

Metformina — efektywny lek przeciwcukrzycowy. Czy potrafimy wykorzystać jej potencjał?

Metformin — effective antidiabetic medication. Could we make use of its power?

STRESZCZENIE

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu stosowanym powszechnie w cukrzycy typu 2. Jej podstawowym mechanizmem działania jest zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy. Metformina jest bardzo użytecznym lekiem w terapii chorych na cukrzycę z towarzyszącym zespołem metabolicznym, przy uwzględnieniu przeciwwskazań. Wyniki badań jednoznacznie wykazują, że działanie przeciwhiperglykemiczne metforminy jest zależne od stosowanej dawki, a szczególne korzyści odnoszą pacjenci podczas zastosowania dawki > 2000 mg/d. Najważniejszą zaletą metforminy jako leku przeciwcukrzycowego jest istotne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz mikroangiopatii — to działanie udowodniono dla dużych (> 2000 mg) dawek tego leku w badaniu UKPDS. Zwiększanie dawki ponad 1500–2000 mg dziennie nie wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego ani kwasicy mleczanowej. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 2, 73–82).

słowa kluczowe: metformina, cukrzyca typu 2, zależność dawka/efekt

ABSTRACT

Metformin is a first-line medication commonly used in type 2 diabetes. Its basic mode of action is to decrease hepatic glucose production. Metformin is a very useful drug in the treatment of diabetic patients with coexisting metabolic syndrome, respecting the contra-indications. It has been proved that antihyperglycaemic action of metformin is dose-related with particularly marked benefits at doses > 2000 mg daily. The most important advantage of metformin as an antidiabetic substance is significant reduction of cardiovascular risk and risk of microangiopathy — this advantage was proved for greater (> 2000 mg) doses in USPDS. Dose adjustment over 1500–2000 daily is not associated with markedly higher prevalence of neither gastro-intestinal adverse events nor lactic acidosis. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 2, 73–82)

key words: metformin, type 2 diabetes, dose/response relationship

**Magdalena Kujawska-Łuczak,
Danuta Pupek-Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Adres do korespondencji:
dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77
faks: (61) 847 85 29
e-mail: magaluczak@wp.pl

WSTĘP

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Jej podstawowym mechanizmem działania jest zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy, dlatego chętnie stosuje się ją u pacjentów z hiperglikemią w godzinach porannych. Jest bardzo użytecznym lekiem w terapii pacjentów z towarzyszącym zespołem metabolicznym, przy uwzględnieniu istniejących przeciwwskazań. Powszechnie znany jest wykazany w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) unikatowy ochronny wpływ metforminy na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy i ryzyko sercowo-naczyniowe (tab. 1 i 2).

Przeciwwskazania i środki ostrożności:

- cukrzyca typu 1 (choć ostatnio coraz chętniej wykorzystuje się metforminę do obniżania insulinooporności w cukrzycy typu 1);
- obecność ostrych powikłań cukrzycy (ketoza, odwodnienie itp.);

- obecność zaawansowanych, przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy;
- hipoglikemia;
- niewydolność wątroby;
- niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min);
- niewydolność serca;
- niewydolność oddechowa;
- wszystkie inne stany przebiegające z hipoksją;
- poważne infekcje;
- nadużywanie alkoholu;
- przebyta kwasica;
- podeszły wiek (> 75 lat), jest to przeciwwskazanie względne; decyduje stan ogólny pacjenta;
- dożylne środki kontrastowe (48 h);
- okres okołoperacyjny;
- niedobór witaminy B₁₂ i żelaza;
- ciąża i laktacja;
- stosowanie leków obniżających potencjał oksydoredukcyjny komórek (barbiturany, pochodne fenotiazyny).

