

Miejsce metforminy w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Metformin treatment in diabetic patients
with chronic kidney disease

Beata Łacka-Gaździk, Dariusz Grabowski¹, Władysław Grzeszczak

STRESZCZENIE

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2. Do udowodnionych korzyści jej stosowania należy m.in. zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych, stanowiących najczęstszą przyczynę zgonów u chorych z cukrzycą. U chorych z przewlekłą chorobą nerek metforminę – ze względu na profil farmakokinetyczny – ogranicza ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Przedstawione wyniki badań pokazują, że kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim powikłaniem stosowania metforminy występującym z podobną częstością jak u chorych przyjmujących inne leki. Pojawienie się tego powikłania często było uwarunkowane współistnieniem dodatkowych czynników ryzyka prowadzących do niedotlenienia organizmu. Wydaje się, że u niektórych pacjentów, szczególnie ze stabilną chorobą nerek, bez obciążającego wywiadu, należy rozszerzyć wskazania do podawania metforminy, gdyż potencjalne ryzyko groźnych powikłań z tym związanych jest o wiele mniejsze niż po jej przedwczesnym odstawieniu.

W zaleceniach wydawanych przez niektóre towarzystwa diabetologiczne zauważa się tendencję do liberalizacji wskazań do jej stosowania w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci przewlekłej choroby nerek, wydaje się jednak, iż mają one charakter arbitralny.

Rzetelna ocena możliwości stosowania metforminy u chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby nerek wymaga dalszych badań. Być może w przyszłości zostaną podjęte prospektywne, zrandomizowane badania z metforminą u chorych w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek.

SŁOWA KLUCZOWE

metformina, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, kwasica mleczanowa

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
¹Hurtfarm „Centrum Dializa” w Sosnowcu

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Beata Łacka-Gaździk
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15
41-800 Zabrze
tel. +48 602 118 464
fax +48 32 27 12 511
e-mail: lacka@onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 6, 77–84
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

ABSTRACT

Metformin is a first line drug in type 2 diabetes treatment, and has several proven benefits including the reduction of acute cardiovascular episodes, which are the main cause of death in diabetic patients. Nevertheless, the use of metformin in diabetic patients suffering from chronic renal failure is limited due to its pharmacokinetic profile due to the potential risk of lactic acidosis. Lactic acidosis is a rare complication (the same risk in patients with or without metformin treatment) that can potentially appear especially when oxygen deficiency takes place. It seems that in some patients with stable chronic kidney disease and no serious history of other diseases, we might widen the therapeutic indications for prescribing metformin since there are definitely more benefits of using metformin than its early withdrawal from therapy.

Some diabetological associations seem to liberalize the therapeutic indications for using metformin and arbitrarily recommend prescribing this drug to patients with mild to moderate renal kidney disease.

It seems that more evidence-based medical studies are necessary to carefully assess the role of metformin treatment in patients with severe renal failure. We hope that prospective, randomized studies planned to assess the efficacy and safety of metformin in diabetic patients with different stages of chronic renal failure will be performed soon.

KEY WORDS

metformin, diabetes, chronic kidney disease, lactic acidosis

WSTĘP

Cukrzycowa choroba nerek jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek (PChN) i ich schyłkowej niewydolności, wymagającej kosztownego leczenia nerkozastępczego. Ocenia się, że pojawia się ona w różnych stadiach zaawansowania u 20–30% ogółu chorych na cukrzycę typu 1. W cukrzycy typu 2, która stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy, częstość występowania choroby nerek jest podobna i wynosi w Polsce około 200–300 tys. chorych [1].

Prognozuje się, że do 2025 r. na cukrzycę chorować będzie ponad 300 mln ludzi na świecie, z czego około 30% będzie zagrożonych rozwojem cukrzycowej choroby nerek [2].

Cukrzycowa choroba nerek zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu, wzrastające w miarę postępu uszkodzenia nerek. U chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią 30–300 mg/dobę wynosi ono 2% rocznie, z makroalbuminurią > 300 mg/24 dobę – 3,5% rocznie, a u chorych z podwyższonym poziomem kreatyniny w surowicy i leczonych nerkozastępczo osiąga rocznie 12,1%.

Mimo dużej śmiertelności w okresie przed rozwojem schyłkowej niewydolności nerek wzra-

sta liczba chorych na cukrzycę leczonych nerkozastępczo. W Polsce w 1991 r. grupa ta stanowiła około 4,7% pacjentów leczonych dializami, a w 2006 r. już 24,6% [1].

