



## Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące miejsca metforminy w praktyce lekarskiej w świetle uzgodnień europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych

**Andrzej Milewicz<sup>1</sup>, Jacek Sieradzki<sup>2</sup>, Piotr Skalba<sup>3</sup>, Ewa Małecka-Tendera<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna, Wrocław

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>3</sup>Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Szanowne Koleżanki i Koledzy,

Nasz artykuł stanowi odpowiedź na prośby środowiska endokrynologicznego o opublikowanie oficjalnego stanowiska Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) w kwestii międzynarodowych uzgodnień rozszerzających zakres zastosowania metforminy w klinice, takiej jak w endokrynologii ginekologicznej (konsensus brytyjskiego oraz Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologicznego w 2004 r.) oraz w zaburzonej tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 (konsensus Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą oraz Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2006 r. [1–5]).

Zanim jednak ustosunkujemy się do tych uzgodnień, należy przypomnieć sobie jednak przeciwwskazania oraz działania niepożądane związane ze stosowaniem tego leku.

Pierwszym przeciwwskazaniem do stosowania metforminy jest oczywiście brak wskazań.

Do kolejnych należą:

- nadwrażliwość na ten lek,
- niewydolność nerek,
- zaburzenia czynności wątroby,
- nadużywanie alkoholu,
- niewydolność krążenia,
- ostry zawał serca,
- niewydolność oddechowa,
- zakażenie o ciężkim przebiegu,
- stosownie dożylnych środków kontrastujących,
- okres okołoperacyjny,
- kwasica mleczanowa i ketonowa,
- rozległe oparzenia,
- odwodnienie i śpiączka cukrzycowa.

Stosując ten lek, należy również pamiętać o jego działaniach niepożądanych, do których należą:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia, bóle brzucha),
- brak łaknienia,
- nieprzyjemny lub metaliczny posmak w ustach,
- kwasica metaboliczna,
- zmniejszenie stężenia witaminy B<sub>12</sub> we krwi,
- niedokrwistość megaloblastyczna,
- wysypka,
- bardzo rzadko hipoglikemia.

Przy przewlekłej terapii metforminą należy również pamiętać o okresowej suplementacji witaminą B<sub>12</sub> i kwasem foliowym z powodu ich upośledzonego wchłaniania w jelitach pod wpływem metforminy. Częstość działań niepożądanych można również zminimalizować przez zastosowanie metforminy o przedłużonym działaniu — Glucophage MX.

Należy jednak pamiętać, że w każdym przypadku terapii metforminą, równoległe powinno się wprowadzać modyfikację stylu życia.

Wiadomo, że skuteczność zaleceń lekarskich jest niewielka i ocenia się ją na 20%. W przypadku aktywności fizycznej zaleca się codziennie 30-minutowy spacer intensywnym krokiem, dozowany przez pacjenta, tak aby tętno nie przekraczało 40–50% wartości tętna maksymalnego. Wysilek powinien być stały, nieprzerywany podczas spaceru. Nie należy robić dłuższych niż dwa kolejne dni przerw w aktywności fizycznej. Jednocześnie należy pamiętać, że ćwiczenia fizyczne mogą sprzyjać urazom, zwłaszcza u chorych z neuropatią. Zalecając dietę według zaleceń



prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej,  
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Andrzej.Milewicz@awf.wroc.pl

amerykańskich, należy dbać, aby zawartość tłuszczów w diecie nie przekraczała 7% jej ogólnej wartości kalorycznej. Utrata 4 kg masy ciała, to spadek hiperglikemii.

