

Metformin – lék první volby v terapii diabetiků 2. typu

as. MUDr. Marcela Szabó
Interní klinika –
Diabetologické centrum,
2. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy,
Fakultní nemocnice
v Motole, Praha

Metformin je v léčbě diabetes mellitus používán již více než 50 let. Patří do skupiny perorálních antidiabetik (PAD), nazývaných inzulínové senzitivizéry, neboť předchází hyperglykémii zvyšováním inzulínové senzitivity (tj. snižováním inzulínové rezistence) v periferních tkáních. Nepůsobí na β -buňku pankreatu, a proto v monoterapii nevede k hypoglykemiím, což je jednou z jeho velkých předností ve srovnání s PAD ze skupiny inzulínových sekretagog (deriváty sulfonylurey, glinidy). Zvýšení citlivosti k inzulínu je nejdůležitější v jaterní tkáni, kde metformin zlepšuje antiglukoneogenní účinek inzulínu, který je u diabetiků 2. typu snížen. Tím potlačuje glukoneogenezi v játrech a vede zejména ke snížení glykémie nalačno. Účinek na příčně pruhovaný sval a tukovou tkáň (rychlejší přestup glukózy přes buněčnou membránu do intracelulárního prostoru) je poněkud menší než na játra. Pro snížení postprandiální glykémie je však nutno podávat lék nejen večer, ale nejlépe 3x denně, jelikož jeho poločas účinku je pouze několik hodin. Zvyšování dávky metforminu je nutno provádět postupně, aby se předešlo vedlejším nežádoucím účinkům, zejména gastrointestinálním (příliš rychlá titrace je často provázena plynatostí a průjmami).

Mechanismus účinku metforminu není dosud zcela objasněn, avšak z řady studií máme důkazy o jeho komplexním působení. Vedle antihyperglykemického efektu je důležitý jeho kardiovaskulárně protektivní vliv, který je (na rozdíl od inzulínu a derivátů sulfonylurey) nezávislý na antihyperglykemickém účinku. Metformin vede ke snižování hmotnosti (pokles BMI), příznivě ovlivňuje sérové lipidy (zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu a snižuje koncentraci triglyceridů, celkového a LDL-cholesterolu), příznivě ovlivňuje hyperkoagulační stav, přítomný u DM 2. typu (zejména ovlivněním poruchy fibrinolýzy), snižuje hodnotu C-reaktivního proteinu a chrání endotel před poškozením oxidačním stresem. Pro tyto účinky je nutno léčbu metforminem zahájit co nejdříve – nečekáme na účinek samotných režimových opatření, ale metformin nasazujeme ihned po zjištění diagnózy DM 2. typu.

Metformin je v současnosti jediným PAD, pro který máme podle principů medicíny založené na důkazech tzv. „tvrdá data“ pro snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu. Protože většina diabetiků 2. typu stále předčasně umírá na kardiovaskulární příhody nebo je jejich následky invalidizována, je toto zjištění velmi důležité. Kardiovaskulární protektivita metforminu je však prokázána až od dávky 2 gramy denně.

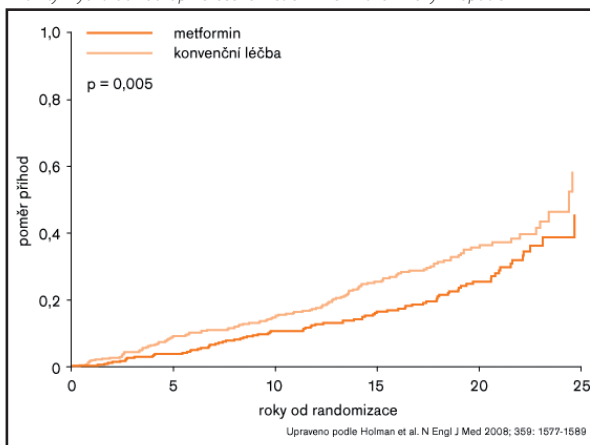
Význam včasného zahájení léčby metforminem pro snížení kardiovaskulárního rizika diabetiků 2. typu prokázala řada studií. Jednou z nejvýznamnějších je desetileté následné sledování pacientů, kteří se zúčastnili studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), jejíž výsledky byly publikovány loňského roku. Ve studii byl zkoumán význam různé úrovně léčby hyperglykémie pro další osud diabetika 2. typu. Probandi byli randomizováni do tří skupin k různé léčbě diabetes mellitus. Jedna skupina byla léčena režimovými opatřeními (dietou a pohybovým režimem) bez farmakoterapie, druhá skupina hypoglykemizujícími farmaky (sulfonylureou a inzulínem) a třetí skupina antihyperglykemicky působícím metforminem. Tato rozdílná léčba trvala pět let a po jejím ukončení se většina pacientů zúčastnila desetileté prodloužené periody sledování. Rozdíl v hladině glykovaného hemoglobinu dosažený během pěti let ve studii UKPDS mezi farmakologicky a režimově léčenou skupinou diabetiků vymizel do jednoho roku po jejím ukončení. Přestože úroveň následné kompenzace diabetu byla u pacientů původně zařazených do různých skupin srovnatelná, účinek intenzivnějšího snižování hyperglykémie v prvních pěti letech po zjištění diagnózy diabetu přetrvával i po deseti



letech od ukončení studie. Ve skupině, v níž byli ve studii UKPDS pacienti pro diabetes farmakologicky léčeni, bylo i po deseti letech od ukončení studie signifikantně méně komplikací diabetu a nižší celková mortalita než v souboru původně léčeném režimově. Nejnižší kardiovaskulární riziko vykazovala skupina pacientů původně léčených metforminem. Deset let po ukončení studie UKPDS bylo ve skupině léčené metforminem ve srovnání se skupinou léčenou režimovými opatřeními bez farmak 0,33 % méně infarktů myokardu ($p = 0,005$) (obrázek 1) a celková mortalita se snížila o 27 % ($p = 0,002$) (obrázek 2).

Ze všech výše uvedených důvodů je metformin v současné době celosvětově nejčastěji předepisovaným perorálním antidiabetikem. Pokud jsou při jeho nasazení řádně respektovány kontraindikace (především selhání funkce ledvin a kardio-respirační selhání), není léčba metforminem provázena zvýšeným rizikem vzniku laktátové acidózy.

Obrázek 1. Studie UKPDS: infarkty myokardu ve skupině léčené metforminem vs režimovými opatřeními



Obrázek 2. Studie UKPDS: celková mortalita ve skupině léčené metforminem vs režimovými opatřeními

