

# Proč je metformin lékem první volby pro nemocné s diabetes mellitus 2. typu?

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Metformin je určen jako lék první volby a měl by být podáván všem nově odhaleným diabetikům ihned od počátku onemocnění spolu s nefarmakologickými opatřeními. Metformin má ověřeno podle „medicíny založené na důkazech“, že vykazuje anti-aterosklerotické a kardioprotektivní účinky.

**Klíčová slova:** inzulinová rezistence, kardiovaskulární riziko.

## Why is metformin the first-choice drug for patients with type 2 diabetes mellitus?

Metformin is a first-choice drug and should be administered to all newly detected diabetic patients since the onset of the disease along with nonpharmacological measures. In terms of evidence-based medicine, metformin has been shown to have anti-atherosclerotic and cardioprotective effects.

**Key words:** insulin resistance, cardiovascular risk.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 385–386

V roce 2006 bylo publikováno 1. společné doporučení (guidelines Evropské asociace pro studium diabetu a Americké diabetologické společnosti) pro léčbu nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM2), ve kterém byl poprvé doporučen metformin jako lék první volby. V pozici jednoznačné první volby v léčbě nově odhaleného nemocného s DM2 zůstává metformin i ve 3. přepracování těchto doporučených postupů (1).

Proč právě metformin, který patří mezi nejstarší perorální antidiabetikum (PAD), se v současné době dostal na toto „výsluní“ v léčebné strategii nemocných s DM2? Nebo právě proto, že patří mezi nejstarší (a je tedy podrobně prozkoumaný)?

Ve skupině biguanidů byly původně 3 preparáty – fenformin, buformin a metformin. Ale pouze metformin, který prodělal období „zatravování“ a v řadě zemí bylo jeho používání zakázáno, se později dostal na čelní pozici úspěšného a bezpečného PAD. Je jistě evidentní, že musel projít velmi přísnými kritérii bezpečnosti a účinnosti jeho podávání.

Úspěšnou éru metforminu, který je v současné odborné literatuře mimo jiné nazýván „diamantem v léčbě DM2“, odstartovaly výsledky jedné z největších a nejznámějších studií UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Tato studie poprvé jednoznačně dokladovala, že podávání metforminu obézním nemocným s DM2 snižuje všechna s DM2 související rizika a léčba je provázená menším zvýšením hmotnosti a minimálním rizikem hypoglykemií

ve srovnání s léčbou sulfonylureovými deriváty nebo inzulinem (2).

Také proto se začátkem současného století řada odborných článků věnovala účinku metforminu na sledované klinické parametry u nemocných s DM2 již léčených inzulinem. Opakovaně bylo potvrzeno, že přidání metforminu ke stávající inzulinové léčbě vede v porovnání s přidáním placebo ke statisticky významnému zlepšení kompenzace diabetu. A tyto výsledky byly obdobné jak u obézních osob, tak u nemocných s nadváhou. Většinou docházelo k prokazatelnému zlepšení glykovaného hemoglobinu jako indikátoru zlepšení kompenzace diabetu, ale současně i ke zpomalení nebo zamezení zvyšování hmotnosti, nebo se dokonce hmotnost začala mírně snižovat. Byly, sice ojediněle, ale průkazně zaznamenány i příznivé vlivy na zvýšené hladiny lipidů (triglyceridů) při kombinaci inzulinu s metforminem. Častěji bylo podání metforminu k inzulinové léčbě spojeno se snížením potřebné denní dávky inzulinu. Různé studie sledovaly vliv metforminu v různých inzulinových režimech (intenzifikované režimy, podávání inzulinu 2x denně, 1x denně), u různých typů inzulinu (NPH, HM krátce působící inzulin, premixované inzulinu, inzulinová analoga) (3–6).

Metformin nebyl pochopitelně pouze aditivní léčbou k inzulinu, ale začal být podáván v kombinaci se sulfonylureou, kterou postupně nahrazoval jako první podávaný lék u nemocných v monoterapii. Metformin nejenom signifikantně snižoval hladiny krevního cukru

nalačno i po jídle a hodnoty HbA<sub>1c</sub>, ale snižoval i hladiny celkového a/nebo LDL cholesterolu u řady nemocných (7).