Tabela 1

Własności farmakologiczne i farmakodynamiczne metforminy [1]

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy	2–3,3 h
Biologiczny okres półtrwania T _{1/2} w surowicy	1,5–5 h
Wiązanie z białkami osocza	Minimalne
Metabolizm	Niemetabolizowana
Eliminacja	Z moczem (ok. 90% w ciągu 12 h)

Tabela 2

Mechanizmy działania metforminy

Działanie hipoglikemizujące	Zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy Zwiększenie zależnego od insuliny zużycia glukozy w mięśniach szkieletowych Zwiększenie trzewnej przemiany glukozy
Działanie hipolipemizujące	Zmniejszenie oksydacji kwasów tłuszczowych Obniżenie stężenia triglicerydów Obniżenie cholesterolu frakcji LDL Wzrost cholesterolu frakcji HDL (u niektórych pacjentów)
Zmniejszenie insulinooporności	Zmniejszenie endo-/egzogenego zapotrzebowania na insulinę
Układ krzepnięcia	Nasilenie fibrylizy Obniżenie stężenia PAI-1

PAI-1 (*plasminogen-activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

Tabela 3

Wybór doustnych leków przeciwcukrzycowych według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2010 roku

	Metformina	Pochodne sulfonylomocznika, glinidy	Inhibitory α -glukozydazy	Glitazony	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy IV
Glikemia [mg/dl]	↓ 60–70	↓ 60–70	↓ 20–30	↓ 60–70	↓ 50	↓ 50
HbA _{1C} (%)	↓ 1–2	↓ 1–2	↓ 0,5–1,0	↓ 0,5–1,0	↓ 0,5–1,0	↓ 0,5–0,8
Insulina	↓	↑	↔	↓	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↓	↔
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↑	↓	↓ lub ↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↑	↓	↔

GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) — peptyd glukagonopochodny typu 1

Działania niepożądane:

- objawy ze strony przewodu pokarmowego (metaliczny smak w ustach, brak apetytu, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, biegunka, zaparcia);
- niedokrwistość (zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i kwasu foliowego);
- kwasica mleczanowa (nasilenie glikolizy beztlenowej, zmniejszenie potencjału oksydoredukcyjnego komórek).

WSKAZANIA DO STOSOWANIA METFORMINY

Według towarzystw lekarskich **metformina jest podstawowym lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu 2** zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Monoterapia (etap 1)

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoim stanowisku z 2010 roku zaleca stosowanie metforminy jako monoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Leczenie metforminą należy rozpocząć **równocześnie z modyfikacją stylu życia** (tab. 3).

W konsensusie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American*

Diabetes Association) i Europejskiego Towarzystwa ds. Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) zatwierdzono w 2006 roku algorytm leczenia hiperglikemii w cukrzycy typu 2 [3]. Stwierdzono w nim jednoznacznie, że metformina jest lekiem pierwszego rzutu ze względu na swoje unikatowe właściwości:

- silne działanie hipoglikemizujące;
- brak działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała;
- małe ryzyko hipoglikemii;
- wysoki poziom akceptacji przez pacjentów;
- niską cenę.

W etapach 2 i 3 uwzględnia się odpowiednio dołączenie innych leków (pochodnej sulfonilomocznika, glinidu, insuliny bazowej lub leku z grupy inkretynowej, akarbozy) lub insulinoterapii z możliwością kontynuacji stosowania metforminy, zwłaszcza w przypadku nadmiernej masy ciała. Metformina jest więc najbardziej „wszechstronnym” lekiem w cukrzycy typu 2 — stosuje się ją od momentu rozpoznania choroby i kontynuuje się wraz z insulinoterapią (pamiętając o przeciwwskazaniach).

►► Metformina jest najbardziej „wszechstronnym” lekiem w cukrzycy typu 2 — stosuje się ją od momentu rozpoznania choroby i kontynuuje się wraz z insulinoterapią ◀◀

Tabela 4

Zmniejszenie niekorzystnych zdarzeń klinicznych w następstwie intensywnej kontroli glikemii w grupie leczonej metforminą w porównaniu z grupą leczoną sulfonilomocznikiem lub insuliną (w porównaniu z terapią konwencjonalną opartą na diecie/wysiłku fizycznym u pacjentów z nadmierną masą ciała)

	Terapia metforminą		Terapia insuliną/ /sulfonilomocznikiem	
	Zmiana ryzyka	p	Zmiana ryzyka	p
Zgon związany z cukrzycą	↓ 42%	0,017	↓ 20%	0,19
Śmiertelność ogólna	↓ 36%	0,011	↓ 8%	0,49
Punkt końcowy związany z cukrzycą	↓ 32%	0,0023	↓ 7%	0,46
Zawał serca	↓ 39%	0,01	↓ 21%	0,11
Udar mózgu	↓ 41%	0,13	↑ 14%	0,6

