

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Grzegorz Dzida, Piotr Gajda, Dorota Kuzemko**

Oddział Diabetologii Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Metformina w codziennej praktyce lekarskiej

## Metformin in everyday clinical practice

### Streszczenie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą społeczną, a lekiem pierwszego rzutu w jej farmakoterapii – metformina, dostępna na rynku od 60 lat. Efektem jej działania jest obniżenie stężenia glukozy we krwi w kilku mechanizmach. Poza tym wywiera ona działanie pozaglikemiczne, dzięki któremu przy długotrwałym stosowaniu zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Wskazaniem do stosowania metforminy jest również stan przedcukrzycowy.

### Słowa kluczowe

metformina, biguanidy, cukrzyca typu 2, stan przedcukrzycowy

Cukrzyca typu 2 jest obecnie wielkim problemem społecznym. Ostatnie dane wskazują, że choruje na nią ponad 2 150 000 Polaków. W patogenezie schorzenia najistotniejszą rolę odgrywają insulinooporność wątroby i innych tkanek oraz dysfunkcja wydzielnicza komórek  $\beta$  trzustki. Coraz częściej podkreśla się również udział wielu innych mechanizmów, wśród których na uwagę zasługuje upośledzenie efektu inkretynowego.

Ze względu na ogromną liczbę chorych większość osób z cukrzycą typu 2 pozostaje pod opieką leka-

### Abstract

Type 2 diabetes is a serious social problem. In pharmacotherapy of the disease, the recommended drug of the first choice is metformin, which has been available on the market for 60 years now. The main effect of metformin is antihyperglycemic activity through several mechanisms of action. Metformin exerts non-glycemic effects as well. As a result of long-lasting treatment, metformin substantially reduces the cardiovascular risk. The new therapeutic indication for metformin is prediabetes.

### Key words

metformin, biguanides, type 2 diabetes, prediabetes

rzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Jest to zgodne z trendami światowymi. Szacuje się, że ponad 80% pacjentów jest leczonych z powodu cukrzycy typu 2 wyłącznie przez lekarzy POZ. Dużą grupę pacjentów stanowią również osoby ze stanem przedcukrzycowym, który według obecnie obowiązującej definicji obejmuje osoby z nieprawidłową glikemią na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG), upośledzoną tolerancją glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) lub obydwoma zaburzeniami jednocześnie.

W świetle obecnej wiedzy i aktualnych zaleceń terapeutycznych podstawowym lekiem stosowanym w cukrzycy typu 2 na każdym jej etapie – od monoterapii poprzez terapie wielolekowe aż do leczenia skojarzonego z insuliną – jest metformina.

### Metformina

Metformina, jedyna obecnie stosowana pochodna biguanidu, obchodzi w 2017 r. swoje 60. urodziny. Wprowadzono ją do leczenia cukrzycy w 1957 r. Pochodne biguanidu stosowane były już wcześniej (fenformina), a alkaloid galegina, od którego pochodzą leki tej grupy, zawarty w rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*), był wykorzystywany już w ziołolecznictwie epoki średniowiecza.

Molekularny mechanizm działania tego leku został opisany dopiero w 2001 r. Lek działa poprzez stymulację enzymu kinazy zależnej od AMP (AMPK), który jest komórkowym regulatorem dystrybucji energii. Efektem tego działania jest poprawa wrażliwości na insulinę, szczególnie w wątrobie (zmniejszenie insulinooporności). Lek oprócz tego zmniejsza wątrobową produkcję glukozy w okresie międzyposiłkowym (hamuje glukoneogenezę). Uważa się również, że może zmniejszać wchłanianie węglowodanów z przewodu pokarmowego, a także działa poprzez pobudzenie efektu inkretynowego. Nie wiadomo jeszcze, czy metformina bezpośrednio pobudza wydzielanie hormonów inkretynowych przez komórki L błony śluzowej jelita, czy może uwrażliwia receptory dla hormonów inkretynowych na ich stymulację endogennymi inkretynami.

Efektem działania leku jest obniżenie stężenia glukozy, głównie glikemii na czczo, ale również zmniejszenie glikemii poposiłkowej, jednak nie bezpośrednio po zażyciu leku, ale kilka godzin później.

Skutkuje to poprawą wyrównania gospodarki węglowodanowej, ocenianej przez obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) o 1–1,5%. Obniżenie to jest tym większe, im wyższa wyjściowa zawartość  $HbA_{1c}$ .

Poza wpływem na glikemię istotne klinicznie wydają się również postulowane działania pozaglikemiczne – zmniejszenie stanu prozakrzepowego towarzyszącego cukrzycy (trombofilii), nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego (zwłaszcza gdy jest podwyższone), poprawa parametrów lipidogramu (zmniejszenie stężenia trójglicerydów), a także wpływ na masę ciała, który określa się jako obojętny, a w wielu przypadkach sprzyjający jej utracie. Dostępne są także publikacje wskazujące na efekt

zmniejszający pobór energii (stymulacja ośrodka sytości za pośrednictwem efektu inkretynowego). Wszystkie opisane działania sprawiają, że w wieloletniej obserwacji leczenie metforminą wiąże się z istotną redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego. Zostało to potwierdzone w jednym z kluczowych badań w diabetologii (*United Kingdom Prospective Diabetes Study* – UKPDS) [1].

Ciekawą właściwością metforminy jest jej działanie przeciwnowotworowe, potwierdzone w wielu badaniach prowadzonych przez onkologów.

