



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Grzegorz Wystrychowski<sup>1</sup>, Ewa Pikulska-Chrobak<sup>2</sup>, Ewa Żukowska-Szczechowska<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Diagnostyki Kardiologicznej, Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

# Metformina u chorych dializowanych otrzewnowo — większe korzyści czy ryzyko?

## Metformin in peritoneal dialysis patients — more benefit or risk?

### ABSTRACT

Contrary to previous precautions, metformin has been recently recommended in patients with diabetes complicated by moderate chronic kidney disease (eGFR 30–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). This resulted from studies that showed improved survivals with metformin treatment also in this population, and negligible risk of lactic acidosis with dosing reduction and adherence to known contraindications. Recently, metformin use has been advocated in patients with end-stage renal disease, including those treated with peritoneal dialysis. Beneficial effects of the drug on cardiovascular system speak in favor of its applicability — alleviation of cardiac ischemia-reperfusion injury and hypertrophy, as well as improvement of endothelial function, among others. On the other hand, metformin-induced enhancement of cellular

catabolism seems to counter the concept. This latter impact, which is desired in patients with obesity and metabolic syndrome, may be harmful in those affected with end-stage kidney disease, whose increased mortality results largely from protein-energy wasting. Metformin might be rather useful in certain subgroups of this population, like patients at high risk of or with cancer, or female patients with ovulation disorders, given favorable effects of the drug in these conditions. Nevertheless, the risk of lactic acidosis due to metformin accumulation in settings of end-stage kidney failure overlapped with acute disorders diminishing oxidative metabolism, warrants further studies of the drug pharmacodynamics before it can be allowed in these patients.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 2, 69–75

**Key words:** metformina, acidosis, peritoneal dialysis, kidney disease, metabolism

### WSTĘP

Do niedawna podawanie metforminy w niewydolności nerek było zabronione z powodu możliwej kumulacji i wywoływania kwasicy mleczanowej. W ostatnich latach jednak diabetolodzy i nefrolodzy zaczęli na nowo interesować się tym lekiem. Towarzystwa diabetologiczne rozszerzyły wskazania do stosowania metforminy na wszystkie etapy leczenia cu-

krzycy typu 2, a nawet na stan przedcukrzycowy [1], zwiększyły również zakres dopuszczalności jej wykorzystywania w populacji chorych na przewlekłą chorobę nerek. Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*), Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) [2] oraz wiele krajowych towarzystw diabetologicznych, w tym Polskie Towarzystwo Diabeto-

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr. hab. n. med.  
Ewa Żukowska-Szczechowska  
Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych, Diabetologii  
i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu  
Medycznego w Katowicach  
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze  
tel.: 32 370 44 41,  
faks: 32 370 44 89

▶▶ Metformina zalecana jest na wszystkich etapach leczenia cukrzycy typu 2, również u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek◀◀

logiczne (PTD) [1], rekomendują stosowanie metforminy również w przypadkach umiarkowanej niewydolności nerek — gdy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) mieści się w zakresie 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> — w zmniejszonych dawkach i przy wzmożonej czujności. Ponadto ostatnio pojawiły się propozycje podawania metforminy osobom chorym na cukrzycę ze schyłkową niewydolnością nerek, w szczególności poddawanych dializoterapii otrzewnowej [3]. Co przemawia za stosowaniem metforminy w tej populacji chorych?

### ARGUMENTY ZA

Działanie metforminy jest wielokierunkowe, a efekty wywierane na przemiany metaboliczne — bardzo korzystne dla większości chorych na cukrzycę. Przede wszystkim metformina jest stosunkowo skutecznym i bezpiecznym lekiem hipoglikemizującym — obniża glikemię zarówno przed-, jak i poposiłkową, nie powodując hipoglikemii. Brak tego efektu ubocznego ma spore znaczenie u chorych z niewydolnością nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u których ryzyko hipoglikemii jest dwukrotnie wyższe niż u chorych z większym przesączaniem kłębuszkowym na skutek ograniczonej glukoneogenezy nerkowej i zmniejszonego klirensu insuliny [4].

