

# Metformin - komplexní, systémové účinky

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
III. interní klinika 1.LF UK

# Metformin

Antidiabetikum 1. volby

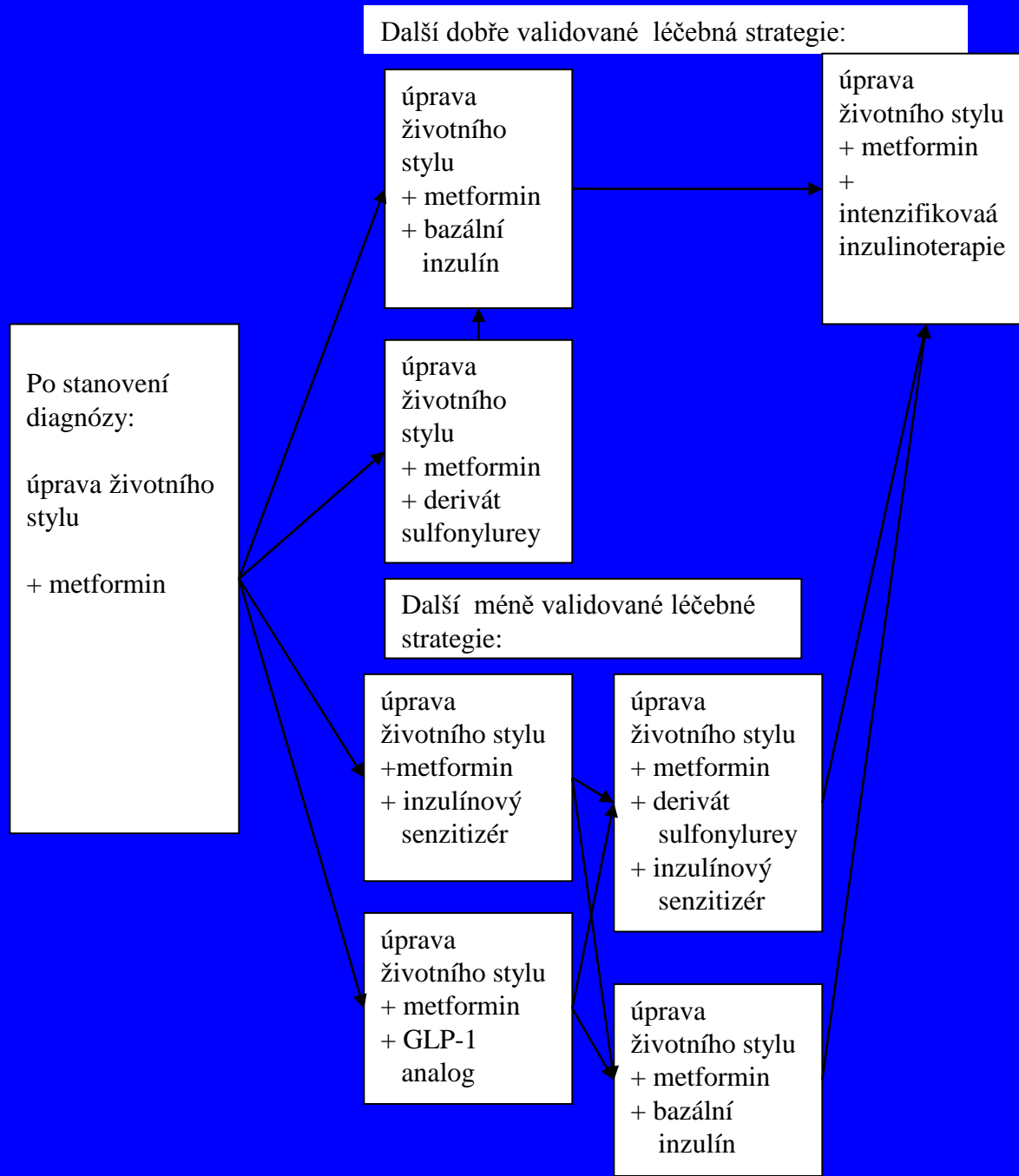
Lék na prediabetes a prevenci diabetu

Více částečně nejasných mechanismů antidiabetického účinku , (přítomna i mírná DPP-4 inhibice)

