

# Metformina u osób starszych – korzyści, działania niepożądane i ich wpływ na pacjenta geriatrycznego

## Metformin in older adults – benefits, adverse effects, and their impact on geriatric care patients

Hubert Ćwikliński, Jakub Skowron, Małgorzata Stompór

Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

### Streszczenie

Metformina, jako podstawowy lek w terapii cukrzycy typu II, wykazuje wielokierunkowe działanie metaboliczne u osób starszych, obejmujące hamowanie glukoneogenezy w wątrobie, zwiększenie wychwyty glukozy w mięśniach szkieletowych oraz modulację wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym. Celem pracy jest przegląd i krytyczna ocena aktualnych danych naukowych dotyczących stosowania metforminy u pacjentów w wieku starszym. U pacjentów geriatrycznych zmniejszony klirens nerkowy może predysponować do kumulacji leku i zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Długotrwałe stosowanie metforminy może prowadzić do niedoboru witaminy B12, z konsekwencjami neurologicznymi, pogorszeniem funkcji poznawczych, a także niedoborów wapnia. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, u części pacjentów obserwuje się utratę masy ciała oraz sarkopenię. Jednocześnie metformina wykazuje działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. Bezpieczne stosowanie u seniorów wymaga monitorowania funkcji nerek, kontrolowania potencjalnych interakcji lekowych oraz suplementacji witaminy B12 i wapnia. Wskazane jest również wstrzymanie terapii w sytuacjach wystąpienia zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej oraz badań z dożylnym podaniem kontrastu jodowego. (Gerontol Pol 2026; 34; 132-139) doi: 10.53139/GP.20263412

**Słowa kluczowe:** metformina, kwasica mleczanowa związana z metforminą, zespół kruchości, niedobór witaminy B 12

### Abstract

Metformin, the firstline therapy for type 2 diabetes, has multiple metabolic effects in older adults, including inhibition of hepatic gluconeogenesis, increased glucose uptake in skeletal muscles, and modulation of gastrointestinal glucose absorption. This review evaluates current evidence on metformin use in the elderly. Reduced renal clearance in geriatric patients may lead to drug accumulation and increase the risk of lactic acidosis. Longterm therapy can cause vitamin B12 deficiency, contributing to neurological symptoms, cognitive decline, and calcium imbalance. Gastrointestinal disturbances are the most common adverse effects, and some patients experience weight loss or sarcopenia. At the same time, metformin shows antiinflammatory and neuroprotective properties. Safe use in older adults requires monitoring kidney function, assessing drug interactions, and supplementing vitamin B12 and calcium. Treatment should be paused during conditions that elevate the risk of lactic acidosis or before procedures involving iodinated contrast. (Gerontol Pol 2026; 34; 132-139) doi: 10.53139/GP.20263412

**Keywords:** metformin, geriatrics, side effects, vitamin B12

### Wstęp

Dane epidemiologiczne z 2025 r. pokazują, że cukrzyca typu II dotyka 29% pacjentów powyżej 65 roku życia [1]. Jeszcze częstszym problemem klinicznym jest stan przedcukrzycowy. Szacuje się, że występuje on u niemal połowy populacji w tym przedziale wiekowym. Wobec

tak ogromnej skali zjawiska optymalizacja opieki metabolicznej staje się absolutnym priorytetem.

Metformina jest fundamentem farmakoterapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej [2]. Analiza obejmująca ponad 103 tysiące pacjentów z cukrzycą typu II w Niemczech w wieku od 60 do 90 lat pokazuje, że metformina pozostaje najczęściej przepisywanym lekiem przeciwcukrzycowym w geriatрии [3]. Zgodnie z aktual-

nymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego stanowi ona lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2, a jej zastosowanie jest szczególnie zalecane u pacjentów z nadwagą i otyłością [4]. Z powodzeniem stosuje się ją w monoterapii oraz w schematach skojarzonych z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną. Lek ten znajduje szerokie zastosowanie w prewencji farmakologicznej u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, gdy sama modyfikacja stylu życia nie wystarcza do normalizacji glikemii na czczo lub poprawy tolerancji glukozy [4]. Metformina jest też substancją określaną przez wielu naukowców jako potencjalny uniwersalny lek przeciwstarzeniowy z uwagi na jej wieloczynnikowe działanie w organizmie, poza znanym dobrze wpływem hipoglikemizującym. Z tego względu podejmowano próby stosowania leku także u pacjentów bez cukrzycy [5].

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przegląd i krytyczna ocena aktualnych danych naukowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania metforminy u pacjentów w podeszłym wieku, z uwzględnieniem korzyści terapeutycznych i działań niepożądanych typowych dla populacji geriatrycznej. Przeanalizowano farmakokinetykę metforminy u osób starszych, wpływ działań niepożądanych na stan funkcjonalny i psychiczny pacjentów oraz zasady bezpiecznej terapii metforminą u seniorów. Analiza została przeprowadzona na podstawie przeglądu literatury dostępnej w PubMed oraz innych uznanych bazach medycznych.

## Mechanizmy działania metforminy – potencjalny lek przeciwstarzeniowy?

Substancję czynną wyizolowano z galeginy, naturalnego produktu z rośliny *Galega officinalis* (rutwica lekarska) stosowanego w ziołolecznictwie w średniowieczu [6]. Chemicznie jest to biguanid zawierający dwie sprzężone cząsteczki guanidyny. Metformina o natychmiastowym uwalnianiu wchłania się w blisko 70% w dwunastnicy i jelicie czczym. Efekt hipoglikemizujący metforminy jest skutkiem wielu procesów, w tym zachodzących w wątrobie, gdzie lek kumuluje się w mitochondriach częściowo hamując kompleks I łańcucha oddechowego, co zmniejsza produkcję ATP (adenozynotrifosforan) i zwiększając ilość AMP (adenozynomonofosforan) w cytoplazmie, aktywując AMPK (kinaza białkowa aktywowana przez AMP). Zwiększenie stosunku AMP:ATP hamuje fruktozo-1,6-bisfosfatazę oraz

cyklazę adenylanową prowadząc do obniżenia produkcji cAMP (cykliczny adenozynomonofosforan). Hepatocyt odbiera to jako brak sygnału do produkcji glukozy, dochodzi więc do zahamowania glukoneogenezy. Oprócz tego aktywowany AMPK hamuje syntezę tłuszczu i nasila jego utlenianie, zmniejszając w ten sposób zapasy lipidów wątrobowych i zwiększając wrażliwość wątroby na insulinę. Metformina może zmniejszać jelitowe wchłanianie glukozy oraz wpływać na transportery glukozy w przewodzie pokarmowym [7]. Metformina aktywuje też AMPK w mięśniach szkieletowych, zwiększając translokację transportera glukozy 4 (GLUT4) do błony komórkowej, a tym samym zwiększa wychwyt glukozy [8]. Metformina hamuje łąknienie i obniża masę ciała poprzez zwiększenie stężenia krążącego hormonu peptydowego, czynnika wzrostu GDF15 (Growth Differentiation Factor 15), którego zwiększone stężenie aktywuje receptory GFRAL w tyłomózgowiu. Poprzez aktywację kinazy AMPK hamuje kinazę mTOR (kinaza białkowa treoninowo-serynowa) w komórkach przednowotworowych, prowadząc do zahamowania ich wzrostu [7]. Ponadto wykazano, że poprzez obniżenie poziomu cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa lub interleukina-6, metformina zmniejsza śmiertelność u osób z cukrzycą i chorujących na COVID [9]. Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje na ścisły związek między przyjmowaniem metforminy a zmianami w architekturze mikrobioty jelitowej [10]. Przewlekła farmakoterapia tym lekiem stymuluje proliferację szczepów bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe takie jak maślan czy propionian. Związki te stanowią źródło energii dla kolonocytów i poprawiają integralność bariery jelitowej. Metformina wybitnie zwiększa populację bakterii *Akkermansia muciniphila*, które stymulują produkcję śluzu i zapobiegają powstawaniu nieszczelności nabłonka jelitowego. Ogranicza to przenikanie lipopolisacharydów do krwioobiegu i hamuje rozwój uogólnionej endotoksemii. Spadek układowego stanu zapalnego wywiera bezpośredni efekt neuroprotektoryjny – mniejsze stężenie krążących cytokin prozapalnych zapobiega przewlekłej aktywacji mikrogleju w strukturach mózgowia. Opisana optymalizacja szlaków metabolicznych tłumaczy doniesienia o spowalnianiu procesów neurodegeneracyjnych u pacjentów leczonych metforminą [11]. Metforminę uważa się za czynnik opóźniający starzenie, który może znacznie wydłużyć długość życia i życie wolne od chorób u osób chorych na cukrzycę przyjmujących lek, nawet w porównaniu z osobami bez cukrzycy [12]. Jest to spowodowane głównie poprzez redukcję stresu oksydacyjnego – hamowanie kompleksu I łańcucha oddechowego w mitochondriach bezpośrednio zmniejsza produkcję

wolnych rodników, a aktywacja kinazy AMPK prowadzi do wzmocnienia odpowiedzi na uszkodzenia genomu [13]. Metformina zwiększa też ekspresję kluczowych białek naprawczych i ogranicza nadmierną proliferację komórek oraz moduluje szlaki zapalne (np. NF- $\kappa$ B, mTOR), ograniczając akumulację mutacji mogących prowadzić do transformacji nowotworowej. Wykazano także, że metformina może modyfikować metylację DNA, co wpływa na aktywność genów odpowiedzialnych za wzrost nowotworów i procesy starzenia [14].

## Farmakokinetyka metforminy u osób starszych

Dostępność biologiczna leku wynosi 50–60%. Posiłek zmniejsza i w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie metforminy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, nie wpływa zaś na wchłanianie leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Stan stacjonarny osiągany jest po 24–48 h leczenia. Metformina nie jest metabolizowana w wątrobie, nie wiąże się z białkami osocza, jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania eliminacji ( $t_{1/2}$ ) tego leku u pacjentów z prawidłową funkcją nerek wynosi około 5 godzin [15]. Leku nie należy stosować u pacjentów z umiarkowaną i ciężką przewlekłą chorobą nerek (e-GFR <30 ml/min.). Badania wykazały, że u zdrowych osób w wieku starszym wartości klirensu osocza i krwi pełnej oraz odpowiadające im wartości klirensu nerkowego były o 35–40% niższe niż odpowiednie wartości u zdrowych młodych osób [16]. U pacjentów ze stabilną, łagodną przewlekłą chorobą nerek dawkę początkową i maksymalną należy dostosować do klirensu kreatyniny. U osób z klirensiem kreatyniny <30 ml/min. stosowanie leku jest przeciwwskazane [16].

## Działania niepożądane metforminy i zasady bezpiecznego jej stosowania u osób starszych

### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Na podstawie przeprowadzonych badań opisano, że nawet 25% pacjentów przyjmujących metforminę cierpi z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty, biegunka i bóle brzucha, a około 5% pacjentów w ogóle nie toleruje tego leku. Obserwowano także wzdęcia, zaparcia i niestrawność [17].

Opisano kilka mechanizmów prowadzących do powstawania działań niepożądanych. Jednym z nich jest strukturalne podobieństwo metforminy do selektywnych agonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, z konsekwencją możliwości zwiększenia jego aktywności. Stymuluje także uwalnia-

nie serotoniny z komórek enterochromatofilnych w jelicie, prowadząc do przyspieszenia perystaltyki z potencjalnym skutkiem pod postacią biegunki [18]. Wykazano również, że lek zmniejsza wchłanianie zwrotne soli kwasów żółciowych w jelicie krętym, a ich podwyższone stężenie może prowadzić do biegunki osmotycznej [18]. Z kolei zwiększenie stężenia GLP-1 po posiłku powoduje opóźnienie opróżniania żołądka, co może prowadzić do nudności, a także nasilać objawy refluksu żołądkowo-przełykowego [8]. Zaobserwowano, że pacjenci, którzy przyjmują tabletki metforminy o natychmiastowym uwalnianiu, mają większą częstość działań niepożądanych takich jak nudności, wzdęcia, bóle brzucha oraz uporczywa biegunka niż w przypadku pacjentów stosujących postać leku o przedłużonym uwalnianiu [19].

### Niedobór witaminy B12 i jego konsekwencje neurologiczne

Leczenie metforminą powoduje u pacjentów istotne obniżenie stężenia witaminy B12 we krwi i wzrost stężenia homocysteiny. W dużym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w trzech szpitalach w Holandii wykazano, że po 52 miesiącach terapii metforminą stężenie witaminy B12 we krwi obniżyło się średnio o 19%, a homocysteiny wzrosło o 5%. Ryzyko niedoboru witaminy B12 było pod koniec obserwacji wyższe o 7,2 punktu procentowego w grupie osób przyjmujących metforminę, niż u uczestników otrzymujących placebo. Co ważne, im dłuższy był czas stosowania leku, tym większy obserwowano niedobór witaminy [20].

Jednym z proponowanych mechanizmów niedoboru witaminy B12 podczas terapii metforminą jest zaburzenie zależnego od jonów wapnia procesu wiązania kompleksu czynnik wewnętrzny-witamina B12 z receptorem kubiliny w końcowym odcinku jelita krętego, co prowadzi do upośledzenia absorpcji kobalaminy.

Wpływ metforminy na funkcje poznawcze ma dwojaki charakter. Możliwe obniżenie stężenia witaminy B12 we krwi u starszych pacjentów koreluje z pogorszeniem sprawności intelektualnej. Witamina B12 jest niezbędna do syntezy mieliny i przekształcania homocysteiny w metioninę. Demielinizacja i działanie neurotoksyczne homocysteiny może prowadzić do zmian strukturalnych w mózgu [21]. Z drugiej strony sama metformina wykazuje udokumentowane działanie neuroprotektoryjne. Badania obserwacyjne dowodzą, że jej przyjmowanie spowalnia spadek funkcji poznawczych i zmniejsza zapadalność na otępienie u osób z cukrzycą typu 2 [11]. Korzyści te wynikają z mechanizmów pleiotropowych, które obejmują modyfikację mikrobiomu jelitowego

oraz wtórne ograniczenie neurozapalenia [10]. Wczesne włączenie leczenia u młodszych chorych stanowi doskonałą inwestycję w utrzymywanie rezerwy poznawczej. Sytuacja kliniczna komplikuje się u osób w podeszłym wieku z rozpoznanymi już łagodnymi zaburzeniami poznawczymi lub otępieniem. Dowody na skuteczność prewencyjną metforminy pochodzą głównie z obserwacji pacjentów leczonych długotrwale przed wystąpieniem objawów neurodegeneracji. Rozpoczęcie terapii lekiem na etapie rozwiniętych deficytów poznawczych nie przynosi udowodnionych korzyści prewencyjnych, a nagły spadek poziomu witaminy B12 może nasilić objawy neurologiczne [10]. Z tego powodu przed wdrożeniem metforminy u pacjentów geriatrycznych z obciążonym wywiadem neurologicznym Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca oznaczenie wyjściowego stężenia witaminy B12 [1]. Takie postępowanie pozwala wyrównać ewentualne niedobory i bezpiecznie wykorzystać metaboliczny potencjał leku.

W badaniu z Indii opisano zależność pomiędzy niedoborem witaminy B12, a rozwojem retinopatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą przyjmujących metforminę. U pacjentów tych stwierdzono wysokie stężenie homocysteiny, która uszkadza śródbłonek naczyń krwionośnych, nasila stres oksydacyjny i aktywuje szlaki prozapalne [22].

Częstość występowania polekowego niedoboru witaminy B12 u chorych stosujących metforminę waha się w literaturze od 5% do nawet 36% [23]. Różnice te wynikają z przyjętych laboratoryjnych punktów odcięcia oraz czasu trwania obserwacji. Ryzyko wyczerpania zapasów kobalaminy rośnie wprost proporcjonalnie do skumulowanej dawki leku. Problem dotyczy zwłaszcza pacjentów przyjmujących powyżej 1000 miligramów substancji na dobę przez okres dłuższy niż 4 lata [24]. Stężenia graniczne stwierdza się u kolejnych 20% do 30% leczonych. Przekłada się to bezpośrednio na statystyki powikłań neurologicznych. Badania przekrojowe pokazują, że w grupie chorych z cukrzycą i jatrogennym niedoborem witaminy B12 odsetek pacjentów z jawną neuropatią przekracza 35%, podczas gdy wśród chorych z prawidłowym stężeniem witaminy wynosi kilkanaście procent [25].

Niedobór witaminy B12 wywołany stosowaniem metforminy niesie ze sobą także groźne następstwa kardiologiczne. Uszkodzenie włókien nerwowych dotyka także układu autonomicznego, może manifestować się pogłębionymi spadkami ciśnienia ortostatycznego u pacjentów leczonych tym preparatem. Ponadto autonomiczne odnerwienie mięśnia sercowego toruje drogę do zagrażających życiu arytmii i nagłego zgonu sercowego [26].

## Spadek masy ciała i ryzyko sarkopenii

Stosowanie metforminy u części osób może powodować spadek masy ciała, zwłaszcza z towarzyszącymi działaniami niepożądanymi związanymi z występowaniem biegunki i nudności [27]. W badaniu przeprowadzonym wśród osób chorych na cukrzycę typu II, które stosowały metforminę w dawce 850 mg dwa razy dziennie przez rok, stwierdzono utratę masy ciała średnio o 2 kg [27]. Utrata masy ciała u osób starszych bez nadwagi/otyłości jest czynnikiem pogarszającym rokowanie, sprawność, podobnie jak utrata masy ciała u osób z nadwagą i otyłością bez jednocześnie wdrożonego wysiłku fizycznego również może być związana z ryzykiem sarkopenii [28].

W 2025 roku zostały opublikowane wyniki randomizowanego badania kontrolowanego placebo o akronimie MET PREVENT. Badacze oceniali w nim wpływ metforminy, biorąc pod uwagę jej pleiotropowe działanie metaboliczne, na osoby po 65 roku życia bez rozpoznanej cukrzycy, ale obciążone sarkopenią (z rozpoznaniem zespołem kruchości). Rezultaty okazały się jednoznacznie negatywne. Podawanie metforminy w dawce 500 miligramów trzy razy na dobę przez cztery miesiące nie przyniosło żadnej poprawy w obiektywnych parametrach sprawności organizmu. Lek ten nie zwiększył szybkości chodu na dystansie 4 metrów, siły uścisku dłoni ani ogólnej masy mięśniowej. Nie odnotowano również pozytywnego wpływu na codzienne funkcjonowanie i jakość życia pacjentów. Co więcej, farmakoterapia w tej grupie wiekowej charakteryzowała się złą tolerancją. Wśród osób przyjmujących lek odnotowano znacznie więcej działań niepożądanych w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Prowadziło to do bardzo wysokiego odsetka rezygnacji z leczenia [5].

Zastosowanie metforminy u pacjentów w podeszłym wieku wymaga wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka, zwłaszcza u osób z zespołem kruchości. Najnowsze badania kohortowe udowadniają, że u osób starszych stan przedcukrzycowy rzadko ewoluje w pełnoobjawową cukrzycę [29]. Znacznie częściej dochodzi do samoistnej regresji do normoglikemii. Potencjalne działania uboczne leku, takie jak jadłowstręt, utrata masy ciała oraz zaburzenia wchłaniania witaminy B12 są dla seniora z zespołem kruchości znacznie bardziej niebezpieczne niż łagodnie podwyższone stężenie glukozy we krwi [29].

## Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ważnym klinicznie działaniem niepożądanym [30]. Charakteryzuje



się wzrostem luki anionowej w mechanizmie gromadzenia anionów mleczanowych w surowicy krwi. Stwierdzamy ją, gdy stężenie mleczanów we krwi tętniczej, przekracza 5mmol/l [30]. Prawdziwa kwasica mleczanowa wynika zarówno ze stymulacji produkcji mleczanu, oraz z upośledzonej eliminacji mleczanu przez wątrobę. Proces ten jest nasilany przez kumulowanie się metforminy w organizmie [30]. Zmniejszanie produkcji ATP wskutek działania metforminy prowadzi do zwiększenia glikolizy beztlenowej i do produkcji mleczanu [30]. Ponadto metformina blokuje wykorzystanie mleczanu jako substratu do glukoneogenezy, prowadząc do jego kumulacji we krwi [30].

Przy rozpoczynaniu leczenia metforminą ważne jest poinformowanie pacjenta o ryzyku i objawach kwasicy mleczanowej. Trzeba zwrócić uwagę na sytuacje, które mogą wywołać ostrą niewydolność nerek np. odwodnienie, infekcja, podanie jodowych środków kontrastowych, ponieważ sytuacje te upośledzają eliminację mleczanów [30].

Eliminacja metforminy zachodzi głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Postępujący z wiekiem spadek przesączania kłębuszkowego sprzyja niebezpiecznej kumulacji leku w surowicy. Zaktualizowane kryteria STOPP z 2023 roku zwracają szczególną uwagę na nie stosowanie tego preparatu u pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z uwagi na znaczny wzrost ryzyka kwasicy mleczanowej [31]. Należy zachować wyjątkową ostrożność u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek. Wykazano, że u części pacjentów z eGFR w przedziale od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kontynuacja terapii może przyspieszać spadek eGFR [32].

### Inne możliwe działania niepożądane i interakcje lekowe i zalecane środki ostrożności

Metformina jest eliminowana z organizmu przy udziale transporterów z rodziny OCT i MATE. Przy zlecaniu pacjentowi metforminy trzeba zwrócić uwagę na jej interakcje z lekami będącymi inhibitorami jak i induktorami tych transporterów. Do inhibitorów OCT 1 należy np., ranolazyna o działaniu przeciwdławicowym, a także leki przeciwdrobnoustrojowe np. trimetoprim i cefaleksyna. Leki te mogą powodować kumulację metforminy w organizmie i prowadzić do kwasicy mleczanowej. Inhibitorem OCT 1 jest też werapamil, który poprzez hamowanie tego transportera zmniejsza transport metforminy do hepatocytów, co osłabia jej efekt przeciwcukrzycowy. Induktorem OCT 1 jest rifampicyna, która zwiększa absorpcję jelitową i nasila działanie metforminy [15]. Glikokortykosteroidy np. budezonid silnie pobudzają wątrobową glukoneogenezę i promują insuli-

nooporność w tkankach obwodowych, przez co podwyższają stężenie glukozy we krwi i mogą osłabiać działanie metforminy. Konieczna jest więc częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi i dostosowanie jej modyfikacja dawki metforminy [33].

Problemem w populacji geriatrycznej może być także zaburzenie wchłaniania wapnia przy stosowaniu metforminy. Jej interakcja z błoną enterocytów może zaburzać ich potencjał błonowy i odpychać jony wapnia, utrudniając ich wchłanianie. Dodatkowo zaburzenia wchłaniania wapnia mogą być elementem zespołu złego wchłaniania u pacjentów z biegunką po metforminie. Pacjenci stosujący metforminę powinni spożywać dużą ilość produktów bogatych w wapń. Do rozważenia może być też suplementacja wapnia, z zastrzeżeniem możliwej nie najlepszej tolerancji preparatów wapnia (biegunki/zaparcia, upośledzenie wchłaniania innych leków) [34].

Do tej pory zalecane było przerwanie podawania metforminy na 48 h przed planowanym zabiegiem chirurgicznym ze znieczuleniem ogólnym [35]. Obecnie eksperci oraz wytyczne towarzystw medycznych rekomendują inne podejście. W przypadku planowanych zabiegów lek należy wstrzymać wyłącznie w dniu samej procedury. Długotrwałe odstawienie metforminy naraża pacjenta na niepotrzebną hiperglikemię w okresie okołoperacyjnym. Terapię wznowia się standardowo po upływie 48 godzin od zakończenia znieczulenia ogólnego pod warunkiem podjęcia przez chorego diety doustnej oraz laboratoryjnego potwierdzenia stabilnej wydolności nerek [36].

Podczas terapii metforminą spożycie alkoholu powinno być bardzo ograniczone lub całkowicie wyeliminowane. Etanol może powodować zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię u osób z cukrzycą, utrudniając terapię [37]. Opisano przypadki nadmiernego spożycia alkoholu u osób leczonych metforminą i rozwoju kwasicy mleczanowej, nawet przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek [38]. Etanol powoduje wzrost stosunku NADH do NAD, co hamuje glukoneogenezę. Metformina również hamuje glukoneogenezę, której substratem jest kwas mlekowy, może prowadzić do rozwoju kwasicy mleczanowej podczas zatrucia alkoholem [37].

### Podsumowanie

Metformina pozostaje fundamentem leczenia cukrzycy typu drugiego. Piśmiennictwo szeroko opisuje jej korzystny profil metaboliczny oraz działanie neuroprotektoryjne i kardioprotekcyjne. Należy jednak zachować obiektywizm naukowy. Przenoszenie tych korzyści z młodszej populacji na pacjentów w podeszłym wieku obciążonych wielochorobowością napotyka na wyraźne

ograniczenia kliniczne. Terapia pacjenta geriatrycznego wymaga zmiany priorytetów i przesunięcia uwagi z samej kontroli glikemii na ocenę ogólnego bezpieczeństwa. Weryfikacji wymaga przede wszystkim sztywne dawkowanie oparte na przesączaniu kłębuszkowym. U pacjentów geriatrycznych z ubytkami masy mięśniowej wzory szacujące filtrację nerkową bywają niemiarodajne, co prowadzi do błędów w ustalaniu bezpiecznej dawki leku [39]. Badania zwracają uwagę na problem polekowego niedoboru witaminy B12 i wzrostu stężenia homocysteiny we krwi. Zjawisko to skutkuje u niektórych chorych pogorszeniem funkcjonowania poznawczego oraz rozwojem uszkodzeń nerwów. Ponadto u części pacjentów powoduje uszkodzenie układu autonomicznego, mogąc prowadzić do niedociśnienia ortostatycznego oraz arytmii. Z tego powodu konieczne jest regularne oznaczanie stężenia kobalaminy u osób starszych leczonych tym preparatem.

