# Metformín – súčasné postavenie v liečbe diabetes mellitus 2. typu a diskutované otázky ohľadom jeho použitia

**Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.[1], MUDr. Vladimír Uličiansky[2]**
[1]SchronerMED, s. r. o., Interná a diabetologická ambulancia, Košice
[2]Via medica, s. r. o., Košice

**Metformín je zástupca orálnych antidiabetík zo skupiny biguanidov, ktorý bol do klinickej praxe uvedený v roku 1957. Po počiatočných úspechoch v 60. rokoch 20. storočia nastali obavy z použitia toho lieku. Prispeli k tomu hlavne tri faktory (thalidomidová aféra, riziko laktátovej acidózy, výsledky štúdie UGDP). K renesancii použitia metformínu prispeli predovšetkým výsledky štúdie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). V súčasnosti metformín jednoznačne považujeme za liek prvej voľby u diabetikov 2. typu za predpokladu, že nie sú prítomné nežiaduce účinky alebo kontraindikácie jeho použitia. Metformín je indikovaný v liečbe DM 2. typu v monoterapii alebo v kombinácii so všetkými orálnymi antidiabetikami, agonistami GLP-1 receptorov a s inzulínom. Napriek tomu, že metformín sa používa v klinickej praxi viac ako 50 rokov, stále sú v súvislosti s liečbou týmto farmakom diskutované viaceré otázky, a to najmä: jeho adekvátna dávka, nežiaduce účinky a kontraindikácie a nové trendy použitia metformínu v klinickej praxi.**

**Kľúčové slová:** metformín, adekvátna dávka, nežiaduce účinky, kontraindikácie, nové trendy.

## *Metformin – current position in the treatment of type 2 diabetes mellitus and discussed questions of its using*

**Metformin is oral antidiabetic agent from the group of biguanides. It came into clinical practice in 1957. Three main developments in medicine during the 1960s threatened development of metformin as a therapeutic agent (thalidomide disaster, risk of lactic acidosis, results of UGDP study). Results of UKPDS contributed to renaissance of using of metformin. At present, metformin is recommended as a first line therapy in type 2 diabetic patients if there are no side effects or contraindications its using. Metformin is indicated in monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents, agonists of GLP-1 receptors or with insulin. In spite of using metformin in clinical practice more than 50 years, there are discussed some questions in relation to therapy with this drug primarily: adequate dose, side effects, contraindications, new trends of its using in clinical practice.**

**Key words:** metformin, adequate dose, side effects, contraindications, new trends.

Via pract., 2015, 12(4): 152–154

## Úvod

Metformín je zástupca orálnych antidiabetík zo skupiny biguanidov, ktorý bol do klinickej praxe uvedený v roku 1957. Po počiatočných úspechoch v 60. rokoch 20. storočia nastali obavy z použitia toho lieku. Prispeli k tomu hlavne tri faktory. Jednak to bol zistený teratogénny vplyv lieku thalidomid, čo vyvolalo obrovskú diskusiu o bezpečnosti všetkých nových liekov. K ďalším faktorom, ktoré zabrzdili použitie metformínu boli obavy z možného rizika laktátovej acidózy, ktoré sa zistili pri iných dvoch biguanidoch (buformíne a fenformíne) a neskôr to boli výsledky štúdie UGDP (University Group Diabetes Program), v ktorej biguanidový preparát – fenformín, neviedol k očakávanému zníženiu kardiovaskulárnej mortality, a liečba týmto farmakom bola v tejto štúdii spojená so zvýšeným výskytom laktátovej acidózy (2).

