Postavení metforminu jako antidiabetika první volby

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Metformin je dnes považován za jediný lék u pacientů s prediabetem a je lékem první volby u diabetiků 2. typu. Kromě významného antidiabetického efektu jsou významné i další účinky metforminu: snížení výskytu nádorů, kardiovaskulární pozitivní efekty, stimulace imunity, pozitivní efekt na kost, efekt na ovulaci, vliv na redukci hmotnosti, pankreatoprotektivní vliv (snížení výskytu karcinomu a možný vliv na snížení výskytu pankreatitidy při inkretinové léčbě), pozitivní vliv na jaterní steatózu. Protože diabetici žijí ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku, je významné stále připomínat pozitivní kardiovaskulární efekty metforminu.

Klíčová slova: metformin – kardiovaskulární efekty – snížení nádorového rizika – ovulace – jaterní steatóza – diabetická osteopatie

Metformin as the first line antidiabetic agent

Summary: Metformin is considered to be the only drug suitable in patients with prediabetes and is the drug of choice in patients with type 2 diabetes. Apart from important antidiabetic effect, it also has some important additional effects: reduced incidence of tumours, positive effects on cardiovascular system, stimulation of immunity, positive effects on the bone, effect on ovulation, influence over body weight reduction, pancreas-protective effects (reduced incidence of carcinoma and possible effect on reduction in incidence of pancreatitis during incretin treatment), positive effects on liver steatosis. Since diabetes patients live with increased cardiovascular risk, it is important to continuously remind ourselves of the positive cardiovascular effects of metformin.

Key words: metformin – cardiovascular effects – reduced risk of tumours – ovulation – liver steatosis – diabetic osteopathy

Úvod

Bohužel dnes stále ještě existují diabetici 2. typu léčení jen dietou a fyzickou aktivitou. Již po několik let přitom platí, že každý diabetik 2. typu by měl být léčen antidiabetiky. Dnes se užívá tzv. Nathanovo schéma [1], kde antidiabetikem první volby je metformin a až při jeho malém účinku přistupujeme ke kombinační léčbě a při kontraindikacích či intoleranci k volbě jiného antidiabetika. Účinky metforminu jsou však mnohem širší.

Léčba metforminem u prediabetu

Podle doporučení Americké diabetologické asociace [2] je metformin doporučován již u pacientů s prediabetem – tedy s porušenou glukózovou tolerancí nebo se zvýšenou glykemií na lačno – pokud mají další rizikové faktory. Ty jsou však definovány tak široce [3], že indikaci splní prakticky každý pacient s prediabetem.

Toto doporučení vychází zejména ze studie Diabetes prevention program – DPP [4], kde bylo ukázáno, že metformin má jak efekt na prevenci diabetu, tak další pozitivní kardiovaskulární efekty. Postavení metforminu jako antidiabetika první volby je dnes neotřesitelné. V oblasti prediabetu to tak jednoduché není. Metformin je především lék působící na citlivost na inzulin. Ta je sice u prediabetu snížena, ale po mnoho let je známo, že u prediabetu a při vzniku diabetu je porušena především sekrece inzulinu. Tomu odpovídá skutečnost, že v některých preventivních studiích s glitazony [4] bylo dosaženo ještě většího efektu na prevenci diabetu než ve studiích s metforminem. O tomto efektu ve studii ACT NOW podrobně informoval např. prof. R. A. de Fronzo na letošním sjezdu CODHY (Kontroverze u obezity, diabetu a hypertenze) v Praze. Také podávání DPP-4 inhibitorů působících na zlepšení funkcí β-buňky u prediabetu je logické, nemá však zatím oporu ve studiích. Lze tedy očekávat, že doporučení léčby pro prediabetes se bude ještě vyvíjet.

