

Je metformin pouze antidiabetikum?

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Interní klinika FN Motol a 2. LF UK Praha

Metformin je přes 50 let znám jako účinný antihyperglykemický lék, který není provázen zvýšením hmotnosti. V posledních letech je metformin s úspěchem používán i v nediabetických situacích. Nahrazuje nedostatek bezpečných antiobezitik, je lékem volby u žen s syndromem polycystických ovarií (PCOS) a své terapeutické místo má u osob s nealkoholickou jaterní steatohepatitidou (NASH). Nejvýznamnější nově prokázanou aktivitou metforminu je jeho anti-tumorózní účinek u řady karcinomů.

Klíčová slova: metformin, hmotnost, PCOS, NASH, onkologická léčba.

Is metformin only an antidiabetic drug?

For over fifty years, metformin has been known as an effective antihyperglycaemic drug not associated with weight gain. In recent years, it has been successfully used in nondiabetic situations as well. Metformin substitutes for the lack of safe anti-obesity medications, is the drug of choice in women with PCOS and is therapeutically valid in individuals with NASH. The most significant activity of metformin that has been shown recently is its anti-tumorous effect in a number of cancers.

Key words: metformin, weight, PCOS, NASH, oncological therapy.

Med. praxi 2011; 8(3): 130–133

Úvod

Již v minulých dvou článcích věnovaných metforminu jsme si zopakovali, že podle mechanismu svého hypoglykemizujícího účinku patří metformin do skupiny inzulínových senzitizerů. Metformin snižuje produkci glukózy v játrech (glukoneogenezi), což je považováno za jeho primární účinek, a dále zvyšuje periferní (inzulínem zprostředkované využití glukózy). Ve svém důsledku metformin snižuje přítomnou hyperinzulinemii. Zpomalení vyprazdňování žaludku se také může podílet na jeho mírném anorektickém účinku. Metformin má jasně dokladován příznivý vliv na snížení hmotnosti u výrazně obézních diabetiků. Nově byl prokázán inhibiční účinek metforminu na aktivitu enzymů dipeptidyl peptidáz (DPP) -4 u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM2) (1).

Ale metformin již zdaleka není využíván pouze v diabetologii jako antihyperglykemické perorální antidiabetikum. Jeho vlivy na hmotnost, inzulinovou rezistenci i na hladiny glykemií, které ještě nedosahují rozmezí hodnot stanovených pro diagnózu diabetes mellitus, jsou léčebně využívány i v jiných nozologických jednotkách a chorobných stavech.

Metformin jako antiobezitikum

Mezi perorálními antidiabetiky má metformin díky svému příznivému (ev. neutrálnímu) vlivu na hmotnost (BMI) výjimečné postavení u nemocných s DM2.

BIGPRO byla randomizovaná a placebem kontrolovaná studie, ve které byl nemocným

podáván metformin v dávce 1700 mg/den a byly sledovány změny následujících parametrů: poměr pas/boky, krevní tlak, lipidemie, glykemie a fibrinolytická aktivita. V porovnání s placebem metformin indukoval signifikantní snížení hmotnosti (a dále zlepšení glykemií nalačno, celkové ho a LDL-cholesterolu a inzulinemie) (2).

Redukce hmotnosti byla hlavním faktorem ovlivňujícím snížení PAI-1 u diabetiků 2. typu, a to v souladu s potvrzenou produkcí PAI-1 v adipocytech. Metformin měl signifikantní vliv na oba sledované faktory: tPA antigen a vWF, které jsou tvořené v endoteliálních buňkách (3). Významné snížení hmotnosti prokázala i studie BIGPRO 1 u obézních nediabetiků (3, 4).

Ve studii UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) byla léčba metforminem u obézních nemocných s DM2 v počátku léčby spojena se zvýšením hmotnosti 1–2 kg, zatímco nemocní léčení sulfonylureou přibrali ve stejném období 5–7 kg.

Z posledních hojně citovaných studií věnovaných problematice ovlivňování hmotnosti metforminem u nemocných s DM2 jsem vybrala americkou studii z roku 2008, která také sledovala účinnost metforminu u obézních osob **bez diabetu** (5). Autoři statisticky hodnotili dostupná literární data z databází MEDLINE, EMBASE (1950–2008) a bibliografické přehledy relevantních článků. I když je metformin lékem první volby u nemocných s DM2 a nadváhou či obezitou, ukázalo se, že vykazuje velmi příznivý efekt na hmotnost také u nediabetické populace, a to nejenom dospělých osob, ale také u dospívajících

jedinců. Hodnocené studie byly většinou malé svým rozsahem (počtem sledovaných osob), ale výsledky většiny z nich prokazovaly statisticky významné snížení BMI, které bylo často provázeno i zlepšením metabolických parametrů (krevního tlaku, obvodu pasu, cholesterolu a poměru inzulin/glykemie) (6).