Za efekt hipoglikemizujący metforminy odpowiada głównie hamowanie przez nią glukoneogenezy o około 25–40%, a także — chociaż w mniejszym stopniu — zmniejszenie glikogenolizy wątrobowej. W mitochondriach metformina hamuje aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego i tym samym zmniejsza syntezę trifosforanu adenozy (ATP, *adenosine triphosphate*) [5]. Obniżenie się stosunku ATP do difosforanu adenozy (ADP, *adenosine diphosphate*) powoduje wzrost stężenia monofosforanu adenozy (AMP, *adenosine monophosphate*) (wskutek przekształcenia 2ADP → ATP + AMP). W efekcie aktywacji ulega kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), która pełni funkcję swoistego czujnika bilansu energetycznego komórki. Aktywowana AMPK przestrasza metabolizm komórki, zwiększając aktywność szlaków katabolicznych dostarczających deficytowy ATP w stosunku do przemian anabolicznych go zużywających — w przypadku wątrobowej przemiany węglowodanów AMPK hamuje ekspresję enzymów zaangażowanych w glukoneogenezę [6],

natomiast w mięśniach dodatkowo zwiększa wychwyty glukozy poprzez zwiększoną ekspresję transportera glukozy 4 (GLUT-4, *glucose transporter 4*) (o 20–50% w przypadku aktywacji AMPK przez metforminę [7]).

Ostatnie badania wskazują, że metformina wywiera działanie hipoglikemizujące również niezależnie od AMPK: poprawia insulino-wrażliwość hepatocytów poprzez nasilenie fosforylacji receptora insulinowego, a także jest antagonistą glukagonu — zapobiega indukowanemu przez niego pobudzeniu kinazy białkowej A i ekspresji enzymów glukoneogenezy [8]. Ponadto wywołwany przez metforminę komórkowy niedobór ATP ogranicza glukoneogenezę *per se*, ponieważ podczas tego procesu zużywanych jest 6 cząsteczek ATP do syntezy jednej cząsteczki glukozy.

Metformina wywiera także korzystny — w kontekście populacji ogólnej — wpływ na stężenie lipidów w osoczu i tkankach. W wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej jej działanie wiąże się ze zmniejszeniem syntezy oraz zwiększeniem utleniania kwasów tłuszczowych poprzez hamowanie (fosforylację) przez AMPK karboksylazy acetylo-CoA [9]. Enzym ten przekształca acetylo-CoA do malonylo-CoA, który jest prekursorem lipogenezy i inhibitorem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Ponadto indukowana przez metforminę AMPK hamuje ekspresję oraz aktywność czynników transkrypcyjnych genów lipogenezy SREBP-1 [9] i ChREBP [10]. Skutkuje to redukcją stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu o około 10–20% oraz zmniejszeniem insulinooporności mięśni szkieletowych [11].

Uwagę zwracają inne korzystne oddziaływania metforminy, które również w populacji chorych na schyłkową niewydolność nerek są jak najbardziej pożądane. Wykazano doświadczalnie, że metformina poprzez aktywację AMPK zmniejsza stopień uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mięśnia sercowego [12], a także hamuje przerost mięśniówki naczyń i mięśnia sercowego w odpowiedzi na zwiększone obciążenie mechaniczne (m.in. poprzez hamowanie efektów angiotensyny II) [13]. Ponadto powstrzymuje progresję grubości kompleksu intima-media ściany tętnicy szyjnej wewnętrznej [14] i poprawia funkcję śródbłonna, obniżając stężenie adhezyny VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) i E-selektyny oraz zmniejszając generację wolnych rodników tlenowych [15] i końcowych produktów glikacji białek [16].