We wrześniu 2006 roku powstały nowe standardy postępowania w hiperglikemii u dorosłych, zaproponowane w formie konsensusu Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą wspólnie z Amerykańskim Towarzystwem Diabetologicznym, które opublikowano w *Diabetes Care* i *Diabetologii*. Zawierają one cenne innowacje opierające się na wynikach dużych badań perspektywicznych, dlatego autorzy niniejszego artykułu pragną je Państwu zarekomendować. Materiał ustaleń jest bardzo obszerny i dostępny na stronach internetowych podanych w piśmiennictwie. Dlatego w niniejszej pracy przedstawiono jego najważniejsze założenia [1–5]:

*Celem leczenia w cukrzycy typu 2 u osób dorosłych jest dążenie do  $HbA_{1c} < 6,5\%$ . Należy zwrócić uwagę, że Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) podają zakresy od  $< 6,1\%$  do  $< 6,5\%$ .*

Wartości  $HbA_{1c}$  równe lub powyżej 7% są wyznacznikiem potrzeby zmiany leczenia, nie należy dopuszczać do hipoglikemii, a norma dla pacjenta bez cukrzycy to  $HbA_{1c} < 6,1\%$ .

I etap leczenia:

- zaczyna się od równoczesnej modyfikacji stylu życia oraz stosowania metforminy (nie zaleca się czekać na efekt samej tylko modyfikacji stylu życia) ze względu na to, że:
  - większość pacjentów po roku zaprzestaje stosowania się do zaleceń dietetycznych oraz wysiłku fizycznego;
  - otyłości oraz okresowi przedcukrzycowemu towarzyszy hiperinsulinemia oraz obniżona wrażliwość na insulinę; w tym już okresie dochodzi do znacznych powikłań (u ponad połowy pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 występują powikłania sercowo-naczyniowe); dlatego leczenie metforminą powinno być wdrożone we wcześniejszym etapie, niż zalecano dotychczas;
- wczesne stosowanie metforminy zaleca się u wszystkich pacjentów bez względu na masę ciała;
- rekomenduje się ten lek ze względu na:
  - efekt hipoglikemiczny — obniżenie  $HbA_{1c}$  o 1,5–2%;
  - zmniejszenie masy ciała;
  - brak hipoglikemii (hipoglikemia wywiera niekorzystny wpływ na objawy niedokrwienia mięśnia sercowego);
  - udowodniony korzystny wpływ na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonów;
  - dobrą tolerancję;
  - wysokiego stopnia akceptację terapii przez pacjenta;
  - niski koszt leczenia;

— rozpoczęcie terapii:

- dawka początkowa: 500 mg 1 lub 2 razy dziennie z posiłkiem (śniadanie i/lub obiad);
- po 5–7 dniach, jeśli nie pojawiły się objawy z przewodu pokarmowego, zwiększenie do 2 razy 850 g, 1 lub 2 razy 1000 g;
- w przypadku pojawienia się objawów niepożądanych zaleca się okresowe zmniejszenie dawki i ponowną próbę stopniowego zwiększenia dawki dobowej do maksymalnie tolerowanej;
- dawkę maksymalną jest 3 g;
- dawkę należy zwiększać do wartości maksymalnych przez 1–2 miesiące, podkreślając stale choremu jak ważna jest modyfikacja stylu życia;
- postać tego leku, o przedłużonym uwalnianiu można stosować raz dziennie, co wiąże się często z redukcją działań niepożądanych.

II etap leczenia:

- jeśli maksymalna dawka metforminy po 1–2 miesiącach oraz modyfikacja stylu życia są nieskuteczne, należy dodać insulinę, lek z grupy tiazolidynedionów lub pochodną sulfonilomocznika;
- stężenie  $HbA_{1c}$  jest wyznacznikiem tego, którą terapię wybrać (insulina jest silniejsza od pochodnych sulfonilomocznika, a te od tiazolidynedionów).

III etap leczenia:

- jeśli  $HbA_{1c}$  jest poniżej 8%, można rozważyć dodanie 3 doustnego leku przeciwcukrzycowego, choć jest to potencjalnie mniej korzystne oraz kosztowne;
- połączenia tiazolidynedionów (TZD) z insuliną obecnie nie zaaprobowano w Unii Europejskiej;
- zaleca się natomiast dodanie do metforminy TZD ze względu na dodatkowe obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o kolejne 0,3–0,8%, korzystny wpływ obu terapii na insulinowrażliwość oraz działanie na różne tkanki docelowe.

