

Ewa Otto-Buczowska

Zastosowanie metforminy jako leczenia wspomagającego terapię insulinową w cukrzycy typu 1 – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne

Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

Stosowanie insuliny jest zasadniczym leczeniem w cukrzycy typu 1. Obecnie stosowana insulinoterapia nie pozwala na osiągnięcie należytej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez występowania objawów ubocznych, takich jak hipoglikemia i nadmierny przyrost masy ciała. Insulinooporność jest uznana jako element cukrzycy typu 1. Jest ona czynnikiem ryzyka rozwoju makro- i mikroangiopatii w cukrzycy typu 1 i może także prowadzić do rozwoju choroby. Metformina jest często stosowanym lekiem hipoglikemizującym w cukrzycy typu 2. Dodatek metforminy do terapii insulinowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 poprawia metaboliczną kontrolę. Metformina działa poprzez promocję zużycia glukozy i redukcję wątrobowej produkcji glukozy. W cukrzycy typu 1 dodatek metforminy do terapii insuliną poprawia wrażliwość na działanie insuliny, redukuje potrzebną dawkę insuliny. Metformina może więc prowadzić do poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, insulinoterapia, leczenie uzupełniające, metformina, kontrola metaboliczna

Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus – based on literature and own experience

Insulin administration is the primary therapy for type 1 diabetes mellitus (T1DM). Current available insulin therapies do not successfully enable patients with T1DM to reach glycaemic goals without side effects such as hypoglycemia and weight gain. Type 1 diabetes is recognised to include an element of insulin resistance. Insulin resistance is an independent risk factor for the development of macro- and microvascular complications of Type 1 diabetes and may also contribute to the development of the disease. Metformin is a commonly prescribed oral hypoglycaemic agent used to treat type 2 diabetes mellitus. Addition of metformin to insulin in patients with type 1 diabetes mellitus improves metabolic control. Metformin acts by promoting glucose utilization and reducing hepatic glucose production. In type 1 diabetes, addition of metformin to insulin therapy, to improve insulin sensitivity, reduces insulin-dose requirement. Metformin can contribute towards improving glycaemic control in patients with T1DM.

Key words: type 1 diabetes, insulin therapy, additional therapy, metformin, metabolic control

WPROWADZENIE

W ostatnich latach pojawiło się sporo zamieszania wokół zastosowania metforminy w cukrzycy typu 1. Celem tego opracowania jest zwrócenie uwagi na przydatność zastosowania metforminy

jako leczenia wspomagającego terapię insulinową w cukrzycy typu 1. Wydaje się to tym ważniejsze, że ciągle jeszcze niektóre firmy farmaceutyczne w ulotkach załączonych do swoich produktów, w rubryce „przeciwwskazania” na pierwszym

miejscu umieszczają cukrzycę typu 1, co wprowadza w błąd zarówno lekarzy, jak i pacjentów.

Metformina należy do grupy biguanidów. Leki z tej grupy stosowane były już w średniowieczu w terapii cukrzycy [1]. Objawy uboczne sprawiły, że na długo zaniechano stosowania tych leków. Jednak późniejsze badania umożliwiły ponowne włączenie ich do leczenia cukrzycy [2, 3, 4, 5].

Początkowo badania dotyczyły głównie innych niż metformina biguanidów, w tym fenforminy. Z uwagi na stwierdzenie jej udziału w wywoływaniu kwasicy mleczajowej, w początkach lat 70. ub. stulecia wycofano tę grupę leków z użycia. Ponowna rejestracja nastąpiła po opublikowaniu przez DeFronzo i Goldmana w roku 1995 wyników badań [6]. Od tej pory metformina weszła ponownie oficjalnie do kanonu leków stosowanych w cukrzycy typu 2 [7, 8].

Pomimo tych zawirowań w wielu krajach, w tym także w Polsce, metformina stosowana była stale, chociaż w niewielkim zakresie [9, 10, 11, 12, 13].

Początkowo biguanidy stosowane były głównie u pacjentów dorosłych z cukrzycą insulinoniezależną (typ 2), ale stopniowo zaczęto je wprowadzać do terapii cukrzycy insulinozależnej (typ 1) [14, 15, 16, 17].