Výhodný vliv metforminu na hmotnost reflektuje především jeho schopnost redukovat hyperinzulinemii a snížit chuť k jídlu.

Srovnání významné úpravy životního stylu (redukce příjmu potravy a zvýšení pohybových aktivit) a podávání metforminu na hmotnost u zdravých mladých žen s nadváhou nebo obezitou ukázalo, že oba tyto intervenční přístupy mají obdobný redukční vliv na hmotnost (7).

V nediabetických indikacích je stále častěji využíváno podávání metforminu jako „antiobezitika“ nejenom u dospělých osob, ale také u dospívajících jedinců i dětí. Kombinace metforminu a nízkokalorické diety má prokazatelně signifikantní antiobezitický vliv u hyperinzulinemických obézních adolescentů. Proto je doporučováno tuto terapii ověřit větší studií. Podávání metforminu dívkám ve věku kolem 8 let, které se narodily s nízkou porodní hmotností, a byly tedy ve zvýšeném riziku hyperinzulinemie a zvýšení tukové tkáně v období puberty, prokázalo v porovnání s placebem, že léčba metforminem významně zlepšila adipokinetinový profil a snížila celkový, viscerální i jaterní obsah tuku během puberty (7–10).

Recentní evropská doporučení pro prevenci diabetes mellitus 2. typu uvádějí a podporují

jako hlavní modifikovatelné rizikové faktory obezity primárně změnu životního stylu (stravovací návyky a fyzickou aktivitu) a sekundárně metformin a orlistat (11).

Metformin v léčbě PCOS

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) představuje soubor provázející hormonální a metabolické změny související s inzulinovou rezistencí. Jde o poměrně časté onemocnění mladých žen a dospívajících dívek – podle geografické polohy a etnika jde o postižení 5–10% žen. Téměř polovina žen s PCOS je s nadváhou a obezitou a pětina z nich trpí poruchami glukózového metabolismu (prediabetem a diabetem 2. typu).

V léčbě žen se syndromem polycystických ovaríí je metformin s úspěchem podáván již několik let. Má jednoznačně významný přídatný vliv k nefarmakologickým opatřením (dieta, pohyb) zlepšujícím stávající hyperandrogenismus a inzulinovou rezistenci. Z hlediska farmakoterapie PCOS má metformin v poslední době prioritní postavení, a jde proto o široce používanou terapii postižených žen, u kterých dokáže:

- zlepšit menstruační cyklicitu (vrátit pravidelný menstruační cyklus)
- zvýšit schopnost ovulace a těhotenství
- zlepšit nepřijemný hirsutismus

To vše ve spojení se snížením inzulinové rezistence, nadváhy a obezity (12, 13).

Metformin v léčbě NASH

Také v případě nealkoholické jaterní steatohepatitidy neboli NASH jde o onemocnění, v němž se zásadním podílem uplatňuje přítomná inzulinová rezistence. Sekundární ztukovění jater je v podstatě obranným mechanismem jako odpověď na škodlivou noxu (např. alkohol). NASH je situací, která může vyústit až do rozvoje jaterního selhání.

Terapeuticky jde v první řadě (po odstranění známé noxy) o snížení inzulinové rezistence a obezity. V celé strategii léčby NASH nelze opomenout a zdůraznit nefarmakologická opatření (dietní a pohybová). Z farmakologických přístupů může být úspěšné podávání antiobezitik, ale především metforminu. Ten nejenom snižuje inzulinovou rezistenci a hyperinzulinemii a pomáhá redukovat hmotnost, ale příznivě ovlivňuje i ukládání tuků v játrech a zlepšuje jejich funkce (dokladováno snížením hladin transamináz) (14, 15).

Metformin v léčbě prediabetu

Porušená glukózová tolerance (PGT) a porušená glykemie nalačno (PGL) jsou situace

označované jako prediabetes. Neléčené obě tyto situace mají významné riziko přechodu do diabetes mellitus. Ale naproti tomu intervence správným životním stylem může tento přechod zpomalit, nebo mu zabránit. Pokud je současně s nefarmakologickými opatřeními zahájena i farmakologická intervence podáváním metforminu, jsou výsledky prevence diabetu signifikantně příznivější. Podle přehledového článku a metaanalýzy kanadských autorů je stejně účinná léčba vyššími dávkami metforminu (2x 850 mg denně) jako nízkými (3x 250 mg). Počet osob s prediabetem nutných léčit, aby nedošlo během 3 let k rozvoji diabetu, byl 7–14 (dle etnicity a komorbidit) (16).

Metformin jako adjuvantní onkologický lék

Některé typy onkologických onemocnění se významně častěji vyskytují u nemocných s DM2 ve srovnání s nediabetickou populací. V poslední době je v popředí zájmu odborné lékařské veřejnosti možná spojitost mezi anti-diabetickou terapií a morbiditou i mortalitou na karcinomatózní choroby.

Protektivní vliv metforminu na kancerogenní mortalitu jednoznačně prokázala prospektivní holandská studie ZODIAC i řada dalších studií (17–19). Antitumorózní schopnost metforminu pravděpodobně souvisí s jeho schopností anti-diabetickou, a to díky aktivaci AMP-kinázy a s následnou schopností snižovat zvýšené hladiny inzulinu v krvi.

Experimentální práce na zvířatech prokázaly snížení proliferace epiteliálních kancerogenních buněk.

Velmi podrobně jsou ověřeny příznivé účinky metforminu na vývoj časného karcinomu prsu nejenom u žen s DM2, ale také u nediabetiček (20, 21). V současné době již byla zahájena III. fáze klinického zkoušení metforminu jako antitumorózního preparátu (22).

Nejenom karcinom prsu u žen, ale i další karcinomy mají již jednoznačné důkazy o tom, že mohou být ovlivněny metforminem. U žen s karcinomem endometria nebo ovaria je podávání metforminu diabetičkám provázeno nejenom snížením rizika rozvoje tohoto onemocnění, ale i snížením mortality na toto nádorové onemocnění (23).

Metformin je dále úspěšně zkoušen u mužů (a opět nejenom u diabetiků, ale i nediabetiků) s **karcinomem prostaty**, kde významně potlačuje proliferaci buněk na jedné straně a podporuje apoptózu kancerogenních buněk na straně druhé.

V současnosti je metformin považován za kandidátní léčebný prostředek karcinomu slinivky břišní. Potvrzeny jsou i antitumorózní účinky metforminu u karcinomu tlustého střeva (24, 25).

Převzato z Interní Med. 2010; 12(10): 516–519.

Literatura

1. Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol.* 2006; 10, 547(1–3): 192–199.
2. Charles MA, Morange P, Eschwege E, et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO 1 study. Biguanides and the prevention of the risk of obesity. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1967–1972.
3. Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16(1): 2–7.
4. Bard JM, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. Accumulation of triglyceride-rich lipoprotein in subjects with abdominal obesity: the biguanides and the prevention of the risk of obesity (BIGPRO) 1 study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(3): 407–414.
5. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(6): 817–826.
6. Golay A. Metformin and body weight. *International Journal of Obesity.* 2008; 32: 61–72.
7. Lim S, Norman R, Clifton P, Noakes M. The effect of comprehensive lifestyle intervention or metformin on obesity in young women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; Feb 15. [Epub ahead of print].
8. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, et al. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral, and hepatic adiposity. *J Pediatr.* 2010; 156(1): 98–102.
9. Rogovik AL, Chanoine JP, Goldman RD. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of paediatric obesity. *Drugs* 2010; 12, 70(3): 335–346.
10. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism.* 2001; 50(12): 1457–1461.
11. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2010; 42(Suppl 1): S3–S6.
12. Otta CF, Wior M, Iraci GS, et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26(3): 173–178.
13. Cibula D, Stárka L, Vrbíková J. Syndrom polycystických ovaríí. Praha: Maxdorf, 2004.
14. Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M, et al. Therapy of non-alcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60(Suppl 7): S7–S66.
15. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther.* 2009; 26(10): 893–907.
16. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2009; 55(4): 363–369.
17. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16). *Diabetes Care* 2009 Nov 16. [Epub ahead of print].
18. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.

19. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1620–1625.
20. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, et al. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008; 8(6): 501–505.
21. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 1, 8(13): 2031–2040.
22. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Decensi A. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(3): 701–705.
23. Rattan R, Giri S, Hartmann L, Shridhar V. Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner. *J Cell Mol Med*. 2009 Oct 29. [Epub ahead of print].
24. Wang LW, Li ZS, Zou DW, et al. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. *J Gastroenterol*. 2008; 21, 14(47): 7192–7198.
25. Zakikhani M, Dowling RJ, Sonenberg N, Pollak MN. The effects of adiponectin and metformin on prostate and colon neoplasia involve activation of AMP-activated protein kinase. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2008; 1(5): 369–375.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

*Interní klinika FN Motol a 2. LF UK Praha
V Úvalu 84, 180 18 Praha 5
jindra.perusicova@fnmotol.cuni.cz*