*W kryteriach wyboru leku antyhiperglikemizującego w aspekcie skuteczności hipoglikemicznej, mierzonej na podstawie redukcji  $HbA_{1c}$ , również preferuje się metforminę.*

1. Metformina i pochodne sulfonilomocznika — obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o 1,5%.
2. Tiazolidynediony (TZD) — obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o 0,5–1,4%.
3. Inhibitory  $\alpha$  glikozydazy (akarboza) — obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o 0,5–0,8%.
4. Glinidy — obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o 1–1,5%.
5. Insulina — obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o 1,5–2,5%.
6. Modyfikacja stylu życia — obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  o 1–2%.

W opinii Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, co potwierdza również PTE ogłoszony konsensus wzbudził wiele kontrowersji, w przedstawionym schemacie nie uwzględniono:

- podziału chorych na otyłych i z należną masą ciała lub z nadwagą;
- akarbozy;
- sytuacji, kiedy dochodzi do wyczerpania rezerw komórek  $\beta$  wysp Langerhansa już w momencie wykrycia cukrzycy.

Ponadto jest on zdominowany przez „amerykański” punkt widzenia, uwzględniający jako docelowy odsetek HbA<sub>1c</sub> poniżej 7%.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, uwzględniając częściowo sugestie wspomnianego konsensusu w swoich zaleceniach na 2007 rok formułuje taktykę leczenia cukrzycy typu 2 w następujący sposób [6]:

- rozpoczęcie farmakoterapii jest wskazane przy braku wyrównania glikemii, mimo zastosowania diety i wysiłku fizycznego przez okres 4 tygodni;
- leczenie metforminą należy rozpoczynać u osób otyłych (zwłaszcza z otyłością brzuszna) lub z nadwagą, dyslipidemią z uwzględnieniem przeciwwskazań; leczenie metforminą należy rozpoczynać z równoczesną modyfikacją stylu życia;
- pochodne sulfonilomocznika należy stosować u osób z niewielką nadwagą z zachowaną czynnością wewnątrzwydzielniczą trzustki;
- określone są też wskazania do glinidów, inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy i glitazonów.

Ogólnie rzecz biorąc, PTD stwarza kilka możliwości (opcji) inicjowania terapii u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2.

Należy zwrócić uwagę, że w 2007 roku po raz pierwszy pojawiło się stanowisko w sprawie zastosowania metforminy w prewencji cukrzycy. Otóż na podstawie badania *Diabetes Prevention Program* (DPP) [7] wykazano u osób młodych i otyłych skuteczność metforminy zbliżoną do zmiany stylu życia.

Nathan i wsp. przedstawili konsensus Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*), w którym zalecają w nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy i stanach znacznego ryzyka sercowo-naczyniowego wprowadzenie metforminy w postępowaniu prewencyjnym [8]. To ważne stwierdzenie odpowiada na wiele pytań praktyków o możliwości stosowania prewencyjnego metforminy. Należy teraz spodziewać się rejestracji wskazań do tego leku w prewencji cukrzycy.

W endokrynologii ginekologicznej najczęstszymi sytuacjami klinicznymi, w których należy rozważyć terapię metforminą, z racji zaburzonej tolerancji glukozy i wystąpienia cukrzycy typu 2, są zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) i okres klimakterium [9].

Należy podkreślić, że w Polsce, podobnie jak w innych krajach, metforminy nie zarejestrowano ze wska-

zań dotyczących prewencji cukrzycy, mimo korzystnych badań dotyczących tego zastosowania. W związku z powyższym faktem, podejmując taką terapię należy poinformować pacjentkę o ewentualnych działaniach niepożądanych oraz uzyskać jej pisemną zgodę na włączenie terapii.

W zespole PCOS około 31% kobiet otyłych ma zaburzoną tolerancję glukozy, a 16% ma cukrzycę typu 2, jednocześnie około 10,3% kobiet nieotyłych z PCOS ma zaburzoną tolerancję glukozy, a 1,5% ma cukrzycę typu 2. Powstanie hiperinsulinemii i insulinooporności tkanek uznawane za istotny czynnik etiopatogenetyczny tej choroby może mieć różne uwarunkowania [10].

W 2004 roku opublikowano oficjalne stanowisko brytyjskie oraz amerykańskie w kwestii zastosowania metforminy w PCOS. W pierwszym, zaleca się metforminę wspólnie z klomifenem u kobiet z PCOS oraz wskaźnikiem masy ciała powyżej 25,0 kg/m<sup>2</sup>, u których stwierdzono wcześniej brak owulacji po terapii samym klomifenem [11]. Natomiast Amerykańskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca metforminę jako terapię inicjującą u kobiet z nadwagą lub otyłością, u których wcześniej rozpoznano PCOS [12]. Obydwa stanowiska wskazują na istotną poprawę cyklu miesięcznego ze wzrostem stwierdzanych owulacji oraz ciąży, co opublikowano na podstawie megalanalizy w *Cochrane Library*. Wiadomo, że liczba poronień u kobiet z PCOS jest wysoka. Uważa się, że jedną z przyczyn jest obniżona ekspresja glikodeliny, spowodowana hiperinsulinemią oraz jej wpływ na funkcję endometrium. Jest ona wydzielana przez endometrium i hamuje jego immunologiczną odpowiedź w odniesieniu do embrionu, wpływając na jego implantację. Wykazano, że podawanie metforminy powoduje wzrost stężenia w surowicy krwi glikodeliny [13–15].

W świetle tych danych, po wykluczeniu przeciwwskazań, zaleca się u kobiet z nadwagą lub otyłością w przebiegu PCOS stosowanie metforminy jako podstawowej metody, wraz z modyfikacją stylu życia — dieta niskokaloryczna i niskotłuszczowa oraz wzrost aktywności fizycznej. Rekomendowaną dawką najczęściej jest 1500 mg/die, ze wskazaniem do wzrostu maksymalnie do 2000 mg/die. Ponadto należy pamiętać, że po metforminie często występują działania niepożądane, zwłaszcza jeśli stosuje się ją niewłaściwie. Dlatego w celu ich zminimalizowania należy rozpocząć terapię od dawki wstępnej 500 mg/die przez 10–14 dni z posiłkiem, a następnie co 10–14 dni zwiększać o 500 mg do dawki terapeutycznej (tj. 1500 mg/die), którą należy utrzymać przez trzy miesiące. Jeżeli leczenie wpływa korzystnie, to zaleca się jego kontynuację, natomiast w przypadku braku efektu należy zwiększyć dawkę leku u pacjenta o 500 mg i ponownie obserwować go przez 3 miesiące [9, 10, 16].

U kobiet z PCOS, które chcą zajść w ciążę, a terapia 3-miesięczna samą metforminą nie odniosła tego efektu, zaleca się włączenie dodatkowo Clomifenu według ogólnie przyjętego schematu. Stosowanie metforminy podczas ciąży stanowi wciąż otwartą sprawę. Wiadomo, że kobiety w ciąży z wyrównaną cukrzycą rodzą istotnie rzadziej dzieci z wadami wrodzonymi niż kobiety z cukrzycą niewyrównaną. W swoich badaniach z 2006 roku Khattab i wsp. wykazali, że terapia metforminą w dawce 1000/2000mg/die u 200 kobiet z PCOS w ciąży spowodowała istotną redukcję poronień, poprzez stosowanie jej również przez całą ciążę; nie wykazano również jej działania teratogennego [15]. Spektakularne są również opublikowane przez Gilberta i wsp. wyniki metaanalizy dotyczącej wpływu terapii metforminą na występowanie dużych wad płodów. Autorzy wykazali w grupie leczonej częstość występowania wad o 1,7%, podczas gdy w grupie nieleczonej procent ten był w znacznym stopniu wyższy (tj. 7,2%), co świadczy o ochronnym działaniu tego leku. Wprowadzenie rekomendacji stosowania metforminy w ciąży jest zachęcające dla pacjentek z PCOS z poronieniami nawykowymi o etiologii hormonalnej [17, 18].