ZASTOSOWANIE METFORMINY U CHORYCH Z CUKRZYCĄ TYPU 1

Uzasadnieniem dla wprowadzenia metforminy jako leku uzupełniającego insulinoterapię u chorych z cukrzycą typu 1 jest fakt występowania insulinoporności, to znaczy zmniejszonej odpowiedzi komórek docelowych na działanie insuliny. Na zjawisko to wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Insulinoporność jest istotną cechą leżącą u podłoża cukrzycy typu 2. Dawniej uważano, że w cukrzycy typu 1 wrażliwość na działanie insuliny jest zachowana, a nawet zwiększona. Obecnie wiemy już, że insulinoporność występuje również w cukrzycy typu 1 [18]. Zjawisko insulinoporności w cukrzycy typu 1 jest w głównej mierze skutkiem zredukowanego wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych [19]. Działania zmierzające do zwiększenia wrażliwości na działanie insuliny mają istotne znaczenie w prewencji przewlekłych powikłań, stąd poszukiwania leków mogących zmniejszyć insulinoporność. Jednym z takich leków jest właśnie metformina. Pang i Narendran opublikowali doniesienie o zastosowaniu metforminy dla redukcji insulinoporności u chorych z cukrzycą typu 1 [20]. Na korzystny wpływ

zastosowania metforminy jako leczenia wspomagającego w cukrzycy typu 1 wskazują również badania Moon i wsp. przeprowadzone w grupie młodych dorosłych z nadwagą i cechami insulinoporności [21]. Jednym z objawów przemawiających za zwiększeniem wrażliwości na działanie insuliny po zastosowaniu metforminy jest obserwowane obniżenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną [22, 23, 24, 25, 26], a także na poprawę metabolizmu lipidów [27, 28]. Khan i wsp. po zastosowaniu leczenia wspomagającego metforminą stwierdzili statystycznie istotne obniżenie poziomu HbA1c, obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo oraz statystycznie istotne obniżenie dawki insuliny [24]. Lund i wsp. przeprowadzili badania porównawcze u pacjentów ze źle wyrównaną cukrzycą i stwierdzili istotne statystycznie obniżenie dawki insuliny, masy ciała oraz poziomu cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu [25, 27]. Jacobson i wsp. na podstawie analizy wyników uzyskanych po 24 tygodniach stosowania leczenia wspomagającego metforminą w grupie chorych z cukrzycą typu 1 stwierdzili istotne statystycznie obniżenie dobowego zapotrzebowania na insulinę oraz istotne statystycznie obniżenie masy ciała [23]. Vella i wsp. poddali analizie dane uzyskane z piśmiennictwa i ustalili, że w randomizowanych badaniach autorzy stwierdzili: istotne obniżenie dawki insuliny (5,7–10,1 j/dobę), jednak obniżenie poziomu HbA1c nie było statystycznie istotne [26].

Sprawa zastosowania leków z grupy biguanidów u dzieci i młodzieży nie jest nowa [11, 12, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ub. stulecia podejmowane były liczne próby zastosowania ich jako leczenia wspomagającego terapię insuliną. Później, w związku z doniesieniami o ich szkodliwym działaniu ubocznym, nastąpił pewien zastój w tych badaniach. Kiedy jednak okazało się, że nowe leki z tej grupy, głównie metformina, są bezpieczne, wprowadzone zostały ponownie do leczenia młodocianych chorych z różnymi postaciami zaburzeń tolerancji glukozy, w tym u chorych z cukrzycą typu 1. W roku 2000 ukazały się zalecenia ADA dotyczące terapii cukrzycy typu 2 u młodocianych chorych [36]. To pozwoliło na szersze zastosowanie metforminy u dzieci i młodzieży. W ostatnim 10-leciu pojawiło się wiele doniesień o korzystnych rezultatach zastosowania metforminy jako leku wspomagającego terapię insulinową u chorych z cukrzycą typu 1, w tym także u młodocia-

