

Liečba metformínom a jeho vplyv na prežívanie pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Metformin treatment and its effect on survival in patients with type 2 diabetes mellitus

Andrej Dukát¹, Juraj Payer¹, Ján Kyselovič¹, Milan Kriška², Patrik Valent¹, Peter Jackuliak¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

✉ prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 1. 4. 2023

Prijaté po recenzii 22. 5. 2023

Abstrakt

Dlhodobé sledovanie liečby metformínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vedie ku ich lepšiemu preživaní. Multicentrická štúdia v 4 centrách Spojeného kráľovstva v období rokov 2016–2021 sledovala mikrovaskulárnu funkciu koronárnych artérií vo vzťahu k liečbe metformínom. Významné zlepšenie rezervy perfúzie myokardu viedlo k priaznivému ovplyvneniu prognózy a zlepšeniu prežívania pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Meranie perfúznej rezervy myokardu sa ukázalo byť lepším ukazovateľom pre endotelovú funkciu v tejto skupine pacientov než meranie prietoku krvi v myokarde.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – funkcia myokardu – metformín – mikrocirkulácia – prognóza

Abstract

Longitudinal monitoring of metformin treatment of patients with type-2 diabetes mellitus leads to the improvement of their survival. Multicentric follow-up in four centers of the United Kingdom during years 2016–2021 evaluated coronary microvascular function in relation to the metformin therapy. Significant improvement of myocardial perfusion reserve lead to better prognosis of the patients with type-2 diabetes mellitus. Measurement of myocardial perfusion reserve is the better measure for endothelial function, than myocardial perfusion flow.

Key words: diabetes mellitus – metformin – microcirculation – myocardial function – prognosis

Úvod

Vedúcou príčinou mortality u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je srdcovocievne ochorenie. Liečba metformínom je najčastejšie používanou farmakoterapiou v bežnej klinickej praxi.

Je stále odporúčaná niektorými skupinami autorít, aj ako prvá línia liečby pre pacientov s DM2T. Longitudinálne sledovanie bolo realizované v 4 centrách v Spojenom kráľovstve v období rokov 2016–2021 [1]. Dlhodobé klinické sledovanie liečby metformínom u nich preukázalo významné zlepšenie koronárnej mikrocirkulácie. Táto liečba viedla aj ku významne zlepšenému preživaní v tejto skupine pacientov.

Farmakologické implikácie

Inzulínová rezistencia, endotelová dysfunkcia, obezita a metabolický syndróm sa spolupodieľajú na rozvoji DM2T [2]. Porucha endotelovej funkcie u týchto pacien-

tov významne urýchľuje rozvoj mikrovaskulárnych komplikácií. Mikrovaskulárna dysfunkcia v koronárnom riečisku znižuje myokardiálnu rezervu perfúzie [3,4]. Bolo dokázané, že liečba metformínom zlepšuje dysfunkciu endotelu významne [5,6]. V experimente vedie k významnému vzostupu adenosínu pri perfúzii myokardu a v klinickom sledovaní obnovuje vyrovnanie medzi vazokonstrikčnými a vazodilatačnými vplyvmi pri inzulínovej rezistencii [7].

Metformín je jedným z najčastejšie používaných anti-hyperglykemik v súčasnej klinickej praxi. V klasickej štúdii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) znižoval riziko infarktu myokardu o 39 % [8]. Okrem toho liečba metformínom o 40 % znižuje kardiovaskulárnu mortalitu v porovnaní s monoterapiou sulfonylureou [9].

Metformín zlepšuje funkciu endotelu a znižuje inzulínovú rezistenciu u pacientov s DM2T [9,10]. V štúdii PRESTO

(Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) liečba metformínom u pacientov s DM2T po koronárnej intervencii znižuje riziko smrti a infarktu myokardu o 79 % v porovnaní s liečbou inzulínom alebo sulfonylureou [11]. V metaanalýzach, ktoré sledovali intenzívnu kontrolu glukózy oproti normálnej kontrole, bol tento benefit malý [12]. Na druhej strane však prognostický význam liečby metformínom ako na kardiovaskulárnu, tak aj celkovú mortalitu u pacientov s koronárnou chorobou srdca je jasný [13].

U pacientov s DM2T bola zistená aj dysfunkcia mitochondrií a zvýšený oxidatívny stres [14]. Liečba metformínom vedie aj ku zníženiu hypertrofiie a kardiovaskulárnej remodelácie, keďže zachováva ako systolickú, tak aj diastolickú funkciu ľavej komory srdca [15].

