

Agnieszka Zawada, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital im. F. Raszei

Zastosowanie metforminy w cukrzycy typu 1

Application of metformin in type 1 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Metformina jest lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu 2 od lat 20. XX wieku, a historia jej wykorzystania w leczeniu sięga średniowiecza. Na ostatnie 20 lat przypada jej kliniczny „renesans”. Wielokrotnie wykazywane korzystne działanie metaboliczne metforminy w terapii cukrzycy typu 2, w stanie przedcukrzycowym i w innych stanach insulinooporności spowodowało, że podjęto próby zastosowania tego preparatu w wybranych grupach chorych na cukrzycę typu 1. Metformina, poprzez redukcję zapotrzebowania na egzogenną insulinę, zmniejszenie masy ciała, korzystną modyfikację profilu lipidowego i hemostazy, a także z powodu ograniczonych działań niepożądanych i bezpieczeństwa terapeutycznego, może znaleźć zastosowanie również w terapii cukrzycy typu 1. Jednak mimo wykazania niewątpliwych korzyści metabolicznych i poprawy kontroli cukrzycy, a tym samym — możliwości opóźnienia rozwoju przewlekłych powikłań tej choroby, włączenie metforminy do leczenia cukrzycy typu 1 jest jeszcze ciągle rozważane z ostrożnością. Do upowszechnienia tego typu terapii jest konieczne przeprowadzenie dalszych badań obejmujących większe grupy pacjentów. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 4: 143–150)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, metformina, zjawisko insulinooporności

ABSTRACT

Metformin has been used in type 2 diabetes mellitus since the early twenties of the 20th century, but the history of its application goes back to the middle ages. In the last twenty years the revival of metformin has been observed. Its multiple-proven profitable metabolic effect in type 2 diabetes, prediabetes and other insulinresistant states caused the research of usefulness of metformin in type 1 diabetes to be conducted in chosen groups of patients with type 1 diabetes. Metformin, due to the reduction of exogenous insulin requirement, the decrease of body mass, profitable modification of a lipid profile and haemostasis as well as few side effects and its therapeutic safety, could be used in type 1 diabetes mellitus. Although indubitable metabolic advantages, better controlled diabetes, and the delay of chronic diabetic complications have been shown, metformin is still used very cautiously in type 1 diabetes. To introduce a general application of metformin in this type of therapy it is necessary to conduct more research on a larger group of patients. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 4: 143–150)

Key words: diabetes mellitus type 1, metformin, insulin resistance

Wstęp

Jednym z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny jest narastająca zachorowalność na cukrzycę. Dotyczy to zwłaszcza cukrzycy typu 2, ale stopniowo wzrasta także liczba nowych przypadków cukrzycy typu 1 [1]. Szacuje się, że do 2010 roku liczba nowych zachorowań na cukrzycę typu 1 wzrośnie o około 40% w stosunku do 1997 roku,

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Zawada
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM,
Szpital im. F. Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel./faks: (061) 847 45 79
e-mail: aga.zawada@gmail.com
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 4, 143–150
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 03.09.2009 Przyjęto do druku: 24.09.2009

a w 2025 roku na świecie będzie około 300 milionów chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Podstawą cukrzycy typu 2 jest przede wszystkim zjawisko insulinooporności, współistniejące z zaburzeniami wydzielania insuliny. W cukrzycy typu 1 główne znaczenie mają natomiast zaburzenia wydzielania insuliny lub całkowity brak jej sekrecji. Jednak ten typ choroby nie jest także wolny od zjawiska insulinooporności. Lekiem, który od dziesięcioleci jest wykorzystywany u chorych na cukrzycę typu 2 w celu poprawy wrażliwości tkanek obwodowych (mięśnie szkieletowe, serce, wątroba, tkanka tłuszczowa) na działanie insuliny, jest metformina. Chociaż w pewnym okresie budziła ona wątpliwości terapeutyczne, to jednak w ciągu ostatnich 20 lat została uznana za lek bezpieczny, o wielokierunkowym, korzystnym działaniu. A zatem metformina jest lekiem, który zyskał nowe oblicze lub też został na nowo odkryty.