nych pacjentów [37, 38]. Hamilton i wsp. w swoich badaniach przeprowadzonych w grupie 27 młodocianych chorych z cukrzycą typu 1 i wysokim zapotrzebowaniem na insulinę ($>1\text{ j/kg/dobę}$) i poziomem HbA1c $> 8\%$, oceniali insulinowrażliwość, poziom HbA1c, zapotrzebowanie na insulinę i BMI na początku i na zakończenie 3-miesięcznej obserwacji [37]. Stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c w stosunku do grupy otrzymującej placebo ($P < 0.05$) i obniżenie dobowej dawki insuliny ($P < 0.05$), stężenie glukozy na czczo obniżyło się znamienne ($P < 0.05$). Nie obserwowano wzrostu częstości incydentów ciężkiej hipoglikemii. Autorzy uważają, że włączenie leczenia wspomagającego przy użyciu metforminy może mieć korzystny wpływ na wyrównanie metaboliczne, zwłaszcza u młodzieży w okresie pokwitania z wysokim wskaźnikiem BMI. Korzystny wpływ metforminy może być wynikiem zmniejszenia wątrobowego wyrzutu glukozy, a także obniżenia masy ciała w wyniku zmniejszenia łaknienia. W grupie 30 młodocianych pacjentów (średnia wieku 16.9 ± 1.6 lat) Sarnblad i wsp. przeprowadzili ocenę 3-miesięcznego zastosowania metforminy jako leczenia wspomagającego, oceniając poziom HbA1c oraz dobową dawkę insuliny [39]. Stwierdzili znamienne obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej z 9,6 do 8,7% ($p < 0.05$). Obwodowe zużycie glukozy uzależnione od stężenia insuliny we krwi było zwiększone w grupie otrzymujących metforminę ($P < 0.05$) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Autorzy ci stwierdzili, że metformina poprawia metaboliczną kontrolę u młodocianych chorych na cukrzycę typu 1. Efekt ten jest skojarzony ze wzrostem obwodowego zużycia glukozy w wyniku wzrostu insulinowrażliwości. Również badania Urakami i wsp. nad zastosowaniem metforminy jako leczenia wspomagającego w grupie 9 młodocianych pacjentów w wieku 18.1 ± 3.0 lat z cukrzycą typu 1 i nadwagą (BMI 24.2 ± 1.8) oraz wysokim poziomem HbA1c ($9.5 \pm 1.2\%$), niezależnie od stosowania wysokich dawek insuliny ($74.0 \pm 31.2\text{ j/dobę}$) potwierdziły, iż dodatek metforminy w dawce 500–750 mg dziennie w ciągu roku, daje poprawę metabolicznego wyrównania [40]. Uzyskano obniżenie poziomu HbA1c, obniżenie wskaźnika BMI oraz zapotrzebowania na insulinę. Autorzy uważają, że stosowanie metforminy jako leczenia wspomagającego insulinoterapię u młodzieży i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 jest skuteczne i bezpieczne.

OMÓWIENIE

Ten krótki przegląd piśmiennictwa oraz obserwacje własne wskazują na konieczność poszukiwania leków wspomagających terapię insulinową. Jest to ważne tak ze względu na zaostrzone obecnie kryteria metabolicznego wyrównania, jak i na coraz częściej spotykane trudności w ostatecznym zdefiniowaniu postaci cukrzycy [41, 42, 43]. Metformina znalazła już swoje miejsce jako lek wspomagający terapię insulinową także w cukrzycy typu 1.

Metformina jest pochodną biguanidu, mechanizm jej działania jest złożony, oprócz wpływu na metabolizm węglowodanów ingeruje w metabolizm lipidów, a także w procesy koagulologiczne. Głównym skutkiem działania leku jest zmniejszenie insulinooporności, zwłaszcza wątroby, ale także mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Metformina, zwiększając wrażliwość na insulinę egzogennej i endogennej obniża zapotrzebowanie na insulinę, wpływa również na profil lipidowy. Badania eksperymentalne sugerują także wpływ metforminy na powstawanie późnych produktów glikacji białek, dzięki czemu może ona spowalniać procesy mikro- i makroangiopatii.