Krok 1

Krok 2

Krok 3



# Na počátku vždy monoterapie

Již žádný pacient by neměl být jen na dietě

Lék volby metformin

V dalším kroku možnost volby

- nejlevnější
- nejefektivnější
- nejbezpečnější

# Ale!!!

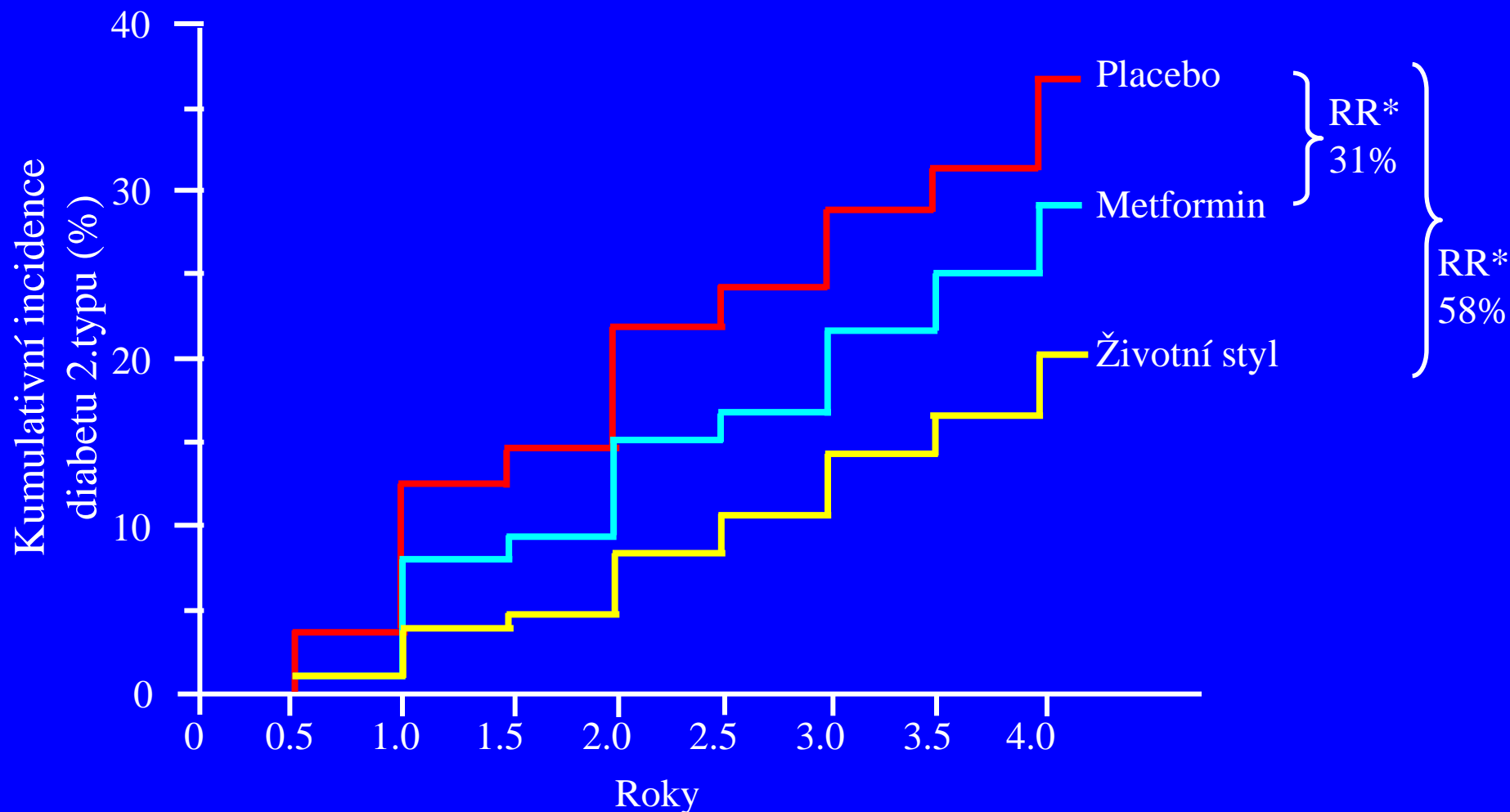
## Problémy Nathanova schématu

1. Nerespektuje hmotnost
2. Nerespektuje patofyziologii diabetu
3. Nerespektuje etnické rozdíly
4. Nezahrnuje všechny nové léky

# Guidelines ADA 2011

	Monoterapie	přidej	přidej
obézní	metformin	SU	Exenatid nebo insulin nebo glitazon
neobézní	SU nebo meformin	SU nebo meformin	Exenatid nebo insulin nebo glitazon
starší	nízká dávka SU	Jednoduchý inzulínový režim	-----
asiat	pioglitazon	metformin	SU, Nebo inzulín Nebo exenatid (bez pio)

# Diabetes Prevention Program



\*Redukce rizika vzniku diabetu 2. typu versus placebo

DPP.N Engl J Med. 2002; 346: 393-403

# Metformin v prevenci DM

Indikace metforminu u pacientů s prediabetem (stačí výskyt jediného rizikového faktoru)

- Věk méně než 60 let
- BMI 35 kg/m<sup>2</sup> a více
- DM u prvostupňových příbuzných
- Zvýšené triglyceridy
- Snížený HDL cholesterol
- Hypertenze
- HbA1C vyšší než 6.0% DCCT (4.2% IFCC)

( ADA 2010)



# Metformin- systémové účinky

- snížení výskytu nádorů
- obezita
- kardiovaskulární efekty
- stimulace imunity- infekce, očkování
- anabolický efekt na kost
- PCOS a ovulace
- snížení výskytu pankreatitidy při inkretinové léčbě

# Metformin a nádory

Retrospektivní studie UK 62,809 pacientů

Metforminová léčba snižuje výskyt nádorů na 0.6  
(méně než v kontr. populaci)

HR 1.08 (95% CI 0.96-1.21) metformin + sulfonylurea,  
1.36 (95% CI 1.19-1.54) sulfonylurea monotherapie,  
1.42 (95% CI 1.27-1.60) insulin.

**Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1766-77.** The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. [Currie CJ](#) et al

Přidání metforminu k inzulinu (HR 0.54, 95% CI 0.43-0.66).

Samotný inzulín

zvyšuje pro kolorektální ca (HR 1.69, 95% CI 1.23-2.33).

A pro tu pankreatu (HR 4.63, 95% CI 2.64-8.10),

ale nemá vliv ca mammy

SU stejné výsledky

**Antidiabetické působení aktivace AMP-activated protein kinase (AMPK). To inhibuje i růst tu**

**Výskyt nádorů 7.3% DM na metforminu  
11.6% z 4,085 bez metforminu**

**Adjustace na sex, věk, BMI, A1C, kouření , ostatní léky  
metformin: 0.63 (0.53-0.75).**

Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1620-5. Epub 2009 Jun 29.  
**New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes.** [Libby G](#), et al

UK-based General Practice Research Database (GPRD),  
22,621 diabetiček

Diabetičky 40 + (>5 let) metformin,  
OR 0.44 pro tu prsu

Diabetes Care. 2010 Mar 18. **Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer.** [Bodmer M](#), et al

Insulin/insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor  
G protein-coupled receptors (GPCR)

Metformin, aktivuje AMP kinase (AMPK) to poruší  
crosstalk mezi insulin/IGF-1 receptor a GPCR signaly

To redukuje vznik zejména Ca pankreatu

Podobný mechanismus i na Ca mammy, Ca prostaty

Clin Cancer Res. 2010 Apr 13

**Crosstalk between Insulin/Insulin-like Growth Factor-1 Receptors and G Protein-Coupled Receptor Signaling Systems: A Novel Target for the Antidiabetic Drug**

**Metformin in Pancreatic Cancer**

[Epub ahead of print]

Rozengurt E, Sinnott-Smith J, Kisfalvi K.

Metformin zvyšuje aktivitu AMPK a tím inhibuje aromatazu

I další mechanismy inhibice nukleární translokace RTC2, a CREB zvyšujících expresi aromatasu

Breast Cancer Res Treat. 2010 Mar 19. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase.

[Brown KA](#), [Hunger NI](#), [Docanto M](#), [Simpson ER](#).

1998 až 1999, 1,353 pacientů s DM2  
Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available  
Care (ZODIAC)  
sledování 9.6 let  
Cancer mortality 1.47  
Metformin 0.43  
- 0.58 HR na 1g metforminu.

Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):322-6. Epub 2009 Nov 16.

**Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16.**

[Landman GW](#), [Kleefstra N](#), [van Hateren KJ](#), [Groenier KH](#), [Gans RO](#), [Bilo HJ](#).



Snížené riziko ca prostaty  
běloši ve státě Washington.  
metformin 44% risk reduction for PCa  
žádný vliv u Afro-Američanů.

Cancer Causes Control. 2009 Nov;20(9):1617-22. Epub 2009 Aug 4.

**Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study.**

Wright JL, Stanford JL.

## Nadváha a obezita bez DM2

57 studií relevantních 9

Jen dvě snížily obvod pasu a žádná BMI

Ann Fam Med. 2005 Sep-Oct;3(5):457-61. **Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review.**

[Levri KM](#), [Slaymaker E](#), [Last A](#), [Yeh J](#), [FERENCE J](#), [D'Amico F](#), [Wilson SA](#).

# KV efekty metforminu

UKPDS redukce počtu IM větší po metforminu než po SU a inzulínu

Vazoprotektivní efekt je nezávislý na glykémii lipidech, zánětu, hemostáze, endoteliální a destičkové funkci

Curr Vasc Pharmacol. 2010 Jan 1. [Epub ahead of print]

**The Cardiovascular Effects of Metformin: Further Reasons to Consider an Old Drug as a Cornerstone in the Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus.**

[Anfossi G](#), [Russo I](#), [Bonomo K](#), [Trovati M](#).

## Myokard a metformin

Diastolická dysfunkce souvisí s glykací kolagenu  
Metformin modifikuje glycosylaci kolagenu v myokardu a  
zlepšuje diastolickou funkci v experimentu na zvířeti.

**Effects of Metformin on Collagen Glycation and Diastolic Dysfunction in Diabetic Myocardium.**

Jyothirmayi GN, Soni BJ, Masurekar M, Lyons M, Regan TJ.

# Karotidy a metformin u nediabetiků

## 2 letá studie

(500-750 mg /d).

Metformin snižuje progresi of CCA-IMT.

A nesouvisí se změnou KV rizikových faktorů a glykémie

Diabetes Res Clin Pract. 2004 Jun;64(3):225-8.

**Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes.**

Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Yeki Y, Miyake S.

## Metformin, imunita a infekce

Proliferace a stimulace lymfocytů T i B

Větší efekt očkování,

ale žádný klinický efekt na infekci

## **Sepse a metformin**

**Strach z laktátové acidozy,  
ale experimentální sepsie žádný negativní efekt  
metforminu**

Diabetes Metab. 2006 Apr;32(2):147-50.

**Effect of metformin on survival rate in experimental sepsis.**

[Gras V](#), [Bouffandeau B](#), [Montravers PH](#), [Lalau JD](#).

# Metformin a kost

## Fraktury u DM častější beze změn BMC

Ale metformin výrazně snižuje počty fraktur.  
Přímo diferencuje osteoblasty a brání ukládání advance glycosilation endproducts.

Clin Calcium. 2009 Sep;19(9):1319-25.

**[Usefulness of metformin in diabetes-related bone disease]**

[Article in Japanese]

[Kanazawa I.](#)



## **Polycystic ovary syndrome (PCOS)**

**27 studií s metforminem (2150 žen).**

**Metformin zvyšuje počet ovulací a těhotenství, na průběh nemá vliv.**

**Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003053.**

**Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility.**

**Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH.**

## **Pankreatitidy po exenatidu a sitagliptinu**

v experimentu na zvířatech je proliferace pankreatických vývodů běžná, je zcela utlumena podáváním metforminu.

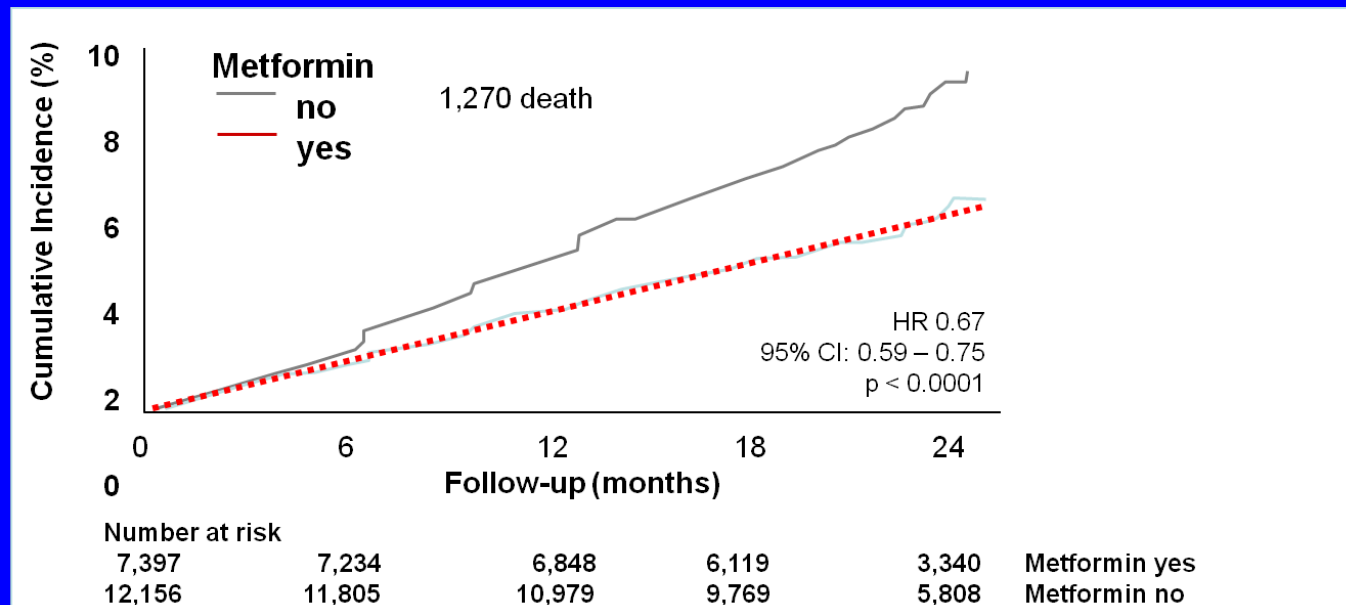
Podrobně : Haluzík, Svačina- Inkretinová léčba diabetu.

# Making the case for the use of metformin in moderate CKD

## REACH Registry: Metformin in secondary prevention of cardiovascular-events

- Subanalysis of 20,000 patients with type 2 diabetes and cardiovascular-disease or risk

HR for metformin users:  
0.67 (0.65 – 0.89),  $p < 0.001$



# Srdeční selhání u diabetu

- Možná příčina
- ICHS
- autonomní neuropatie
- miroangiopatie
  
- Ale zřejmě DM kardiomyopatie

# Léčba DM u HF

- Metformin byl kontraindikován podle SPC
- Ale .... dvě velké studie nezjistily vyšší výskyt laktátové acidozy u srdečního selhání při DM
- Již dříve mnoho pacientů užívalo při HF metformin 13% v USA
- Další studie - Eurich 2005 0.66 riziko metformin oproti SU
- Masoudi 2005 redukce rizika mortality 0.6 nové hospitalizace metforminem

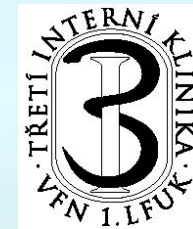
**Negativa metforminu zanedbatelná**

**Deficit B12**

**U zvířat Alzheimerovské plaky**

# Závěr

1. Efekty metforminu u nediabetiků - aterosklerosa, PCOS, obvod pasu ???
2. Efekty metforminu u diabetiků- KV působení, nádory, infekce a očkování?
3. Podávat co nejvíce metformin, je-li to možné- snižuje výskyt nádorů.
4. Podávat metformin v kombinaci.



**Děkuji Vám za pozornost**

PRÁVE  
KUPUJTE

PRÁVE  
KUPUJTE