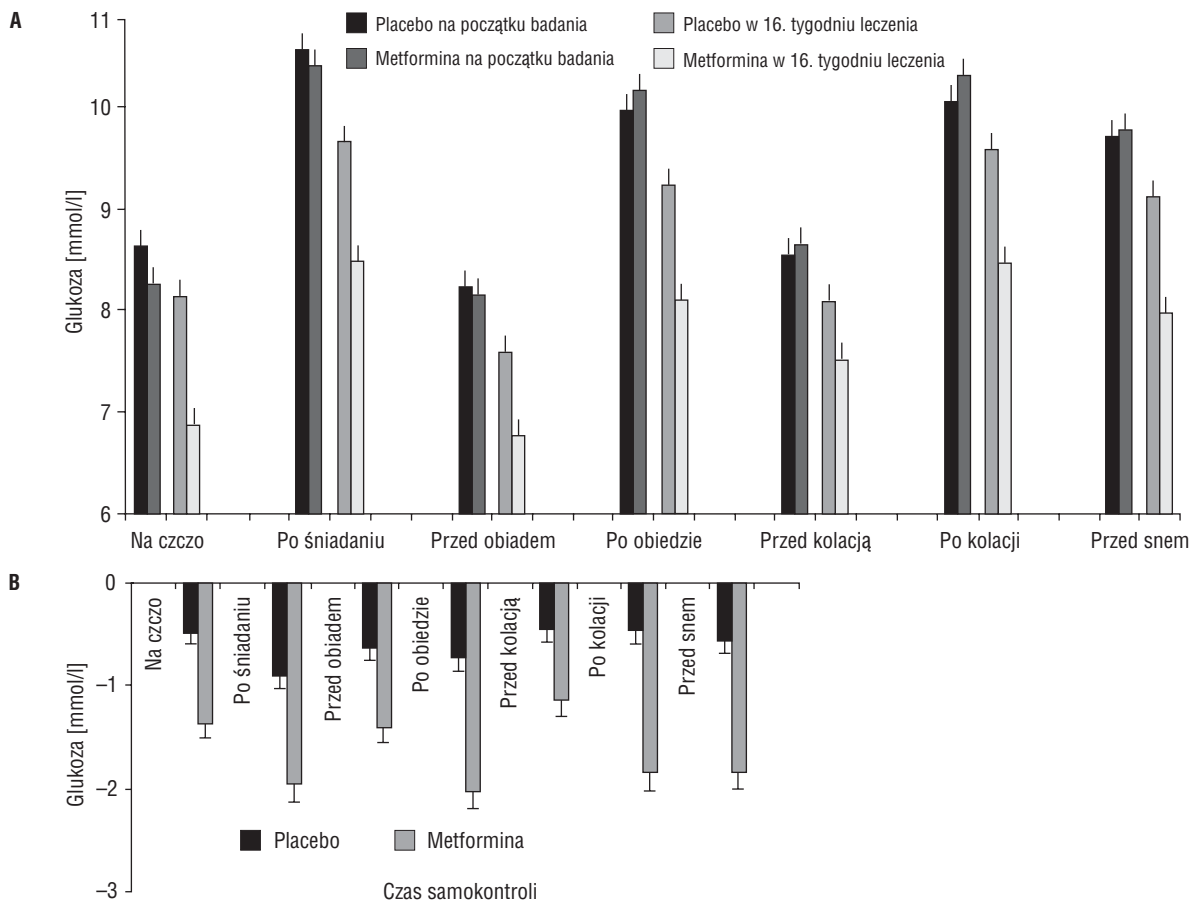


Rycina 2. Schemat badania

Tabela 1. Charakterystyka grupy pacjentów na początku badania

	Placebo	Metformina
Dane demograficzne		
n	182	171
Mężczyźni/kobiety	91/91	76/95
Wiek (lata)	58,9 ± 11,1	63,2 ± 9,8
Aktualnie palący tytoń	54 (30)	36 (21)
Czas trwania cukrzycy (lata)	12,0 ± 8,0	14,0 ± 8,4
Insulinoterapia (lata)	5,7 ± 5,9	6,5 ± 7,5
Powikłania cukrzycy		
Sercowo-naczyniowe	53 (29)	59 (35)
Fotokoagulacja lub/i operacja zaćmy	25 (14)	38 (22)
Amputacje	3 (2)	4 (2)
Parestezje	79 (43)	83 (49)
Leczenie współistniejące		
Hipolipemizujące	36 (20)	34 (20)
Hipotensyjne	73 (40)	88 (51)
Dane kliniczne		
Wskaźnik talia/biodra		
Mężczyźni	1,03 ± 0,09	1,02 ± 0,08
Kobiety	0,92 ± 0,09	0,93 ± 0,1

Dane są średnimi ± SD lub n (%)



Rycina 3.A. Glikemia na podstawie pomiarów wykonywanych w domu; **B.** Zmiany glikemii w pomiarach domowych. Dane pokazano jako średnie z zaznaczonym SD. Dla każdego wskazanego punktu badania 1. i 2. słupek pokazują wartości na początku badania, a 3. i 4. w 16. tygodniu badania. Wartości glikemii w grupie leczonej metforminą w porównaniu z grupą otrzymującą placebo są statystycznie niższe w 16. tygodniu badania ($p < 0,005$). Zmiana wartości glikemii w ciągu dnia jest także statystycznie wyższa w grupie leczonej metforminą niż w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,01$)

Tabela 2. Zmiany w parametrach badanych: ciśnienie tętnicze, stężenie lipidów, stężenie HbA_{1c}, masa ciała i BMI

Parametry badane	Dane początkowe		Badanie kontrolne		Zmiana		p
	Placebo	Metformina	Placebo	Metformina	Placebo	Metformina	
	Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	159 ± 25	160 ± 26	161 ± 25	161 ± 25	2,1 ± 17	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	86 ± 11	85 ± 12	88 ± 14	88 ± 13	2,6 ± 11	2,5 ± 11	0,92
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,49 ± 1,23	5,58 ± 1,13	5,45 ± 1,23	5,31 ± 0,99	-0,04 ± 0,75	-0,25 ± 0,65	0,006
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,26 ± 0,41	1,31 ± 0,41	1,26 ± 0,40	1,30 ± 0,39	0 ± 0,17	-0,01 ± 0,18	0,79
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,40 ± 1,02	3,54 ± 1,03	3,37 ± 1,14	3,27 ± 0,98	-0,05 ± 0,72	-0,24 ± 0,63	0,01
Triglicerydy [mmol/l]	1,88 ± 1,53	1,66 ± 1,13	1,90 ± 1,53	1,63 ± 1,13	0,02 ± 1,21	-0,02 ± 0,87	0,75
HbA _{1c} (% Hb)	7,88 ± 1,21	7,86 ± 1,17	7,61 ± 1,17	6,94 ± 0,98	-0,27 ± 0,84	-0,91 ± 0,93	< 0,0001
Dobowa dawka insuliny (j./d.)	69,9 ± 33,2	71 ± 33,1	71,3 ± 33,2	63,8 ± 40,3	1,4 ± 9	-7,2 ± 10	< 0,0001
Masa ciała [kg]	86,2 ± 14,6	85,6 ± 15,7	87,4 ± 16,1	85,1 ± 16	1,2 ± 5,3	-0,4 ± 2,5	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	29,5 ± 4,6	29,9 ± 5,2	30 ± 5,4	29,7 ± 5,3	0,4 ± 2	-0,2 ± 0,9	0,001

Wszystkie dane są średnimi ± SD

forminą byli nieznacznie starsi niż pacjenci z grupy otrzymującej placebo (63,2 ± 9,8 vs. 58,9 ± 11,1 lat), lecz inne parametry wyjściowe nie różniły się między grupami.

Kontrola metaboliczna i dzienne zapotrzebowanie na insulinę

Podczas krótkiej fazy aktywnego leczenia wartości glikemii uzyskane na podstawie samokontroli pacjentów obniżyły się bardziej w grupie przyjmującej metforminę niż placebo (ryc. 3). Średnie stężenie glukozy w ciągu dnia obniżyło się z 8,8 ± 2,1 do 8,5 ± 1,7 mmol/l w grupie otrzymującej placebo (średni spadek -0,16; 95% CI -0,53 do 0,22 mmol/l) i z 8,8 ± 2,2 do 7,8 ± 1,7 mmol/l w grupie przyjmującej metforminę (p = 0,006 vs. placebo; średni spadek -1,04; 95% CI -1,5 do -0,52 mmol/l). Spadek średniej wartości glikemii w grupie leczonej metforminą był większy o 0,7 mmol/l niż w grupie otrzymującej placebo.

Zmiany stężenia HbA_{1c} i dziennego zapotrzebowania na insulinę przedstawiono w tabeli 2. Średnie stężenie HbA_{1c} obniżyło się z 7,9 ± 1,2 do 7,6 ± 1,2% w grupie otrzymującej placebo (p = 0,031 vs. wartości początkowe, średni spadek -0,27; 95% CI od -0,25 do -0,52%) i z 7,9 ± 1,2 do 6,9 ± 1,0% w grupie leczonej metforminą (p < 0,0001 vs. wartości początkowe vs. placebo; średni spadek -0,91; 95% CI -0,69 do -1,15%), zatem o 0,6% więcej w grupie leczonej metforminą niż w grupie otrzymującej placebo (tab. 2). Różnice w stężeniu HbA_{1c} między grupą leczoną metforminą a grupą otrzymującą placebo były podobne we wszystkich 3 ośrodkach biorących udział w badaniu (p dla oddziaływania = 0,51, dane nieprzedstawione). Dobowa dawka insuliny wzrosła o 1,4 j. (95% CI 0,3-2,9) w grupie otrzymującej placebo i obniżyła się o 7,2 j. w grupie leczonej metforminą (95% CI -5,8 do -8,8; p < 0,0001 vs. placebo).

Masa ciała i wskaźnik masy ciała

W grupie otrzymującej placebo masa ciała i BMI wzrosły odpowiednio o 1,2 kg (95% CI 0,4-2,0) i 0,4 kg/m² (95% CI 0,2-0,7), zaś w grupie leczonej metforminą masa ciała i BMI obniżyły się odpowiednio o -0,4 kg (95% CI -0,1 do -0,8) i -0,2 kg/m² (95% CI -0,02 do -0,3) (p < 0,01 vs. placebo dla obu zmiennych) (tab. 2). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo w grupie leczonej metforminą zmiana masy ciała wynosiła -1,6 kg, a zmiana BMI -0,6 kg/m².

Ciepłota i stężenie lipidów w surowicy

Zaobserwowano mały, lecz nieznamienisty statystycznie wzrost ciśnienia tętniczego w obu grupach.

Nie różnił się on między grupami (tab. 2). W grupie otrzymującej placebo stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL zmniejszyły się odpowiednio o 0,04 mmol/l (95% CI –0,15 do 0,07) i –0,02 mmol/l (95% CI –0,16 do 0,06), zaś w grupie leczonej metforminą odpowiednio o 0,25 (95% CI –0,35 do –0,15) i 0,21 mmol/l (95% CI –0,33 do –0,15), ($p < 0,01$ vs. placebo dla obu zmiennych). Różnice między obiema grupami wynosiły zatem –0,21 mmol/l dla cholesterolu całkowitego i –0,19 mmol/l dla cholesterolu frakcji LDL. Stężenia cholesterolu frakcji LDL nie wyliczano u pacjentów ze stężeniem triglicerydów powyżej 4,5 mmol/l w czasie badania wstępnego i/lub kontrolnego ($n = 23$ w grupie otrzymującej placebo i $n = 18$ w grupie leczonej metforminą). Uwzględnienie zmiany stężenia HbA_{1c} nie wpłynęło znamienne na szacunkowy efekt podawania metforminy, określane na podstawie jej wpływu na stężenie cholesterolu frakcji LDL (dane nieprzedstawione). Nie obserwowano znamiennych zmian w stężeniu cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów w obu grupach (dane nieprzedstawione).

Analizy dodatkowe

Przeprowadzono również analizy wtórne. Analizowano powtórnie te same wyniki zgodnie z tym samym modelem ANCOVA przy uwzględnieniu dodatkowych zmiennych (ponieważ w chwili rozpoczęcia badania grupy nie były idealnie dobrane wiekowo). W celu upewnienia się, że uzyskane wyniki są niezależne od wyboru początkowo zakładanego leczenia (*intent-to-treat*), przeprowadzono również analizę całej grupy pacjentów, w której dla pacjentów, którzy nie ukończyli badania, przyjęto wyniki identyczne z początkowymi. W tych dwóch dodatkowych analizach nie zmieniły się wyniki, CI i odpowiednie wartości p .

Działania niepożądane i incydenty hipoglikemii

Podczas krótkiej fazy aktywnego leczenia liczba objawowych hipoglikemii na pacjenta na miesiąc wzrosła z $0,29 \pm 0,83$ do $1,12 \pm 2,67$ ($p < 0,0001$) w grupie otrzymującej placebo i z $0,86 \pm 1,76$ do $1,52 \pm 4,29$ ($p = 0,06$) w grupie leczonej metforminą ($p = 0,29$ vs. placebo). Częstość hipoglikemii — od żadnej do czterech lub więcej na chorego na miesiąc — była porównywalna między grupami [bez hipoglikemii: placebo 123 (68%) vs. metformina 108 (64%); 1: placebo 30 (16%) vs. metformina 31 (18%); 2: placebo 11 (6%) vs. metformina 12 (7%); 3: placebo 11 (6%) vs. metformina 9 (5%); 4 i więcej: placebo 7 (4%) vs. metformina 11 (6%); $\chi^2 p = 0,477$].

Osiem incydentów w grupie leczonej metforminą i 4 w grupie kontrolnej wymagały pomocy innej osoby, żaden incydent nie wymagał pomocy medycznej. Większość pacjentów dobrze tolerowała leczenie podczas badania (metforminą 90%, placebo 97%). Umiarkowane i przejściowe dolegliwości ze strony układu pokarmowego występowały częściej w grupie leczonej metforminą (56%), a rzadziej w grupie otrzymującej placebo (13%, $p < 0,0001$ vs. metformina).

Wnioski

To kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne opracowano, aby sprawdzić hipotezę, że u chorych na cukrzycę typu 2 z podobnym stopniem wyrównania metabolicznego, intensywnie leczonych insuliną, stosowanie metforminy w celu obniżenia dobowego zapotrzebowania na insulinę zmniejszało ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Zaplanowana analiza pośrednia po 16-tygoniowym okresie leczenia wykazała, że mimo intensywnej kontroli glikemii i częstego dostosowywania dawek insuliny, stosowanie metforminy w porównaniu z placebo wiąże się ze statystycznie istotnym i potencjalnie klinicznie istotnym polepszeniem kontroli glikemii (HbA_{1c} 6,9 vs. 7,6%). Stosowanie metforminy powodowało mniejszy przyrost masy ciała (–1,6 kg vs. placebo) i niewielki spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL (–0,19 mmol/l). Podsumowując, dane te sugerują, że metformina może przynosić znaczne korzyści chorym na cukrzycę typu 2, leczonym według schematu intensywnej insulinoterapii. Wyniki badania uzyskano w ośrodkach nieakademickich i dlatego mogą one mieć szerokie zastosowanie. Wyniki innych badań wskazywały na korzystne działania metforminy u osób ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2, leczonych w centrach akademickich [4, 13, 14].

Nie jest jasne, dlaczego nie osiągnięto podobnej kontroli metabolicznej w obu badanych grupach, choć od początku były one porównywalne, a przestrzeganie zaleceń lekarskich intensywnej terapii było wysokie. Jedną z możliwości jest fakt, że zwiększone ryzyko występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej placebo (pacjenci leczeni jedynie insuliną) zapobiegało dalszemu zwiększaniu dawek insuliny. Jednak częstość incydentów hipoglikemii nie różniła się między badanymi grupami (tab. 2) i w obu grupach podobnie dostosowywano dawki insuliny (dane nieprzedstawione). Dane te sugerują, że u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych insuliną, metformina może wpływać na metabolizm glukozy w sposób

bardzo trudny do osiągnięcia za pomocą insuliny egzogennej, na przykład może skuteczniej zredukować wątrobowe uwalnianie glukozy [25, 26]. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań.

Stosowanie metforminy w porównaniu z placebo wiązało się z 10-procentowym zmniejszeniem dobowego zapotrzebowania na insulinę oraz z jednoczesną poprawą kontroli glikemii. Ta redukcja zapotrzebowania jest podobna do opisywanej we wcześniejszych badaniach klinicznych u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 ze źle wyrównaną glikemią (spadek wahający się w granicach 4–25%) [4, 13, 27]. Konieczna jest znacznie dłuższa obserwacja, aby wykazać, że zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną spowoduje zmniejszenie ryzyka powstania miażdżycy [28–30]. Jednak w wypadku mniejszego przyrostu masy ciała i dłuższego utrzymania jej na pożądanym poziomie, u chorych leczonych mniejszymi dawkami insuliny egzogennej bardzo trudno będzie ocenić udział każdego z tych czynników osobno w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego autorzy zdają sobie sprawę, że korzystny wpływ musi być przypisany całościowemu działaniu metforminy, a nie jedynie zmniejszeniu dawki insuliny. Nie istnieją jeszcze całkowicie przekonujące dowody, że sama hiperinsulinemia jest istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Wyniki autorów potwierdzają niewielkie, lecz istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL podczas leczenia metforminą [30], którego nie można wytłumaczyć jedynie poprawą kontroli glikemii [5, 31–34], chociaż istnieje kilka badań przeprowadzonych *in vitro*, które wykazały bezpośredni wpływ metforminy na metabolizm cholesterolu [35, 36].

Podsumowując, wyniki wykazują, że wśród chorych na cukrzycę typu 2, leczonych według schematu intensywnej insulinoterapii, zastosowanie metforminy powoduje poprawę kontroli glikemii, zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, przyrostu masy ciała i niewielkie zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Dlatego też metformina jest cennym uzupełnieniem insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2.