Krótką historia leczenia biguanidami

Historia zastosowania metforminy w leczeniu sięga średniowiecza. Jako lek stosowano wówczas galeginę, alkaloid występujący w nasionach rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*). Już wtedy w leczeniu cukrzycy wykorzystywano jej działanie zmniejszające poliurię oraz ułatwiające oddychanie u chorych na dżumę [3]. Galegina jest związkiem chemicznym o budowie izoamylenguanidyny — substancji o strukturze chemicznej podobnej do metforminy [4]. Na początku lat 20. XX wieku pochodne guanidyny były już stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Jednak ze względu na występowanie licznych działań niepożądanych nie znalazły większego uznania klinicystów. W 1926 roku Franke i wsp. zaobserwowali, że pochodne guanidyny (dekametylenodiguanidyny i dodekametylenodiguanidyny) mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby i nerek [5]. Dlatego też dalsze badania nad ich zastosowaniem, zwłaszcza w erze odkrycia insuliny, zostały zarzucone na długie lata. Przypadek sprawił, że ponownie zainteresowano się hipoglikemizującym działaniem biguanidów w latach 40. XX wieku. Zastosowane podczas II wojny światowej takie leki, jak paludrin (przeciw malarii) oraz flumanina (przeciw grypie), wykazywały bowiem dodatkowe działanie hipoglikemizujące. W latach 50. XX wieku francuski lekarz Sterne, prowadząc badania nad metforminą, zaobserwował tylko niewielką jej toksyczność. Od tej pory pojawiło się wiele dalszych badań nad tą grupą leków [6, 7]. Dotyczyły one przede wszystkim biguanidów innych niż metformina (fenformina i buformina). Ze względu na prace dotyczące wy-

stępowania kwasicy mleczanowej po zastosowaniu fenforminy wycofano ją z leczenia diabetologicznego. Na taką decyzję wpłynęły przede wszystkim wyniki badania *University Group Diabetes Program* (UGDP), opublikowane w 1975 roku [8]. Negatywna ocena biguanidów dotyczyła fenforminy, jednak skutki kliniczne objęły całą grupę preparatów. Ponowna rejestracja metforminy przez amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) nastąpiła w 1995 roku po opublikowaniu przez DeFronzo i Goodmana wyników badań *Multicenter Metformin Study Group* [9]. W większości krajów europejskich, w tym także w Polsce, metformina pozostawała nadal w użyciu, chociaż tylko w niewielkim zakresie. Na ostateczny powrót metforminy do praktyki klinicznej i uznanie jej wielokierunkowego, korzystnego działania metabolicznego oraz roli w procesie ograniczania ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę wpłynęły wyniki opublikowanego w 1998 roku badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 34) [10]. Potwierdzono w nim zasadniczą rolę tego preparatu w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób otyłych. Metformina, poprzez hamowanie wątrobowej produkcji glukozy (glukoneogenezy), zwiększanie glikolizy beztlenowej w tkankach obwodowych oraz hamowanie wchłaniania glukozy i innych heksoz z przewodu pokarmowego, powoduje znaczne obniżenie wartości glikemii na czczo i w mniejszym stopniu — poposiłkowej.

Wielokierunkowe działanie metforminy

Od 1998 roku zaczęły zacząć znacznie rozszerzać wskazania do stosowania metforminy. Wykazywano bowiem jej wielotorowe działanie metaboliczne. Lek ten nie tylko obniża wartość glikemii poprzez zwiększanie wrażliwości tkanek na działanie insuliny, lecz również hamuje utlenianie kwasów tłuszczowych i oksydacyjną dekarboksylację pirogronianu, zwiększa przyswajanie glukozy przez tkankę tłuszczową i nasila reestryfikację wolnych kwasów tłuszczowych. Na tej drodze zapobiega lipolizie oraz uwalnianiu wolnych kwasów tłuszczowych do krwi. Metformina zwalnia także nasilone w przebiegu cukrzycy przemiany w cyklu glukoza–kwas tłuszczowy (cykl Randle'a) oraz zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej i osoczowy klirens triglicerydów.

W licznych badaniach udowodniono korzystny wpływ metforminy na modyfikację profilu lipidowego u chorych na cukrzycę typu 2 [obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i triglicerydów] [11, 12]. Lek ten