Metformin jako univerzální antidiabetikum

Pozice metforminu jako antidiabetika první volby u diabetu 2. typu je neotřesitelná. Opírá se především o studii UKPDS. U diabetiků 2. typu pak metformin používáme nejen jako antidiabetikum první volby, ale zároveň také ve všech dalších kombinacích [1] podle zmíněného Nathanova schématu, kromě pacientů, u kterých je metformin kontraindikován či není tolerován.

Proč je metformin účinným antidiabetikem, bylo donedávna nejasné. Nyní byl publikován klíčový objev vysvětlující efekt metforminu. Metformin inaktivuje komplex tzv. mammalian target of rapamycin – mTOR. Tento komplex je u diabetiků 2. typu a starších pacientů nadměrně aktivován a fyziologicky je jeho aktivace a inaktivice řízena jinými mechanizmy. Metformin tyto kroky obchází a působí přímo [5]. Metforminem je takto suprimována tvorba glukózy v játrech a zvyšována periferní citlivost tkání na inzulin. Tento efekt se pravděpodobně podílí i na dalších efektech metforminu.

Jedním z dalších popsaných efektů metforminu [6] je inzulinsenzitizační účinek na tukovou tkáň. Na jedné straně tak konečně víme, jakým mechaniz-

mem toto staré a dodnes velmi účinné antidiabetilkum působí. Zároveň je však stále více věnována pozornost dalším efektům léčby metforminem.

Další efekty léčby metforminem

Po aféře s vedlejšími kardiovaskulárními efekty rosiglitazonu jsou citlivě sledovány kardiovaskulární efekty všech antidiabetik. Metformin snižuje kardiovaskulární riziko podle řady studií [7]. Ve studii UKPDS snížil metformin riziko infarktu myokardu více než jiné léky při srovnatelném efektu na glykemii. Vazoprotektivní efekt je nezávislý na glykemii, lipidech, zánětu, hemostáze, endoteliální a destičkové funkci.

Efekt na snížení progrese ateroskleróry karotid byl prokázán dokonce i u nediabetiků [8], nemůže tedy jít o efekt vázaný jen na antidiabetický účinek. Ve 2leté studii (s podáním 500–850 mg/den) metformin snížil progresi intimomediální šířky na karotidách. Tento efekt nesouvisel se změnou kardiovaskulárních rizikových faktorů ani s poklesem glykemie.

Podle experimentů na zvířatech se zdá, že metformin přímo inhibuje glykaci kolagenu, a snižuje tak výskyt tzv. diabetické kardiomyopatie, která se projevuje především chronickým srdečním selháním [9].

Metformin byl u nás i v dalších zemích kontraindikován u chronického srdečního selhání a dalších stavů s rizikem hypoxie. Dnes však existuje řada studií, které ukazují, že podání metforminu u těchto pacientů je velmi výhodné. Řada studií [7] ukazuje, že mortalita na chronické srdeční selhání je za léčby metforminem až o 50 % nižší než při léčbě sulfonylureou a výrazně klesá i počet opakovaných hospitalizací.

Inhibice proliferace buněk po metforminu [10] se může podílet společně jak na protizánětlivém efektu a na protinádorovém efektu metforminu. Metformin podle řady sledování významně snižuje mortalitu kardiaků za hospitalizace i v ambulantní péči [11–13].

Metformin podporuje proliferaci a stimulaci lymfocytů T i B [14]. Infekce nejsou po podání metforminu častější. V experimentální těžké sepsi u zvířat nebyly však prokázány žádné negativní účinky metforminu vůči kontrolní skupině [15].

Diabetická osteopatie je onemocnění, kterému je stále zatím věnována malá pozornost [16]. Je přitom zřejmé, že diabetici 2. typu nemají sníženou kostní denzitu, ale mají přitom zvýšenou tendenci k frakturám. Je přitom zajímavé, že diabetickou osteopatii ovlivňují antidiabetika – negativně inzulinové senzitizéry, pozitivně pak metformin a léky působící na inkretinovém principu. Meformin snižuje výskyt fraktur pravděpodobně jiným mechanizmem, než je antidiabetický efekt. V experimentu je prokázán jeho pozitivní vliv na osteoblasty, a tedy efekt osteoanabolický [17], a rovněž ovlivnění osteoklastů k omezení resorpce kosti [18].

V jiné než diabetologické indikaci je metformin dnes nejčastěji podáván u syndromu polycystických ovarií. Cochranova databáze eviduje 27 studií s metforminem celkem u 2 150 žen [19]. Metformin evidentně zvyšuje počet ovulací a počet za léčby vzniklých těhotenství. Nemá přitom na průběh gravidity negativní vliv. Ve Spojených státech amerických na rozdíl od Evropy je možno podávat metformin i v graviditě.

Ve studii UKPDS došlo u diabetiků 2. typu k nejmenšímu vzestupu hmotnosti ze všech užívaných antidiabetik právě po metforminu. Ve studii DPP zaměřené na prevenci diabetu pacienti s prediabetem po metforminu redukovali hmotnost. Metformin byl proto sledován i ve svém účinku na léčbu obezity u nediabetiků. Podle systematického přehledu [20] bylo provedeno 57 studií. Plně relevantních jich bylo jen 9. Jen 2 snížily obvod pasu a žádná nezjistila snížení BMI. Metformin tedy pravděpodobně redukuje obvod pasu. BMI redukuje jen u pacientů s prediabetickými poruchami, a nikoli tedy u opravdových diabetiků 2. typu či u obézních bez diabetu – prediabetu.

Metformin velmi významně snižuje výskyt nádorů, a to nejen samostatně, ale i v kombinaci, kde často koriguje zvýšení nádorové riziko např. při léčbě inzulinem [21]. Specifický efekt na pankreas je zvažován jak u tumorů, tak u zánětu. Výskyt karcinomu pankreatu je u diabetiků 2. typu vysoký a je velkým diagnostickým problémem. Bylo rovněž zmíněno, že metformin snižuje výskyt dalších karcinomů, např. mamy [22]. Karcinom pankreatu je nádor, který často vzniká těsně před nebo těsně po manifestaci diabetu 2. typu. Po exenatidu a sitagliptinu byl popsán častější výskyt pankreatitidy. Mírná pankreatitida vzniká podle některých hypotéz prakticky u všech pacientů léčených gliptiny či inkretinovými analogy [23]. Po žádném z inkretinových analog a po žádném z gliptinů nebyl prokázán vznik nádorů včetně nádorů pankreatu. Určitá proliferace pankreatických vývodů existuje však vždy pravděpodobně po obou těchto lékových skupinách. V experimentu na zvířeti bylo prokázáno, že metformin tuto proliferaci zastavuje [23]. Je tedy významné, že metformin je dnes prakticky vždy podáván v kombinaci s gliptiny a s inkretinovými analogy. Tento způsob podání je u nás doporučen v SPC i v preskripčním omezení pojišťovny jak pro gliptiny, tak pro inkretinová analoga.

Opakovaně existují obavy z hepatotoxicity metforminu. Rozsáhlý systematický přehled [24] však uvádí, že pacienti se steatózou jaterní nepochybně výrazně profitují z léčby metforminem. Tito pacienti často mají mírnou elevaci jaterních testů a lékaři se někdy bojí metformin podávat. Je zajímavé, že u prediabetiků snižují obsah tuku v játrech glitazony, ale nikoliv metformin [25].

Historicky existovaly obavy, že biguanidy mohou v kombinaci s hepatopatií působit laktátovou acidózu. Toto nebezpečí u metforminu nehrozí, a pokud ano, pak jen u pacientů s cirhózou a jaterní encefalopatií. Lékař při indikaci metforminu by si

měl být jist, že pacient nemá známky jaterní cirhózy. Rutinní vyšetřování jaterních testů před nasazením metforminu dnes není nutné [26].

Sporná negativa léčby metforminem

Je až nápadné, že metformin má tolik pozitivních efektů na řadu orgánových systémů. Část pacientů metformin nesnáší pro trávicí obtíže. Negativ je skutečně velmi málo. Patří k nim snížení adsorpce vitaminu B_{12} [27], ta je však velmi snadno korigovatelná. Inzulinové senzitizéry a metformim jsou dokonce zvažovány jako léčba demence. Pravděpodobně nevýznamný je nález zvýšené formy alzheimerovských plak v experimentu za léčby metforminem [28].

Závěr

Metformin je účinné antidiabetikum, bez kterého si dnes léčbu prediabetu, diabetu 2. typu neumíme představit. Snad žádné z antidiabetik nemá tolik pozitivních vedlejších účinků na řadu orgánových systémů jako metformin.

Je proto významné, že metformin je v tzv. Nathanově schématu, podle kterého dnes diabetes 2. typu léčíme, podáván prakticky u všech pacientů. Jedinou výjimkou jsou tak bohužel pacienti, kteří pro obvykle gastrointestinální vedlejší účinky metformin mít nemohou nebo ho nemohou mít pro zhoršené renální funkce. Tito pacienti přicházejí tak o mnoho benefitů léčby. Protože diabetici buď již mají cévní postižení, nebo žijí ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku, je významné stále připomínat i dobře doložené pozitivní kardiovaskulární efekty metforminu.

Literatura

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193–203.

2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753–759.

3. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.

4. Svačina Š. Systémové účinky metforminu. Postgrad Med 2010; 12: 42–45.

5. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. Cell Metab 2010; 11: 390–401.

6. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. J Physiol 2009; 587: 3741–3750.

7. Fischer M, McMurray J. Diabetic cardiology. Wiley: Hoboken 2010.

8. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y et al. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 64: 225–228.

9. Jyothirmayi GN, Soni BJ, Masurekar M et al. Effects of Metformin on Collagen Glycation and Diastolic Dysfunction in Diabetic Myocardium. J Cardiovasc Pharmacol Ther 1998; 3: 319–326.

10. Cufí S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C et al. Metformin against TGFβ-induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT): From cancer stem cells to aging-associated fibrosis. Cell Cycle 2010; 9: 4461–4468.

11. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. Diabetologia 2010; 53: 2546–2553.

12. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2010; 106: 1006–1010.

13. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B et al. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients with Diabetes and Heart Failure. Circ Heart Fail 2010; Epub ahead of print.

14. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. Nature 2009; 460: 103–107.

15. Gras V, Bouffandeau B, Montravers PH et al. Effect of metformin on survival rate in experimental sepsis. Diabetes Metab 2006; 32: 147–150.

16. Svačina Š. Diabetická osteopatie: onemocnění kdysi sporné a pravděpodobně významné. Vnitř Lék 2010; 56: 736–738.

17. Kanazawa I. Usefulness of metformin in diabetes – related bone disease. Clin Calcium 2009; 19: 1319–1325.

18. Lee YS, Kim YS, Lee SY et al. AMP kinase acts as a negative regulator of RANKL in the differentiation of osteoclasts. Bone 2010; 47: 926–937.

19. Tang T, Lord JM, Norman RJ et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD003053.

20. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 1766–1777.

21. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1620–1625.

22. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. Diabetes Care 2010; 33: 1304–1308.

23. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta 2010.

24. Li D, Abbruzzese JL. New strategies in pancreatic cancer: emerging epidemiologic and therapeutic concepts. Clin Cancer Res 2010; 16: 4313–4318.

25. Levri KM, Slaymaker E, Last A et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. Ann Fam Med 2005; 3: 457–461.

26. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 1211–1221.

27. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. South Med J 2010; 103: 265–267.

28. Chen Y, Zhou K, Wang R et al. Antidiabetic drug metformin (Glucophage®) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 3907–3912.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: stepan.svacina@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 20. 11. 2010