### Dawkowanie leku

Należy pamiętać, że skuteczność leku jest zależna od dawki. Optymalna dobowa dawka metforminy wynosi ponad 2 g, maksymalna dawka dobowo to 3 g. Leczenie rozpoczyna się od małych dawek 2–3 × 500 mg, aby uniknąć nieprzyjemnych objawów ubocznych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Dawki zwiększa się stopniowo do 3 × 850 mg. Istnieją sprzeczne doniesienia odnośnie do skuteczności stosowania metforminy w dawce 3 × 1 g na dobę. W przypadku preparatów o powolnym uwalnianiu dawkę stopniowo zwiększa się do maksymalnej dobowej 1 × 2 g w czasie kolacji [2].

### Objawy niepożądane

Takie objawy, jak uporczywe wzdęcia, biegunki i uczucie gorzkiego czy metalicznego smaku w ustach, bardzo często zniechęcają pacjentów do przyjmowania leku. Można te objawy zmniejszyć poprzez stopniowe zwiększanie dawki do maksymalnej skutecznej i jednocześnie dobrze tolerowanej. W celu zminimalizowania tych objawów zaleca się przyjmowanie leku w czasie lub bezpośrednio po posiłku i popicie szklanką wody. Można również sięgnąć po preparaty o powolnym uwalnianiu stosowane raz dziennie w czasie kolacji. Obserwacje kliniczne wskazują, że prawdziwa nietolerancja preparatów metforminy dotyczy mniej niż 10% pacjentów.

### Przeciwwskazania

W miarę upływu lat i poszerzania naszej wiedzy na temat metforminy zmniejsza się liczba przeciwwskazań do jej stosowania. Interesujące jest spostrzeżenie, że pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania leku uważanymi dawniej za klasyczne (niewydolność nerek, niewydolność serca i niewydolność wątroby) mogą osiągać największe korzyści z leczenia metforminą.

Ryzyko śpiączki mleczanowej jest niewielkie w przypadku stosowania metforminy. Zagrożenie jej wystąpieniem zwiększają znacznie: nadużywanie alkoholu, zaawansowana niewydolność serca (od klasy III wg NYHA), niewydolność oddechowa (stwierdzona hipoksemia), niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min), a także ciężka niewydolność wątroby. Metformina jest również przeciwwskazana w niewyrównanej cukrzycy typu 1. Ostatnie badania wskazują też na brak skuteczności metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 1 z towarzyszącą znaczną insulinopornością.

W ostatnich latach zmieniły się zasady stosowania metforminy u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek. Najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przedstawiono w tabeli 1 [3].

Pomimo kontrowersji nie zaleca się w Polsce stosowania metforminy u kobiet w ciąży.

### Stosowanie metforminy w stanie przedcukrzycowym

Badanie DPP (*Diabetes Prevention Program*) przeprowadzone u osób z *prediabetes* wykazało, że najskuteczniejszym sposobem zapobiegania cukrzycy typu 2 jest interwencja behawioralna. W grupie osób przed 60. rokiem życia w obserwacji wieloletniej bardzo skuteczna okazała się metformina. Ze względu na trudności z wprowadzeniem i utrzymaniem istotnych zmian w stylu życia, w celu zmniejszenia ryzyka przejścia ze stanu przedcukrzycowego w cukrzycę wielu ekspertów diabetologicznych zaleca więc stosowanie metforminy. Szacuje się, że ok. 300 tys. Polaków przyjmuje metforminę we wskazaniu stan przedcukrzycowy. Należy rozważyć zastosowanie metforminy u osób ze stanem przedcukrzycowym i licznymi innymi czynnikami ryzyka cukrzycy, szczególnie przy towarzyszącej otyłości. W stanie przedcukrzycowym skuteczne są dawki dobowe metforminy w granicach 1–1,5 g [4].

Metforminę próbuje się stosować z powodzeniem w innych stanach związanych z insulinopornością, takich jak zespół policystycznych jajników czy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby.

### Podsumowanie

Metformina, wydawałoby się dobrze znany lek, obchodzący swoje 60-lecie, stale odsłania swoje nowe oblicza. Oprócz zainteresowania diabetologów wzbudza duże emocje wśród onkologów. Ostatnio pojawiły się doniesienia o skuteczności preparatów metforminy niewchłaniających się z przewodu po-

**Tabela 1.** Zalecenia dotyczące dawkowania metforminy w zależności od zaawansowania niewydolności nerek (wg [5])

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Postępowanie
≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez przeciwwskazań do stosowania metforminy</li> <li>• należy monitorować czynność nerek raz w roku</li> </ul>
45–59	<ul style="list-style-type: none"> <li>• można kontynuować stosowanie metforminy</li> <li>• należy monitorować czynność nerek co 3–6 miesięcy</li> </ul>
30–44	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazane zachowanie szczególnej uwagi przy stosowaniu metforminy</li> <li>• możliwe kontynuowanie stosowania metforminy w zmniejszonej (do 50%) dawce</li> <li>• należy monitorować czynność nerek co 3 miesiące</li> <li>• nie należy rozpoczynać leczenia metforminą u nowych chorych</li> </ul>
< 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie należy stosować metforminy</li> </ul>

karmowego, a działających głównie w błonie śluzowej jelita, być może dzięki efektowi inkretynowemu. Warto pamiętać o tym leku w przypadku licznej grupy pacjentów ze wskazaniami do jego stosowania.

#### Piśmiennictwo

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Diabetologia Praktyczna 2017, tom 3, suplement A.
2. 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego (różne preparaty metforminy); dostępne na: [www.leki.url.gov.pl](http://www.leki.url.gov.pl) (dostęp: 25.04.2017).
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866-875.
5. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-1437.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Grzegorz Dzida  
 Oddział Diabetologii Kliniki Chorób Wewnętrznych  
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
 SPSK-1  
 ul. Staszica 16  
 20-081 Lublin  
 e-mail: [grzegorz.dzida@umlub.pl](mailto:grzegorz.dzida@umlub.pl)