Z codziennej praktyki wiadomo, że najczęściej młode kobiety z PCOS nie są zainteresowane zajściem w ciążę, a głównie zależy im na poprawie wyglądu zewnętrznego (z powodu objawów hiperandrogenizmu oraz otyłości) oraz przywróceniu regularnych krwawień miesięcznych. Dlatego w momencie, gdy kobieta z PCOS trafi do lekarza, to powinien on ocenić u niej obecność ogólnie uznanych (na podstawie zasad medycyny opartej na faktach) czynników ryzyka chorób układu krążenia, takich jak obwód talii powyżej 80 cm, wartości ciśnienia tętniczego powyżej 130/80 mm Hg, stężenia glukozy na czczo powyżej 100 mg/dl, stężenia triglicerydów powyżej 150,0 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL poniżej 50,0 mg/dl oraz palenia tytoniu w aspekcie podjęcia terapii metforminą jako terapii pierwszego rzutu [16].

Druga sytuacja kliniczna u kobiet, która wymaga sprecyzowania odnośnie zastosowania metforminy, to okres klimakterium. U kobiet w okresie klimakterium wraz z jego zaawansowaniem dochodzi hiperinsulinemia i insulinoporność. Jest to spowodowane spadkiem ilości receptorów insulinowych wraz z procesem starzenia, ale również redystrybucją tkanki tłuszczowej. Dochodzi do wzrostu depozytu tłuszczu trzewnego (odpowiedzialnego za wszystkie negatywne zaburzenia metaboliczne oraz ryzyko chorób układu krążenia) kosztem zmniejszenia depozytu tłuszczu gynoidalnego (z okolicy pośladkowo-udowej). W konsekwencji następuje wzrost obwodu talii powyżej 80 cm u większości kobiet. Istotną rolę w tej redystrybucji odgrywają hormony płciowe, poprzez konkurencyjne wiązanie receptorów glikokortykoidowych oraz androgenowych

w tkance tłuszczowej trzewnej, wykazującej wzmożoną ich ekspresję w odniesieniu do tkanki z innych regionów. W efekcie u około 13% kobiet w okresie pomenopauzalnym ujawnia się cukrzyca typu 2, a około 35% wykazuje upośledzoną tolerancję glukozy [16, 19].

Podobnie jak w przypadku kobiet z PCOS, kobiety otyłe w okresie pomenopauzalnym, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka chorób układu krążenia, wymienionych wcześniej, po wykluczeniu przeciwwskazań powinny być poddane terapii metforminą w celu prewencji cukrzycy typu 2. Za takim postępowaniem przemawiają bardzo spektakularne amerykańskie wyniki badań prewencji cukrzycy typu 2 u 3243 osób z upośledzoną tolerancją glukozy, u których wykazano niezwykłą skuteczność metforminy *vs.* placebo oraz *vs.* intensywna zmiana stylu życia. Wykazano również istotną redukcję depozytu tłuszczu trzewnego w odniesieniu do innych regionów po 6-miesięcznej terapii metforminą [20].

Postępowanie terapeutyczne u otyłych pomenopauzalnych kobiet powinno być zbliżone do zaproponowanego schematu w PCOS, a dawka terapeutyczna uzależniona od nasilenia zaburzonej tolerancji glukozy i czynników ryzyka chorób układu krążenia [21]. W przypadku otyłych kobiet z zaburzoną gospodarką lipidową i/lub nadciśnieniem tętniczym, u których wstępne 3 miesiące terapii metforminą nie przyniosły oczekiwanego efektu, należy zastosować statyny lub fibraty, zależnie od typu zmian lipidowych oraz preparaty z grupy inhibitorów enzymu konwertującego w przypadku nadciśnienia tętniczego [16].

W pediatrii (zgodnie z wytycznymi Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych oraz wytycznymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) jedynym wskazaniem do stosowania metforminy jest cukrzyca typu 2 (T2DM, *Type 2 Diabetes Mellitus*). Ten typ cukrzycy, uznawany do niedawna za chorobę dotyczącą wyłącznie osób dorosłych, rozpoznaje się coraz częściej u dzieci i młodzieży ze względu na dramatyczny wzrost otyłości i nadwagi w tej grupie wiekowej [22]. Publikacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania metforminy u dzieci są bardzo nieliczne ze względu na fakt, że cukrzycę typu 2 dopiero od około 10 lat rozpoznaje się jako schorzenie pediatryczne.

Potwierdzenie diagnozy T2DM u dziecka z poważnymi zaburzeniami metabolicznymi (hiperglikemia > 200 mg/dl, kwasica ketonowa) wymaga, podobnie jak u dorosłych, włączenia terapii insuliną. Po wyrównaniu zaburzeń, a także u tych dzieci z T2DM, u których hiperglikemia waha się między 126 a 200 mg/dobę, a HbA<sub>1c</sub> pozostaje poniżej 8,5% należy rozważyć wprowadzenie farmakoterapii metforminą [23, 24]. Lek sto-

suje się w początkowej dawce 500–1000 mg raz/dobę podczas głównego posiłku, zwiększając ją stopniowo do 1000 mg 2 razy/dobę. Farmakoterapię powinno się połączyć z modyfikacją diety i ze zwiększeniem aktywności fizycznej w celu osiągnięcia redukcji nadmiaru masy ciała. Niestety, zalecenia te są na ogół trudne do wyegzekwowania, szczególnie w okresie dojrzewania, gdy fizjologicznie występująca insulinooporność dodatkowo pogłębia istniejące zaburzenia metaboliczne.

Chociaż metformina nie została zatwierdzona oficjalnie przez FDA i EMEA do leczenia otyłości, stosowano ją u dzieci w próbach klinicznych jako środek wspomagający terapię odchudzającą. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że podawanie metforminy u otyłych dzieci z klinicznymi lub biochemicznymi cechami insulinooporności wpływało korzystnie na zmniejszenie nadmiaru masy ciała [25–27]. Działania niepożądane były przy tym rzadko spotykane i ograniczały się do łagodnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych. U leczonych dzieci istotnie zmniejszała się również hiperinsulinemia i insulinooporność [28]. Należy jednak podkreślić, że badania te przeprowadzono u stosunkowo niewielkiej grupy dzieci w wieku pokwitaniowym. Brakuje więc danych o bezpieczeństwie i skuteczności przewlekłego stosowania metforminy u otyłych dzieci.

Badania kliniczne nad zastosowaniem metforminy u dzieci obejmowały również inne zaburzenia, którym towarzyszy hiperinsulinemia lub insulinooporność. Ibanez i wsp. [29, 30] opublikowali wiele doniesień o korzystnym wpływie leczenia metforminą dziewczynek z małą urodzeniową masą ciała, u których często spotyka się objawy hiperandrogenizacji w postaci przedwczesnego owłosienia łonowego (*pubarche praecox*). Sześciomiesięczne podawanie tego leku w dawce 1275 mg/dobę spowodowało obniżenie stężenia insuliny i androgenów, co klinicznie objawiało się zmniejszeniem owłosienia i regulacją cyklu miesięcznego. Terapia ta korzystnie wpływała też na profil lipidowy.

Ta sama grupa badaczy stwierdziła, że 3-letnie podawanie metforminy w dawce 850 mg/dobę dziewczętom z małą urodzeniową masą ciała i wczesnym dojrzewaniem, wpływającym niekorzystnie na ich wzrost ostateczny, spowalnia tempo dojrzewania i zwiększa wzrost końcowy. U leczonych dziewcząt obniżyły się również stężenia insuliny, leptyny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor*), a zwiększyły stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) i białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1BP, *insulin-like growth 1 factor binding protein*) [30].

Podobne próby kliniczne podejmowano u dziewcząt z PCOS. Stosowanie leku zwykle ograniczano do kilku miesięcy i tylko pojedyncze badania były rando-

mizowane i prowadzone ze ślepą próbą. Ich wyniki są niejednoznaczne — od entuzjastycznych do bardzo ostrożnych. Bridger i wsp. w bardzo starannie przeprowadzonym badaniu klinicznym stwierdzili, że metformina u dziewcząt z PCOS zmniejszała stężenie testosteronu i zwiększała stężenie cholesterolu frakcji HDL, pozostając bez wpływu na insulinooporność i masę ciała [31]. Terapia ta jedynie „zwiększała prawdopodobieństwo” wystąpienia miesiączki.

Ze względu na fakt, że działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy u dziewcząt z PCOS są stosunkowo niewielkie i ustępują po odstawieniu leku, terapię tę prawdopodobnie warto uwzględnić u młodych pacjentek z klinicznymi cechami hiperandrogenizacji. Ponieważ metforminy ani w Polsce, ani w innych krajach Unii Europejskiej nie zarejestrowano do terapii PCOS, podejmując takie leczenie należy poinformować pacjentkę i jej opiekuna prawnego o ewentualnych działaniach niepożądanych oraz uzyskać ich pisemną zgodę na włączenie leku.

Podsumowując, autorzy niniejszego artykułu mają nadzieję, że powyższe ustalenia pozwolą na rozszerzenie dotychczasowych wskazań do zastosowania metforminy, taniego, bezpiecznego i skutecznego leku, będąc przydatnymi w Państwa codziennej praktyce lekarskiej.

## Piśmiennictwo

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.
2. Cryer PE. Comment on: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721, 222.
3. Schultes B. Comment on: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721, 225.
4. Porta M, Trento M. Comment on: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721, 227.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721, 229.
6. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9: supl. A.
7. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
8. Nathan DM, Davidson MB, De Fronzo RA i wsp. Impaired fasting Glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
9. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951.

10. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome X? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365–370.
11. National Institute for Clinical Excellence — Fertility-Assessment and Treatment for People with Fertility Problems — Clinical Practice Algorithm February 2004. <http://www.nice.org.uk>.
12. Cabin RH, Futerweit W, Reaven GM i wsp. American Association of Clinical Endocrinology Position Statement on Metabolic and cardiovascular consequences of PCOS *Endocrine Practice* 2005; 11: 125–135.
13. Nestler JE. Clinical Researcher. *Endocrine News* 2004; 29: 15–17.
14. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S i wsp. Insulin reduction with Metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor binding protein 1 concentration and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1126–1133.
15. Khatib S, Mohsen IA, Foutouh IA i wsp. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 680–684.
16. Milewicz A, Jędrzejuk D. Clinical implications of obesity in gynecological endocrinology practice. *Maturitas* 2006.
17. Gilbert C, Valais M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 2006; 86: 658–663.
18. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Pa: Lippincott, Williams and Wilkins. Philadelphia 2002.
19. Pokrywka GS. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome on menopausal women. *Menopause Management* 2007; 16: 16–26.
20. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–340.
21. Position Statement ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: supl. 1.
22. Malecka-Tendera E, Erhardt E, Molnar D. Type 2 diabetes mellitus in European children and adolescents. *Acta Paediatr* 2005; 94: 543–546.
23. Jones KL, Arslanian S, Peterkova VA i wsp. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 129–135.
24. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm Res* 2007; 67: 22–34.
25. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, Ward GM, Cowell CT. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2074–2080.
26. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50: 1457–1461.
27. Webb E, Viner R. Should metformin be prescribed to overweight adolescents in whom dietary/behavioural modifications have not helped? *Arch Dis Child* 2006; 91: 793–794.
28. Lustig RH, Mietus-Snyder ML, Bacchetti P, Lazar AA, Velasquez-Mieyer PA, Christensen ML. Insulin dynamics predict body mass index and Z-score response to insulin suppression or sensitization pharmacotherapy in obese children. *J Pediatr* 2006; 148: 23–29.
29. Ibanez L, Valls C, Potau N i wsp. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hypewrinsulinism after precocious menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526–3530.
30. Ibanez L, Valls C, Ong K i wsp. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocr Metanol* 2006; 91: 2068–2073.
31. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 241–246.