

„Staruszka” metformina potwierdza swoje ogromne znaczenie terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Walka z ogóln światową epidemią cukrzycy nie przynosi spodziewanych rezultatów. Prognozy na najbliższe kilkanaście lat są porażające. Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy (International Diabetes Federation, IDF) szacuje, że do 2025 roku liczba chorych na cukrzycę, głównie typu 2, przekroczy 380 milionów. Oznacza to, w porównaniu z rokiem 2007, zwiększenie liczby przypadków tej groźnej choroby o 55%, a w niektórych regionach świata (Afryka, Ameryka Południowa) aż o 80-100%. Te alarmujące dane nakazują podjęcie natychmiastowych działań zmniejszających zagrożenie nadciągającą katastrofą, z którą, jeśli nastąpi, nie poradzą sobie systemy opieki zdrowotnej nawet najbogatszych krajów. Wobec nadciągających zagrożeń trwają poszukiwania skutecznych, bezpiecznych i możliwie tanich strategii zapobiegania cukrzycy typu 2. Dowodzi tego między innymi podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie Diabetes Prevention Program¹ oraz jego przedłużona, otwarta faza określona akronimem Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS).² Wyniki tego niezwykle interesującego badania zostały opublikowane na łamach kwietniowego wydania *Diabetes Care* przez grupę badaczy kierowaną przez Georga Braya z Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Stany Zjednoczone. Ze względu na duże znaczenie praktyczne postanowiłem zapoznać z nimi czytelników *Diabetologii po Dyplomie*.

Głównym celem badania DPPOS była analiza bezpieczeństwa, tolerancji i wpływu wypełniania zaleceń dotyczących stosowania metforminy na redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłych, u których rozpoznano nieprawidłową glikemię na czczo (impaired fasting glycemia, IFG) lub nieprawidłową tolerancję glukozy (impaired glucose tolerance, IGT). Osoby włączone do tego badania uczestniczyły wcześniej w badaniu Diabetes Prevention Program (DPP). Dla przypomnienia, hipotezą testowaną w badaniu DPP była próba odpowiedzi na pytanie, czy zmiany stylu życia lub leczenie farmakologiczne (metforminą) mogą zapobiec lub opóźnić rozwój cukrzycy. Do badania, przeprowadzonego w 27 ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, między 1996 a 1999 rokiem włączono 3234 ochotników z IFG

i IGT. Były to więc osoby z grupy dużego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, które przydzielono do jednej z trzech grup. Pierwszą stanowiło 1079 ochotników, u których zastosowano interwencję niefarmakologiczną, polegającą na intensywnej zmianie stylu życia. Do dwóch pozostałych randomizowano uczestników z zachowaniem reguł ślepej próby klinicznej. W jednej znalazły się osoby leczone metforminą ($n=1073$), w drugiej – otrzymujące placebo ($n=1082$), przy czym niezależnie od przynależności do określonej grupy były one zachęcane do stosowania standardowych zasad zdrowotnego stylu życia. Wiek osób zakwalifikowanych do badania DPP wynosił ≥ 25 lat, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² u Amerykanów pochodzenia azjatyckiego), glikemia na czczo wahała się od 95 do 125 mg/dl lub od 140 do 199 mg/dl w 2 godzinie dostępnego testu obciążenia 75 g glukozy. Intensywna interwencja behawioralna polegała na zobowiązaniu uczestników do ograniczenia kaloryczności posiłków i spożycia tłuszczów oraz uprawiania regularnego wysiłku fizycznego o umiarkowanym natężeniu (np. szybki spacer). Celem takiego postępowania miało być uzyskanie, a następnie utrzymanie redukcji masy ciała o co najmniej 7% oraz prowadzenie wzmożonej aktywności fizycznej przez co najmniej 150 minut tygodniowo. Leczenie metforminą rozpoczynano od dawki 850 mg raz na dobę, zwiększając ją w ciągu miesiąca do 2×850 mg. Badanie DPP ukończono w 2001 roku, po upływie średnio 3,2 roku – tj. o rok wcześniej niż pierwotnie planowano. Komitet kierujący badaniem podjął tę decyzję, ponieważ napływające wyniki (od ponad 65% ochotników) wykazały skuteczność zarówno zmiany stylu życia, jak i leczenia metforminą w zapobieganiu cukrzycy typu 2 u osób z grupy dużego ryzyka. Intensywna interwencja behawioralna zredukowała ryzyko konwersji IFG lub IGT do cukrzycy typu 2 o 58%, natomiast leczenie metforminą o 31%, przy czym ten pożądaný wynik nie zależał od płci, rasy i przynależności do grupy etnicznej.