ponadto zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy [13]. Po opublikowaniu wyników badania UKPDS 34 i 35 zwrócono uwagę na jej kardioprotekcyjny efekt oraz wpływ na poprawę struktury i czynności naczyń [pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (CIMT, *carotid intima-media thickness*)] [10, 14]. Poprawia ona bowiem relaksację naczyń krwionośnych i funkcję rozkurczową lewej komory [15]. Metformina wpływa korzystnie na procesy krzepnięcia i fibrynolizy, a także zwiększa stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*), zmniejsza stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI, *plasminogen activator inhibitor*) oraz przyczynia się do wydłużenia czasu krzepnięcia i zmniejszenia aktywności czynnika VII [16–18]. Lek ten ma również właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne. W randomizowanych badaniach u chorych otrzymujących metforminę zaobserwowano obniżenie stężenia białka C-reaktywnego oraz nasilenie obrony antyoksydacyjnej poprzez wpływ na czynność mitochondriów (hamowanie kompleksu I łańcucha oddechowego) [19, 20]. Wskazaniem do stosowania metforminy są także inne stany związane ze zjawiskiem insulinooporności. Zalicza się do nich: zespół policystycznych jajników, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*) oraz zespół lipodystrofii związany z leczeniem antywirusowym (HART, *highly active antiretroviral therapy*) u osób zakażonych wirusem HIV [21–23]. Wielkie nadzieje wiąże się ostatnio z ujawnieniem wpływu metforminy na aktywność kinazy białkowej zależnej od AMP. Może to sugerować jej przydatność w hamowaniu wzrostu niektórych nowotworów, na przykład raka piersi [24].

Zastosowanie metforminy w leczeniu cukrzycy typu 1

Chociaż etiopatogeneza cukrzycy typu 1 i 2 różni się w istotny sposób, to jednak zaburzenia metaboliczne prowadzą do podobnych następstw w obu typach schorzenia. W efekcie przyczyniają się one do wcześniejszego rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy, zaburzeń hemostazy i nasilenia procesów zapalnych. Ich ograniczenie w cukrzycy typu 2 było możliwe dzięki wykorzystaniu działania metforminy [25]. Dlatego też stała się ona lekiem pierwszego rzutu w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 [26, 27]. Istnieje jednak wiele dowodów wskazujących na prewencyjne działanie metforminy także u pacjentów znajdujących się w stanie przedcukrzycowym [27]. Coraz częściej

pojawiają się również doniesienia o możliwości jej wykorzystania w leczeniu cukrzycy typu 1 [28–30]. Zjawisko insulinooporności, nierzadko występujące u osób z nadwagą, a nawet ze zwiększonym tylko obwodem talii, może się bowiem ujawnić się także w przypadku cukrzycy typu 1. Pojawiające się w tym typie schorzenia zaburzenia hemostazy i nasilenie procesów zapalnych mogą stanowić dodatkowe uzasadnienie zastosowania metforminy oprócz insulinoterapii, mimo że jak dotąd cukrzyca typu 1 była jednym z głównym przeciwwskazań do stosowania leków doustnych (w tym także metforminy).

Zastosowanie metforminy u chorych na cukrzycę typu 1 i ze współistniejącą nadwagą lub otyłością

Sugestie o celowości zastosowania metforminy w skojarzeniu z insulinoterapią u chorych na cukrzycę typu 1 pojawiały się coraz częściej w ostatnich latach. Korzystnego efektu działania tego preparatu należało się spodziewać u pacjentów z cukrzycą typu 1 i ze współistniejącymi cechami insulinooporności. Przyrost masy ciała, zwiększenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i obwodu talii oraz zwiększone zapotrzebowanie na insulinę pogarszają wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1, sprzyjając rozwojowi przewlekłych powikłań. W kilku badaniach obejmujących chorych na cukrzycę typu 1 z nadwagą lub otyłością, ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę oraz z zaburzeniami w profilu lipidowym wykazano korzystne, wielokierunkowe działanie metforminy. Khan i wsp. w grupie 15 otyłych pacjentów z całkowitym niedoborem insuliny (peptyd C < 0,18 nmol/l przy wartości glikemii > 5 mmol/l), leczonych dotychczas wyłącznie insuliną, w czasie kilkumiesięcznej obserwacji wykazali, że po dołączeniu do podstawowej terapii metforminy zmniejsza się znacznie wartość HbA_{1c} ($7,8 \pm 1,1\%$ v. $8,5 \pm 1,4\%$ v. $8,6 \pm 1,2\%$) oraz glikemii na czczo ($8,3 \pm 2,8$ mmol/l v. $12,4 \pm 3,0$ mmol/l v. $12,6 \pm 3,4$ mmol/l) [31]. Również całkowita dawka insuliny w grupie otrzymującej dodatkowo metforminę była wyraźnie mniejsza (50 j./dobę v. 58 j./dobę) niż u pacjentów leczonych wyłącznie insuliną. Podobne zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę (o około 25%) zanotowano w grupie 10 chorych na cukrzycę typu 1 stosujących dodatkowo metforminę przez okres miesiąca [32]. Z kolei Gin i wsp. u pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała zaobserwowali już po 7 dniach od dodania tego leku do insulinoterapii zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę o około 20% [33]. W innych bada-

niach z wykorzystaniem skojarzonego leczenia insuliną i metforminą u chorych na cukrzycę typu 1 także uzyskano istotniejsze zmniejszenie wartości HbA_{1c} niż u pacjentów niestosujących tego leku [28, 34]. W swoich badaniach Urakami i wsp. oraz Lacigová i wsp. wykazywali również znamienne zmniejszenie BMI w podobnych warunkach [30, 35]. Jednak nie we wszystkich badaniach uzyskano tak znaczącą redukcję tego wskaźnika [28, 31]. Być może dłuższy okres obserwacji wpłynąłby korzystnie na wartość BMI. Sugestie te wynikają z badania Lund i wsp. [36]. Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji dużej grupy pacjentów (100 osób) zanotowali oni po włączeniu metforminy do dotychczasowej insulinoterapii wyraźne zmniejszenie masy ciała, równoległe ze zmniejszeniem dawki insuliny. Obserwowano także zmniejszenie obwodu uda i wskaźnika talia–biodro, jednak zmiany te nie były statystycznie istotne. Z kolei Moon i wsp. [37] poddali 3-miesięcznej obserwacji grupę 16 chorych na cukrzycę typu 1, z BMI > 25 kg/m², leczonych insuliną. Drugą grupę stanowiło 30 pacjentów przyjmujących dodatkowo metforminę. Zaobserwowano u nich wzrost wrażliwości tkanek na działanie insuliny (test FIGSHT, *frequently sampled intravenous glucose tolerance test*), zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę egzogenną oraz redukcję średniej glikemii dobowej i wartości HbA_{1c} . W grupie otrzymującej wyłącznie insulinę nie zanotowano istotnych zmian w zakresie ocenianych parametrów.

Zastosowanie metforminy u nastolatków chorych na cukrzycę typu 1

W cukrzycy typu 1 podstawową metodą leczenia jest intensywna czynnościowa insulinoterapia naśladująca fizjologiczne wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustki [38, 39]. Wzrastające wraz z czasem trwania choroby zapotrzebowanie na egzogenną insulinę oraz konieczność systematycznego zwiększania jej dawki w tych warunkach generują zjawisko insulinooporności. Ponadto nieprawidłowe odżywianie i brak ruchu powodują, że tryb życia współczesnych nastolatków sprzyja rozwojowi otyłości, a także nasila częstość występowania tego zjawiska [40]. W licznych badaniach naukowych udowodniono, że także okres dojrzewania jest bezpośrednio związany z występowaniem insulinooporności u chorych na cukrzycę [41]. Zwiększona w tym okresie produkcja hormonu wzrostu i hormonów płciowych przyczynia się do zmniejszenia wrażliwości tkanek na działanie insuliny, a tym samym prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju przewlekłych po-

wikłań naczyniowych [42, 43]. Insulinooporność jest bowiem jednym z najważniejszych czynników przyczyniających się do trudności w kontroli metabolicznej cukrzycy u nastolatków [44]. W takiej sytuacji monoterapia insuliną może być niewystarczająca do uzyskania optymalnego wyrównania cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 1 zastosowanie w tym okresie metforminy w połączeniu z insulinoterapią może przynieść wymierne korzyści metaboliczne.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) w 2000 roku dopuściło w swoich zaleceniach możliwość zastosowania metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku młodzieńczym [45]. Jones i wsp. w swoim badaniu potwierdzili bezpieczeństwo stosowania tego preparatu u nastolatków chorych na cukrzycę typu 2 [46]. Pojawiło się równocześnie kilka badań oceniających wpływ metforminy na wyrównanie metaboliczne u dojrzewającej młodzieży z cukrzycą typu 1. Sarnblad i wsp. podzielili grupę 30 nastolatków metodą podwójnie ślepej próby na dwie podgrupy, z których jedna otrzymywała metforminę oprócz insulinoterapii [29]. Zanotowano w niej ścisły związek między przyjmowaniem metforminy a wzrostem wrażliwości tkanek na działanie insuliny i lepszym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, charakteryzującym się zmniejszeniem wartości HbA_{1c} . Po dołączeniu metforminy do zasadniczej terapii zaobserwowano także wzrost średniego stężenia insuliny we krwi, co umożliwiło redukcję dawki insuliny egzogennej.