Dnes již jsou opakovaně potvrzeny následující **vlivy podávání metforminu:**

- **Na inzulinovou rezistenci** – cílovým orgánem primárního působení metforminu jsou játra, kde dochází vlivem metforminu ke snížení produkce glukózy v hepatocytech (glukoneogeneze a méně glykogenolýzy). Ve svalové a tukové tkáni se zvyšuje inzulinem zprostředkované využití glukózy a zvýšení glykogensyntézy ve svalstvu.
- **Na inzulinovou sekreci** – metformin pravděpodobně neovlivňuje funkci B buněk přímo, ale snížením glykemií snižuje toxické působení hyperglykemie na funkce B buněk (snížení glukotoxicity).
- **Na hyperglykemie** – metformin nevede ke snížení glykemií při normálních hladinách krevního cukru, proto je výstižnější uvádět jeho účinek **jako antihyperglykemizující**. Jeho antihyperglykemizující účinek je **závislý na podané dávce**. Optimální dávkou na snížení hyperglykemie jsou 2 g za den, maximální úspěšnou dávkou jsou 3 g denně.
- **Na hmotnost (BMI)** – léčba metforminem nevede ke zvyšování hmotnosti – působí buď váhově neutrálně, nebo mírně hmotnost snižuje (v monoterapii) a významněji ji snižuje v kombinaci s SU nebo s inzulinem. Na tomto příznivém účinku se podílí snížení IR a hyperinzulinemie, mírný anorektický účinek i absence hypoglykemií.

Držte se **Guidelines!**  
Držte se **Glucophage®!**

novinka



3 síly

- ✓ 500 mg
- ✓ 850 mg
- ✓ 1000 mg

 **Glucophage<sup>metformin</sup> prášek**  
Čirý roztok

## Cardiometabolic Care

**Glucophage® 500 mg, 850 mg, 1000 mg, prášek pro přípravu perorálního roztoku v sáčcích.** Zkrácená informace o přípravku: Glucophage® 500 mg, 850 mg, 1000 mg, prášek pro přípravu perorálního roztoku v sáčcích. **Složení:** každý sáček obsahuje 500 mg, 850 mg nebo 1000 mg metformini hydrochloridum, což odpovídá 390 mg, 662,9 mg a 780 mg metforminu. **Indikace:** diabetes mellitus 2. typu u dospělých a dětí od 10 let. **Léková forma:** prášek pro přípravu perorálního roztoku v sáčcích. **Kontraindikace:** přecitlivělost na metformin, diabetická ketoacidóza, selhání nebo dysfunkce ledvin, nitrožilní podání kontrastních látek s obsahem jódu, nedosta- tečnost jater, kojení. **Nežádoucí účinky:** poruchy chuti, nauzea, zvracení, průjem, kožní reakce, laktátová acidóza. **Interakce:** zesílení hypoglykemického účinku inzulínem. Intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. Akutní intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy. **Dávkování: Dospělí:** Obvyklá úvodní dávka činí 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu 2krát nebo 3krát denně během jídla nebo po jídle. Po 10 až 15 dnech mají být dávky upraveny na základě měření krevního cukru. Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 3 g denně. **Děti nad 10 let a dospívající:** Obvyklá úvodní dávka je 500 mg nebo 850 mg denně. Maximální denní dávka je 2 g. **Zvláštní upozornění a varování:** u pacientů s výraz- ným selháváním ledvin může vzniknout velmi vzácná, avšak nebezpečná laktátová acidóza. Před začátkem léčby a v pravidelných intervalech v jejím průběhu je nutné kont- rolovat funkce ledvin. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** 18/153/09-C, 18/153/09-C, 18/154/09-C. **Velikost balení:** po 30 a 60 sáčcích obsahujících jednu dávku. Všechny velikosti balení nemusí být dostupné na trhu. **Datum poslední revize SPC:** 11.2.2009. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. Před podáním léku si přečtěte úplné informace o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostřed- ků veřejného zdravotního pojištění.

1. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, schválený výběrem České diabetologické společnosti ČLS JEP dne 26. 5. 2009. 2. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Car- diology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *European Heart Journal* 28, 2007, 88-136. 3. Standards of Medical Care in Diabetes - 2009, *Diabetes Care* 32, Suppl. 1, 2009, S4-S41. 4. Nathan, DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 52, 2009, s.17-30. 5. Recommendations for the Management of Patients with Type 2 Diabetes mellitus in the Central, Eastern and Southern European Region. *Int.J.Postgrad. Train.Med.* 2000, nr.8.