Po zakończeniu badania DPP zachęcano jego uczestników, niezależnie od tego, czy rozwinęła się u nich cukrzyca, czy nie, do kontynuowania dotychczasowego sposobu leczenia metforminą. Podawanie placebo przerwano. Zgodę na przystąpienie do badania DPPOS i okresowe monitorowanie skutków działania tego leku wyraziło 88% osób. Obserwacja osób leczonych metforminą trwała przez 7-8 lat. Od osób, które zdecydowały się uczestniczyć w badaniu DPPOS i świadomie kontynuowały leczenie metforminą, zbierano raz w roku wywiad dotyczący ewentualnego występowania objawów żołądkowo-jelitowych oraz określano stężenie hemo-

Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej *Diabetologii po Dyplomie*.

globiny i wartość hematokrytu. Dwa razy w roku mierzono masę ciała i obwód w pasie. Oceniano również wywiązywanie się uczestników z zaleconego sposobu zażywania leku na podstawie liczby tabletek wykorzystanych przez uczestnika badania, przy czym za wypełniających zalecenia uznawano tych, którzy zażyli $\geq 80\%$ tabletek przepisanych podczas poprzedzającej wizyty.

Autorzy omawianej pracy przedstawili wyniki uzyskane w badaniu DPP oraz zebrane łącznie w badaniu DPP i DPPOS. W pierwszej fazie wykazano, że wskaźnik uczestników przyjmujących $\geq 80\%$ zaleconej dawki był mniejszy w grupie leczonej metforminą niż placebo (71 vs 77%, $p < 0,001$). Po roku stosowania metforminy średnia utrata masy ciała wynosiła $2,7 \pm 4,7\%$ i $2,1 \pm 5,7\%$ po upływie 2 lat. W grupie placebo zmiana ta była minimalna i wynosiła odpowiednio $0,43 \pm 4,7\%$ i $0,02 \pm 5,5\%$. Różnice w zakresie zmian tego parametru na korzyść grupy leczonej metforminą były statystycznie istotne ($p < 0,001$). Obwód w pasie po roku leczenia metforminą zmniejszył się o $2,2 \pm 6,2$ vs $0,71 \pm 5,6$ cm w grupie placebo ($p < 0,001$). Po dwóch latach terapii duża różnica statystyczna w zakresie tego parametru utrzymywała się między porównywanymi grupami. W grupie leczonej metforminą utrata $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała dotyczyła 29% osób po upływie roku i 26% po zakończeniu drugiego roku obserwacji. W grupie otrzymującej placebo efekt ten zanotowano odpowiednio u 13 i 14%. Różnice w zakresie wartości tego parametru w obu porównywanych grupach były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

W ciągu 2-letniej obserwacji 72% leczonych metforminą i 74% otrzymujących placebo wypełniało w stopniu zadowalającym ($\geq 50\%$ zużytych tabletek metforminy) lub wysokim ($\geq 80\%$) zalecenie dotyczące przyjmowania leku. Zaobserwowano, że stopień redukcji masy ciała silnie korelował z regularnością przyjmowania metforminy. Osoby silnie zmotywowane utraciły $3,5 \pm 0,35\%$ w stosunku do masy wyjściowej. Osoby łamiące zalecane zasady zażywania leku powróciły do masy wyjściowej. Nie stwierdzono związku między regularnością zażywania metforminy lub placebo a wynikiem pomiaru obwodu w pasie. W czasie pierwszych lat trwania próby zanotowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Zmiany te nie pogłębiły się w kolejnych latach obserwacji. W fazie DPP objawy żołądkowo-jelitowe notowano częściej w grupie metforminy niż placebo (28 vs 16%, $p < 0,01$). Objawy te miały jednak charakter przemijający. W 6 roku obserwacji nie stwierdzono różnic między obiema grupami w zakresie częstości występowania tych działań niepożądanych. Należy podkreślić, że aż 92% osób dokończyło zaplanowaną obserwację.

W fazie DPPOS stwierdzono, że 62% (vs 72% w badaniu DPP) uczestników wypełniało zalecenia dotyczące przyjmowania metforminy. W grupie leczonej metforminą średni spadek masy ciała wynosił 2,0% (1,9 kg), niezależnie od regularności przyjmowania leku. W grupie osób wysoce zmotywowanych był on jednak znacznie większy i wynosił 3,5% (3,1 kg), a obwód w pasie pozostawał istotnie mniejszy od wartości wyjściowej. Zmiany te utrzymywały się przez cały okres 7-letniej obserwacji. W grupie osób niewypełniających zaleceń spadek masy ciała nie różnił się od zanotowanego w grupie placebo. W ciągu 10-letniej obserwacji masa ciała osób otrzymujących placebo była stabilna. Po upływie cze-

rech lat obserwowano jednak stopniowe zwiększanie się obwodu w pasie.