Prace oceniające bezpieczeństwo farmakoterapii w geriatрии powinny uwzględniać zjawisko polipragmazji. Łączenie metforminy z blokerami transporterów nerkowych OCT oraz MATE generuje konkretne zagrożenia. Substancje takie jak trimetoprim zwalniają eliminację leku przeciwcukrzycowego, co w podeszłym wieku wyjątkowo łatwo prowadzi do jego kumulacji w surowicy.

Podsumowując, leczenie starszych chorych nie może opierać się wyłącznie na dążeniu do normoglikemii. Zastosowanie metforminy w tej grupie wiekowej wymaga wyraźnego klinicznego oddzielenia pacjentów sprawnych od tych z zaawansowanym zespołem kruchości. Pełne wykorzystanie potencjału tego leku u seniorów zależy od ścisłej indywidualizacji terapii i systematycznego nadzoru nad wynikami badań seniora.

Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/ None

## Piśmiennictwo/References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 1 stycznia 2025;48(Supplement\_1):S266–82. doi:10.2337/dc25-S013.
2. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*. 28 stycznia 2021;42(1):77–96. doi:10.1210/endrev/bnaa023.
3. Zeyfang A, Gözl S, Iraci F, Wagner C, Scheer C, Kubiak T, et al. Pattern of Antidiabetic Drug Prescription in Older Persons With Type 2 Diabetes: Results From the German DPV Registry. *Journal of the American Medical Directors Association*. sierpnia 2025;26(8):105724. doi:10.1016/j.jamda.2025.105724.
4. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*. 2023;(3):1–140.
5. Witham MD, McDonald C, Wilson N, Rennie KJ, Bardgett M, Bradley P, et al. Metformin and physical performance in older people with probable sarcopenia and physical prefrailty or frailty in England (MET-PREVENT): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Healthy Longevity*. marca 2025;6(3):100695. doi:10.1016/j.lanhl.2025.100695.
6. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. września 2017;60(9):1577–85. doi:10.1007/s00125-017-4342-z.
7. Cheng M, Ren L, Jia X, Wang J, Cong B. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol*. 28 marca 2024;15:1347047. doi:10.3389/fphar.2024.1347047.
8. Kaneto H, Kimura T, Obata A, Shimoda M, Kaku K. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. *IJMS*. 5 marca 2021;22(5):2596. doi:10.3390/ijms22052596.
9. Kamyshnyi O, Matskevych V, Lenchuk T, Strilbytska O, Storey K, Lushchak O. Metformin to decrease COVID-19 severity and mortality: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. grudnia 2021;144:112230. doi:10.1016/j.biopha.2021.112230.
10. Rosell-Díaz M, Fernández-Real JM. Metformin, Cognitive Function, and Changes in the Gut Microbiome. *Endocrine Reviews*. 4 marca 2024;45(2):210–26. doi:10.1210/endrev/bnad029.

11. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, Kochan NA, Wen W, Draper B, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care*. 1 listopada 2020;43(11):2691–701. doi:10.2337/dc20-0892.
12. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obesity Metabolism*. listopada 2014;16(11):1165–73. doi:10.1111/dom.12354.
13. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metabolism*. lipca 2020;32(1):15–30. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.001.
14. Menendez JA. Metformin: Sentinel of the Epigenetic Landscapes That Underlie Cell Fate and Identity. *Biomolecules*. 18 maja 2020;10(5):780. doi:10.3390/biom10050780.
15. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2011;50(2):81–98.
16. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, et al. Kidney Function and Age Are Both Predictors of Pharmacokinetics of Metformin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. listopada 1995;35(11):1094–102. doi:10.1002/j.1552-4604.1995.tb04033.x.
17. Fatima M, Sadeeqa S, Rashid Nazir SU. Metformin and its gastrointestinal problems: A review. *Biomedical Research*. 2018;29(11). doi:10.4066/biomedicalresearch.40-18-526.
18. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. marca 2016;59(3):426–35. doi:10.1007/s00125-015-3844-9.
19. Abrilla AA, Pajes ANNI, Jimeno CA. Metformin extended-release versus metformin immediate-release for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*. sierpnia 2021;178:108824. doi:10.1016/j.diabres.2021.108824.
20. De Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffele MG, Van Der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 13 maja 2010;340(may19 4):c2181–c2181. doi:10.1136/bmj.c2181.
21. Porter KM, Ward M, Hughes CF, O’Kane M, Hoey L, McCann A, et al. Hyperglycemia and Metformin Use Are Associated With B Vitamin Deficiency and Cognitive Dysfunction in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 października 2019;104(10):4837–47. doi:10.1210/je.2018-01791.
22. Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, Reddy PY, Mudili S, Lopamudra P, et al. Status of B-Vitamins and Homocysteine in Diabetic Retinopathy: Association with Vitamin-B12 Deficiency and Hyperhomocysteinemia. *Malaga G, redaktor. PLoS ONE*. 1 listopada 2011;6(11):e26747. doi:10.1371/journal.pone.0026747.
23. Asghar S, Tanvir H, Riaz A, Ejaz MH, Akram M, Chowdhury Evan AM, et al. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin Therapy: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 23 października 2024. doi:10.7759/cureus.72184.
24. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rsheed AM, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *Malik RA, redaktor. PLoS ONE*. 15 października 2018;13(10):e0204420. doi:10.1371/journal.pone.0204420.
25. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocrine Connections*. października 2019;8(10):1324–9. doi:10.1530/EC-19-0382.
26. Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, Kanagala P, Esa H, Cuthbertson DJ, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care*. grudnia 2021;9(2):e002480. doi:10.1136/bmjdr-2021-002480.
27. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. czerwiec 2019;8(2):156–64. doi:10.1007/s13679-019-00335-3.
28. Coker RH, Wolfe RR. Weight Loss Strategies in the Elderly: A Clinical Conundrum. *Obesity*. styczeń 2018;26(1):22–8. doi:10.1002/oby.21961.
29. Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, Echouffo Tchegu JB, Coresh J, Sharrett AR, et al. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. *JAMA Intern Med*. 1 kwietnia 2021;181(4):511. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8774.

30. Lalau JD. Lactic Acidosis Induced by Metformin: Incidence, Management and Prevention. *Drug Safety*. września 2010;33(9):727–40. doi:10.2165/11536790-000000000-00000.
31. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 31 maja 2023;14(4):625–32. doi:10.1007/s41999-023-00777-y.
32. Hsu WH, Hsiao PJ, Lin PC, Chen SC, Lee MY, Shin SJ. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*. 12 stycznia 2018;9(4):5416–23. doi:10.18632/oncotarget.23387.
33. Seelig E, Meyer S, Timper K, Nigro N, Bally M, Pernicova I, et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *European Journal of Endocrinology*. marca 2017;176(3):349–58. doi:10.1530/EJE-16-0653.
34. Bahl G, Hussain MS, Saraswat N, Agrawal M. Beyond Diabetes Management: Unraveling Metformin's Long-Term Effects on Vitamin B12. *Clinical Diabetology*. 22 października 2023;12(5):279–82. doi:10.5603/cd.97473.
35. Mears SC, Lipsett PA, Brager MD, Riley LH. Metformin-Associated Lactic Acidosis After Elective Cervical Spine Fusion: A Case Report. *Spine*. listopada 2002;27(22):E482–4. doi:10.1097/00007632-200211150-00019.
36. Morey-Vargas OL, Gossmann M, Ketz JM, Abdelmalak BB. Managing noninsulin glucose-lowering medications before surgery: A comparison of clinical practice guidelines. *CCJM*. lipca 2025;92(7):429–37. doi:10.3949/ccjm.92a.24118.
37. See KC. Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. *World J Diabetes*. 15 czerwca 2024;15(6):1178–86. doi:10.4239/wjd.v15.i6.1178.
38. Yamagishi H, Sekiguchi N, Hirano A, Oshima A, Imai T. Metformin-associated Lactic Acidosis Induced by Excessive Alcohol Consumption. *Intern Med*. 15 czerwca 2024;63(12):1745–9. doi:10.2169/internalmedicine.2707-23.
39. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Wirnsberger G, Ärnlöv J, Carlsson AC, Tap L, et al. Clinical Implications of Estimating Glomerular Filtration Rate with Three Different Equations among Older People. Preliminary Results of the Project “Screening for Chronic Kidney Disease among Older People across Europe (SCOPE)”. *JCM*. 21 stycznia 2020;9(2):294. doi:10.3390/jcm9020294.