▶▶ Metformina przestrasza metabolizm komórkowy, zwiększając aktywność szlaków katabolicznych glukozy i kwasów tłuszczowych w stosunku do ich przemian anabolicznych, co jest korzystne w insulinooporności związanej z otyłością◀◀

Te korzystne efekty znalazły odzwierciedlenie w ocenie tak zwanych twardych klinicznych punktów końcowych. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), przeprowadzonym w latach 1977–1997 na grupie ponad 4000 chorych z nowo wykrytą cukrzycą typu 2, wykazano, że w grupie osób leczonych metforminą skumulowana częstość przewlekłych powikłań cukrzycy, zawałów serca, udarów mózgu i zgonów była istotnie mniejsza, przyrost masy ciała — mniej znaczący i incydenty hipoglikemii rzadsze niż wśród pacjentów leczonych z tym samym skutkiem metabolicznym insuliną lub pochodną sulfonilomocznika w obserwacji 10-letniej (mediana) [17]. W przedłużonym badaniu UKPDS (tj. w obserwacji przez 10 lat po zakończeniu fazy interwencyjnej) w grupie leczonej wcześniej metforminą obserwowano nadal mniejszą o 21% częstość występowania jakiegokolwiek powikłania związanego z cukrzycą, ograniczenie częstości występowania zawału serca o 33% oraz redukcję śmiertelności o 27% [18]. W nielicznych badaniach obejmujących również chorych z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością nerek (eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stosowanie metforminy zmniejszało ogólną śmiertelność w kilkuletniej obserwacji [19, 20].

Cukrzyca typu 2 to stan zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów. Prawdopodobnymi mechanizmami onkogenezy są insulinoporność i hiperinsulinemia [efekt insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) jako czynników wzrostowych], a także hiperglikemia *per se* oraz zaburzenia układu immunologicznego. Wyniki licznych badań wskazują na antynowotworowe działanie metforminy. Obserwuje się jej korzystny wpływ na ryzyko wystąpienia nowotworów skóry, wątroby, odbytnicy, trzustki, żołądka, przełyku, gruczołu krokowego i piersi oraz na przeżycie chorych z tymi nowotworami [21]. Efekt ten wydaje się w dużej mierze niezależny od redukcji hiperinsulinemii i może wynikać z hamowania przez AMPK szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*) determinującego syntezę białek, co powoduje supresję wzrostu nowotworów [22]. Inny potencjalny mechanizm antynowotworowy metforminy stanowi przywrócenie ekspresji głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy I (MHC I, *major histocompatibility complex*) na powierzchni komórek nowotworowych i tym samym uczynienie ich podatnymi na odpowiedź immunologiczną [23]. Ponadto metformina może indukować apoptozę komór-

rek nowotworowych, które nie mają zdolności kompensacyjnego nasilenia glikolizy w stanie niedoboru ATP wskutek braku ekspresji białka p53 [24].

Metformina przywraca cykle owulacyjne u kobiet z zespołem policystycznych jajników po około 4–6 miesiącach terapii i poprawia skuteczność stosowanego w tym celu klomifenu [25]. Jest to wynik zarówno zmniejszenia niekorzystnego oddziaływania insuliny na jajniki, jak i bezpośredniego zwiększenia zdolności prawidłowego rozwoju pęcherzyków Graffa i utrzymania ciąży. Badania doświadczalne mogłyby dać odpowiedź na nasuwające się pytania o wpływ metforminy na owulację u kobiet ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek.

Należy również zauważyć, że wśród chorych dializowanych otrzewnowo znajdują się pacjenci z niewydolnością nerek o etiologii niecukrzycowej, u których przy ekstrapolacji ustalonych zaleceń dla populacji ogólnej zastosowanie metforminy byłoby zasadne na etapie stanu przedcukrzycowego w ramach profilaktyki cukrzycy [1].