DODATKOWE KORZYŚCI ZE STOSOWANIA METFORMINY

W badaniu UKPDS wykazano korzystny wpływ metforminy na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 4) [4]. Stosowanie terapii metforminą w istotny sposób zmniejszało śmiertelność ogólną, liczbę zgonów związanych z cukrzycą, zawałów serca oraz wszystkich punktów końcowych związanych z cukrzycą. Korzyści takich nie obserwowano w grupach leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną, mimo osiągnięcia w tych grupach porównywalnej kontroli glikemii.

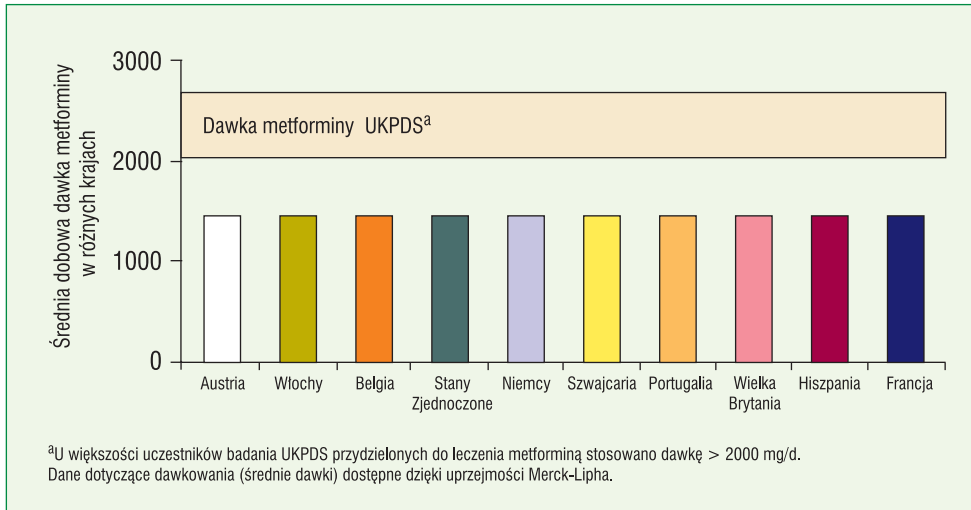
SKUTECZNOŚĆ PRZECIWHIPERGLIKEMICZNA METFORMINY

Zależność od dawki

Skuteczne działanie metforminy w badaniu UKPDS **obserwowano przy stosowaniu dużych dawek tego leku** — ponad połowa osób leczonych stosowała dawkę 2550 mg/d., a ponad 3/4 dawkę co najmniej 1700 mg/d. Podsumowując, większość pacjentów otrzymywała dawkę > 2000 mg/d. Wyniki badania UKPDS jasno wskazują, że osiągnięcie korzystnych efektów klinicznych możliwe jest tylko przy stosowaniu odpowiednio wysokich dawek metforminy. Niestety, z praktyki klinicznej oraz danych z piśmiennictwa wynika, że pacjenci często nie otrzymują

odpowiedniej dawki tego leku. W krajach europejskich średnia stosowana dawka waha się od około 1200 do około 1900 mg/d. (ryc. 1) [5].

Metformina jest substancją, która w niewielkim stopniu obniża glikemię u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, dlatego jej działanie lepiej określić mianem przeciwiglikemicznego, a nie hipoglikemizującego. W większości dużych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 zakłada się pewną elastyczność w dawkowaniu metforminy. Niewiele jest badań, w których porównywano równoległe grupy pacjentów stosujących różne dawki tego leku, jednak z dostępnego piśmiennictwa wynika jednoznacznie, że w cukrzycy typu 2 metformina wykazuje silne działanie obniżające glikemię zależne od dawki. Garber i wsp. przeprowadzili badanie, w którym uczestniczyło 451 chorych na cukrzycę typu 2 i z glikemią na czczo powyżej 180 mg/dl [7]. Pacjenci ci zostali zakwalifikowani do 6 grup i stosowali przez 11 tygodni metforminę w dawkach 500, 1000, 1500, 2000 lub 2500 mg (lub placebo). Stężenie glukozy na czczo obniżyło się w stosunku do placebo odpowiednio o 19–84 mg/dl przy dawkach 500–2000 mg/d. W grupach tych obserwowano także spadek wartości hemoglobiny glikowanej o 0,6% do 2,0% przy dawkowaniu metforminy odpowiednio 500–

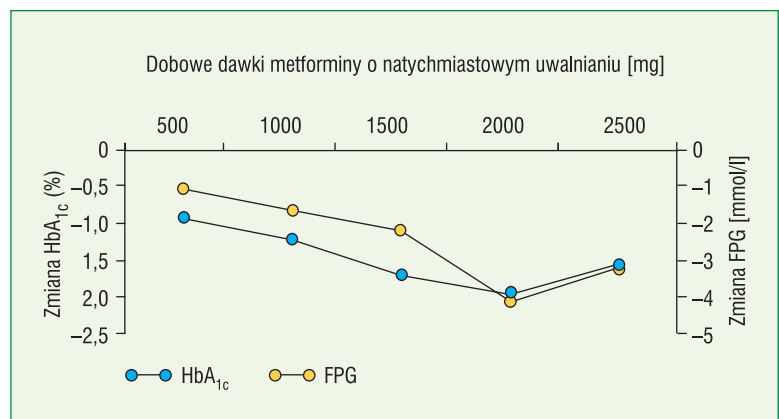


Rycina 1. Średnia dawka metforminy stosowana w różnych krajach [6]

–2000 mg/d., przy czym zarówno dla glikemii na czczo, jak i dla hemoglobiny glikowanej spadki te różniły się istotnie między badanymi grupami. W grupie stosującej najwyższą dawkę — 2500 mg — redukcja stężenia hemoglobiny glikowanej oraz glikemii na czczo nie różniła się od korzyści osiągniętych wśród pacjentów przyjmujących dawkę 2000 mg, przy czym niektórzy chorzy osiągnęli większe korzyści. Powyższe wyniki przedstawiono na rycinie 2 i w tabeli 5.

W kolejnym badaniu wykazano korzystny wpływ metforminy w wysokich i średnich dawkach na obniżenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 [8]. Chorych na cukrzycę typu 2 ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) > 25 kg/m² leczono metforminą w dawkach 3000 mg/d. (n = 27), 1500 mg/d. (n = 25) lub placebo (n = 23) przez 6 miesięcy. Stężenie glukozy we krwi obniżyło się o 3,6 mmol/l przy stosowaniu dużej dawki i 0,5 mmol/l w grupie przyjmującej średnią dawkę w ciągu 6-miesięcznego badania (p < 0,001 i NS w porównaniu z placebo). Stężenie hemoglobiny glikowanej i insuliny w osoczu zmniejszyło się istotnie w obu badanych grupach. Nastąpił spadek stężenia triglicerydów (p < 0,05) i cho-

lesterolu (p < 0,008) po zastosowaniu wysokiej dawki metforminy. Obserwowano również spadek stężenia PAI-1 o około 20% wartości wyjściowych w obu grupach. Wyniki tego badania wskazują, że metformina korzystnie wpływa na czynniki ryzyka związane z cukrzycą typu 2. Wpływ na kontrolę glikemii i stężenia lipidów jest zależny od dawki, natomiast zwiększenie aktywności fibrynolitycznej osocza w tym badaniu było niezależne od zastosowanej dawki metforminy.



Rycina 2. Skuteczność metforminy zależna od stosowanej dawki — dane pochodzą z podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo [5, 7]
Dane (zmiana z stosunku do początku badania) skorygowane względem placebo. Efekt obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) istotny przy stosowaniu wszystkich dawek metforminy, obniżenia glikemii na czczo (FPG) dla dawki ≥ 1000 mg

Tabela 5

Skuteczność metforminy zależna od stosowanej dawki — dane pochodzą z podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby. Dane (zmiana w stosunku do początku badania) skorygowane względem placebo. Efekt obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) istotny przy stosowaniu wszystkich dawek metforminy, obniżenia glikemii na czczo (FPG) dla dawki ≥ 1000 mg