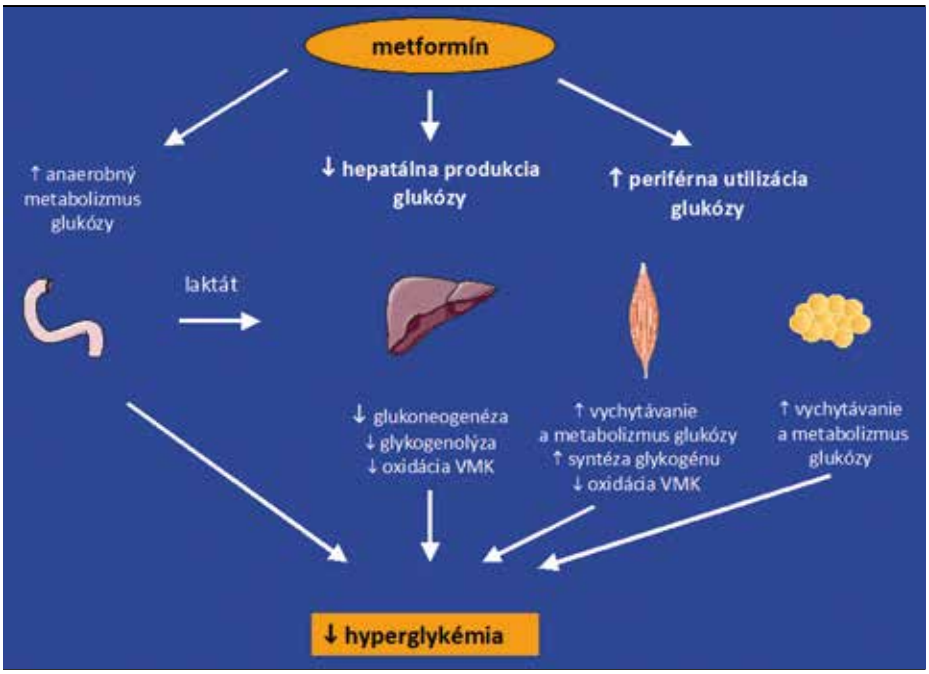
K renesancii použitia metformínu prispeli predovšetkým výsledky štúdie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), ktoré boli prvýkrát prezentované a publikované v roku 1998. Intenzívna liečba metformínom v podskupine obéznych diabetikov 2. typu tejto štúdie znížila výskyt infarktu myokardu o 39 %, ale aj celkovej mortality o 36 % v porovnaní s kontrolnou skupinou diabetikov na konvenčnej liečbe (18). Na základe výsledkov štúdie UKPDS sa metformín stal liekom prvej voľby u diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou a obezitou. Konsenzuálny algoritmus EASD (European Association for the Study of Diabetes) a ADA (American Diabetes Association) z roku 2006 posunul metformín do pozície úvodného farmaka spolu s úpravou životného štýlu bez ohľadu na telesnú hmotnosť (9).

Základnou myšlienkou v roku 2012 publikovaného a v roku 2015 aktualizovaného názorového stanoviska Americkej diabetologickej asociácie a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (ADA/EASD), ktoré rozoberá manažment hyperglykénie u pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu, je personalizovaný prístup zameraný na pacienta. Dôležité je zvažovanie potrieb, preferencií a tolerancií každého pacienta. Základom úspechu je individualizácia liečby. Aj podľa tohto názorového stanoviska metformín jednoznačne považujeme za liek prvej voľby u diabetikov 2. typu za predpokladu, že nie sú prítomné kontraindikácie jeho použitia (1, 7). Metformín je indikovaný v liečbe DM 2. typu v monoterapii alebo v kombinácii s inými orálnymi antidiabetikami (derivátmi sulfonylurey, derivátmi meglitinidu, akarbózou, tiazolidíndiónmi, inhibítormi dipeptidyl peptidázy-4, SGLT-2 inhibítormi), agonistami GLP-1 receptorov a s inzulínom. Metaanalýza všetkých placebom kontrolovaných klinických štúdií ukázala, že priemerný pokles $HbA_{1c}$ po metformíne bol 0,9 % (pri liečbe monoterapiou metformínom -1,12 % verzus placebo, ak bol pridaný k orálnej antidiabetickej liečbe -0,95 % verzus placebo, pri pridaní k inzulínu -0,83 % verzus placebo). Má výraznejší vplyv na glykémie nalačno ako postprandiálne glykémie. Účinnosť metformínu nie je závislá od veku, pohlavia, rasy ani hmotnosti (6).

Metformín je označovaný ako inzulínový senzitizér, vzhľadom na to, že hladiny glykémie znižuje bez stimulácie sekrécie inzulínu. Jeho hlavným mechanizmom účinku je zníženie hepatálnej glukoneogenézy, medzi jeho ďalšie

účinky patria: zvýšenie vychytávania glukózy v kostrovom svale a v tukovom tkanive, zníženie resorpcie sacharidov v čreve (obrázok 1). Metformín má okrem antihyperglykemického účinku aj celý rad paraglykemických účinkov (napríklad priaznivý efekt na lipidový profil, zlepšenie fibrinolytických pomerov, zníženie hladiny inhibítora aktivátora plazminogénu 1, zníženie zápalových markerov a zlepšenie endotelovej dysfunkcie, mierny anorektický a antabusový účinok) (16, 17). Celulárny mechanizmus účinku nie je stále úplne objasnený. Metformín pôsobí ako aktivátor enzýmu adenozín monofosfátom aktivovaná proteínkináza (AMPK). Inhibíciou komplexu-1 respiračného reťazca v mitochondriách sa pomocou metformínu zvýši pomer adenozín monofosfát/adenozíntrifosfát (AMP/ATP), následne dôjde k naviazaniu AMP na AMPK. Kináza LKB1 zabezpečí fosforyláciu treonínového zvyšku na pozícii 172 v reťazci enzýmu AMPK, čo vedie k aktivácii AMPK a následne k jeho metabolickému účinku (12).

***Obrázok 1.*** Mechanizmus antihyperglykemického účinku metformínu




Napriek tomu, že metformín sa používa v klinickej praxi viac ako 50 rokov, stále sú v súvislosti s liečbou týmto farmakom **diskutované viaceré otázky**, a to najmä:

## 1. Adekvátna dávka metformínu

Pred nasadením metformínu musíme vylúčiť všetky možné kontraindikácie tohto lieku. U väčšiny pacientov začíname s dávkou 500 alebo 850 mg, ktoré pacient užije s jedlom alebo po jedle. Na racionálnu stratégiu liečby je potrebná adekvátna titrácia dávky metformínu a včasné začatie liečby. Postupné zvyšovanie dávky má význam z hľadiska zlepšenia gastrointestinálnej tolerancie. Denná definovaná dávka metformínu je 2 000 mg. Pri tejto dávke je u väčšiny diabetikov 2. typu dosiahnutá najlepšia glykemická kontrola. Maximálna možná dávka metformínu je 3 000 mg. Metaanalýza 9 klinických štúdií hodnotiacich efekt rôznych dávok metformínu na glykemickú kompenzáciu zistila siginifikantne väčší pokles $HbA_{1c}$ pri použití vyšších dávok metformínu v porovnaní s nižším dávkami metformínu (rozdiel v zmene $HbA_{1c}$ bol 0,26 % (95 % CI 0,14 – 0,38; p < 0,0001) bez signifikantného vzostupu vedľajších účinkov pri vyššej dávke metformínu (6).

Priemerná denná dávka metformínu v jednotlivých krajinách je menšia ako 2 000 mg (11). Metformín je podľa dostupných dát zrejme aj na Slovensku poddávkovaný a nedosahujeme ani dennú definovanú dávku (2 000 mg).

Pre pacientov, ktorí netolerujú bežné formy metformínu (hlavne zo strany tráviaceho traktu), je k dispozícii XR forma s predĺženým uvoľňovaním. Existujú tiež fixné kombinácie metformínu s glibenklamidom, tiazolidíndiónmi, DPP-4 inhibítormi. Tieto fixné kombinácie umožňujú zjednodušenie podávania (zníženie počtu tabliet) a zvyšujú tiež compliance pacientov (16, 17).

## 2. Nežiaduce účinky a kontraindikácie metformínu

Metformín je vo všeobecnosti dobre tolerovaný. Najčastejším nežiaducim účinkom, vyskytujúcim sa väčšinou hneď na začiatku liečby, sú gastrointestinálne ťažkosti, ako sú nauzea, bolesti brucha a pocit plnosti, nafukovanie, vracanie, hnačka, nechutenstvo, kovová chuť v ústach. Tieto ťažkosti sa vyskytujú asi u 15 – 25 % pacientov, ktorí užívajú metformín s okamžitým uvoľňovaním. Príčina gastrointestinálnej (GIT) intolerancie u časti pacientov užívajúcich metformín nie je plne objasnená. Je známe, že GIT trakt akumuluje metformín v oveľa väčšej koncentrácii ako ostatné tkanivá. Metformín tiež spomaľuje rýchlosť reabsorpcie žlčových kyselín v ileu, čo môže viesť k porušeniu osmotického statusu a zvýšenej črevnej bakteriálnej aktivite (2).

Najobávanejším nežiaducim účinkom metformínu je laktátová acidóza. Jej hlavnou prevenciou je prísne dodržiavanie kontraindikácií podávania metformínu (kardiorespiračná nedostatočnosť, porucha funkcie obličiek, pečene, akútne alebo chronické ochorenia, ktoré môžu viesť k hypoxii, dehydratácia, šok, alkoholizmus, srdcové zlyhávanie NYHA III – IV). V poslednom období je veľmi diskutovaná otázka použitia metformínu pri poškodení funkcie obličiek. Podľa od apríla 2015 novoplatného Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) je metformín kontraindikovaný pri poškodení funkcie obličiek alebo zlyhaní obličiek (klírens kreatinínu < 45 ml/min. – čo zodpovedá 3b. až 5. štádiu chronického obličkového ochorenia podľa K/DOQI) (14). Česká diabetologická spoločnosť v svojich aktuálnych odporúčaniach uvádza, že metformín je KI pri GF < 0,5 ml/s. Pri GF v rozmedzí 0,5 – 1,0 ml/s liečbu neodporúča metformínom novonasadiť a u pacientov už liečených metformínom navrhuje znížiť jeho dávku na polovicu. Podobný názor je aj v odporúčaniach ADA (16).

