

Pozahipoglikemiczne efekty metforminy – perspektywy kliniczne

Effects of metformin – clinical perspectives

Angelika Kargulewicz¹, Paweł Bogdański², Ewelina Swora-Cwynar¹,
Katarzyna Musialik², Marian Grzymisławski¹

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet
Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Metformina jest lekiem hipoglikemicznym, wykazującym dodatkowe właściwości, które stwarzają potencjalne możliwości zastosowania jej w innych jednostkach poza cukrzycą. Metformina wykazuje skuteczne działanie w redukcji masy ciała oraz poprawie insulinowrażliwości w populacji otyłych osób dorosłych z/bez współistniejącej cukrzycy. Sugeruje się również możliwość wykorzystania metforminy w leczeniu otyłości u młodzieży. Dodatkowo, metformina znalazła zastosowanie w terapii zespołu policystycznych jajników (PCOS). Wykazano, że stosowanie metforminy w połączeniu ze standardową terapią niepłodności zwiększa szansę na zajście w ciążę oraz ułatwia redukcję masy ciała u kobiet otyłych. Ponadto, podaż metforminy wykazuje działanie opóźniające proces starzenia, antynowotworowe oraz kardioprotekcyjne. (*Farm Współ 2013; 6: 1-5*)

Słowa kluczowe: metformina, otyłość, redukcja masy ciała, zespół policystycznych jajników

Summary

Metformin is a hypoglycemic agent with additional properties which allow to consider its use in different diseases besides diabetes. Metformin promotes weight loss and increases insulin sensitivity in a population of obese adults with or without diabetes. Potential use of metformin in a treatment of obesity in adolescents is also suggested. Additionally, metformin is recommended has in a therapy of polycystic ovarian syndrome (PCOS). Metformin combined with a standard infertility treatment increases the chance of pregnancy and promotes weight loss in obese women. Furthermore, metformin acts as an antiaging agent as well as exhibits anticancer and cardioprotective properties. (*Farm Współ 2013; 6: 1-5*)

Keywords: metformin, obesity, weight loss, polycystic ovarian syndrome

Metformina – doustny lek przeciwcukrzycowy z grupy biguanidów

Metformina jest lekiem hipoglikemicznym stosowanym w terapii cukrzycy typu 2 [1,2]. Substancja aktywna biguanid naturalnie wywodzi się z leku roślinnego – rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*). W przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika, metformina nie stymuluje uwalniania insuliny.

Mechanizm jej działania polega na zwiększeniu obwodowego wychwytu glukozy, zmniejszeniu glukoneogenezy oraz stymulowaniu insulinowrażliwości, co prowadzi do hamowania hiperinsulinemii [1,2]. Metformina stymuluje uwalnianie kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), która wpływa na równowagę energetyczną ustroju poprzez regulowanie gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej [2]. Lek ten

hamuje również syntezę kwasów tłuszczowych oraz zwiększa uwalnianie glukagonopodobnego peptydu -1 (GLP-1) [2].

Wpływ metforminy na redukcję masy ciała

Niewątpliwym wyzwaniem współczesnej medycyny jest terapia nadmiernej masy ciała. Częstość występowania otyłości znacznie wzrosła w ostatniej dekadzie. Nadmierna masa ciała jest związana z obecnością powikłań somatycznych, a także wpływa na jakość życia, stan psychiczny oraz relacje społeczne pacjenta. Otyłość predysponuje do zmniejszenia insulinowrażliwości oraz jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [3]. Postępowanie terapeutyczne w otyłości polega przede wszystkim na modyfikacji stylu życia, w tym zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu poziomu aktywności fizycznej. Utrzymanie długofalowej redukcji masy ciała jest niezwykle trudne nawet przy zaangażowaniu wysoko wykwalifikowanego zespołu interdyscyplinarnego. Niezadawalające efekty terapii otyłości motywują do poszukiwania optymalnych metod postępowania w tej jednostce chorobowej.

Metformina w istotny sposób sprzyja redukcji masy ciała oraz zwiększa insulinowrażliwość w populacji otyłych osób dorosłych z/bez współistniejącej cukrzycy [4]. W badaniach podkreśla się wpływ podaży metforminy na zwiększenie uczucia sytości i w konsekwencji ograniczenie podaży pokarmu. Wykazano, że stosowanie metforminy wiązało się z utratą tkanki tłuszczowej. Jednocześnie nie obserwowano spadku beztłuszczowej masy ciała [5]. Zastosowanie metforminy w terapii otyłości jest zalecane w przypadku braku skuteczności tradycyjnych metod redukcji masy ciała, takich jak modyfikacja stylu życia. Metformina jest również coraz częściej stosowana u nastolatków otyłych bez współistniejącej cukrzycy, u których zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów [3].