Wczesne rozpoznanie i konsekwentne wieloczynnikowe leczenie skutecznie hamuje progresję zmian i poprawia rokowanie, ale w praktyce jest wdrażane zbyt rzadko. Jednym z podstawowych leków stosowanych u chorych z cukrzycą jest metformina, jednak obawy związane z wystąpieniem poważnych powikłań ograniczają jej zastosowanie, głównie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

CEL PRACY

W związku z danymi epidemiologicznymi wskazującymi zarówno na cukrzycową chorobę nerek jako najczęstszą przyczynę PChN, jak i wzrost częstości zachorowań na cukrzycę w Polsce i na świecie, istotne jest skuteczne leczenie hamujące progresję choroby oraz zapobiegające niebezpiecznym powikłaniom. Jednym z podstawowych leków w leczeniu cukrzycy jest metformina, której korzystny wpływ m.in. na redukcję ryzyka incydentów

sercowo-naczyniowych i przeżycie, jest znany. Szczególnie można zalecić go u chorych, u których poza leczeniem hiperglikemii istotne jest leczenie schorzeń współistniejących: otyłości, nadciśnienia tętniczego, insulinooporności, zaburzeń gospodarki lipidowej i zaburzeń krzepnięcia krwi.

Jest to lek ogólnie dobrze tolerowany, jednak w przypadku PChN jego stosowanie ograniczają działania niepożądane, przede wszystkim ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Mimo to – ze względu na korzystne działanie u pewnych grup chorych, głównie z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym – pojawia się pytanie, czy nie warto zrewidować wskazań do jej stosowania u pacjentów z PChN. Próbą odpowiedzi na to pytanie jest niniejsza praca.

PROFIL FARMAKOKINETYCZNY METFORMINY

Metformina po podaniu doustnym jest wchłaniana w jelicie cienkim, a jej biodostępność wynosi 50–60%. Pokarm w niewielkim stopniu zmniejsza i opóźnia jej wchłanianie. Lek praktycznie nie wiąże się z białkami osocza. Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się w 2 godziny po podaniu doustnym. Okres półtrwania wynosi 6,2 godz. Lek jest wydalany przez nerki w postaci niezmięnionej poprzez filtrację kłębuszkową i aktywny transport kanalikowy [3].

Zaburzenia czynności nerek ograniczają eliminację leku, przyczyniając się do zwiększenia jego stężenia w organizmie, co wzbudza obawy wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza kwasicy mleczanowej. Badania farmakokinetyczne metforminy w dawce 850 mg/dobę wykazały odpowiednio: u chorych z łagodną przewlekłą chorobą nerek (klirens kreatyniny 61–90 ml/min, śr. 73 ± 7) zmniejszenie klirensu metforminy o 384 ± 122 ml/min (w grupie kontrolnej klirens metforminy wynosił 636 ± 84 ml/min), u chorych z klirensiem kreatyniny 31–60 ml/min 108 ± 57 ml/min, a dla poziomu 10–30 ml/min 130 ± 90 ml/min. Wyniki sugerowały również, że dawkę metforminy należy zmniejszyć o jedną trzecią u chorych z eGFR (*estimated glomerular filtration rate* – filtracja kłębuszkowa) poniżej 45 ml/min/1,73 m², jednak badania przeprowadzono w niewielkiej grupie osób [4]. Natomiast praca Lalau i wsp. wykazała, że metformina może być skutecznie eliminowana z organizmu chorego z PChN i GFR poniżej 30 ml/min przy odpowiedniej modyfikacji dawki zależnie od klirensu krea-

tyny, nie wpływając jednocześnie na wzrost stężenia mleczanów [5].

PROFIL FARMAKOGENETYCZNY METFORMINY

Metformina jest aktywnie transportowana do hepatocytów, a także do komórek nabłonka kanalików nerkowych odpowiednio przez OCT1 (*organic cation transporter 1*, kodowany przez gen *SLC22A1*) oraz OCT2 (kodowany przez *SLC22A2*) [6]. Natomiast MATE1 (*multidrug and toxin extrusion 1 protein*) kodowany przez gen *SLC47A1* umożliwia wydzielenie metforminy z tych komórek do żółci lub moczu [7]. Polimorfizm genów transporterów metforminy może zróżnicować reakcje na lek, dlatego jej stężenia tkankowe w wątrobie i jelicie cienkim były znacznie niższe niż u zwierząt z prawidłowo działającym transporterem [8]. U ludzi wykazano istotny wpływ genotypu OCT1 na farmakokinetykę metforminy: nosiciele alleli (R61C, G401S, 420del, G465R) związanych z upośledzoną funkcją transportera mieli wyższe maksymalne stężenia w osoczu oraz mniejszą objętość dystrybucji [9]. Polimorfizmy genu *SLC22A2*, który koduje OCT2 (c.596C > T, c.602C > T, c.808G > T) wiązały się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego metforminy [10].

Dotychczas wykazano związek jednego polimorfizmu genu *SLC47A1* z poziomem HbA^{1C} u leczonych metforminą [11], lecz nie obserwowano wpływu wariantów tego genu na nerkowy klirens metforminy [12].

DZIAŁANIE BIOCHEMICZNE METFORMINY

Działanie antyhiperglikemiczne

U osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej metformina wywiera niewielki wpływ na poziom glikemii i dlatego w stosunku do tego preparatu lepiej jest używać określenia lek antyhiperglikemiczny niż hipoglikemizujący, a metformina stosowana w monoterapii wywiera większy efekt antyhiperglikemiczny niż np. inhibitory α -glukozydazy czy DPP-4 [13,14]. Jej działanie to przede wszystkim hamowanie glukoneogenezy w wątrobie. Dokładny mechanizm działania metforminy w zmniejszeniu wytwarzania glukozy przez wątrobę nie został poznany. Uważa się, że podstawowym miejscem jej działania są mitochondria hepatocytów, w których metformina hamuje aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego [15], w wyniku czego zmniejsza dostępność ATP i szybkość glukoneogenezy, a także może

indukować ekspresję transporterów glukozy i zwiększać zużycie glukozy. Metformina zwiększa również aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) w mięśniach szkieletowych i wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe [16]. Gunton i wsp. wykazali, że w komórkach ludzkich hepatocytów metformina aktywuje receptor insulinowy przez jego fosforylację, co prowadzi do selektywnej fosforylacji i aktywacji substratu receptora insulinowego (IRS-2) oraz wzrostu wychwytu glukozy przez zwiększenie translokacji GLUT-1 [17]. Hamann i wsp. w badaniu przeprowadzonym na ludzkich fibroblastach pochodzących od chorych na cukrzycę wykazali, że metformina powoduje ekspresję genu transportera glukozy i wzrost wytwarzania białka GLUT-1 [18]. Znane jest również działanie zmniejszające hiperglikemię przez hamowanie wchłaniania glukozy w jelicie cienkim [19], a także zmniejszające insulinooporność dzięki hamowaniu estryfikacji kwasów tłuszczowych, aktywacji kinazy białkowej C i nasilenia stresu oksydacyjnego [20].

Działanie hipolipemizujące

Metformina zmniejsza aktywność karboksylazy acetylo-CoA oraz syntezy malonylo-CoA, będącego produktem pośrednim lipogenezy [21] i poprawia profil lipidowy u chorych na cukrzycę, obniżając stężenie triglicerydów, lipoprotein o bardzo niskiej gęstości i wolnych kwasów tłuszczowych, a także ograniczając utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych oraz zwiększając stężenie HDL [22,23]. Wtórnie obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych może również przywracać prawidłowe wydzielanie insuliny przez komórki beta, których funkcję wydzielniczą upośledził długotrwały wpływ zwiększonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [24].

Działanie antyagregacyjne

Metformina posiada aktywność fibrynolityczną osocza, zmniejszając stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) i zwiększając aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu. Hamuje aktywację płytek krwi i rozwój procesu zapalnego, ograniczając adhezję leukocytów i migrację do ściany naczynia, a także zmniejsza proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń. Powoduje spadek stężenia czynnika von Willebranda i beta-tromboglobuliny w surowicy oraz poprawia właściwości reologiczne krwi [25,26,27,28,29].

KORZYŚCI STOSOWANIA METFORMINY U CHORYCH Z CUKRZYCĄ

Stosowanie metforminy, w przeciwieństwie do innych doustnych środków hipoglikemizujących i insuliny, nie wiąże się z ryzykiem ciężkiej hipoglikemii ani nie powoduje przyrostu masy ciała, a nawet ją zmniejsza [30].

Rozległe, korzystne doświadczenie kliniczne potwierdziły wyniki badania UKPDS, które wykazało zmniejszenie częstości występowania powikłań makroangiopatii (zawału mięśnia sercowego, dławicy piersiowej, nagłego zgonu, udaru mózgu i chorób naczyń obwodowych) u pacjentów z nadwagą i cukrzycą typu 2 stosujących metforminę. To działanie metforminy – w przeciwieństwie do działania pochodnych sulfonilomocznika i insuliny – było niezależne od kontroli glikemii. U pacjentów z nadwagą i świeżo rozpoznaną cukrzycą obserwowano średnio przez 10 lat o 39% mniejsze ryzyko zawału mięśnia sercowego i 36% redukcję śmiertelności całkowitej w porównaniu z efektami leczenia dietetycznego [31]. W innym, dużym badaniu obserwacyjnym u chorych z cukrzycą oraz towarzyszącymi zmianami aterosclerocznymi stosowanie metforminy wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności 2-letniej [32].

W badaniu Cochrane stosowanie metforminy w monoterapii – w porównaniu z samą dietą – wpływało, poza kontrolą glikemii, na redukcję wagi ciała, poprawę profilu lipidowego i obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Śmiertelność u otyłych pacjentów zażywających metforminę była znacznie niższa od śmiertelności u stosujących pochodne sulfonilomocznika czy insulinę [33].

U pacjentów z niewydolnością serca stosowanie metforminy wiąże się z większą redukcją śmiertelności i liczby hospitalizacji niż stosowanie pozostałych leków przeciwcukrzycowych [34].

W badaniu Diabetes Prevention Program metformina – w porównaniu z placebo – zmniejszyła o 17% częstość występowania zespołu metabolicznego, a w połączeniu z modyfikacją stylu życia nawet o 41%. Dodatkowo jej stosowanie powodowało wzrost stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości HDL i większą redukcję obwodu brzucha [35].

Ostatnie dane wskazują, że zażywanie metforminy – w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną – wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju guzów litych (drugiej co do częstości przyczyny zgonu po chorobach

układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą) [36].

Warto również dodać, że metformina ze względów ekonomicznych jest podstawowym, ogólnodostępnym lekiem w krajach rozwijających się (jest kilkakrotnie tańsza od insuliny i jednocześnie eliminuje ryzyko zakażenia związanego z iniekcjami podskórnymi) [37].

DZIAŁANIA UBOCZNE METFORMINY

Metformina jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym, a najczęstszymi objawami ubocznymi, obserwowanymi szacunkowo u 20% pacjentów, są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak utrata łaknienia, nudności, bóle brzucha, biegunka. Wymagają one odstawienia leku w zaledwie 5% przypadków [38]. Omawiany lek powoduje również niedobór witaminy B₁₂ poprzez zmniejszenie jej wchłaniania przy długotrwałym stosowaniu [39].

U pacjentów hemodializowanych opisywano pojedyncze przypadki encefalopatii [40,41] oraz hipofosfatemii [42], które mogły wiązać się ze stosowaniem metforminy.

Powikłaniem wywołującym najwięcej obaw ze względu na profil farmakokinetyczny u chorych z PChN jest wystąpienie kwasicy mleczanowej. W piśmiennictwie istnieją liczne prace opisujące zagrażające życiu epizody kwasicy mleczanowej u chorych przyjmujących metforminę, nie zawsze pogłębione odpowiednią analizą [43]. Dodatkowo obawy są potęgowane historycznymi doświadczeniami z innym biguanidem – fenforminą, którą ze względu na śmiertelne przypadki kwasicy mleczanowej wycofano z rynku w 1977 r. Jednakże od metforminy różni się ona budową chemiczną, predysponującą do zmniejszenia fosforylacji oksydacyjnej w wątrobie, a tym samym do zwiększenia produkcji mleczanów na drodze beztlenowej [43,44].

RYZYKO WYSTĄPIENIA KWASICY MLECZANOWEJ U CHORYCH PRZYJMĄCYCH METFORMINĘ

Lalau i wsp. dokonali krytycznej analizy 26 przypadków kwasicy mleczanowej u chorych stosujących metforminę, obejmując badaniem okres między majem 1995 r. a styczniem 2000 r. Autorzy podzielili analizowaną grupę na 3 podgrupy, uwzględniając stężenie leku i choroby współistniejące:

- kwasica mleczanowa wywołana metforminą (MILA – *Metformin induced lactic acidosis*),

- kwasica mleczanowa współistniejąca ze stosowaniem metforminy (MALA – *Metformin associated lactic acidosis*),
- kwasica mleczanowa niezwiązana ze stosowaniem metforminy (MULA – *Metformin unrelated lactic acidosis*).

Prawie połowę – 46% – stanowiły przypadki MILA, jednak śmiertelność w tej grupie wynosiła tylko 8%, w porównaniu z 75% w grupach MALA i MULA. Oznaczone poziomy metforminy nie korelowały z poziomami mleczanów, a ogólna śmiertelność korelowała z poziomem niedotlenienia tkanek wywołanego przez schorzenia towarzyszące [43].