Podobne wyniki uzyskali Hamillton i wsp. [28]. Podczas 3-miesięcznej obserwacji 27 nastolatków z cukrzycą typu 1 i nasiloną insulinoopornością, z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę przekraczającym 1 j./kg mc./dobę oraz z wartością HbA_{1c} > 8%, po dołączeniu do insulinoterapii metforminy uzyskano obniżenie odsetka HbA_{1c} . Zmniejszyło się też dobowe zapotrzebowanie na insulinę (o około 10%), jednak ich masa ciała nie uległa w tym okresie zmianom. Podobnie jak w poprzednich badaniach, okres obserwacji prawdopodobnie był zbyt krótki, by zmniejszył wskaźnik BMI i uzyskać zmiany w obwodzie pasa. Należy podkreślić, że pacjenci poddani badaniu (zarówno z grupy kontrolnej, jak i badanej) nie zmieniali trybu życia w okresie obserwacji. Urakami i wsp. [30] objęli znacznie dłuższym okresem obserwacji nastoletnich chorych na cukrzycę typu 1. Grupę badaną stanowiło 9 pacjentów w wieku 18 ± 3 lata z nadwagą (BMI: $24,2 \pm 1,8$) i wartością HbA_{1c} $9,5\% \pm 1,2$, z zapotrzebowaniem na insulinę $74 \pm 31,2$ j./d. Obserwację prowadzono

przez rok przed dołączeniem metforminy do insulino-terapii, a następnie po 3, 6 i 12 miesiącach jej stosowania. Wykazano zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę i wartości HbA_{1c} oraz wyraźny spadek wskaźnika masy ciała.

Wpływ metforminy na glikemię na czczo

U pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 1 istotnym problemem jest hiperglikemia na czczo. Stopniowe zwiększanie wieczornej dawki insuliny długodziałającej ma swoje ograniczenia, gdyż może doprowadzić do pojawienia się hipoglikemii w ciągu nocy. Z kolei zwiększona produkcja glukozy w wątrobie i wzrost produkcji hormonów kontrregulacyjnych w stosunku do insuliny (kortyzon) w godzinach wczesnoporannych wpływają na występowanie hiperglikemii porannej określanej jako „hiperglikemia o brzasku”. Dołączenie w tych przypadkach metforminy do podstawowego leczenia (insulino-terapia) może w istotny sposób ograniczyć jej występowanie. Ponadto ten sposób terapii skojarzonej umożliwia zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii nocnej i jej ciężkości. Gunton i Twigg poddali obserwacji 5 pacjentów z cukrzycą typu 1, u których występowała trudna do opanowania hiperglikemia poranna [47]. Zastosowanie u nich metforminy jako terapii dodatkowej spowodowało normalizację glikemii na czczo już po okresie 2–4 tygodni. Podobne zmniejszenie wartości glikemii na czczo zaobserwowano także w innych badaniach [30, 48].

Wpływ metforminy na parametry gospodarki lipidowej u chorych na cukrzycę typu 1

W badaniach prowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazywano pozytywny wpływ metforminy nie tylko na zmniejszenie masy ciała, ale także na poprawę parametrów gospodarki lipidowej [49]. Podobny efekt zaobserwowano u pacjentów z nasiloną insulinoopornością (zespół policystycznych jajników) oraz u osób otyłych, bez cukrzycy, z chorobą wieńcową i złożoną hiperlipidemią [50]. W badaniu *Biguanides and Prevention or Risk In Obesity Study* (BIGPRO 2) wykazano, że terapia metforminą może także przynieść korzyści w postaci zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i lipoproteiny ApoB u osób bez cukrzycy, z insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym i hipertriglicerydemią oraz z chorobami układu sercowo-naczyniowego [51]. Wyniki tych badań wywołały zainteresowanie możliwością wyrównywania zaburzeń w profilu lipidowym za pomocą metforminy rów-

nież u chorych na cukrzycę typu 1, dotychczas leczonych wyłącznie insuliną.

Mayer i wsp. podczas 6-miesięcznej obserwacji chorych na cukrzycę typu 1 leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny po dołączeniu metforminy zaobserwowali znamienne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL [52]. Podobne wyniki w postaci zmniejszenia stężeń cholesterolu całkowitego zanotowano także podczas 12-miesięcznej obserwacji 9 nastolatków, u których insulinoterapię kojarzono z metforminą [30]. Jednak w obserwacjach innych autorów nie uzyskano zgodności w tym zakresie [53].

Wpływ metforminy na powikłania sercowo-naczyniowe w grupie chorych na cukrzycę typu 1 leczonych dodatkowo metforminą

W większości przytoczonych badań podstawową korzyścią działania metforminy było zmniejszenie dobowej dawki insuliny. Można więc wnioskować, że w przyszłości może to prowadzić do ograniczania procesu aterogenezy. Przypuszczenia te są o tyle ważne, że w badaniach *Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus in Europe* (EURODIAB) i *Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication* ujawniono występowanie chorób sercowo-naczyniowych aż u 16% młodych chorych na długo trwającą cukrzycę typu 1 [54, 55]. Ponadto wykazano, że choroba niedokrwienna serca jest główną przyczyną zgonów wśród młodych pacjentów z cukrzycą typu 1.

Innym czynnikiem, który znacząco wpływa na rozwój powikłań układu sercowo-naczyniowego, jest hiperglikemia poposiłkowa. W badaniu Pagano i wsp. przeprowadzonym u chorych na cukrzycę typu 1 wykazano, że dołączenie metforminy do dotychczasowej insulino-terapii zapobiega występowaniu hiperglikemii poposiłkowej, a jej maksymalna redukcja (ok. 50%) występowała w 2 godziny po posiłku [56]. Metformina, zaburzając wchłanianie węglowodanów prostych z jelita, powoduje redukcję glikemii poposiłkowej i zmniejsza zakres wahań glikemii dobowej. Również Gin i wsp. zaobserwowali korzystny efekt działania metforminy skojarzonej z insulinoterapią na wartości hiperglikemii poposiłkowej [57]. Po posiłkach zawierających węglowodany proste i złożone u badanych osób pomiary glikemii przeprowadzono co 2 minuty przez 3 kolejne godziny. W grupie przyjmującej metforminę w skojarzeniu z insuliną uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie wartości glikemii w 15., 30., 60. i 90. minucie po posiłku. Zaobserwowano także redukcję zapotrze-

bowania na insulinę o 26% w stosunku do wartości wyjściowej.

Notowano także korzystny wpływ skojarzonej terapii insuliną i metforminą na układ krzepnięcia krwi [53]. Gin i wsp. po 3-tygodniowej obserwacji chorych na cukrzycę typu 1 wykazali, że po dołączeniu metforminy dochodzi do zmniejszenia maksymalnej agregacji płytek indukowanej ADP [58].

Wpływ adiuwantowej terapii metforminą na jakość życia chorych na cukrzycę typu 1

Poprawa jakości życia chorych na cukrzycę stanowi jeden z czterech podstawowych celów leczenia cukrzycy zawartych w deklaracji z St. Vincent z 1989 roku. Moon i wsp. w swoim badaniu oceniali nie tylko wskaźniki kontroli metabolicznej, lecz również aspekty psychologiczne leczenia cukrzycy [37]. Po dołączeniu metforminy do insulinoterapii uzyskano wyraźną poprawę jakości życia ocenianej za pomocą skali *Diabetes Specific Quality of Life Test* (DSQOLS), a także wzrost satysfakcji z leczenia cukrzycy (ocena za pomocą testu DTSQ — *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) u chorych na cukrzycę typu 1 [59, 60]. Uzyskane wyniki zaprzeczają tezie, że dołączenie dodatkowych leków do stosowanej już wcześniej terapii pogarsza komfort życia pacjentów [61]. Potwierdzają natomiast opinię, że uzyskanie lepszego efektu leczniczego zwiększa akceptację schorzenia, daje większą motywację do walki z chorobą oraz pozytywnie wpływa na dalszy proces terapii [62–64].

Działania niepożądane stosowania metforminy u chorych na cukrzycę typu 1

Obawy klinicystów przed zastosowaniem metforminy w skojarzeniu z insulinoterapią u chorych na cukrzycę typu 1 wiążą się z możliwością wystąpienia powikłań, zwłaszcza o charakterze kwasicy. Jednak w żadnym z dostępnych badań nie odnotowano przypadków zarówno kwasicy mleczanowej, jak i śpiączki hipoglikemicznej czy niewydolności wątroby [27, 30, 52]. Ponadto znane ogólnie działania niepożądane tego leku, takie jak dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunki i zaparcia, metaliczny smak w ustach i uczucie suchości w ustach, nudności), pojawiały się tylko nieznacznie częściej w grupach osób z cukrzycą typu 1 stosujących dodatkowo metforminę [29, 37, 52]. Dolegliwości te nie powodowały jednak konieczności przerwania badania u żadnego z pacjentów. Częstość występowania hipoglikemii była porównywal-

na w grupach leczonych samą insuliną, jak i stosujących terapię skojarzoną z metforminą [28, 31, 52].

Podsumowanie

Zjawiska towarzyszące cukrzycy typu 2 (insulinooporność, nadwaga, otyłość, zaburzenia lipidowe i zaburzenia hemostazy) występują również w cukrzycy typu 1. Mogą się one nasilać w miarę czasu trwania choroby, a także w niektórych okresach życia pacjentów (okres dojrzewania). Doniesienia w piśmiennictwie, w których udowodniano korzystny wpływ metforminy na poprawę parametrów wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 2, stworzyły podstawę do wdrożenia badań nad zastosowaniem tego leku również u osób z cukrzycą typu 1 (w skojarzeniu z insuliną). W badaniach wielu autorów potwierdzono także w tym typie schorzenia wielokierunkowy efekt leczniczy metforminy dołączonej do insulinoterapii. Korzyści tego rodzaju skojarzonego leczenia wyrażały się lepszym wyrównaniem glikemii (zmniejszenie glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej, obniżenie wartości HbA_{1c}) oraz poprawą także innych parametrów metabolicznych (zmniejszenie BMI, korzystne zmiany w profilu lipidowym). Zasadnicze znaczenie kliniczne może mieć jednak zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną. Wiąże się to bowiem z ograniczeniem zjawiska insulinooporności. Chociaż nie we wszystkich badaniach terapia metforminą przyniosła a w pełni oczekiwany efekt (np. zmniejszenia BMI lub poprawy parametrów lipidowych), to jednak poprawa w zakresie wyrównania metabolicznego cukrzycy była powszechna. Należy oczekiwać, że dalsze i dłuższe obserwacje w tym zakresie ujawnią kardioprotekcyjny efekt działania metforminy, podobnie jak w cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Soltesz G. Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 2003; 46: 447–454.
2. Wild S., Roglic G., Green A. i wsp. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
3. Bailey C., Campbell I., Chan J., Davidson J., Howlett H., Ritz P. Metformina — złoty standard. *Via Medica*, Gdańsk 2008.
4. Barger G., White F.D. The constitution of galegine. *Bioch. J.* 1923; 17: 827–835.
5. Drzewoski J. Znaczenie metforminy we współczesnej farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Polfa Kutno*, Warszawa 2004.
6. Slotka K.H., Tsesche R. Über biguanide II. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanides. *Ber. Deut. Chem. Gesell.* 1929; 62: 1398–1405.
7. Ungar G., Freedman L., Shapiro S.L. Pharmacological studies of new oral hypoglycaemic drug. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957; 95: 190–192.

8. University Group Diabetes Program: a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19: 747–830.
9. De Fronzo 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.
10. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 12: 854–865.
11. Wullffele M.G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D., Gansevoort R.T. 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.
12. 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.
13. Sirtori C.R., Franceschini G., Gianfranceschi G. i wsp. Metformin improves peripheral vascular flow in nonhyperlipidemic patients with arterial disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984; 6: 914–923.
14. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–2351.
15. Jager J., Kooy A., Lehter Ph. 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. Intern. Med.* 2005; 1: 100–110.
16. 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.
17. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabet. Metab.* 2003; 29: 44–52.
18. Carter A.M., Bennet L.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. *Diabet. Med.* 2005; 22: 1282–1284.
19. Lervere X.M., Guigas B., Detaille D. i wsp. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabet. Metab.* 2003; 29: 68–88.
20. Moghetti P., Castello R., Negri C. i wsp. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 1: 139–146.
21. Mattias E., Franzén L.E., Mathiesen U.L. i wsp. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873.
22. Luyckx F.H., Lefebvre P.J., Scheen A.J. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabet. Metab.* 2000; 26: 98–106.
23. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I. G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 10269–10273.
24. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith M.A., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
25. Sieradzki J. Metformina MR — zastosowanie kliniczne. *Diabet. Prakt.* 2003; 4: 307–311.
26. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. *Diabet. Dośw. Klin.* 2009; 9 (supl. A).
27. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
28. Hamilton J., Cummings E., Zdravkovic V., Finegood D., Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 138–143.
29. Sarnblad S., Kroon M., Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 4: 323–329.
30. Urakami T., Morimoto S., Owada M., Kensuke H. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Intern.* 2005; 47: 430–433.
31. Khan A.S.A., McLoughney C.R., Ahmed A.B. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 1079–1084.
32. Leblanc H., Marre M., Billault B., Passa P. Value of combined subcutaneous infusion of insulin and metformin in 10 insulin-dependent obese diabetics. *Diabet. Metab.* 1987; 13: 613–617.
33. Gin H., Messerschmitt C., Brottier E., Aubertin J. Metformin improved insulin resistance in type I, insulin-dependent, diabetic patients. *Metab. Clin. Exp. J.* 1985; 34: 923–925.
34. Gomez R., Mokhashi Moinuddin H., Rao J. i wsp. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002; 15: 1147–1151.
35. Lacigová S., Rusavý Z., Jankovec Z., Kyselová P. Metformin in the treatment of type 1 diabetics — a placebo controlled study. *Cas. Lek. Cesk.* 2001; 24: 302–306.
36. Lund S., Tarnow L., Astrup A. i wsp. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *Plos. One* 2008; 3: 3363.
37. Moon R.J., Bascombe L.A., Holt R.I. The addition of metformin in type 1 diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient well-being. *Diabet. Obes. Metabol.* 2007; 9: 143–145.
38. Wierusz-Wysocka B., Zozulińska D. *Praktyczne wskazówki z zakresu intensywnej insulinoterapii.* Novo Nordisk, Warszawa 1997.
39. Araszkievicz A., Zozulińska D., Trepińska M., Wierusz-Wysocka B. Is intensive functional insulin therapy the method of choice in newly diagnosed type-1 diabetes mellitus. *Pol. Merkur. Lek.* 2004; 17: 463–466.
40. Amiel S.A., Caprio S., Sherwin R.S., Plewe G., Haymond M.W., Tamborlane W.V. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 277–282.
41. Herman W.H., Crofford O.B. The relationship between diabetic control and complications. W: Pickup J.C., Williams G. (red.). *Textbook of diabetes.* Blackwell Science, Oxford 1997; 1–11.
42. Arslanian S.A., Heil B.V., Becker D.J., Drash A.L. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 920–926.
43. Yki-Jarvinen H., Makimattila S. Insulin resistance due to hyperglycemia: an adaptation protecting insulin-sensitive tissues. *Diabetologia* 1997; 40: 141–144.
44. DeFronzo R.A., Hendler R., Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 795–801.
45. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
46. Jones K.L., Park J.S., Arslanian S., Tomlinson M., Peterokova V.A. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 25: 89–94.
47. Gunton J.E., Twigg S.M. Metformin use as an adjunct to insulin treatment in selected patients with type 1 diabetes mellitus. *Med. J. Aust.* 2003; 178: 591–592.

48. Jones K.L., Arslanian S., Peterokova V.A., Park J-S., Tomlinson M.J. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 89–94.
49. Pentikäinen P.J., Voutilainen E., Aro A., Uusitupa M., Penttilä I., Vapaatalo H. Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia: placebo controlled double blind trial. *Ann. Med.* 1990; 22: 307–312.
50. Lord J.M., Flight I., Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951.
51. Charles M.A., Eschwege E., Grandmottet P. i wsp. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 2000; 16: 2–7.
52. Meyer L., Bohme Ph., Delbachian I. The benefits of metformin therapy during continuous subcutaneous insulin infusion treatment of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 2153–2158.
53. Janssen M., Rillaerts E., De Leeuw I. Effects of metformin on haemorheology, lipid parameters and insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients (IDDM). *Biomed. Pharmacother.* 1991; 45: 363–367.
54. Orchard T.J., Olson J.C., Erbey J.R. i wsp. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1374–1379.
55. Soedamah-Muthu S.S., Chaturverdi N., Toeller M. i wsp. The EURODIAB Prospective Complications Study Group: risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2003; 27: 530–537.
56. Pagano G., Tagliaferro V., Carta Q. Metformin reduces insulin requirement in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 351–354.
57. Gin H., Slama G., Weissbrodt P., Poynard T., Vexiau P., Klein J.C. Metformin reduces post-prandial insulin needs in type I (insulin-dependent) diabetic patients: assessment by the artificial pancreas. *Diabetologia* 1982; 23: 34–36.
58. Gin H., Freyburger G., Boisseau M., Aubertin J. Study of the effect of metformin on platelet aggregation in insulin-dependent diabetics. *Diab. Res. Clin. Pract.* 1989; 6: 61–67.
59. Bott U., Muhlhauser I., Overmann H., Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 757–769.
60. Bradley C., Gamsu D.S. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet. Med.* 1994; 11: 510–516.
61. Rubin R.R., Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 205–218.
62. Pietrzykowska E., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Jakość życia chorych na cukrzycę. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 136: 311–314.
63. Hoey H., Aanstood K.J., Chiarelli F. i wsp. Good metabolic control is associated with better Quality of Life in 2101 adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1923–1928.
64. Rubin R.R. Diabetes and quality of life. *Diabet. Spectrum* 2000; 13: 21–27.