U otyłych pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 2 terapia z użyciem metforminy wiązała się z utratą masy ciała średnio o 5% wyjściowej masy ciała [6]. Efekt ten tłumaczony był przede wszystkim zmniejszeniem insulinoooporności i hiperinsulinemii. Anorektyczne działanie leku według większości autorów nie miało istotnego znaczenia. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje istotny wpływ metabolicznego fenotypu otyłości na dominujący mechanizm działa-

nia metforminy. W otyłości wyróżnia się następujące typy: standardowa otyłość, metabolicznie zdrowi otyli pacjenci (MHO), otyłość sarkopeniczna, metabolicznie otyli z prawidłową masą ciała (MONW) [6]. W swoim badaniu He i wsp. wykazali, że stosowanie metforminy u pacjentów otyłych bez współistniejącej cukrzycy prowadziło do większej redukcji masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej oraz wpływało na zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej zarówno podskórnej, jak i trzewnej [7]. W badaniu przeprowadzonym przez Pasquali wykazano, że podaż metforminy w połączeniu z dietą ubogoenergetyczną prowadzi do znacznej utraty tkanki tłuszczowej wisceralnej u otyłych kobiet oraz pozwala na obniżenie stężenia leptyny [8]. W badaniu Setfarth'a wpływ metforminy na redukcję ciała był wprost proporcjonalny do stopnia insulinoooporności mierzonego przy użyciu wskaźnika Matsudy oraz HOMA-IR [5].

Możliwości wykorzystania metforminy w populacji nastoletnich otyłych pacjentów

W ciągu ostatniej dekady obserwuje się znaczący wzrost liczby otyłych dzieci oraz młodzieży [3,9]. Konsekwencją nadmiernej masy ciała jest rozwój insulinoooporności, a w następstwie cukrzycy typu 2. Ustalono, że podstawą postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych, zmierzającą do poprawy insulinowrażliwości powinny być modyfikacje dietetyczne oraz zwiększenie aktywności fizycznej [9]. Z powodu trudności z wprowadzeniem modyfikacji stylu życia u dzieci i młodzieży poszukuje się wspomagających form terapii w celu zmniejszenia częstości występowania cukrzycy typu 2. Sugeruje się możliwość wykorzystania metforminy w leczeniu dzieci z uwagi na jej skuteczność, bezpieczeństwo oraz korzystny wpływ na parametry metaboliczne [9]. Przegląd systematyczny obejmujący 9 randomizowanych badań klinicznych z udziałem otyłych nastolatków (średnia wartość BMI: 36,4 kg/m²), w grupie wiekowej pomiędzy 12 a 19 rokiem życia, potwierdził skuteczność terapeutyczną metforminy, czego obrazem była redukcja masy ciała oraz jej bezpieczeństwo. W badaniach podkreśla się, że podczas stosowania metforminy zalecano również modyfikację stylu życia. Zastosowanie tego leku u nastolatków wpływało korzystnie na wykładniki insulinoooporności (stężenie insuliny na czczo oraz wskaźnik HOMA-IR). W trakcie 12-miesięcznej terapii metforminą w połączeniu z modyfikacją stylu

życia średni spadek wskaźnika masy ciała wyniósł 1,9-3,3 kg/m² [3]. Stosowanie metforminy u pacjentów, u których nie wymagano modyfikacji stylu życia, wiązało się z redukcją masy ciała na poziomie 1,21-1,42 kg/m². Obniżona masa ciała uzyskana w trakcie leczenia metforminą utrzymała się przez okres 12-14 tygodni. Po tym czasie różnica pomiędzy wyjściową masą ciała była porównywalna z grupą placebo [3]. W przeglądzie systematycznym podkreśla się, iż terapia metforminą może zwiększać prawdopodobieństwo utrzymywania modyfikacji stylu życia u otyłych nastoletnich pacjentów. Inni autorzy wskazują, że redukcja masy ciała uzyskana poprzez stosowanie metforminy jest tak niska, że nie wpływa ona w istotny sposób na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [9]. Należy również podkreślić, iż leczenie metforminą jest wskazane u pacjentów z cukrzycą typu 2 powyżej 10 roku życia. Pomimo, iż metformina nie jest zalecana u dzieci otyłych z prawidłową tolerancją glukozy, jej stosowanie w tej grupie znacznie wzrosło w latach 2000-2010 [9].

Możliwości wykorzystania metforminy w terapii zespołu policystycznych jajników

Metformina znalazła zastosowanie w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS) [2-13]. U otyłych kobiet z PCOS podaż metforminy w połączeniu ze standardową terapią niepłodności 1.6-krotnie zwiększała szansę na zajście w ciążę [2]. Metformina u kobiet z PCOS ułatwia redukcję masy ciała. Utrata 5-10% wyjściowej masy ciała przekłada się na ok. 30% spadek zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej i poprawę parametrów metabolicznych u otyłych kobiet z tym zespołem [12]. Względnie niewielka redukcja masy ciała, w której dominuje zmniejszenie tkanki tłuszczowej brzusznej, niezwykle aktywnej metabolicznie, prowadzi do poprawy profilu hormonalnego i wzrostu płodności [12]. Cheang i wsp. udowodnili, że terapia metforminą u kobiet z PCOS prowadzi do zmniejszenia wskaźnika BMI, rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, stężenia trójglicerydów, cholesterolu oraz lipoprotein HDL i LDL [10,14]. Skuteczna terapia z zastosowaniem metforminy wiązała się z obniżeniem stężenia androgenów i testosteronu [15,16]. Harborne i wsp. wykazali, że efekt redukcji masy ciała u pacjentek z PCOS stosujących metforminę był dawkozależny. Znamiennie większe obniżenie masy ciała wykazano dla dawki 2550 mg w porównaniu do terapii, w której dobowy dawka wynosiła 1500 mg

[11,15]. Co więcej efekt ten był również czasozależny. Lepsze wyniki uzyskano w trakcie przewlekłej terapii metforminą [15]. Większy wpływ na redukcję masy ciała obserwuje się również przy skojarzeniu terapii metforminą z odpowiednim postępowaniem dietetycznym (dieta ubogoenergetyczna) [16].

Potencjalny wpływ metforminy na proces starzenia i nowotworzenia

Obecnie dostępne są również wyniki innowacyjnych badań nad zastosowaniem metforminy jako leku opóźniającego starzenie. Zauważono, że wraz z procesami starzenia spada aktywność AMPK, co prowadzi do przyspieszonej śmierci komórek. Metformina stymuluje aktywność AMPK oraz zmniejsza odkładanie lipofuscyny w komórkach gatunku *Caenorhabditis elegans* [17]. Prowadzone są badania mające na celu ustalenie możliwości zastosowania metforminy jako leczenia towarzyszącego w progerii. Potencjalne kierunki zastosowania metforminy to również wspomaganie terapii chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Huntingtona i Alzheimer'a [18].

Analizowane są również właściwości przeciwnowotworowe metforminy [1,10]. Wykazano, że stosowanie metforminy u pacjentów z cukrzycą zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jelita grubego oraz hepatoblastomy [6]. Istnieją również doniesienia o przeciwnowotworowym oddziaływaniu metforminy w dawce dobowej 500-1000 mg/dzień u osób bez współistniejącej cukrzycy. Wykazano, że metformina zmniejsza aktywność mitotyczną komórek nowotworowych u kobiet zakwalifikowanych do operacyjnego leczenia raka piersi [6].

Kardioprotekcyjne właściwości metforminy

W badaniu przeprowadzonym przez Glueck i wsp. wykazano, iż terapia metforminą w dawce 2550 mg pozwala na zmniejszenie ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Autorzy efekt ten tłumaczą m.in. obniżoną masą ciała i zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej, a także spadkiem stężenia insuliny na czczo, leptyny oraz cholesterolu frakcji LDL. Korzystny efekt metforminy był wprost proporcjonalny do stopnia otyłości. Im wyższa wyjściowa wartość wskaźnika masy ciała BMI, tym lepsze efekty terapii preparatem metforminy [19]. Według Brytyjskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (UKPDS) metformina w największym stopniu zmniejsza ryzyko

wystąpienia makroangiopatii u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych [2]. Terapia metforminą wpływa na spadek ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy o 42%, zawału mięśnia sercowego o 39% oraz zmniejsza śmiertelność o 36% [2]. Leczenie metforminą prowadzi do obniżenia stężenia czynnika TNF- α oraz ograniczenia apoptozy miocytów [20]. W modelu zwierzęcym wykazano, że metformina hamuje przebudowę lewej komory serca [8]. Powyższe wyniki pozwalają na zaklasyfikowanie metforminy jako leku o istotnej sile kardioprotekcyjnej wśród dostępnych leków przeciwcukrzycowych.

Metformina zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju zespołu metabolicznego u osób predysponowanych oraz przyczynia się do poprawy wielu parametrów laboratoryjnych (tabela I) [2]. Terapia metforminą jest również skuteczna u pacjentów z zespołem lipodystrofii zarażonych wirusem HIV. W randomizowanym badaniu wykazano, że niskie dawki metforminy wpływają na zmniejszenie insulinooporności oraz ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z HIV i współistniejącą lipodystrofią [2].

Zastosowanie metforminy w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby

Potencjalne zastosowanie metforminy analizowane jest również w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na możliwość wykorzystania metforminy jako leczenia wspomagającego tej coraz częściej rozpoznawanej jednostki chorobowej. Wykazano, że podaż metforminy u pacjentów z NAFLD zwiększa stężenie adiponektyny, która z kolei stymuluje aktywność kinazy MPK oraz zapobiega kumulacji tłuszczu w obrębie wątroby poprzez nasilenie β -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych oraz zmniejszenie lipogenezy *de novo* [2].

Zakończenie

Terapia metforminą znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu szeregu zaburzeń metabolicznych. Obecnie podkreśla się wpływ metforminy na redukcję masy ciała u osób otyłych z/bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej. Biorąc pod uwagę względną skuteczność dotychczasowych form terapii otyłości, metformina stanowi alternatywę we wspomaganiu redukcji masy ciała i zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania modyfikacji w stylu życia. Metformina jest coraz częściej stosowana w leczeniu kobiet otyłych z zespołem PCO. Lek ten wykazuje ponadto właściwości przeciwstarzeniowe oraz antynowotworowe.

Skróty

AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP (ang. AMP – activated protein kinase)

GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1 (ang. Glucagon-like peptide 1)

MHO – metabolicznie zdrowi otyli (ang. Metabolically healthy obese)

MONW – metabolicznie otyli o prawidłowej masie ciała (ang. Metabolically obese normal weight)

NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. Nonalcoholic fatty liver disease)

PAF-1 – czynnik aktywujący płytki 1 (ang. Platelet aggregation factor 1)

PCOS – zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic ovarian syndrome)

UKPDS – Brytyjskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. United Kingdom Prospective Diabetic Study)

Podziękowanie/Acknowledgment

Praca realizowana w ramach projektu badawczego o numerze 1274/B/P01/2010/38 i tytule „Ocena wpływu leczenia dietetycznego i farmakologicznego na profil hormonów metabolicznych: greliny, adiponektyny, IGF-li insuliny w leczeniu otyłości i jej powikłań”.

Tabela I. Wpływ metforminy na parametry metaboliczne [2]

Table I. Effects of metformin on metabolic indices [2]

Efekt	Brak wpływu lub minimalny spadek	Spadek	Wzrost
Parametr	Ciśnienie tętnicze krwi, lipoproteiny o wysokiej gęstości	Triglicerydy, leptyna, PAF-1, fibrynogen, cholesterol, IL-6, MCP-1, IL-18, lipoproteiny o niskiej gęstości, molekuly naczyniowe cząsteczki adhezyjne, CRP, masa ciała	Lipaza lipoproteinowa, adiponektyna

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Angelika Kargulewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60 – 355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 14

✉ angelikak610@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Lee A, Morley LE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 1998;6(1):47-53.
2. Mahmood K, Naeem M. Metformin: The hidden chronicles of a magic drug. *Eur J Int Med* 2013;24:20-6.
3. Bouza C, Lopez-Cuadrado T. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Facts* 2012;5:753-65.
4. Hyun-Ju K, Zhang XH, Park EY, et al. Metformin decreases meal size and number and increases c-Fos expression in the nucleus tractus solitarius of obese mice. *Physiol Behav* 2013;110-111:213-20.
5. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:27-31.
6. Berstein LB. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging* 2012;4(5):320-9.
7. He H, Zhao Z, Chen J. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2012;30:1430-9.
8. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-774.
9. Brufani C, Crino A, Fintini D. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2013.
10. Al-Nozha O, Habib F, Mojaddidi M, et al. Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* 2013;20:131-7.
11. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WKH, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):57-68.
12. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21(1):80-9.
13. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, et al. Efficacy of metformin on obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo controlled cross-over trial. *Hum Reprod* 2007;22(11):2967-73.
14. Cheang KI, Huszar JM, Best AM, et al. Long term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:110-9.
15. Harborne LR, Sattar N, Norman JE. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4593-8.
16. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, et al. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;82:421-9.
17. Onken B, Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS One* 2010;5.
18. Ma TC, Buescher JL, Oatis B, et al. Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurosci Lett* 2007;411:98-103.
19. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001;50(7):856-61.
20. Cittadini A, Napoli R, Monti MG, et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes* 2012;61:944-53.