W jednym z dużych badań obejmujących ponad 50 000 pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe z/lub bez równoczesnego stosowania insuliny, zweryfikowano przypadki kwasicy mleczanowej. Jak obliczono, ryzyko jej wystąpienia u chorych stosujących metforminę wynosiło 3,3 na 100 000 osobolat, natomiast u stosujących pochodne sulfonylomocznika ryzyko to sięgało 4,8 na 100 000 osobolat [45].

Wyniki zawarte w przeglądzie Cochrane z 2010 r. z prospektywnych badań porównawczych i obserwacyjnych nie dały dowodów, że stosowanie metforminy wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia kwasicy mleczanowej niż stosowanie innych leków hipoglikemizujących. W analizie statystycznej szacunkowa górna granica zapadalności na kwasicę mleczanową u chorych przyjmujących metforminę wynosiła 4,3 na 100 000 osobolat, a w grupie nieprzyjmujących metforminy 5,4 na 100 000 osobolat. Badanie to sugeruje, że kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie powikłanie i częstość jej występowania u chorych leczonych metforminą nie różni się zasadniczo od częstości u chorych przyjmujących inne leki [46].

Frid A. i wsp. oznaczali przez 2 miesiące poziom stężenia metforminy w grupie 137 pacjentów z cukrzycą (dawka metforminy 1500 mg/dobę) w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek, uzyskując odpowiednio dla chorych z:

- eGFR > 60 ml/min/1,73 m² średnie stężenie metforminy w surowicy 4,5 μmol/l (zakres 0,1–20,7),
- eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² średnie stężenie metforminy w surowicy 7,71 μmol/l (zakres 0,12–15,15),
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m² średnie stężenie metforminy w surowicy 8,88 μmol/l (zakres 5,99–18,60),

co przy ocenianym przez autora bezpiecznym poziomie stężenia leku poniżej 20 $\mu\text{mol/l}$ (niepredysponującym do powstania kwasicy) przemawia za możliwością rozszerzenia wskazań do stosowania go w wybranych przypadkach zaawansowanej choroby nerek [47].

ZALECENIA DOTYCZĄCE STOSOWANIA METFORMINY U CHORYCH Z PChN

Głównym powodem braku jasnych i odpowiadających faktycznemu stanowi zaleceń jest brak dużych, prospektywnych, zrandomizowanych badań z metforminą u chorych w różnych stadiach PChN.

Konsensus wypracowany między Amerykańskim Towarzystwem Diabetologicznym i Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą stanowi, że leczenie metforminą wydaje się bezpieczne, gdy eGFR przekracza 30 ml/min/1,73m² [48]. W Wielkiej Brytanii wytyczne kwalifikacji do leczenia metforminą uwzględniają zarówno poziom kreatyniny w surowicy, jak i eGFR. National Institute for Health and Clinical Excellence rekomenduje redukcję dawki metforminy i ocenę wskazań klinicznych, gdy stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 1,5 mg/dl lub eGFR spadnie poniżej 45 ml/min/1,73m². Natomiast lek należy odstawić, gdy stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 1,7 mg/dl lub eGFR spadnie poniżej 30 ml/min/1,73m² [49].

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 r., metformina nie powinna być stosowana przy znacznym upośledzeniu wydolności nerek, czyli gdy eGFR jest poniżej 60 ml/min/1,73 m² [50]. Najnowsze zalecenia dotyczące dawkowania metforminy zależnie od stopnia zaawansowania niewydolności nerek (ocenianej wartością eGFR w ml/min/1,73 m²) stanowią, odpowiednio dla chorych z eGFR:

- ≥ 60 – bez przeciwwskazań do metforminy, należy monitorować czynność nerek raz w roku;
- 45–59 – można kontynuować stosowanie metforminy, należy monitorować czynność nerek co 3–6 miesięcy;
- 30–44 – wskazane zachowanie szczególnej uwagi przy stosowaniu metforminy, możliwe kontynuowanie stosowania metforminy w zmniejszonej (do 50%) dawce, należy monitorować czynność nerek co 3 miesiące; nie należy rozpoczynać leczenia metforminą u nowych chorych;

– < 30 – nie stosować metforminy.

Trzeba jednak podkreślić, że żaden z preparatów metforminy dostępnych na rynku w Polsce nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [51].

PODSUMOWANIE

Mimo że profil farmakokinetyczny metforminy stwarza ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej u chorych z PChN, powikłanie to jest w świetle przedstawionych badań niezwykle rzadkie. Biorąc pod uwagę korzystne, wieloczynnikowe działanie omawianego leku, szczególnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i otyłością, trzeba zauważyć, że przedwczesne odstawienie leku może prowadzić do znacznego pogorszenia kontroli glikemii i wzrostu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto uwzględniając objawy uboczne leków stosowanych alternatywnie, takie jak ciężka hipoglikemia u pacjentów przyjmujących insulinę czy pochodne sulfonilomocznika oraz retencja płynów u zażywających tiazolidinediony, zalety metforminy są niepodważalne.

Lek ten odznacza się dobrą tolerancją i stosunkowo małą liczbą działań niepożądanych. Podczas stosowania wymagana jest ostrożność przede wszystkim u pacjentów dodatkowo obarczonych schorzeniami i czynnikami predysponującymi do niedotlenienia tkanek, niewydolności serca, wątroby, a tym samym wystąpienia groźnego powikłania, jakim jest kwasica mleczanowa.

Rozważając decyzję o wyborze metforminy, trzeba uwzględnić również czynnik ekonomiczny, szczególnie w krajach rozwijających się, gdzie metformina jest lekiem ogólnodostępnym i tanim.

Wydaje się, że u niektórych pacjentów, szczególnie ze stabilną chorobą nerek, bez obciążającego wywiadu chorobowego należy rozszerzyć wskazania do stosowania metforminy, gdyż potencjalne ryzyko groźnych powikłań związanych ze stosowaniem jest o wiele mniejsze niż powikłań związanych z przedwczesnym jej odstawieniem.

W przyszłości być może pojawią się prospektywne, zrandomizowane badania z metforminą u chorych w różnych stadiach PChN.

PIŚMIENICTWO

1. Wielka interna. T. 1 Nefrologia. Red. M. Myśliwiec. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 180–197.
2. King H, Aubert R.E, Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025 prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
3. Scheen A.J. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30: 359–371.
4. Sambol N.C, Chiang J, Lin E.T. i wsp. Kidney function and age one both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 1094–1102.
5. Lalau J.D, Vermersch A., Hary L. i wsp. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990; 28: 329–332.
6. Zhou K., Donnelly L.A., Kimber C.H. i wsp. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes* 2009; 58: 1434–1439.
7. Otsuka M., Matsumoto T., Morimoto R., Arioka S., Omote H., Moriyama Y.A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 17923–17928.
8. Wang D.S., Jonker J.W., Kato Y., Kusuhara H., Schinkel A.H., Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 510–515.
9. Shu Y., Brown C., Castro R.A. i wsp. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83: 273–280.
10. Song I.S., Shin H.J., Shim E.J. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 84: 559–562.
11. Becker M.L., Visser L.E., van Schaik R.H., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes* 2009; 58: 745–749.
12. Tzvetkov M.V., Vormfelde S.V., Balen D. i wsp. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86: 299–306.
13. Chiasson J.L., Nadiach L. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 989–994.
14. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K. i wsp. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4-inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979.
15. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.* 2000; 348: 607–614.
16. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074–2081.
17. Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1323–1332.
18. Hamann A., Benecke H., Greten H., Matthaei S. Metformin increases glucose transporter protein and gene expression in human fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 196: 382–387.
19. Wilcock C., Bailey C.J. Reconsideration of inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; 43: 120–121.
20. Ruderman N.B., Cacicedo J.M., Itani S. i wsp. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31: 202–206.
21. Zhou G., Myers R., Li Y. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167–1174.
22. Wu M.S., Johnston P., Sheu W.H. i wsp. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1–8.
23. Abbasi F., Kamath V., Rizvi A.A., Carantoni M., Chen Y.D., Reaven G.M. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care* 1997; 20: 1863–1869.
24. Dresner A., Laurent D., Marcucci M. i wsp. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 253–259.
25. Grant P.J., Stickland M.H., Booth N.A., Prentice C.R. Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen activator inhibitor-1 in type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1991; 8: 361–365.
26. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621–629.
27. Charles M.A., Morgane P., Eschwege E., Andre P., Vague P., Juhan-Vague I. Effects of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subject: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. *Diabetes Care* 1998; 21: 1967–1972.
28. Marfella R., Acampora R., Verrazzo G. i wsp. Metformin improves hemodynamic and rheological responses to L-arginine in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 934–939.
29. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002; 287: 2570–2581.
30. Bolen S., Feldman L., Vassy J. i wsp. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386–399.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
32. Roussel R., Travert F., Pasquet B. i wsp. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigations. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1892–1899.
33. Saenz A. i wsp. Metformin monotherapy for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 20: CD002966.
34. Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F. i wsp. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: a systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497–501.
35. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R. i wsp. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The diabetes prevention program randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 611–619.
36. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
37. Mani M.K. Metformin in renal failure—weigh the evidence. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2287–2288.
38. Bailey C.J. Metformin: an update. *Gen. Pharm.* 1993; 24: 1299–1309.
39. De Jager J., Kooy A., Leher P. i wsp. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and risk of vitamin B-12 deficiency: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c2181–c2198.
40. Kang Y.J., Bae E.J., Seo J.W. Two additional cases of metformin-associated encephalopathy in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2012; e1–e6.
41. Jung E.Y., Cho H.S., Seo J.W. Metformin-induced encephalopathy without lactic acidosis in a patient with contraindication for metformin. *Hemodial. Int.* 2009; 13: 172–175.
42. Tsitsios T., Sotirakopoulos N., Armentzoiou K. Metformin induced severe

- hypophosphatemia in a patient on hemodialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21: 923–926.
43. Lalau J.D., Race J.M. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes. Obes. Metab.* 2001; 3: 195–201.
44. Bando K., Ochiai S., Kunimatsu T. i wsp. Comparison of potential risks of lactic acidosis induction by biguanides in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 58: 155–160.
45. Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S., Jick S.S., Meier C.R. Metformin, sulfonylureas or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086–2091.
46. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 4: CD002967.
47. Frid A., Sterner G.N., Londahl M. i wsp. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care* 2010; 33: 1291–1293
48. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. The Management of Type 2 Diabetes: 2010 NICE Guidelines. London, UK. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.
50. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2011; 11(Supl. A: A45).
51. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2012; 1(Supl. A: A28–30).

PRACA POGLĄDOWA

Łagodna symetryczna tłuszczakowatość – choroba metaboliczna o nieznannej etiologii

Benign symmetrical lipomatosis – a metabolic disease of unknown etiology

Dariusz Waniczek¹, Elżbieta Kamińska², Tomasz Kamiński², Jan Pilch²,
Paweł Nawrocki³

STRESZCZENIE

Łagodna symetryczna tłuszczakowatość (*benign symmetrical lipomatosis* – BSL) jest znana również pod nazwami: choroba Madelunga, zespół Launois-Bensaude (*Launois-Bensaude syndrome* – LBS) czy też liczna symetryczna tłuszczakowatość (*multiple symmetrical lipomatosis* – MSL). Jest to rzadka choroba metaboliczna o nieznannej etiologii. Najczęściej ujawnia się między 30. a 60. rokiem życia, rozwija się w okresie od kilku miesięcy do kilku lat, 15–30 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Głównie dotyczy osób długotrwale nadużywających alkoholu. Charakteryzuje się symetrycznym gromadzeniem nieotorebkowanych mas tłuszczakowych głównie w okolicy głowy i szyi, ale także w innych okolicach, z wyjątkiem przedramion, podudzi i twarzy. Obok zaburzeń neurologicznych o charakterze polineuropatii, w chorobie występują marskość stłuszczeniowa wątroby oraz uszkodzenie kanalików nerkowych, a także nietolerancja glukozy lub cukrzyca. Molekularne badania genetyczne chorych na BSL potwierdzają liczne delecje mitochondrialnego DNA w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, które są także wywołane wpływem alkoholu. Rozpoznanie ustala się głównie na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. Nie ma żadnego specyficznego parametru laboratoryjnego charakteryzującego BSL. Pomocnymi metodami diagnostycznymi są USG z możliwością BAC, TK oraz MRI. Głównymi wskazaniami do leczenia BSL są duszność, zaburzenia połykania, trudności w poruszaniu głową i szyją, względy estetyczne. Podstawową metodą leczenia jest chirurgiczne usunięcie patologicznych tkanek. Choroba ma charakter postępujący, po usunięciu tkanek często obserwuje się nawroty.

SŁOWA KLUCZOWE

łagodna symetryczna tłuszczakowatość BSL, choroba Madelunga, zespół Launois-Bensaude LBS, liczna symetryczna tłuszczakowatość MSL

¹Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
²Zakład Anatomii i Antropologii Katedry Nauk Fizjologiczno-Medycznych Akademii Wychowania Fizycznego w Katowicach
³Oddział Chirurgii Ogólnej, 106 Szpital Wojskowy w Gliwicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Tomasz Kamiński
Zakład Anatomii i Antropologii
Katedry Nauk Fizjologiczno-Medycznych
Akademii Wychowania Fizycznego
w Katowicach
ul. Raciborska 1
40-074 Katowice
tel. +48 606 826 699
e-mail: t.kaminski@awf.katowice.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 6, 85–90
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

ABSTRACT

Benign symmetrical lipomatosis (BSL) is known as Madelung's disease or the Launois-Bensaude syndrome (LBS) and Multiple symmetrical lipomatosis (MSL) as well. It is a rare metabolic disorder, whose etiology remains unknown. The condition mainly affects 30–60 year-old people, 15–30 times more males than females. Typically BSL progression occurs during the period of a few months to a few years in patients who have or have had a history of alcohol abuse. The patient's appearance is characterized by symmetrical, multiple, nonencapsulated masses of lipomata mainly around the head and neck but also in other regions excluding the face, forearms and legs. Neurological disturbances in the form of polyneuropathy in BSL are accompanied by hepatopathy, nephropathy, glucose intolerance or diabetes. The molecular genetic examinations of patients with BSL showed numerous deletions of mitochondrial DNA in muscle and tissue cells due to alcohol abuse as well. The diagnosis of BSL confirms the unique appearance of the patients and anamnesis. No laboratory parameters specific to the condition exist. USG with biopsy, cross-sectional imaging with CT or MR imaging confirm the diagnosis. The main indications for the treatment of BSL are shortness of breath, swallowing disorders, restriction of head and neck motion and aesthetic considerations. The standard treatment is surgical excision of the pathological tissues. The disease is progressive and relapses after removal are often observed.

KEY WORDS

benign symmetric lipomatosis BSL, Madelung's disease, Launois-Bensaude syndrome LBS, Multiple symmetrical lipomatosis MSL

Łagodna symetryczna tłuszczakowatość (*benign symmetric lipomatosis* – BSL) jest znana również pod nazwami chorobą Madelunga (ChM), zespół LBS (Launois-Bensaude syndrome) czy też liczna symetryczna tłuszczakowatość (*multiple symmetrical lipomatosis* – MSL). Jest to niezwykle rzadko występująca choroba metaboliczna charakteryzująca się nadmiernym, symetrycznym odkładaniem się wielkiej ilości nieotorebkowanych mas tłuszczakowatych w różnych okolicach ciała, z wyjątkiem twarzy, przedramion i podudzi [1,2,3].

Jako pierwszy BSL opisał Brodie w 1846 r. [3]. W 1888 r. Madelung przedstawił opis 35 przypadków tej choroby, a w 1898 r. Launois i Bensaude wzbogacili opis tej jednostki chorobowej o kolejne 65 przypadków [4,5]. Do chwili obecnej opisano ponad 300 przypadków BSL [6]. Choroba ujawnia się najczęściej między 30. a 60. rokiem życia, rozwija się w okresie od kilku miesięcy do kilku lat, 15–30 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [5]. Dotyczy głównie osób długotrwale nadużywających alkoholu [7]. U ponad 90% chorych obserwuje się jednocześnie chorobę alkoholową. Wydaje się również, że obserwowane czasem w BSL zaburzenia neurologiczne o charakterze polineuropatii są spowodowane poalkoholo-

wą demielinizacją i degeneracją aksonalnych włókien nerwowych [7,8,9,10,11]. Pewien wpływ mają tu również sterydoterapia, a także podłoże genetyczne [7,10,12,13,14].

Chorobę stwierdza się najczęściej u mieszkańców Europy (rejon Morza Śródziemnego) oraz Azji [4]. Stosunkowo często występuje we Włoszech – według szacunków 1 przypadek na 25 tys. mężczyzn [7]. Bardzo niewiele jest doniesień na temat zachorowań na obszarze Ameryki Północnej [15,16]. Choroba dotyczy głównie rasy białej.

Prawdopodobnie BSL ma związek z zaburzeniem zależnej od katecholamin lipolizy prowadzącej do niekontrolowanego odkładania się mas tłuszczowych w różnych częściach ciała [7,9,14,17,18,19,20]. Choroba może rozwinąć się zarówno u osób z prawidłową masą ciała, jak i otyłych. Zaobserwowano ponadto, że wzrost masy tłuszczowej związany jest nie z przerostem komórek tłuszczowych, tylko ze wzrostem ich liczby [20,21].

U chorych na BSL obserwuje się inne dolegliwości będące skutkiem nadużywania alkoholu. Obok zaburzeń neurologicznych o charakterze polineuropatii, wątroba może być objęta marskością tłuszczaczeniową, a w nerkach może dojść do uszkodzenia kanalików nefronalnych