MERCK Pharma k.s.  
Na Hřebenech II. 1718/10  
140 00 Praha 4  
tel: 272 084 211, www.merckserono.cz

DIA09GF08

 **MERCK**  
SERONO

- **Na rozvoj aterosklerózy** – metformin ovlivňuje řadu rizikových faktorů aterosogeneze. **Přímo** snižuje hladiny glykemie, inzulinemie a zvyšuje citlivost k inzulinu a **nepřímo** zlepšuje poruchy fibrinolýzy, cévní propustnosti, endotelové funkce a snižuje glykace proteinů i úroveň oxidativního stresu. Přitom tyto vazoprotektivní účinky metforminu jsou **nezávislé** na jeho antihyperglykemizujícím efektu.
- **Na kardiovaskulární riziko** – v současné době má na základě „Evidence based medicine“ metformin jako jediné PAD jednoznačné důkazy o svém kardioprotektivním účinku. Je také považován nejen za PAD, ale i za antiaterogenní lék. Metformin je ze všech dostupných PAD jediným lékem, u kterého nebylo prokázáno žádné poškození ani při jeho podávání nemocným se srdečním selháváním (8–10). Metformin snižuje mortalitu na kardiovaskulární komplikace.

### Kombinace metforminu

Velkou předností metforminu je jeho možná kombinace se všemi dostupnými perorálními antidiabetiky, inkretinovými léky i inzulinem.

### Nové důkazy

Dnes je evidentní, že metformin dokáže aktivovat enzym AMP-kináza (adenosin-monofosfát proteinová kináza) a tím snižovat inzulinovou rezistenci. AMP-kináza je enzym odpovědný za citlivost buněk k působení inzulinu a je klíčovou látkou, která v buňkách reguluje metabolismus glukózy a lipidů. Metformin se také podílí na stimulaci tyrozin-kinázy v inzulinovém receptoru a tak příznivě ovlivňuje buněčný transport glukózy i další dílčí části signální inzulinové cesty (11).

Metformin vykazuje také anti-trombotické působení díky snížení zvýšených hladin PAI-1 (inhibitor plazminogenového aktivátoru) při IR (12).

**Metformin je nově povolen v USA** pro indikaci DM 2. typu u dětí a dospívajících s následnými omezeními: věk nad 10 let, v monoterapii nebo kombinaci s inzulinem a do maximální dávky 2 g (13).

### Závěr

Ve všech mezinárodních doporučeních pro léčbu nemocných s DM2 je metformin určen jako lék první volby a měl by být podáván všem nově odhaleným diabetikům ihned od počátku onemocnění spolu s nefarmakologickými opatřeními. Jedinou výjimkou jsou přítomné kontraindikace podávání metforminu.

Podávání metforminu nemocným s DM2 v časném léčebném algoritmu významně podporuje:

- váhovou neutralitu (nepřibývání na hmotnosti)
- velmi nízké riziko hypoglykemií
- snížení inzulinové rezistence

Metformin dále vykazuje antiaterosklerotické a kardioprotektivní účinky.

### 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. *Diabetologia*, 2009; 52(1): 17.
2. 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; 12, 352(9131): 854–865.

3. Hermann LS, Kalén J, Katzman P, et al. Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*. 2001; 3(6): 428–434.

4. Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5(6): 371–378.

5. Ponssen HH, Elte JW, Leher P, et al. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2000; 22(6): 709–718.

6. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4): CD003418.

7. Robinson AC, Burke J, Robinson S, et al. The effects of metformin on glycaemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 701–705.

8. Winsberg B, Yeager C, Hobbs B, et al. Metformin provides weight reduction for hospitalized patients receiving polypharmacy. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(3): 345–346.

9. Vitale C, et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med*, 2005; 258(3): 250–256.

10. Fonseca VA. Rationale for the use of insulin sensitizers to prevent cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*, 2007; 120 (9), suppl2: S18–25.

11. Hou X, Song J, Li XN, et al. Metformin reduces intracellular reactive oxygen species levels by upregulating expression of the antioxidant thioredoxin via the AMPK-FOXO3 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. Epub 2010 Apr 14. 2010; 28, 396(2): 199–205.

12. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*, 2007; 335: 497–507.

13. Wiegand S, Maikowski U, et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: 199–206.

---

**prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.**

Interní klinika FN Motol a 2. LF UK

V Úvalu 84, 150 18 Praha 5

[jjindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz](mailto:jjindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz)

---