## RYZYKO KWASICY MLECZANOWEJ

Odnosnie do ryzyka wywoływania przez metforminę kwasicy mleczanowej pojawia się coraz więcej danych, które przeczą powszechnej opinii o jej wyjątkowo groźnym oddziaływaniu w tym aspekcie.

U osób przyjmujących fenforminę i buforminę obserwowano wysokie ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej i dlatego obydwie te leki skreślono z lekospisów w większości krajów pod koniec lat 70. ubiegłego wieku. Metformina była stale stosowana w Europie, natomiast w Stanach Zjednoczonych weszła do użytku ponownie dopiero w 1995 roku. Stało się tak za sprawą obserwacji europejskich, z których wynikało, że częstość występowania kwasicy mleczanowej związanej z metforminą jest około 10–20 razy mniejsza niż w przypadku przyjmowania fenforminy.

Mleczan powstaje w istotnych klinicznie ilościach w komórkach zużywających i produkujących ATP w warunkach beztlenowych, jak ma to miejsce w miocytach przy intensywnym wysiłku fizycznym, w komórkach obwodowych w warunkach wstrząsu i centralizacji krążenia lub we wszystkich komórkach w przebiegu niewydolności oddechowej. Do mleczanu zredukowany jest pod wpływem dehydrogenazy mleczanowej pirogronian, będący końcowym produktem glikolizy: pirogro-

▶▶ Metformina poprawia funkcję śródbłonna oraz wywiera działanie kardioprotekcyjne i antyaterogenne ◀◀

$\text{nian}^- + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{mleczan}^- + \text{NAD}^+$ . Pozwala to na regenerację  $\text{NAD}^+$  potrzebnego na wcześniejszym etapie glikolizy: aldehyd 3-fosfoglicerynowy +  $\text{NAD}^+$  + fosforan  $\rightarrow 2 \times 1,3$ -bifosfoglicerynian +  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Co ważne, proton uwalniany w tej ostatniej reakcji jest absorbowany przy przekształceniu pirogronianu w mleczan (*vide* powyżej), co według niektórych dowodzi, że wysokie stężenie mleczanu nie ma związku przyczynowego z kwasimą w stanach hipoksji tkankowej, a stanowi raczej produkt mechanizmu chroniącego przed nią. Wedle tego rozumowania głównym źródłem kwasicy w tych stanach jest hydroliza ATP ( $\text{ATP}^{-4} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP}^{-3} + \text{HPO}_4^{-2} + \text{H}^+$ ) i fakt, że uwalniane w niej protony — w związku z zablokowaniem fosforylacji oksydacyjnej z powodu braku tlenu — nie mogą być transportowane do przestrzeni międzybłonowej mitochondrium i wykorzystywane do resyntezy ATP [26]. Mleczan, który w warunkach fizjologicznych jest zużywany w mitochondriach poprzez utlenienie do pirogronianu i skierowanie go do cyklu Krebsa (50–80%), nie może być utylizowany w ten sposób wskutek niedoboru  $\text{NAD}^+$  w następstwie zaburzenia reakcji łańcucha oddechowego. Uwalniany poza komórki jest wykorzystywany w wątrobie (ok. 2/3) i nerkach (ok. 1/3) do syntezy pirogronianu i glukoneogenezy (cykl Corich). Teza o nieszkodliwości wysokich stężeń mleczanu znajduje swoje potwierdzenie w dializoterapii otrzewnowej, w której właśnie mleczan (anion mleczanowy) jest najczęściej stosowanym akceptorem protonów, efektywnie absorbowanym z płynu dializacyjnego dzięki stężeniu 20–80-krotnie przewyższającemu stężenie w osoczu.

Biguanidy sprzyjają kwasicy ze zwiększonym uwalnianiem mleczanu poza komórki z powodu swojego podstawowego działania, czyli hamowania kompleksu I łańcucha oddechowego. Skutkiem jest niedobór ATP i dalsza sekwencja zdarzeń przedstawiona powyżej, tyle że wskutek niewybiórczego działania biguanidów na wszystkie komórki istotnemu zahamowaniu ulega również zużycie mleczanu do glukoneogenezy wątrobowo-nerkowej. Wielokrotnie mniejsze ryzyko kwasicy przy stosowaniu metforminy w porównaniu z fenforminą wynika z około 40-krotnie słabszego hamowania przez metforminę kompleksu I łańcucha oddechowego (z powodu mniejszej lipofilności jej cząsteczki) [27].

Ponieważ metformina jest usuwana tylko przez nerki (zarówno na drodze filtracji, jak i sekrecji kanalikowej), niewydolność nerek

stanowi — oprócz stanów nasilonego metabolizmu beztlenowego — czynnik zwiększający ryzyko wywołania kwasicy mleczanowej przez ulegającą kumulacji metforminę.

Badania na dużych grupach chorych na cukrzycę typu 2, w których przestrzegano obowiązujących do niedawna przeciwwskazań do stosowania metforminy, między innymi upośledzonej funkcji wydalniczej nerek ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), wykazały brak zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej u chorych leczonych tym lekiem w porównaniu z innym leczeniem hipoglikemizującym lub placebo [28]. Konsekwencją tych rygorystycznych obostrzeń jest jednakże znikoma ilość i jedynie obserwacyjny charakter badań tego zagadnienia w populacjach chorych z niewydolnością nerek.

Roussel i wsp. we wspomnianym już 2-letnim badaniu 19 691 chorych na cukrzycę typu 2 zaobserwowali korzystny rokowniczo wpływ metforminy także u chorych z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek. Ryzyko zgonu u 422 osób leczonych metforminą w grupie 5031 badanych z  $\text{eGFR} 30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  było o 34% mniejsze niż w przypadku pozostałych chorych, przy czym efekt ten był wyraźniejszy w podgrupie chorych z  $\text{eGFR} 30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Autorzy badania nie prowadzili jednakże rejestru epizodów kwasicy [19]. Ekström i wsp., którzy badali niemal 52 000 chorych na cukrzycę typu 2 przez średnio 4 lata — w grupach 41 756 osób z  $\text{eGFR} > 60$  oraz 7177 osób z  $\text{eGFR} 45\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , obserwowali nie tylko mniejsze o 10–30% ryzyko zgonu u pacjentów leczonych metforminą (odpowiednio 67,1 i 56,8% chorych) w porównaniu z chorymi otrzymującymi inne leki hipoglikemizujące, lecz także mniejszą, a nie większą częstość wystąpienia kwasicy (lub ciężkiej infekcji) u tych chorych [20].

W 2014 roku w „Peritoneal Dialysis International” ukazał się artykuł autorstwa Al-Hwiesha i wsp. z Khobar w Arabii Saudyjskiej [3], którzy po raz pierwszy intencjonalnie stosowali metforminę u chorych na cukrzycę typu 2 poddawanych dializoterapii otrzewnowej. Badaniem objęto 35 chorych leczonych automatyczną dializą otrzewnową (z użyciem roztworów zawierających bufor mleczanowy), nieobciążonych czynnikami ryzyka kwasicy mleczanowej *a priori* — nie kwalifikowano chorych powyżej 70. roku życia, z niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, posocznicą, alkoholizmem i schorzeniami

wątroby. W ciągu 12 miesięcy przyjmowania metforminy w dawce 0,5–1 g/dobę stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się z 7,4 do 6,4% (mediana) przy redukcji dawkowania insuliny o 50% i spadku wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) z 29,8 do 28,3 kg/m<sup>2</sup> (mediana). Nie stwierdzono ani jednego przypadku wystąpienia kwasicy mleczanowej, a pH krwi chorych było stabilne (7,32–7,36). Badacze wykazali również dyfuzję metforminy do płynu dializacyjnego oraz brak korelacji między stężeniami w osoczu metforminy i mleczanu. Co warto podkreślić, autorzy nie podają, by w okresie badania wystąpiły jakiegokolwiek stany chorobowe zwiększające ryzyko kwasicy, co mogło mieć wpływ na otrzymane rezultaty, a istotnie odbiega od spodziewanej liczby tego rodzaju powikłań w takiej populacji chorych w obserwacji 1-roczej.

## ARGUMENTY PRZECIW

Przeciwno stosowaniu metforminy u chorych na schyłkową niewydolność nerek, niezależnie od rodzaju leczenia nerkozastępczego, przemawiać mogą wątpliwości co do odległych korzyści z takiego postępowania.

W tej populacji chorych długość życia jest w dużej mierze determinowana stopniem wyniszczenia białkowo-energetycznego. Nie tylko mniejsza masa mięśniowa, lecz także — odwrotnie niż w populacji ogólnej — mniejsza masa tkanki tłuszczowej [29] oraz niższe stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy [30] związane są z krótszym przeżyciem chorych przewlekle hemodializowanych. Zatem stosowanie substancji zwiększającej intensywność procesów katabolicznych względem przemian anabolicznych (wskutek indukowanego komórkowego deficytu energii), które wydaje się logiczne i wskazane w stanie nadwyrzki energetycznej, jakim jest otyłość, może nie tylko nie przynosić korzyści, ale wręcz być szkodliwe w stanie wyniszczenia białkowo-energetycznego, jakim jest mocznica. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe paradoksalne korelacje, wpisujące się w zjawisko tak zwanej odwróconej epidemiologii, są mniej ewidentne w populacji chorych leczonych dializami otrzewnowymi niż w populacji chorych hemodializowanych.

Niewykluczone wreszcie, że ewentualny niekorzystny globalny wpływ metforminy na bilans energetyczny organizmu w schyłkowej niewydolności nerek mógłby być niwelowany wspomnianymi korzyściami w zakresie budowy i funkcji układu sercowo-naczyniowego. Wyniki cytowanych badań nad efektami metforminy

w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek wydają się potwierdzać te przypuszczenia. Wskazują one, że w ciężkiej niewydolności nerek dobroczynny wpływ metforminy zanika, ale nie ulega odwróceniu i jej przyjmowanie nie zwiększa śmiertelności. Roussel i wsp., mimo że wykazali poprawę przeżycia w przypadku stosowania metforminy u chorych z eGFR 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nie stwierdzili zmian śmiertelności u 19,5% chorych leczonych metforminą spośród 677 z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [19]. Natomiast Ekström i wsp., którzy badali chorych w lżejszych stadiach niewydolności nerek (≥ 3. stadium przewlekłej choroby nerek), nie obserwowali spadku śmiertelności przy podawaniu metforminy (1/3 chorych w grupie 2146 chorych) już przy obniżeniu eGFR do 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [20].

O niebezpieczeństwie stosowania metforminy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami otrzewnowymi mogą świadczyć opisy pojedynczych przypadków klinicznych. W 1992 [31], 1993 [32] i 1997 roku [33] donoszono o wystąpieniu ciężkiej kwasicy mleczanowej u osób leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową, którym podawano metforminę (w obu przypadkach dawkowanie wynosiło 1 g/d.). Kwasica pojawiła się w różnym czasie od rozpoczęcia obu terapii, a jej wystąpienie wiązało się z dodatkowym czynnikiem wywołującym w postaci ciężkiej infekcji. Należy jednak mieć na uwadze, że powikłaniu leczenia kwasicą mogło sprzyjać nieadekwatnie duże dawkowanie metforminy u tych chorych. Obecnie szacuje się, że skuteczna i bezpieczna dobową dawką metforminy u pacjentów leczonych dializami otrzewnowymi nie powinna przekraczać 250 mg [34].

Nierozstrzygnięta pozostaje również kwestia ewentualnego ryzyka wywołania przez metforminę zapalenia otrzewnej w następstwie efektów ubocznych (wymiotów i biegunki), dotykających około 30% chorych otrzymujących ten lek. Uszkodzona w ich wyniku śluzówka przewodu pokarmowego może teoretycznie stanowić wrota migracji bakterii jelitowych do środowiska bogatego w składniki odżywcze, jakim jest wypełniona dializatem jama otrzewnej.

## WNIOSKI

Aktualny stan wiedzy pozwala przypuszczać, że stosowanie metforminy u chorych dializowanych otrzewnowo w odpowiednio zredukowanej dawce *per se* nie zwiększy istotnie ryzyka kwasicy mleczanowej. Natomiast

▶▶ Stosowanie metforminy, które wydaje się logiczne i wskazane w stanie nadwyrzki energetycznej, jakim jest otyłość, może być szkodliwe w stanie wyniszczenia białkowo-energetycznego, jakim jest mocznica ◀◀

▶▶ Metformina może być korzystna w wybranych grupach chorych dializowanych otrzewnowo ◀◀

możliwość nakładania się u tych chorych innych czynników sprzyjających wystąpieniu kwasicy nakazuje pogłębić badania farmakodynamiki metforminy w tej populacji z uwzględnieniem różnych scenariuszy klinicznych, zanim zaleci się jej stosowanie na szerszą skalę.

Ponadto — niezależnie od kwestii ostrych powikłań — dobroczynny wpływ metforminy na ogólne przeżycie w tej populacji wydaje się wątpliwy w świetle mechanizmów działania leku na przemiany metaboliczne i bilans ener-

getyczny organizmu. Korzyści ze stosowania metforminy u chorych dializowanych otrzewnowo można by się spodziewać raczej w wybranych grupach pacjentów, takich jak dodatkowo obciążeni wysokim ryzykiem lub już obecną chorobą nowotworową, czy też wśród kobiet z zaburzeniami owulacji. Wyjaśnienie odległych efektów podawania metforminy chorym dializowanym otrzewnowo wymagałoby jednakże dużych liczebnie grup badanych, co wskazuje na konieczność wielośrodkowego zakresu takich badań w przyszłości.

### STRESZCZENIE

Wbrew wcześniejszym obostrzeniom metforminą od niedawna zaleca się chorym na cukrzycę powikłaną umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Jest to wynik badań wskazujących na jej korzystny wpływ na przeżycie również w tej populacji chorych oraz na znikome ryzyko kwasicy mleczanowej, jeśli zredukuje się dawkowanie i przestrzega przeciwwskazań do przyjmowania leku. Ostatnio pojawiły się propozycje, aby metforminą leczyć również chorych na schyłkową niewydolność nerek, w tym dializowanych otrzewnowo. Za stosowaniem leku mógłby przemawiać korzystny wpływ wywierany na układ sercowo-naczyniowy, polegający na zmniejszeniu stopnia uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego i przerostu mięśnia sercowego oraz na poprawie funkcji śródbłonna. Przeciwno wydaje się świadczyć nasilenie przez metforminą komórkowych przemian katabolicznych.

To działanie, pożądane u pacjentów z otyłością i zespołem metabolicznym, może być szkodliwe w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, u których za zwiększoną śmiertelność odpowiada w dużej mierze wyniszczenie białkowo-energetyczne. Metformina mogłaby znaleźć zastosowanie w tej populacji raczej w wybranych grupach chorych, na przykład obciążonych wysokim ryzykiem lub już obecną chorobą nowotworową, czy też wśród pacjentek z zaburzeniami owulacji (istnieją doniesienia o korzystnym oddziaływaniu leku w tych stanach chorobowych). Ryzyko kwasicy mleczanowej z powodu kumulacji metforminy przy nakładaniu się na schyłkową niewydolność nerek ostrych schorzeń zmniejszających metabolizm tlenowy nakazuje jednakże pogłębić badania farmakodynamiki leku, zanim zacznie się go podawać tym chorym.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 2, 69–75

**Słowa kluczowe:** metformina, kwasica, dializa otrzewnowa, niewydolność nerek, metabolizm

### Piśmiennictwo

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2014; 3.
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.
3. Al-Hwiesh A.K., Abdul-Rahman I.S., El-Deen M.A. i wsp. Metformin in peritoneal dialysis: a pilot experience. *Perit. Dial. Int.* 2014; 34: 368–375.
4. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. i wsp. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1121–1127.
5. El-Mir M.Y., Nogueira V., Fontaine E. i wsp. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 223–228.
6. Shaw R.J., Lamia K.A., Vasquez D. i wsp. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642–1646.
7. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. i wsp. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074–2081.
8. Miller R.A., Chu Q., Xie J. i wsp. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 2013; 494: 256–260.
9. Zhou G., Myers R., Li Y. i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167–1174.
10. Kawaguchi T., Osatomi K., Yamashita H. i wsp. Mechanism for fatty acid „sparing” effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 3829–3835.
11. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. i wsp. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–894.

12. Yeh C.H., Chen T.P., Wang Y.C. i wsp. AMP-activated protein kinase activation during cardioplegia-induced hypoxia/reoxygenation injury attenuates cardiomyocytic apoptosis via reduction of endoplasmic reticulum stress. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 130636.
13. Zhang C.X., Pan S.N., Meng R.S. i wsp. Metformin attenuates ventricular hypertrophy by activating the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011; 38: 55–62.
14. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. i wsp. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
15. Kukidome D., Nishikawa T., Sonoda K. i wsp. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes* 2006; 55: 120–127.
16. Rahbar S., Natarajan R., Yerneni K. i wsp. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin. Chim. Acta* 2000; 301: 65–77.
17. 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; 352: 854–865.
18. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
19. Roussel R., Travert F., Pasquet B. i wsp. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1892–1899.
20. Ekström N., Schioler L., Svensson A.M. i wsp. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; 2.
21. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e33411.
22. Hadad S.M., Fleming S., Thompson A.M. Targeting AMPK: a new therapeutic opportunity in breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 67: 1–7.
23. Oliveras-Ferreros C., Cufi S., Vazquez-Martin A. i wsp. Metformin rescues cell surface major histocompatibility complex class I (MHC-I) deficiency caused by oncogenic transformation. *Cell Cycle* 2012; 11: 865–870.
24. Buzzai M., Jones R.G., Amaravadi R.K. i wsp. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* 2007; 67: 6745–6752.
25. George S.S., George K., Irwin C. i wsp. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 299–304.
26. Robergs R.A., Ghiasvand F., Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 287: R502–516.
27. Bridges H.R., Jones A.J., Pollak M.N., Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem. J.* 2014; 462: 475–487.
28. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2594–2602.
29. Huang C.X., Tighiouart H., Beddhu S. i wsp. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010; 77: 624–629.
30. do Sameiro-Faria M., Ribeiro S., Costa E. i wsp. Risk factors for mortality in hemodialysis patients: two-year follow-up study. *Dis. Markers* 2013; 35: 791–798.
31. Lim P.S., Huang C.C., Wei J.S. Metformin-induced lactic acidosis: report of a case. *J. Formos. Med. Assoc.* 1992; 91: 374–376.
32. Khan I.H., Catto G.R., MacLeod A.M. Severe lactic acidosis in patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *BMJ* 1993; 307: 1056–1057.
33. Schmidt R., Horn E., Richards J., Stamatakis M. Survival after metformin-associated lactic acidosis in peritoneal dialysis — dependent renal failure. *Am. J. Med.* 1997; 102: 486–488.
34. Duong J.K., Kumar S.S., Kirkpatrick C.M. i wsp. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin. Pharmacokinet.* 2013; 52: 373–384.