## 3. Nové trendy použitia metformínu

V súčasnosti sú diskutované aj poslednými vedeckými poznatkami objavené nové trendy (indikácie) použitia metformínu v klinickej praxi.

Viaceré štúdie, z nich najvýznamnejšia je štúdia DPP (Diabetes Prevention Program), dokázali, že metformín má dôležitý *preventívny* potenciál pri prechode poruchy glukózovej tolerancie (PGT) do DM 2. typu (8). Podávanie metformínu u pacientov s *nealkoholovou steatózou a steatohepatitídou* v mnohých štúdiách viedlo k zlepšeniu biochemických aj histologických nálezov (15). Pri *syndróme polycystických ovárií,* ak bol spojený s inzulínovou rezistenciou, liečba metformínom viedla k zlepšeniu metabolických parametrov, ovulácii, upravila tiež menštruačný cyklus a zvýšila pravdepodobnosť otehotnenia. Táto liečba priaznivo ovplyvnila aj hirzutizmus týchto pacientok (4). V roku 2008

publikovanej veľkej klinickej randomizovanej štúdii pri podávaní metformínu pri *gestačnom DM* bolo potenciálne riziko pre matku a plod porovnateľné s liečbou inzulínom (10). Podľa niektorých rozsahom menších štúdií je vhodná kombinácia inzulínu spolu s metformínom u *diabetikov 1. typu,* ktorí majú nadhmotnosť, alebo sú obézni, majú vysokú dennú dávku inzulínu a neuspokojivú metabolickú kompenzáciu (13). Podľa niektorých experimentálnych aj observačných klinických štúdií mali pacienti, ktorí boli liečení metformínom, znížené riziko vzniku *karcinómu* a redukované riziko mortality na nádorové ochorenia (3, 5, 19). V roku 2014 bola začatá univerzitami v Oxforde a Cambridge štúdia GLINT (Glucose Lowering in Non-diabetic Hyperglycemia Trial). Ide o veľkú randomizovanú kontrolovanú štúdiu zameranú na koncové klinické ukazovatele so sledovaním vplyvu metformínu na rakovinu, ale aj na kardiovaskulárne ochorenia. Dĺžka sledovania pacientov bude 5 – 7 rokov.

Avšak, treba zdôrazniť, že v súčasnosti na Slovensku použitie metformínu v uvedených indikáciách nie je v klinickej praxi povolené.

## Literatúra


**1.** AACE/ACE Diabetes Guidelines. *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1):4.

**2.** Bailey CJ, Campbell IW, Cha JCN, et al. *Metformin – the gold standard.* Wiley; 2007: 288.

**3.** Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortallity of patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006;29:254–258.

**4.** Dronavalli S, Ehrmann DA. Pharmacologic therapy of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:244–254.

**5.** Evans JM, Donelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 2005;33:1304–1305.

**6.** Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care.* 2012;35:446–454.

**7.** Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: 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.

**8.** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Grouop. Reduction in incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.

**9.** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for 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.

**10.** Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2003–2015.

**11.** Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximasing the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Diab Vasc Disease.* 2001;1:28.

**12.** Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science.* 2005;310:1642–1646.

**13.** Schroner Z, Uličiansky V. Minulosť, súčasnosť a perspektívy liečby metformínom. *Diabetes a obezita.* 2010;11(20):45–49.

*14. Súhrn charakteristických vlastností lieku metformín (Glucophage®).* 2015.

**15.** Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A, et al. The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9:299–304.

**16.** Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus v zrelom veku. s. 16–92. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáň M. *Diabetes mellitus v zrelom veku.* Martin: 2013: 171.

**17.** Uličiansky V. *Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu.* Diabetol, s.r.o.; 2008:286.

**18.** UK Prospective diabetes study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854–866.

**19.** Zakikhani M, Dowling R, Fantus G, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66:10269–10273.



***Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.***
*SchronerMED, s. r. o.*
*Interná a diabetologická ambulancia*
*Pod horou 53, 040 16 Košice*
*zbynek.schroner@gmail.com*