Podziękowania

Ta część badania HOME została sfinansowana z grantów firm Byk, Lifescan, E. Merck Lipha, Merck Sharpe & Dohme i Novo Nordisk.

Autorzy dziękują: pielęgniarkom biorącym udział w badaniu Liesbeth Breedland i Els van Driessum za poświęcenie sprawom chorych i dbałość o jakość leczenia, Janowi van der Kolk za wsparcie techniczne i walidację technik laboratoryjnych, Gerardowi de Groot, Robowi Hoornowi i Erkwowi Pieter-

se za gościnność w laboratoriach oraz wszystkim uczestnikom za udział w badaniu HOME.

PIŚMIENNICTWO

1. U.K. 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.
2. U.K. 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.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
4. Giugliano D., Quatraro A., Consoli G. i wsp.: Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44: 107–112.
5. DeFronzo R.A., Goodman A.M.: Efficacy of metformin in patients with non-insulindependent diabetes mellitus: the Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
6. Nagi D.K., Yudkin J.S.: Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621–629.
7. Beisswenger P.J., Howell S.K., Touchette A.D., Lal S., Szergold B.S.: Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 198–202.
8. Landin K, Tengborn L, Smith U: Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J. Intern. Med.* 1991; 229: 181–187.
9. Aarsand A.K., Carlsen S.M.: Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J. Intern. Med.* 1998; 244: 169–174.
10. Carlsen S.M., Folling I., Grill V., Bjerve K.S., Schneede J., Refsum H.: Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1997; 57: 521–527.
11. Wilholm B., Myrhed M.: Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977–1991. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44: 589–591.
12. Johnson J.L., Wolf S.L., Kabadi U.M.: Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 259–264.
13. Aviles-Santa L., Sinding J., Raskin P.: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 182–188.
14. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K., Tulokas T., Vanamo R., Heikkila M.: Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 389–396.
15. Robinson A.C., Burke J., Robinson S., Johnston D.G., Elkeles R.S.: The effects of metformin on glycaemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701–705.
16. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 1): S32–S41.
17. Cockcroft D.W., Gault M.H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

18. McQueen M.J.: Clinical and analytical considerations in the utilization of cholinesterase measurements. *Clin. Chim. Acta* 1995; 237: 91–105.
19. van Binsbergen J.J., Brouwer A., van Drenth B.B., Haverkort A.R.M., Prins A., van der Weijden T.: NHG-standaard cholesterol (Holandia). *Huisarts Wet.* 1991; 34: 551–557.
20. van Binsbergen J.J., Grundmeyer H.G.L.M., vanden Hoogen J.P.H.: NHG-standaard hypertensie (Holandia). *Huisarts Wet.* 1991; 34: 551–557.
21. Passing H., Bablok W.: A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. I. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1983; 21: 709–720.
22. Passing H., Bablok W.: Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample sizes. II. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1984; 22: 431–445.
23. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
24. Frison L., Pocock S.J.: Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Stat. Med.* 1992; 11: 1685–1704.
25. Dunn C., Peters D.: Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721–749.
26. Wiernsperger N.F., Bailey C.J.: The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1998; 58 (supl. 1): 31–39, 75–82.
27. Relimpio F., Pumar A., Losada F., Mangas M.A., Acosta D., Astorga R.: Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial. *Diabet. Med.* 1998; 15: 997–1002.
28. Shinozaki K., Naritomi H., Shimizu T. i wsp.: Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 37–43.
29. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. I i wsp.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 952–957.
30. DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
31. Taskinen M.R., Kuusi T., Helve E., Nikkila E.A., Yki-Jarvinen H.: Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 168–177.
32. Pentikainen P.J., Voutilainen E., Aro A., Uusitupa M., Penttila I., Vapaatalo H.: Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia: placebo controlled double blind trial. *Ann. Med.* 1990; 22: 307–312.
33. Fontbonne A., Charles M.A., Juhan-Vague I. i wsp.: The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution: BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 920–926.
34. Giugliano D., De Rosa N., Di Maro G. i wsp.: Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993; 16: 1387–1390.
35. Maziere J.C., Maziere C., Mora L. i wsp.: The antidiabetic drug metformin decreases cholesterol metabolism in cultured human fibroblasts. *Atherosclerosis* 1988; 71: 27–33.
36. Scott L., Tomkin G.: Changes in hepatic and intestinal cholesterol regulatory enzymes: the influence of metformin. *Biochem. Pharmacol.* 1983; 32: 827–830.