Metformina jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym zarówno przez dorosłych, jak i przez dzieci. Analizę wielośrodkowych obserwacji nad zastosowaniem metforminy jako leczenia uzupełniającego u młodocianych chorych na cukrzycę typu 1 przedstawili Abdelghaffar i Attia [44]. Autorzy przedstawiają korzystne wyniki takiej terapii, wskazują jednak na konieczność prowadzenia dalszych randomizowanych badań dla ostatecznej oceny efektów metabolicznych, a także dla poprawy jakości życia młodocianych pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Zawada A., Wierusz-Wysocka B.: *Zastosowanie metforminy w cukrzycy typu 1*. Diabetologia Praktyczna 2009; 10:143–150.
2. Gottlieb B., Auld W.H.: *Metformin in treatment of diabetes mellitus*. Br Med J. 1962; 1:680–682.
3. Pyke D.A.: *General treatment of diabetes*. Br Med J. 1970; 3:268–269.
4. Ungar G., Freedman L., Shapiro Sl.: *Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug*. Proc Soc Exp Biol Med. 1957; 95,190–192.
5. Vigneri R., Goldfine I.D.: *Role of metformin in treatment of diabetes mellitus*. Diabetes Care. 1987; 10:118–122.
6. DeFronzo R.A., Goodman A.M.: *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 1995; 333:541–549.

7. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. [No authors listed]. *Lancet*. 1998; 352:854–865.
8. *UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes*. U.K. Prospective Diabetes Study Group. [No authors listed]. *Diabetes Care*. 1998; 21:87–92.
9. Czyżyk A., Ławecki J., Sadowski J., Ponikowska I., Szczepanik Z.: *Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose*. *Diabetes*. 1968; 17:492–498.
10. Czyżyk A., Lao B., Bartosiewicz W., Szczepanik Z., Orłowska K.: *Porównanie wpływu fenforminy, buforminy i metforminy na poziom mleczanu we krwi*. *Pol Arch Wewn* 1978; 59:241–254
11. Otto-Buczowska E.: *Spostrzeżenia kliniczne dotyczące zastosowania doustnych leków hipoglikemizujących u dzieci z cukrzycą*. *Pol.Tyg.Lek*. 1973; 28:904–907.
12. Otto-Buczowska E., Kokot F., Kuska J.: *Cukrzyca o łagodnym przebiegu u dzieci*. *Przegl.Lek*. 1975; 32:641–646.
13. Tatoń J., Kowalik-Borówka E.: *Wskazania i przeciwwskazania do leczenia cukrzycy pochodnymi biguanidu w świetle badań metabolicznych i epidemiologicznych*. *Przegl Lek* 1979; 36:553–557
14. Gin H., Slama G., Weissbrodt P., Poynard T., Vexiau P., Klein J.C., Tchobrousky G.: *Metformin reduces postprandial insulin needs in type I (insulin-dependent) diabetic patients: assessment by the artificial pancreas*. *Diabetologia*. 1982; 23:34–36.
15. Gin H., Messerschmitt C., Brottier E., Aubertin J.: *Metformin improved insulin resistance in type I, insulin-dependent, diabetic patients*. *Metabolism*. 1985; 34:923–925.
16. Hermann L.S.: *Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use*. *Diabete Metab*. 1979; 5:233–245.
17. Pagano G., Tagliaferro V., Carta Q., Caselle M.T., Bozzo C., Vitelli F., Trovati M., Cocuzza E.: *Metformin reduces insulin requirement in Type I (insulin-dependent) diabetes*. *Diabetologia*. 1983; 24:351–354.
18. Araszkievicz A., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Pilacinski S., Wierusz-Wysocka B.: *Factors related to insulin resistance in type I diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of the disease*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jun 9. [Epub ahead of print]
19. Uruska A., Araszkievicz A.: *Insulinooporność w cukrzycy typu 1* *Endokrynol Diabetol. Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2009; 15(2):119–123.
20. Pang T.T., Narendran P.: *Addressing insulin resistance in Type I diabetes*. *Diabet Med*. 2008; 25:1015–1024.
21. Moon R.J., Bascombe L.A., Holt R.I.: *The addition of metformin in type I diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient well-being*. *Diabetes Obes. Metab*. 2007; 9:143–145.
22. Gabbay M.A.: *[Adjunctive therapies to glycaemic control of type 1 diabetes mellitus]*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52:279–287.
23. Jacobsen I.B., Henriksen J.E., Beck-Nielsen H.: *The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 105:145–149.
24. Khan A.S., McLoughney C.R., Ahmed A.B.: *The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes*. *Diabet Med*. 2006; 23:1079–1084.
25. Lund S.S., Tarnow L., Astrup A.S., Hovind P., Jacobsen P.K., Alibegovic A.C. i wsp.: *Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study*. *PLoS One*. 2008; 3(10):e3363.
26. Vella S., Buetow L., Royle P., Livingstone S., Colhoun H.M., Petrie J.R.: *The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy*. *Diabetologia*. 2010; 53:809–820.
27. Lund S.S., Tarnow L., Astrup A.S., Hovind P., Jacobsen P.K., Alibegovic A.C. i wsp.: *Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11:966–977.
28. Schatz H.: *Metformin in type 1 diabetes reduces insulin requirements without significantly improving glycaemic control*. *Diabetologia*. 2010; 53:2264–2265.
29. Aronfy A.G.: *The use of DBI in diabetic children: case presentation and discussion*. *Clin Proc Child Hosp Dist Columbia*. 1962; 18:95–108.
30. Barta L.: *[Biguanidin preparations in the treatment of diabetes mellitus in children.]* *Gyermekgyogyaszat*. 1962; 13:1–9.
31. Dituri B., Mosier H.D.: *Placebo-controlled study with phenformin (DBI) in diabetic children*. *J Am Med Womens Assoc*. 1961; 16:939–941.
32. Ferguson A.W., De La Harpe Pl., Farquhar J.W. : *Dimethylbiguanide in the treatment of diabetic children*. *Lancet*. 1961; 1:1367–1369.
33. Grégoire J., Lestradet H.: *[Association of phenformin with insulin therapy in treatment of diabetes in children and adolescents]* *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*. 1969; 10:427–429.
34. Lestradet H., Besse J., Billaud L.: *[Study of the action of a biguanide (N,N-dimethylguanylguanidine) on a group of 235 diabetic children.]* *Presse Med*. 1960; 68:391–393.
35. Schatz H., Winkler G., Jonatha E.M., Pfeiffer E.F.: *Studies on juvenile-type diabetes in children. Assessment of control under treatment with constant and variable doses of insulin with or without addition of biguanides*. *Diabete Metab*. 1975; 1:211–220.
36. *American Diabetes Association. Type 2 diabetes In children and adolescents (Consensus Statement)*. *Diabetes Care* 2000; 23:381–389.
37. Hamilton J., Cummings E., Zdravkovic V., Finegood D., Daneman D.: *Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial*. *Diabetes Care*. 2003; 26:138–143.
38. Otto-Buczowska E., Nowowiejska B., Jarosz-Chobot P., Stańczyk J.: *Czy doustne leki przeciwcukrzycowe znajdują zastosowanie w leczeniu młodocianych chorych z różnymi postaciami cukrzycy i stanami insulinooporności?*, *Przegl Lek* 2009; 66:388–393.
39. Sarnblad S., Kroon M., Aman J.: *Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity*. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149:323–329.
40. Urakami T., Morimoto S., Owada M., Harada K.: *Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric*

patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int.* 2005; 47:430–433.

41. Otto-Buczowska E., Jarosz-Chobot P., Machnica Ł.: *Diabetes mellitus type 1, type 2 or type 1.5 – dilemmas in making proper diagnosis.* *Diabet Dośw i Klin* 2008; 8:91–94.
42. Otto-Buczowska E.: *Perspektywy zastosowania leków wspomagających w leczeniu cukrzycy. Perspektywy zastosowania leków wspomagających w leczeniu cukrzycy.* *Lekarz* 2009; 13:48–53.
43. Stańczyk J., Jarosz-Chobot P., Otto-Buczowska E., Nowowiejska B.: *Zastosowanie doustnych leków przeciw-*

cukrzycowych w praktyce pediatrycznej – obserwacje własne. *Endokrynol Pol* 2008; 59(5):434–445.

44. Abdelghaffar S., Attia A.M.: *Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1):CD006691.

Ewa Otto-Buczowska
ul. Jasnogórska 16/21 44-100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl