

# Metformin jako antidiabetikum první volby: nové důkazy komplexního působení

**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
**Edukafarm, Praha**

*Racionální a včasná léčba diabetu 2. typu má zásadní roli v prevenci vzniku závažných diabetických komplikací, které mohou mít fatální průběh. Podle současných doporučení se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy (souběžně s režimovými opatřeními) farmakoterapie metforminem. Metformin je základem farmakoterapie i v kombinacích s dalšími perorálními antidiabetiky a zůstává součástí léčby i v případech, že se součástí léčby stane inzulin (snižuje se tím dávka inzulínu potřebná ke kompenzaci diabetu). Toto postavení metforminu jako léčiva první volby i základu kombinované terapie se v poslední době dále upevnilo díky poznatkům z nových studií, které dokumentují pleiotropní působení tohoto léčiva.*

## Literatura

1. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. A systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-2080.
2. 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;32:1620-25.
3. Li D, Yeung SJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
4. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16). *Diabetes Care* 2010;33:322-6.
5. Křížová E, Kvapil M. Metformin: nová pozitivní osvědčeného mléku. *Causa Subita* 2010;13:60-62.

**Další literatura u autora.**

## Základní účinky a jejich mechanismy

Metformin snižuje hladinu glukózy i hladinu glykovaného hemoglobinu postprandiálně i nalačno, přispívá k normalizaci hmotnosti a k odstranění inzulinové rezistence. Hlavním účinkem metforminu je inhibice výdeje glukózy z jater. Zvyšuje inhibici glukoneogeneze zprostředkovanou inzulinem a blokuje glukoneogenezi zprostředkovanou glukagonem. Zvyšuje utilizaci glukózy o 40% podporou transportu glukózy do svalů, zlepšuje funkci beta-buněk pankreatu. Zajímavé zjištění je, že v mechanismu jeho působení hraje roli i blokáda enzymu dipeptidázy 4 (DPP-4), charakteristická pro některé z nových antidiabetik - gliptiny. Vzhledem k provázanosti metabolických odchylek u diabetu je důležité, že metformin zlepšuje lipidový profil a má řadu dalších prospěšných účinků.

## Kardiovaskulární ochrana

Pro pacienty s diabetem 2. typu je důležité, že metformin snižuje kardiovaskulární riziko. 70% diabetiků totiž neumírá na diabetes, ale na infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. K antiaterogennímu působení metforminu patří skutečnost, že zlepšuje endotelovou dysfunkci (která je spojena s inzulinovou rezistencí), ovlivňuje nerovnováhu tromboaktivních substancí vytvářených buňkami endotelu, ovlivňuje lipidový metabolismus, vede k minimálním přírůstkům tělesné hmotnosti. Ve významné dlouhodobé klinické studii UKPDS se ukázalo, že metformin snížil riziko infarktu o 39%, riziko všech makrovaskulárních komplikací snížil o 30% a celkovou mortalitu snížil o 36%. Tento ochranný účinek je dlouhodobý – ve studii UKPDS u obézních diabetiků snížení relativního rizika kardiovaskulárních komplikací přetrvávalo i po deseti letech léčby (o 21% snížení všech komplikací, o 33% snížení výskytu infarktu myokardu).

V roce 2008 byla publikována metaanalýza 40 klinických studií,<sup>1</sup> jejichž součástí bylo hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti a protektivních účinků perorálních antidiabetik. Výsledky metaanalýzy ukázaly, že léčba diabetu 2. typu metforminem přinesla významně **snížené riziko kardiovaskulární mortality** ve srovnání s ostatními perorálními antidiabetiky i ve srovnání s placebem.

K těmto účinkům přispívá vliv metforminu na lipidový metabolismus – antiaterogenní působení prostřednictvím snížení hladiny triglyceridů, celkového a LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu. Molekulární mechanismus tohoto účinku (ale i účinku metforminu v oblasti glycidového metabolismu) je zprostředkován enzymem označovaným jako AMPK (adenosinmonofosfátem aktivovaná proteinkináza), který katalyzuje vychytávání glukózy ve svalu, oxidaci mastných kyselin ve svalu a játrech a inhibici jaterní glukoneogeneze a syntézy mastných kyselin a cholesterolu.

## Antikancerogenní působení

Jak jsme uvedli, působení metforminu na glycidový a lipidový metabolismus je zprostředkováno jeho schopností aktivovat enzym AMPK. Tento enzym působí inhibičně i na růst maligních buněk. Toto působení bylo potvrzeno i v klinických studiích. Např. v rozsáhlé studii (celkem zařazeno přes 8000 pacientů)<sup>2</sup> byl porovnáván výskyt onkologických onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu, kteří byli léčeni metforminem a těch, kteří metformin nikdy neužívali. Výsledky ukázaly, že během sledování (průměrně 2,6 roku) onemocnělo maligním tumorem 11,6% osob, které neužívaly metformin, a ve skupině pacientů léčených metforminem onemocnělo během sledování (průměrně 3,5 roku) jen 7,3% pacientů ( $P < 0,001$ ). Poměr rizik (HR) činil 0,46. I po korekci na další faktory (pohlaví, věk, BMI, hladina HbA<sub>1c</sub> apod.) byl rozdíl mezi skupinami signifikantní.

Autoři udávají, že léčba metforminem snižovala riziko maligního tumoru o 37%. V další studii<sup>3</sup> byl zjišťován vliv antidiabetické léčby na výskyt adenokarcinomu pankreatu. Hodnocení ukázalo, že léčba metforminem byla spojena s významným snížením rizika vzniku adenokarcinomu pankreatu ve srovnání s pacienty, kteří metformin nikdy neužívali ( $P = 0,001$ ).

Antikancerogenní účinek metforminu byl potvrzen v prospektivní studii ZODIAC-16, do které bylo zařazeno 1353 diabetiků 2. typu, a ve které byla hodnocena mortalita na maligní onemocnění (průměrná doba sledování 9,6 roku).<sup>4,5</sup> Metformin úmrtnost na malignity výrazně snižoval (poměr rizik v metforminové skupině oproti nonmetforminové: HR=0,43). Míra tohoto ochranného působení stoupala s dávkou metforminu.

## Závěr

Výsledky klinických studií upevňují dominantní místo metforminu v léčbě diabetu 2. typu. Je samozřejmé, že k potřebnému účinku je nutná i dobrá compliance pacienta. K tomu přispívá nabídka dostatečného spektra lékových forem, která umožňuje individuální volbu formy léku, zvyšuje ochotu pacienta dodržovat pravidla terapie. Merck, výrobce originálního přípravku Glucophage (který je na trhu více než 50 let), uvedl v poslední době na trh novou lékovou formu - prášek pro přípravu perorálního roztoku. K dispozici je tedy nová varianta přípravku s obsahem metforminu, která by mohla přispět u řady pacientů k lepší adhezenci k léčbě, a tím i vyšší kontrole diabetu. Další přínosnou novinkou je, že od 1. 1. 2010 mohou metformin předepisovat i praktičtí lékaři. Metformin jako antidiabetikum první volby se tím dostává do rukou širší lékařské obce. Jsou tak vytvořeny podmínky, aby (za předpokladu kvalitní diagnostiky) byla včas započata adekvátní terapie, která povede ke zvýšení kvality života pacientů.