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu DPPOS wysunięto następujące wnioski:

- stosowanie metforminy u osób z nadwagą lub otyłych z IFG lub IGT wiąże się z istotną utratą masy ciała i zmniejszeniem obwodu w pasie
- u osób z grupy dużego ryzyka rozwoju cukrzycy leczonych metforminą redukcja masy ciała ma charakter długotrwały
- stopień redukcji masy ciała koreluje dodatkowo ze stopniem wypełniania zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania metforminy
- u osób leczonych metforminą obwód w pasie początkowo się zmniejszał, a następnie stopniowo zwiększał, przy czym zmiana ta występowała najwolniej w grupie przyjmującej metforminę zgodnie z zaleceniami
- wieloletnie leczenie metforminą było bardzo dobrze tolerowane i nie powodowało działań niepożądanych

Komentarz

Badanie DPPOS było najdłuższą trwającą obserwacją tolerancji, bezpieczeństwa oraz wpływu wieloletniego stosowania metforminy na masę ciała. Dobra tolerancja tego leku i bezpieczeństwo jego stosowania nie dziwią. Wskazuje na to bowiem kilkudziesięcioletnie doświadczenie ze stosowaniem tego starego leku u niezliczonej liczby chorych na cukrzycę typu 2 na całym świecie. Wiadomo, że metformina może powodować działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Zmusza to do przerwania terapii u około 10-20% pacjentów. Istnieje jednak możliwość istotnego zmniejszenia odsetka osób rezygnujących z metforminy przez rozpoczęcie leczenia od małych dawek. Należy również uświadomić choremu, że działania te mają charakter przemijający. Ważne jest ponadto zwrócenie uwagi, że jest to jeden z niewielu leków przeciwcukrzycowych (poza inkretynomimetykami i inhibitorami DPP-4), który stosowany w monoterapii nie zwiększa ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Z dotychczasowych badań wynika, że metformina ma neutralny wpływ na masę ciała lub powoduje niewielką jej utratę. Badanie DPPOS udowodniło, że u osób z nadwagą i otyłością, charakteryzujących się dużym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2, masa ciała maleje w trakcie stosowania metforminy. Z naciskiem należy podkreślić, że to korzystne działanie utrzymywało się przez wiele lat, przy czym stopień redukcji masy ciała zależał od przestrzegania rekomendacji dotyczących przyjmowania leku.

Autorzy badania DPPOS stwierdzili, że utracie masy ciała towarzyszy zmniejszenie obwodu w pasie. Wskazywać to może, że metformina w przeciwieństwie do innych metod stosowanych w celu zmniejszenia masy ciała (np. ograniczeń kalorycznych) zmniejsza prawie wyłącznie masę tłuszczu trzewnego. Nie ma natomiast wpływu na masę mięśniową. Uwzględniając fakt, że otyłość, zwłaszcza trzewna, jest jednym z kluczowych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, obserwacja ta zasługuje na szczególne podkreślenie. Mniejsza ilość tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej ogranicza wydzielanie cytokin prozapalnych. Działanie tych sil-

nych cząsteczek upośledza zarówno wydzielanie insuliny, jak i wrażliwość tkanek i narządów na insulinę, stwarzając podstawy patofizjologiczne dla rozwoju cukrzycy typu 2.

Mechanizm redukcji masy ciała u osób leczonych metforminą nie jest w pełni wyjaśniony. Sugeruje się, że może polegać na aktywacji kinazy białkowej zależnej od AMP. Enzym ten, którego aktywność jest zwiększana również przez wysiłek fizyczny, odgrywa rolę regulatora homeostazy energii, lipogenezy i oksydacji lipidów w wątrobie i mięśniach szkieletowych, transportu glukozy oraz wydzielania insuliny. Rozpatrując wpływ metforminy na masę ciała, nie można również pominąć faktu, że ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne może ona drażnić błonę śluzową żołądka i jelita. W konsekwencji występują objawy dyspeptyczne. Chorzy zmniejszają przyjmowanie posiłków i zmieniają ich kompozycję. Według niektórych autorów metformina może ponadto zmniejszać wchłanianie z przewodu pokarmowego niektórych substancji, w tym między innymi glukozy oraz kwasu foliowego.

Podsumowując, od dawna wiadomo, że metformina reguluje stężenie glukozy i lipidów we krwi, zmniejsza natężenie

stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, nieznacznie obniża ciśnienie tętnicze krwi oraz zmniejsza aktywność płytek krwi. Jej przydatność w leczeniu cukrzycy jest niepodważalna. Istnieją również coraz silniejsze dowody, że metformina zmniejsza ryzyko konwersji stanów przedcukrzycowych w cukrzycę typu 2. Badanie DPP wykazało, że metformina hamuje przejście IFG i IGT w cukrzycę typu 2. Z kolei wyniki badania DPPOS utwierdzają w przekonaniu, że jest to lek bezpieczny, dobrze tolerowany podczas wieloletniego stosowania, sprzyjający redukcji masy ciała, zwłaszcza tłuszczowej. Powyższe cechy oraz niska cena i ogólna dostępność metforminy sprawiają, że może ona śmiało konkurować z nowymi generacjami leków hipoglikemizujących oraz stanowić kluczowy element w farmakologicznej prewencji cukrzycy.

Piśmiennictwo

1. Knowler WC et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
2. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. The Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care.* 2012;35:731-737.