Zmiana	Placebo (n = 79)	Dawka metforminy [mg/d.]				
		500 (n = 73)	1000 (n = 73)	1500 (n = 76)	2000 (n = 73)	2500 (n = 77)
FPG [mg/dl/mmol/l]						
Tydzień 7.	+ 0,4/+0,02	24/-1,3 *	41/-2,3 †	49/-2,7 †	84/-4,7 †	62/-3,4 †
Tydzień 11.	8/-0,4	29/-1,6 ‡	43/-2,4 *	52/-2,9 †	88/4,9 †	73/-4,1 †
Zakończenie	8/-0,4	27/-1,5	39/-2,2 *	49/-2,7 †	86/4,8 †	70/-3,9 †
HbA _{1c} (%)						
Tydzień 7.	+1,1	+0,4 *	0,01 †	0,3 †	0,5 †	0,1 †
Tydzień 11.	+1,2	+0,2 †	0,1 †	0,6 †	0,9 †	0,5 †
Zakończenie	+1,2	+0,3 *	+0,01 †	0,5 †	0,8 †	0,4 †

*p < 0,01; †p < 0,05; ‡p < 0,001

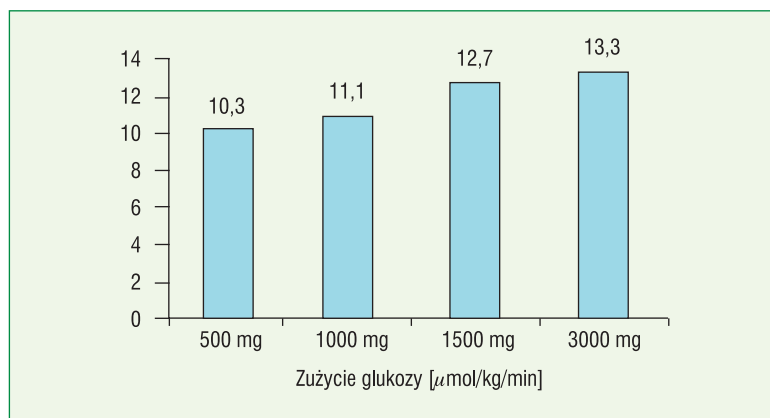
W innym badaniu oceniono skuteczność stosowania wzrastających dawek metforminy. Uczestniczyło w nim 37 pacjentów z cukrzycą typu 2, których nieskutecznie leczono dietą. Początkowa dawka metforminy wynosiła 1000 mg i zwiększano ją 2- lub 3-krotnie aż do maksymalnej dawki 3000 mg i osiągnięcia glikemii na czczo poniżej 6,7 mmol/l. Pacjenci wymagający 3-krotnego zwiększenia dawkowania aż do dawki 3000 mg charakteryzowali się gorszym wyrównaniem cukrzycy na początku badania, ale osiągnęli większy spadek glikemii na czczo.

Podsumowując, stężenie glukozy na czczo obniżało się wraz ze stopniowo wzrastającymi dawkami metforminy aż do dawki 3000 mg/d. [9].

W niewielkim, lecz interesującym badaniu oceniano skuteczność zwiększania dawek metforminy u 9 chorych na cukrzycę typu 2. Początkowa dawka tego leku wynosiła 500 mg i stopniowo w odstępach 2-tygodniowych zwiększano ją do 1500 i dalej do 3000 mg [10]. Rejestrowano wpływ metforminy nie tylko na glikemię na czczo, ale także na 24-godzinny profil glikemii. W tej pracy wykazano również korzystny wpływ wyższych dawek (1500 i 3000 mg) badanego leku na poprawę powyższych parametrów (p = 0,02), jednak korzyści stosowania dawki 3000 mg były porównywalne z dawką 1500 mg.

WPŁYW WYSOKICH DAWEK METFORMINY NA GLIKEMIĘ POPOSIŁKOWĄ

W wyżej cytowanym badaniu udowodniono również, że metformina w dawce 3000 mg (ale nie mniejszej) wpływała korzystnie na tkankowe zużycie glukozy (ryc. 3), czego widocznym skutkiem było zmniejszenie wzrostu glikemii po śniadaniu.



Rycina 3. Wpływ wzrastających dawek metforminy na tkankowe zużycie glukozy

Tabela 6

Średni przyrost glikemii w stosunku do wartości na czczo po zastosowaniu różnych dawek metforminy

Dawka metforminy [mg]	0 mg (placebo)	850	1700	2550
Średni przyrost glikemii w stosunku do wartości na czczo [mg/dl]	58,6 ± 6,6	49,6 ± 8,6*	39,3 ± 5,0*	27,8 ± 6,8*

*p — statystycznie istotne w stosunku do mniejszej dawki (lub placebo)

Udowodniono także korzystny wpływ wysokich dawek metforminy na glikemię poposiłkową. Sambol i wsp. oceniali wzrost glikemii poposiłkowej po podaniu pojedynczej dawki metforminy. Wykazali, że pojedyncze dawki 1700 i 2550 mg hamują przyrost glikemii po posiłku (tab. 6) [11]. Jeszcze korzystniejszy efekt uzyskano w tym badaniu, stosując metforminę 3 razy dziennie w dawce 850 mg przez 5 dni, wtedy przyrost glikemii poposiłkowej był najniższy i wyniósł $1,4 \pm 8,9$ mg/dl.

Ekstrapolując osiągnięte wyniki, można z powodzeniem założyć, że efekt przewlekłej terapii przy użyciu wysokich dawek metforminy będzie jeszcze bardziej korzystny. Ze względu na to, że wysoka glikemia poposiłkowa z jednej strony wiąże się ściśle z rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy, jak: incydenty sercowo-naczyniowe, retinopatia czy cukrzycowa choroba nerek, z drugiej strony wpływa na wartości hemoglobiny glikowanej, dlatego korzyści kliniczne, obserwowane w badaniu UKPDS, są bez wątpienia skutkiem stosowania wysokich dawek metforminy.

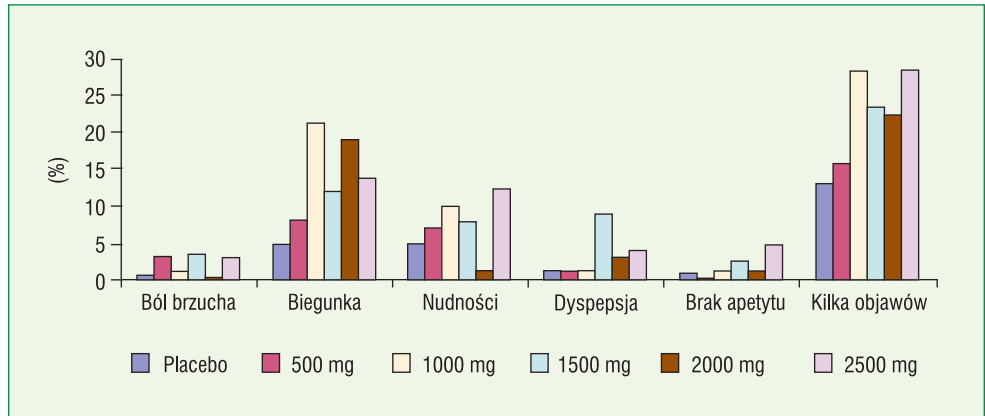
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Objawy ze strony przewodu pokarmowego a dawka metforminy

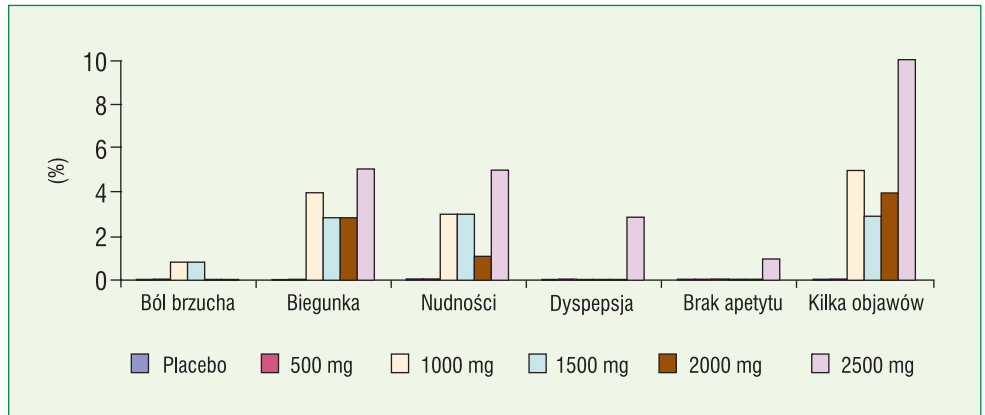
Objawy ze strony przewodu pokarmowego są najczęstszym działaniem niepożądanym, związanym ze stosowaniem metforminy. U $\leq 5\%$ pacjentów mogą prowadzić do przerwania leczenia [12]. Najczęściej objawy te przemijają i często występują podczas zbyt gwałtow-

ego zwiększania dawki leku. Można im także przeciwdziałać, stosując lek podczas posiłku lub zmieniając lek na postać o powolnym uwalnianiu. Częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego nie zależy wprost od dawki leku. W cytowanym badaniu Garbera i wsp. [7] działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 15% pacjentów w grupie placebo i 28% w grupie leczonej metforminą ($p = 0,02$).

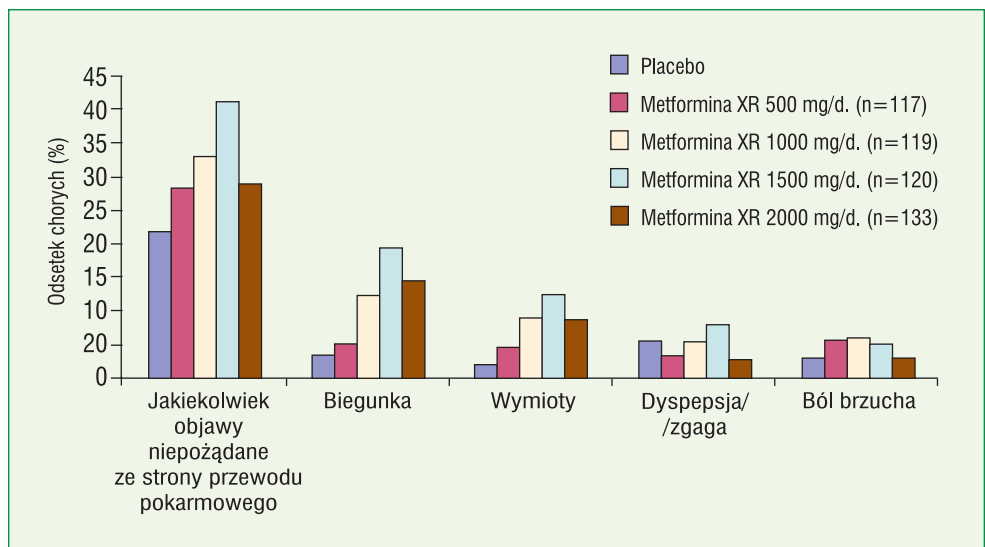
Obserwowano głównie objawy ze strony przewodu pokarmowego, najczęściej biegunkę (ryc. 4), przy czym nie stwierdzono istotnej zależności między częstością występowania tych objawów a dawką leku. Z ryciny 5 wynika, że pomimo braku takiej zależności, w badaniu tym przy stosowaniu wysokich dawek częściej zaprzestawano stosowania metforminy. Postępowanie takie wobec braku bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego wydaje się nieuzasadnione. Podobne zjawisko (braku jednoznacznej „dawkozależności”) występuje także podczas stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu (ryc. 6) [13], dlatego stopniowe zwiększanie dawki metforminy do ponad 1000 mg/d. jest bezpieczne i na ogół nie wywołuje nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego. Uważa się, że przyczyną nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego jest nagromadzenie metforminy w śluzówce górnego odcinka przewodu pokarmowego, co zaburza metabolizm glukozy i zwiększa stężenie mleczanu w enterocytach, wywołując miejscowe podrażnienie [14, 15]. Poza tym metfor-



Rycina 4. Częstość występowania (%) działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących różne dawki metforminy



Rycina 5. Częstość przerywania terapii (%) z powodu działań niepożądanych u pacjentów stosujących różne dawki metforminy



Rycina 6. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego w trakcie terapii metforminą XR

mina może być odpowiedzialna za pogorszenie wchłaniania soli żółciowych, co powoduje retencję płynów w jelicie grubym, a w konsekwencji luźne stolce [16].

KWASICA MLECZANOWA

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej podczas leczenia metforminą jest bardzo małe i wynosi 4,3/100 000 pacjentów na rok, podczas gdy stosowano inne leki — 5,4/100 000 na rok. W przeglądzie systematycznym 374 badań, w których uczestniczyło ponad 70 000 pacjentów, wykazano, że **ryzyko kwasicy mleczanowej podczas leczenia metforminą nie jest wyższe niż podczas stosowania innych leków przeciwcukrzycowych**, o ile uwzględnia się przeciwwskazania. W obu badanych grupach nie stwierdzono także różnic, jeśli chodzi o stężenie kwasu mlekowego w surowicy [17].

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, należy się posługiwać poniższym schematem.

Schemat wdrażania metforminy, czyli jak unikać działań niepożądanych [3]

- początkowo niewielka dawka 1–2 × 500 mg podczas śniadania i/lub kolacji;
- po 5–7 dniach — zwiększenie dawki do 2 × 850 mg;
- w razie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego powrót do poprzedniej dawki z próbą ponownego zwiększenia dawki w późniejszym czasie;
- maksymalna dobowa dawka metforminy — 3 × 1000 mg;
- ze względu na cenę zaleca się preparaty generyczne metforminy.

PODSUMOWANIE

Metformina jest podstawowym, najwcześniej stosowanym lekiem w cukrzycy typu 2. Jej podstawowym mechanizmem działania jest zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy, dlatego chętnie jest stosowana u pacjentów z hiperglikemią w godzinach porannych. Metformina jest bardzo użytecznym

lekiem w terapii chorych na cukrzycę z towarzyszącym zespołem metabolicznym, przy uwzględnieniu istniejących przeciwwskazań. Wyniki badań jednoznacznie wykazują, że działanie przeciwhiperглиkemiczne metforminy zależy od stosowanej dawki, a szczególne korzyści odnoszą pacjenci podczas stosowania dawki > 2000 mg/d. Najważniejszą zaletą metforminy jako leku przeciwcukrzycowego jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz mikroangiopatii — to działanie udowodniono w badaniu UKPDS dla dużych dawek tego leku. Należy pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych metforminy. Zwiększanie dawki ponad 1500–2000 mg/d. nie wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i kwasicy mleczanowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Grzeszczak W. Farmakoterapia w cukrzycy. Via Medica, Gdańsk 2007: 113–119.
2. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Diabetologia Praktyczna 2010; 10 (supl. A).
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2006; 49: 1711–1721.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: effects of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854–865.
5. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. Diab. Vasc. Dis. Res. 2008; 5: 157–167.
6. Scarpello J.H.B. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2001; 1: 28–36.
7. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., Mills D.J., Rohlf L.J. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am. J. Med. 1997; 103: 491–497.
8. Grant P.J. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. Diabetes Care 1996; 19: 64–66.

►► Działanie przeciwhiperглиkemiczne metforminy zależy od stosowanej dawki, a szczególne korzyści odnoszą pacjenci podczas stosowania dawki > 2000 mg/d. ◀◀

9. Hermann L.S., Schersten B., Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet. Med.* 1994; 11: 953–960.
10. McIntyre H.D., Ma A., Bird D.M., Paterson C.A., Ravenscroft P.J., Cameron D.P. Metformin increases insulin sensitivity and basal glucose clearance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Aust. NZ J. Med.* 1991; 21: 714–719.
11. Sambol N.C., Chiang J., O'Conner M. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 1012–1021.
12. Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diab. Rev.* 1998; 6: 89–131.
13. Fujjoka K., Brazg R.L., Raz I. i wsp. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 28–39.
14. Carter D., Howlett H.C.S., Wiernsperger N.F., Bailey C.J. Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5: 120–125.
15. Bailey C.J., Wilcock C., Scarpello J.H.B. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; 51: 1552–1552.
16. Scarpello J.H., Hodgson E., Howlett C.H. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1998; 15: 651–656.
17. Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (4): CD002967.