Klinické implikácie

Výšetrením pomocou kardiovaskulárnej magnetickej rezonancie je možné získať podrobný anatomický, štruktúrally a fyziologický obraz kardiálnej funkcie u pacienta. Okrem toho umožňuje merať krvný tok v myokarde aj na hodnotenie mikrovaskulárnej dysfunkcie v koronárnom riečisku. U pacientov s diabetes mellitus krvný tok myokardu pri záťaži a perfúzna rezerva v myokarde sú významne znížené [3,4]. Obe uvedené veličiny sa dnes hodnotia aj s podporou procesu hodnotenia umelej inteligencie [1]. Títo autori sledovali vzorku 572 pacientov s diabetes mellitus s časovým mediánom 851 (765–935) dní. Výsledky kardiovaskulárnej magnetickej rezonancie a perfúzie pri záťaži porovnali s kontrolnou skupinou 52 subjektov (matchovaných na vek a pohlavie), bez anamnézy prítomného kardiovaskulárneho ochorenia, alebo prítomných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (títo ani neužívali žiadny liek). Sledovaným faktorom bola liečba metformínom. Metformín zvyšoval perfúziu rezervu myokardu o 0,12 (0,08–0,40; $p = 0,004$) a porovnanie bez liečby vzhľadom na mortalitu predstavoval HR 0,29 (95% CI 0,12–0,73; $p = 0,009$). Liečba metformínom zlepšila prežívanie pacientov s DM2T verifikovanou pomocou kardiovaskulárnej magnetickej rezonancie: kompozitného ukazovateľa celkovej mortality, infarktu myokardu, mozgovocievnej príhody, potrebu hospitalizácie pre srdcové zlyhanie a potrebu koronárnej revaskularizácie.

Záver

Pri uvedenom longitudinálnom sledovaní sa preukázal benefit pri liečbe metformínom v porovnaní s kontrolami. V širšej populácii tejto skupiny pacientov sa liek predpisuje pacientom, ktorí majú vyššie prípočítateľné kardiovaskulárne riziko a morbiditu. Okrem predpisu metformínu majú v kombinovanej liečbe aj iné lieky, ktoré prinášajú aditívny benefit (napr. GLP1-agonisty, SGLT2-inhibitory atď). Posledné uvedené sledovanie je významné v tom, že doposiaľ nebolo známe, že metformín priaznivo ovplyvňuje aj marker – myokardiálnu perfúziu rezervu. Ten je markerom pre mikrovaskulárnu funkciu, je aj dokázaným významným prognos-

tickým ukazovateľom a zároveň asocjuje so zlepšením prežívania v tejto skupine rizikových pacientov.

Pacienti s DM2T liečení metformínom mali nižšiu mortalitu 2,3 % a mozgovocievnu príhodu 2,1 % než neliečení pacienti s týmto ochorením, u ktorých mortalita bola 8,7 % a mozgovocievna príhoda 5,4 %. Združený kombinovaný endpoint sa medzi skupinami nelíšil.

Dodatočný benefit liečby metformínom je dnes už dokázaný pri viacerých klinických stavoch a viacerých ochoreniach, ako sú kardiovaskulárne ochorenia, renálne ochorenie, hepatálne ochorenie, obezita, neurodegeneratívne a onkologické ochorenia [16–20].

Literatúra

- Sharrack N, Knott KD, Gulsin GS et al. Metformin associates with improved myocardial perfusion reserve and survival in patients with type 2 diabetes mellitus. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1101/2023.04.13.23288441>>.
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11(11): 1278–1289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2003.174>>.
- Larghat AM, Swoboda PP, Biglands JD et al. The microvascular effects of insulin resistance and diabetes on cardiac structure, function, and perfusion: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(12): 1368–1376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeu142>>.
- Levelt E, Piechnik SK, Liu A et al. Adenosine stress CMRT1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19(1): 81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12968-017-0397-8>>.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137(1): 25–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009>>.
- Dukát A, Kriška M, Kyselovič J, Payer J. Fibrilácia predsiení a liečba metformínom. *Forum Diab* 2023; 12(1): 52–54.
- Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1344–1350. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01129-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01129-9)>.
- [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. 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. Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2244–2248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.12.2244>>.
- Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 258(3): 250–256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x>>.
- Kao J, Tobis J, McClelland RL et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93(11): 1347–1350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.028>>.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765–1772. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)>.
- Han Y, Xie H, Liu Y et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>>.

14. Dziubak A, Wojcicka G, Wojtak A et al. Metabolic Effects of Metformin in the Failing Heart. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10): 2869. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19102869>.
15. Gundewar S, Calvert JW, Jha S et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ Res* 2009; 104(3): 403–411. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.190918>.
16. Breining P, Jensen JB, Sundelin E et al. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9): 2264–2273. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13362>.
17. Neven E, Vervaeck B, Brand K et al. Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone dis-

order. *Kidney Int* 2018; 94(1): 102–113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.027>.

18. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7(12): 1652–1659. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i12.1652>.

19. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* 2014; 7(9): 867–885. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0424>.

20. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 17–29. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093128>.



[Siofor SR]
METFORMIN HYDROCHLORIDE

ROZŠIRUJE VAŠE MOŽNOSTI LIEČBY DIABETU TYPU 2^{1,2,3}



Siofor SR 500 mg tablety s predžným uvoľňovaním¹
Siofor SR 750 mg tablety s predžným uvoľňovaním²
Siofor SR 1000 mg tablety s predžným uvoľňovaním³

Liek na vnútorné použitie.

Liečivo: tableta s predžným uvoľňovaním obsahuje 500 mg / 750 mg / 1000 mg metformíniumchloridu, čo zodpovedá 390 mg / 585 mg / 780 mg metformínu. **Terapeutické indikácie:** Liečba diabetes mellitus typu 2 u dospelých, predovšetkým u obezých pacientov, keď sa predpísanou diétou a cvičením samotným nedosiahne adekvátna kontrola glykémie. Siofor SR sa môže užívať ako monoterapia alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom. **Dávkovanie:** Zvyčajná začiatková dávka je jedna tableta Siofor SR 500 mg jedenkrát denne. Zvyšovanie dávkovania má byť po 500 mg dávkach každých 10 až 15 dní, až do maximálnej dávky 2000 mg jedenkrát denne s večerným jedlom. Siofor SR 750 mg je určený pre pacientov, ktorí sú už liečení tabletami s obsahom metformínu v ekvivalentnej dennej dávke, ktorú užívali vo forme tablet s obsahom metformínu až do maximálnej dávky 1500 mg s večerným jedlom. Siofor SR 1000 mg sa má užívať u pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení dávkou 1000 mg alebo 2000 s večerným jedlom pri maximálnej odporúčanej dávke 2 tablety denne. Kombinácia s inzulínom: Zvyčajná začiatková dávka Sioforu SR je jedna tableta Siofor SR 500 mg jedenkrát denne. U pacientov už liečených tabletami s obsahom metformínu má byť dávka lieku Siofor SR 750 mg / 1000 mg ekvivalentná dennej dávke tablet s obsahom metformínu až do maximálnej dávky 1500 mg / 2000 mg podávanej s večerným jedlom. Dávka inzulínu je upravená na základe meraní hodnôt glukózy v krvi. Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov. **Pediatrická populácia:** Z dôvodu nedostatku dostupných údajov sa Siofor SR nemá používať u detí. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Nemajú sa žuvať alebo drviť. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na metformín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidozy (laktátová acidoza, diabetická ketoacidoza), diabetická prekóma, závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min), akútne stavy, ktoré môžu ovplyvniť renálne funkcie, ako je dehydratácia, závažná infekcia alebo šok; ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva ako napríklad dekompenzované zlyhanie srdca, respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok; hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus. **Osobitné upozornenia:** **Laktátová acidoza,** veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepsse a akumulácia metformínu zvyšuje jej riziko. V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu. Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, chirurgický zákrok, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidozu (antihypertenzíva, diuretiká, NSAID, podanie jódovej kontrastnej látky). Lekár musí informovať pacientov o riziku a príznakoch laktátovej acidozy. **Fertilita, gravidita a laktácia:** V období, keď pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity, sa diabetes neodporúča liečiť metformínom, ale na udržiavanie hladiny glukózy v krvi, ktorá je čo najbližšia normálnej hladine, sa má použiť inzulín. Metformín sa vylučuje do materského mlieka. Pri rozhodnutí, či prerušiť dojčenie, je treba vziať do úvahy prínos dojčenia a potenciálne riziko nežiaducich účinkov na dieťa. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje:** Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémia, a preto nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Avšak, pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie, ak sa metformín užíva v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny, inzulíny, meglitinidy). Liekové a iné interakcie: Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča: alkohol, kontrastné látky s obsahom jódu. Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri užívaní: NSAID, inhibitory ACE, antagonisti receptora angiotenzínu II a diuretiká, glukokortikoidy (systémové a lokálne podanie), sympatomimetiká, lieky transportované organickými kationovými transportermi ako je verapamil, ranolazín, cimetidín, dolutetravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isasukonazol, krizotinib a olaparib. **Nežiaduce účinky:** Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, strata chuti do jedla. Veľmi zriedkavé kožné reakcie (erytém, svrbenie a žihľavka), znížená absorpcia vitamínu B12, laktátová acidoza, abnormálne výsledky pečeňových funkcií alebo hepatitída, ktoré sa po ukončení liečby metformínom upravili. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Berlin-Chemie AG, Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Nemecko. **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. **Pred predpisanim lieku oznámte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Posledná revízia textu:** 11/2018. Zastúpenie v SR: Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s. r. o., Galvaniho 17/B, 821 04 Bratislava, fax: 02/544 30 370, fax: 02/544 30 724. e-mail: slovakia@berlin-chemie.com. **Tento materiál je určený pre odbornú verejnosť a na interné účely spoločnosti. Dátum výroby materiálu:** marec 2023. **Kód materiálu:** SK_SIO-01-2023_v01_Press

*Ako molekula.

1. SPC Siofor SR 500 mg; tablety s predžným uvoľňovaním. 11/2018

2. SPC Siofor SR 750 mg; tablety s predžným uvoľňovaním. 11/2018

3. SPC Siofor SR 1000 mg; tablety s predžným uvoľňovaním. 11/2018

4. Davies MJ, et al. "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetes Care* 2022;45(11):2753–2786.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI