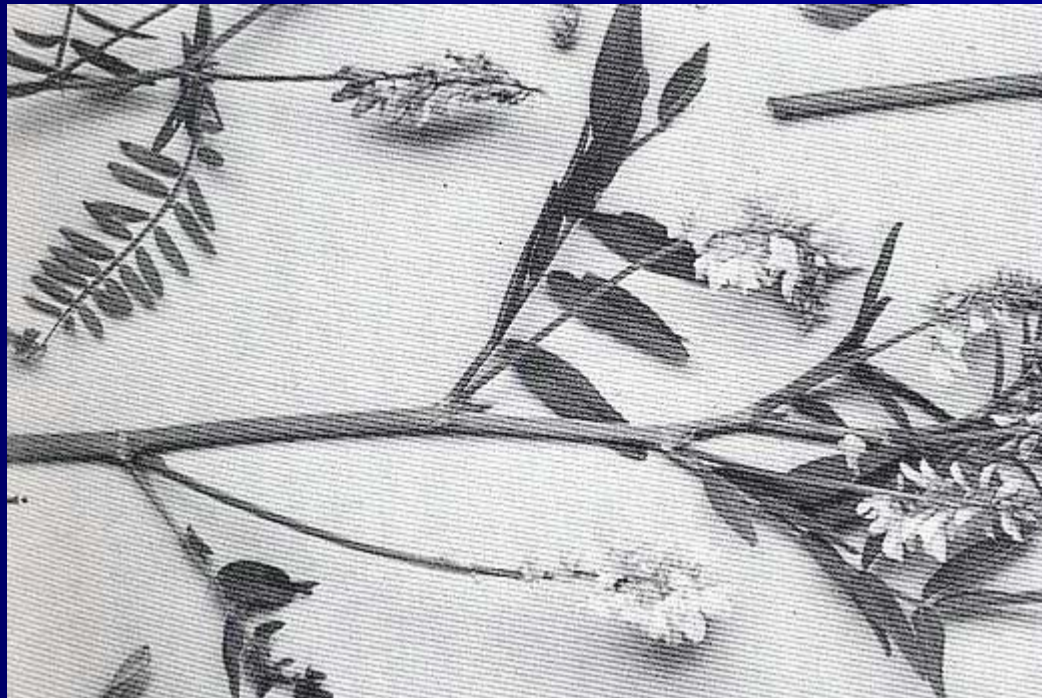


Μετφορμίνη
Ένα παλαιό φάρμακο για
τον Διαβήτη με νέες
ιδιότητες

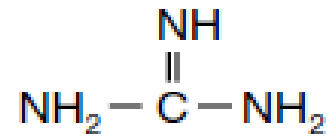
Ιωάννα Ζωγράφου
Διαβητολογικό Κέντρο
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Διγουανίδες- ιστορία

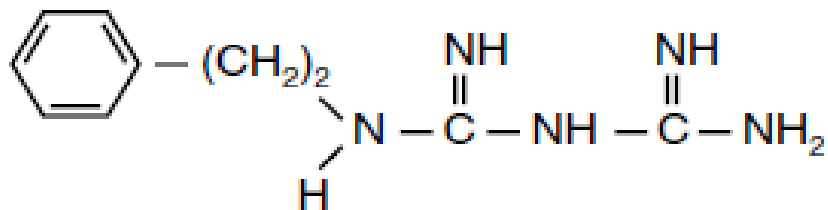
Galega officinalis



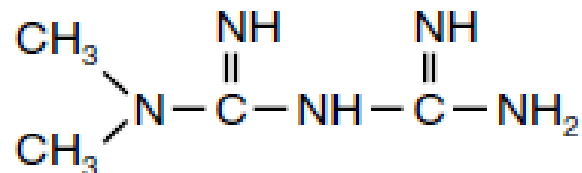
Διγουανίδες- χημική δομή



Guanidine



Phenformin



Metformin

Αντιυπεργλυκαιμικό φάρμακο

Δράση μετφορμίνης (1)

- Μείωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και αύξηση πρόσληψης γλυκόζης
- Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χωρίς να επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης
- Καθυστέρηση απορρόφησης υδατανθράκων από το στομάχι
- Προστασία β κυττάρων

Δράση μετφορμίνης (2)

- Πλειοτροπικές επιδράσεις
 - Βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ
 - Προστασία αγγείων
 - Θετικές επιδράσεις στην μυοκαρδιοπάθεια
 - Βελτίωση λειτουργίας ενδοθηλίου

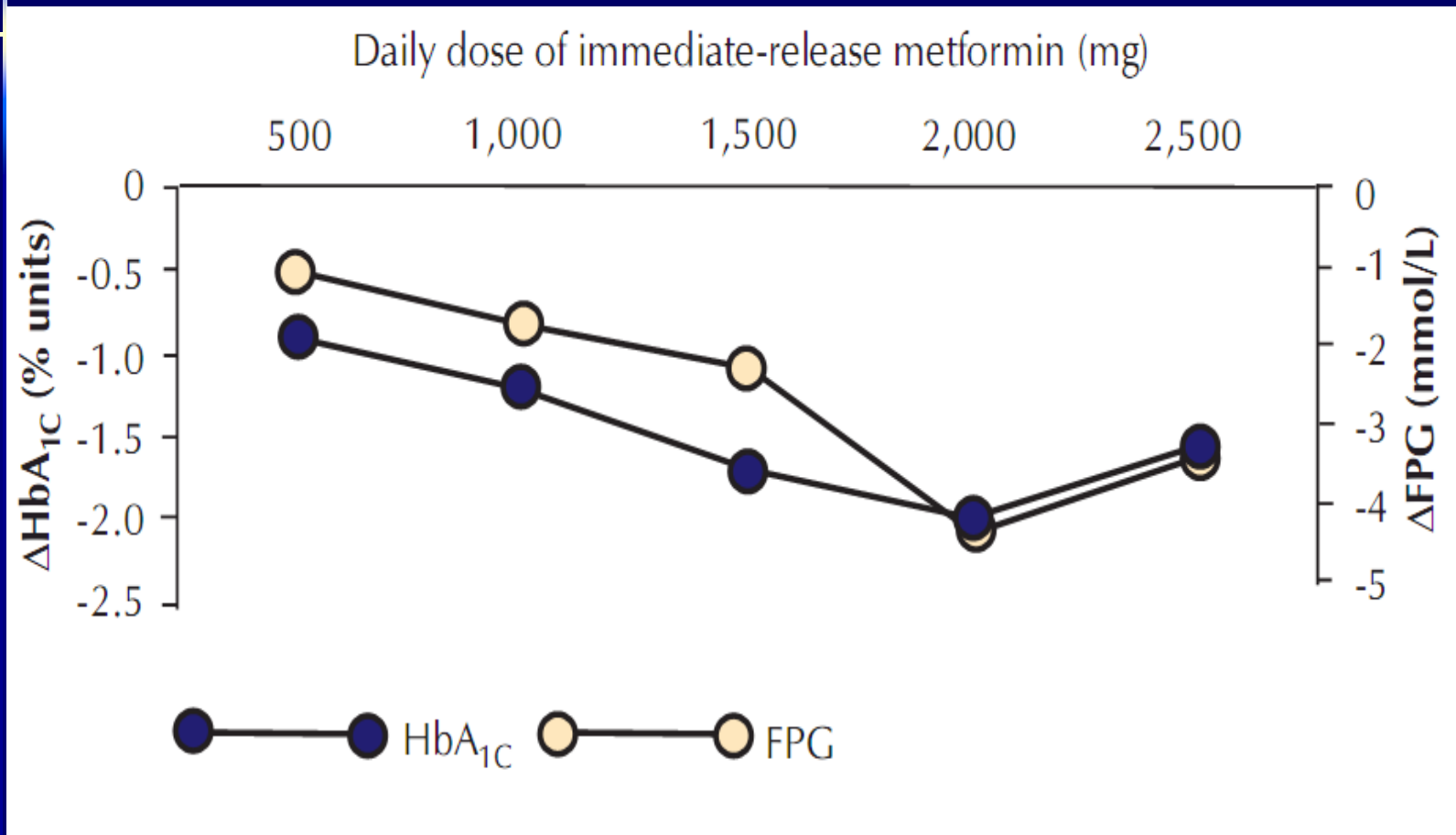
Μετφορμίνη και AMPK



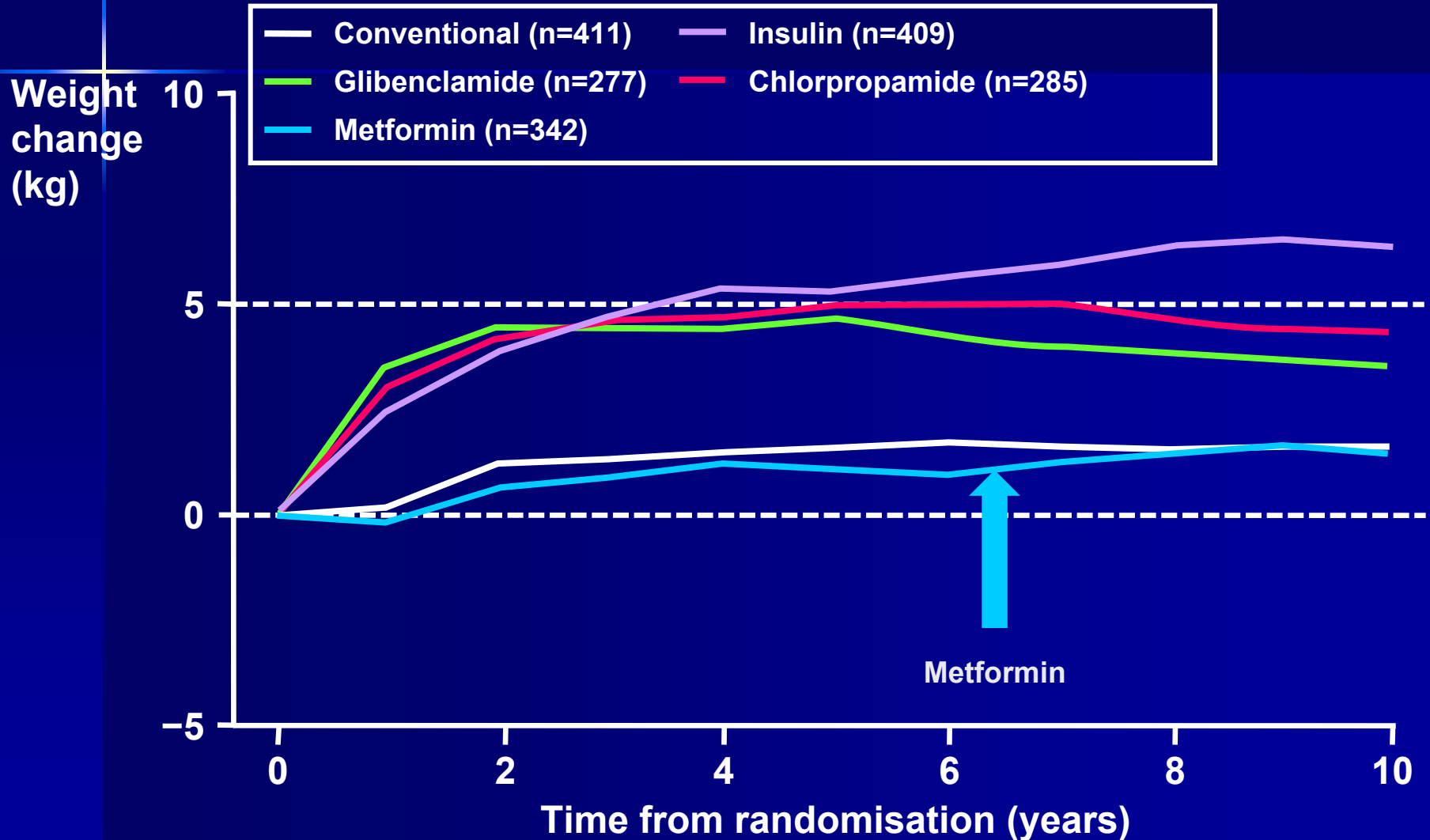
Μετφορμίνη: αποτελέσματα μονοθεραπείας

- HbA1c
- Γλυκόζη νηστείας και μεταγευματική
- Βάρος
- Λιπίδια, αρτηριακή πίεση
- Θάνατοι και καρδιαγγειακά συμβάματα

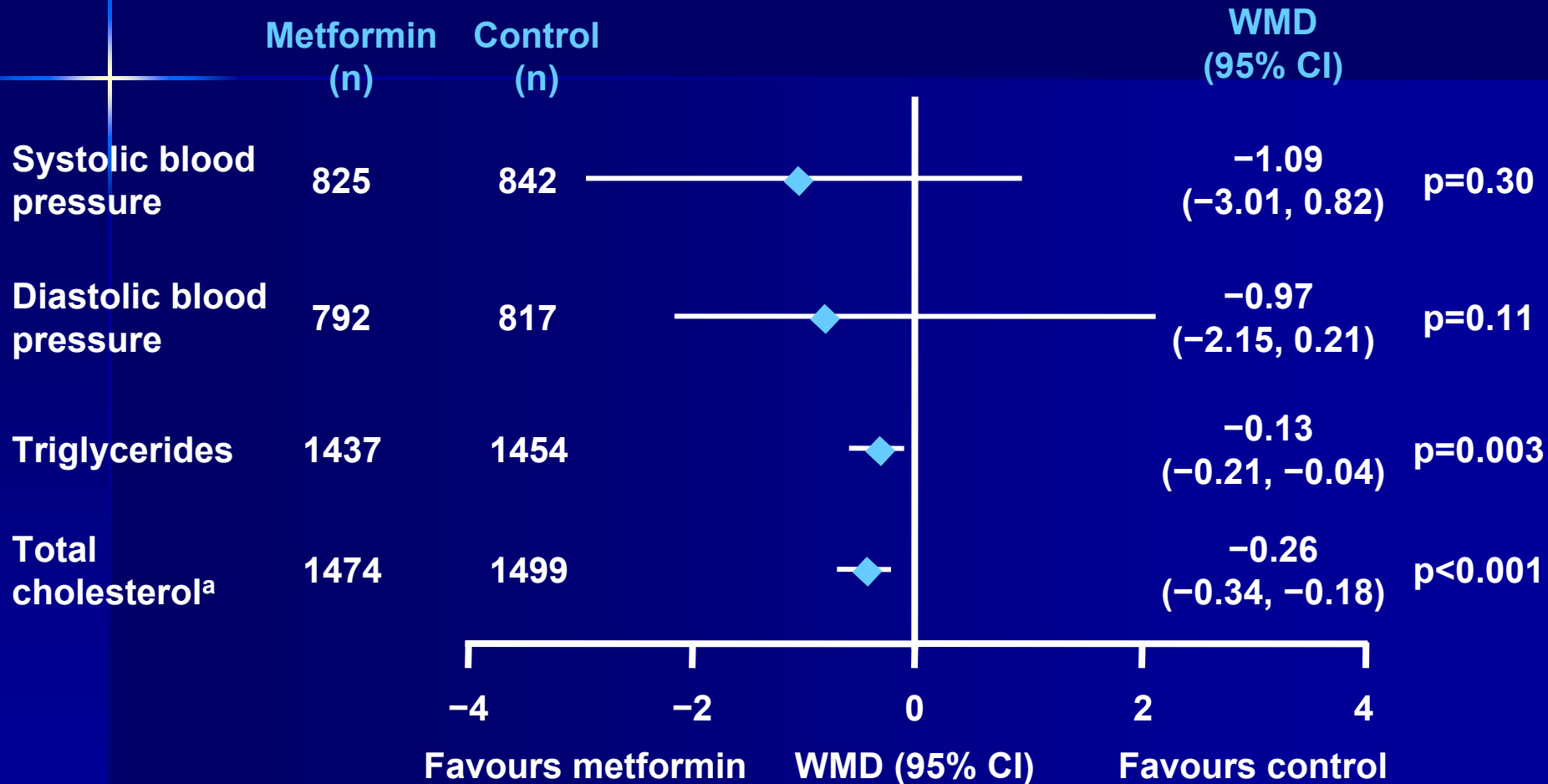
Μείωση της HbA_{1c} με τη μετφορμίνη



Μεταβολή βάρους με αντιδιαβητικά φάρμακα



Επίδραση στην Αρτηριακή Πίεση και τα Λιπίδια



^aLow-density lipoprotein-cholesterol levels were also significantly reduced.
 Meta-analysis of 41 randomised >6-week studies of metformin (n=3074).
 Wulffelé MG, et al. *J Intern Med* 2004; 256: 1-14.

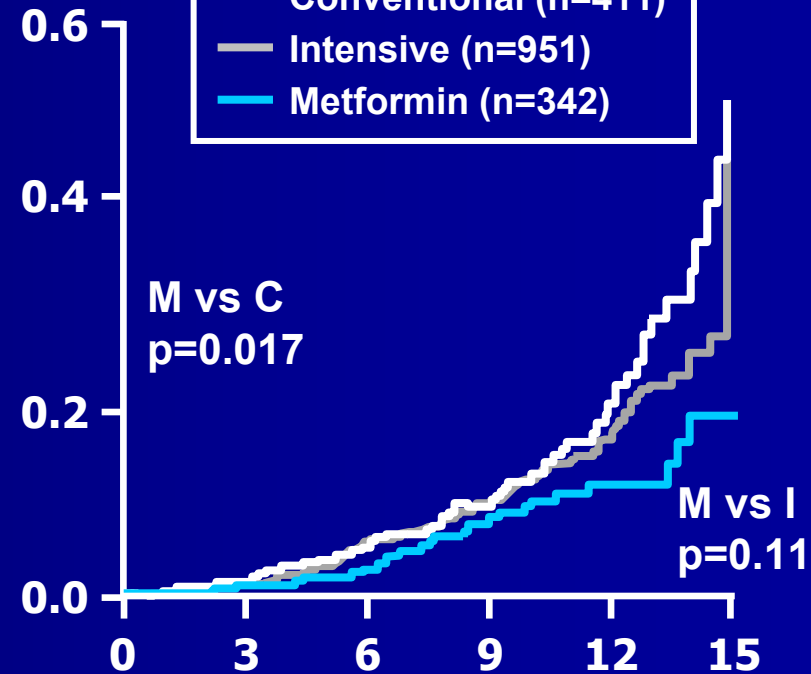
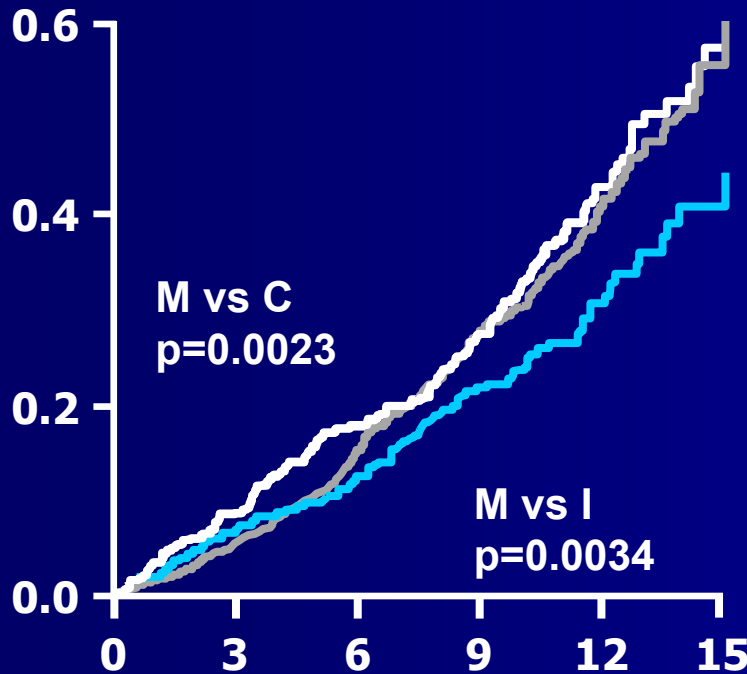
Η μετφορμίνη μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα

Overweight patients

Any diabetes-related end point^a

Diabetes-related death^b

Proportion of patients with events



Time from randomisation (years)

M=metformin

UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.

UK Prospective Diabetes Study

	Metformin		Sulphonylurea/insulin	
	Mean change in risk ^a	P value	Mean change in risk ^a	P value
Diabetes-related death	↓ 42%	0.017	↓ 20%	0.19
All-cause mortality	↓ 36%	0.011	↓ 8%	0.49
Any diabetes-related end point	↓ 32%	0.0023	↓ 7%	0.46
Myocardial infarction	↓ 39%	0.01	↓ 21%	0.11
Stroke	↓ 41%	0.13	↑ 14%	0.6

Key: ^aCompared with conventional therapy based on diet/exercise in overweight patients

Πιθανοί μηχανισμοί μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη μετφορμίνη

Action	Proposed consequence
Improved insulin sensitivity (amelioration of insulin resistance)	↓ Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome ↓ Reduced hyperinsulinaemia and glucotoxicity
Improved lipid profiles	↓ Atherogenesis
Reduced body weight and central obesity	↓ Visceral fat associated with improved insulin sensitivity
Improved fibrinolysis	↓ Risk of intravascular thrombus
Antioxidant effects	↓ Apoptosis of endothelial cells ↓ Oxidative damage to cellular components
Neutralisation of advanced glycation end-products	↓ Potential for damage to key enzymes and tissues ↓ Oxidative stress/apoptosis
Reduced expression of endothelial adhesion molecules	↓ Adhesion of inflammatory cells to the endothelium ↓ Atherogenesis
Reduced differentiation of inflammatory cells into macrophages	↓ Atherogenesis
Reduced lipid uptake into macrophages	↓ Atherogenesis
Improved microcirculation	↑ Nutritive blood flow to tissues

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Σειρά 1: Καλά αξιολογημένες θεραπείες



Βήμα 1

Βήμα 2

Βήμα 3

Τιτλοποίηση μετφορμίνης

■ Συστάσεις ADA / EASD

1. Έναρξη με χαμηλή δόση: 500 mg/day
2. Σταδιακή αύξηση μέχρι μια αποτελεσματική δόση έως 2000 mg/day
μετά 5–7 ημέρες χωρίς παρενέργειες από το γαστρεντερικό αυξάνουμε μέχρι 850 or 1000 mg αμέσως μετά το πρωινό και το δείπνο
3. Μείωση της δόσης εάν εμφανιστούν παρενέργειες
4. Η μέγιστη δόση είναι 2500 mg/ημέρα

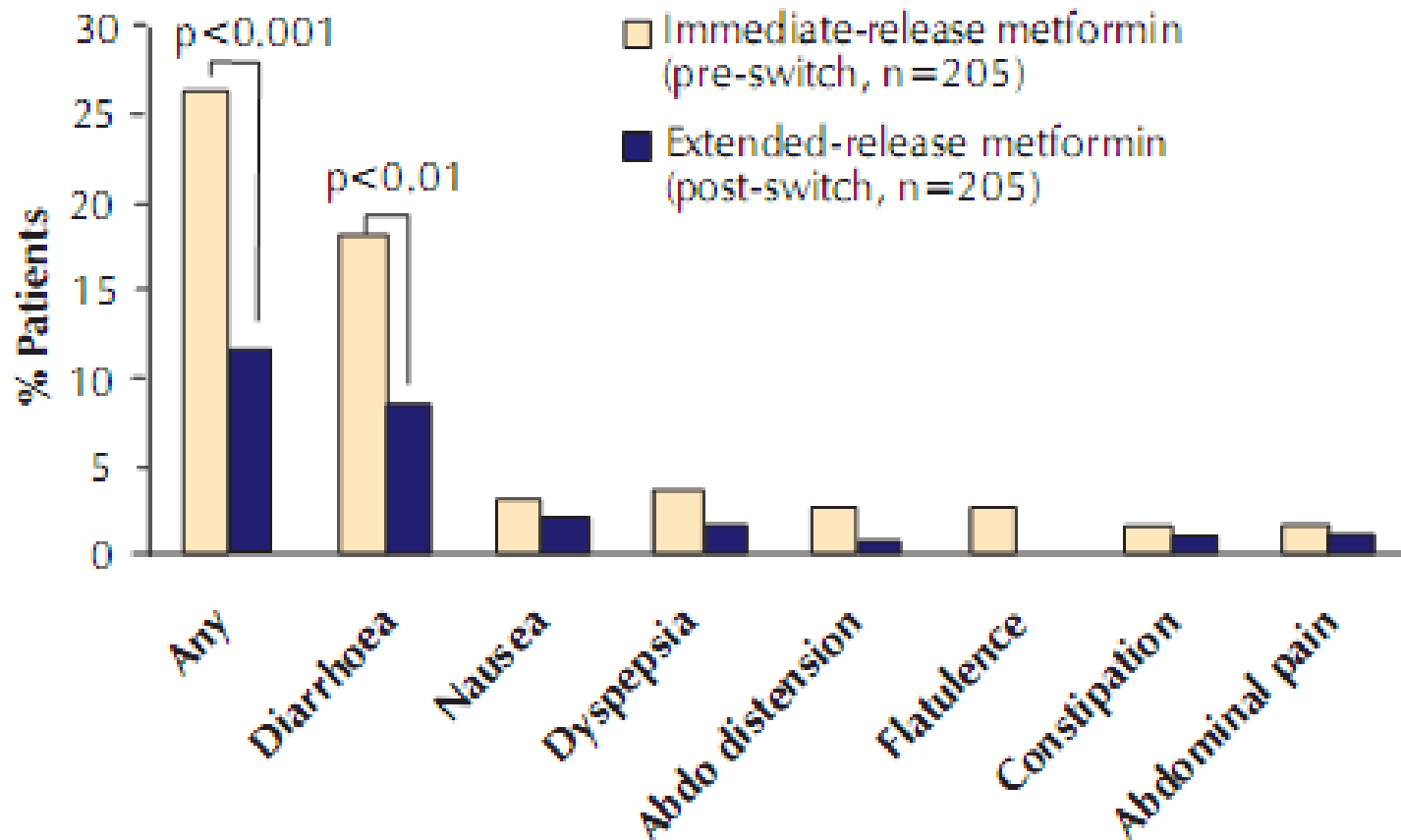
Μετφορμίνη

- Αποβολή από τους νεφρούς

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Αντένδειξη όταν: $Cr > 1,5\text{mg/dl}$ (άνδρες)
 $Cr > 1,3\text{mg/dl}$ (γυναίκες)
- Ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν ή να πάρουν i.v. σκιαγραφικό υλικό
(διακοπή 48 ώρες νωρίτερα)

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετφορμίνης



Ανεπιθύμητες ενέργειες μετφορμίνης

- Μεταλλική γεύση
- Ναυτία
- Έμετοι
- Διάρροια
- Ανορεξία

3%

ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

- 10 – 15 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος από φαινορμίνη σε σχέση με τη μετφορμίνη
- Με προφυλάξεις δεν παρατηρείται αυξημένη συχνότητα

Αντενδείξεις χορήγησης μετφορμίνης

1. Ηλικιωμένα άτομα > 70 ετών
2. Νεφρική ανεπάρκεια
3. Καρδιακή ανεπάρκεια
4. Ηπατική ανεπάρκεια
5. Αναπνευστική ανεπάρκεια
6. Σοβαρές λοιμώξεις
7. Οξέα νοσήματα με υπόταση
8. Περιφερική αγγειακή νόσος
9. Αλκοολισμός
10. Διαβήτης κύησης

Νέες ιδιότητες;

Μετφορμίνη και πρόληψη Σ.Δ. τύπου 2

- Diabetes Prevention Program Research Group.

N Engl J Med 2002; 346:393-403

- Indian Diabetes Prevention Program.

Diabetologia, 49, 289-297

Μελέτη πρόληψης ΣΔ

Diabetes Prevention Program

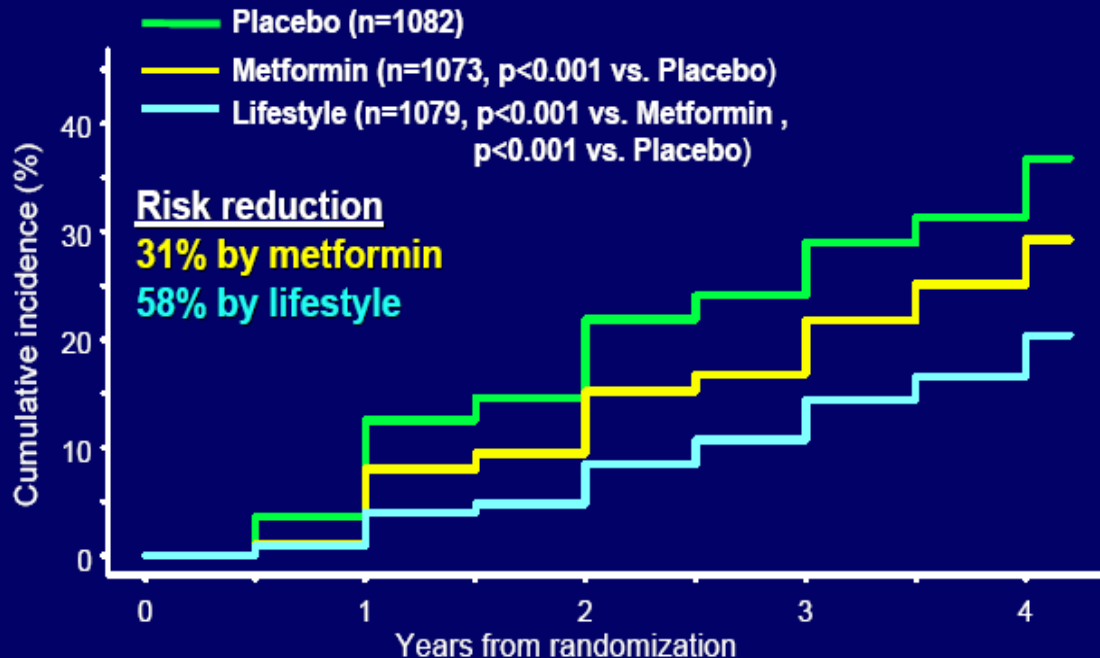
ΑΤΟΜΑ - ΜΕΘΟΔΟΙ

- 3234 άτομα με Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης και BMI > 34kg/m²
- Μελέτη επίδρασης διαιτητικής παρέμβασης και μετφορμίνης στην πρόληψη ΣΔ
- Διάρκεια 3 έτη

Μελέτη πρόληψης ΣΔ

Diabetes Prevention Program Research Group

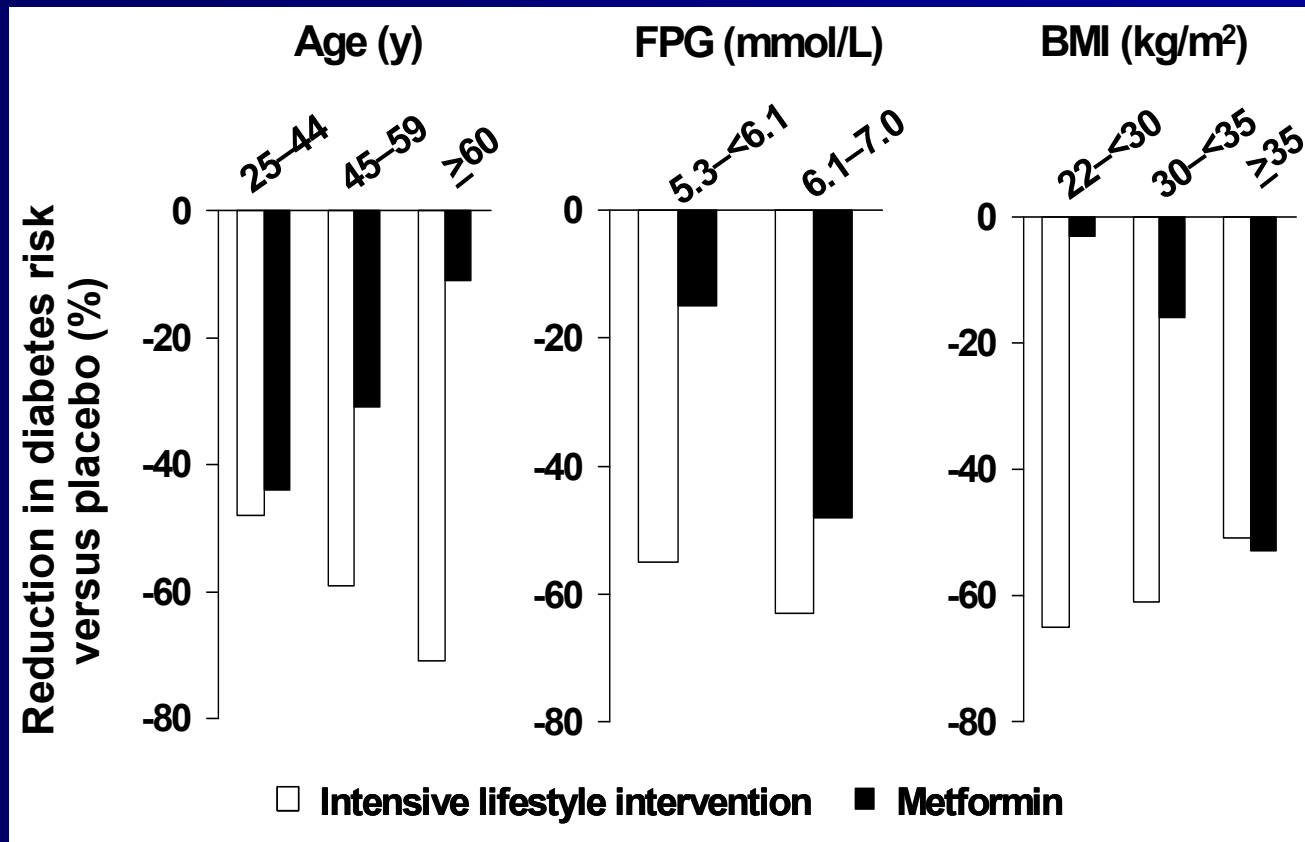
Incidence of Diabetes



The DPP Research Group, *NEJM* 346:393-403, 2002

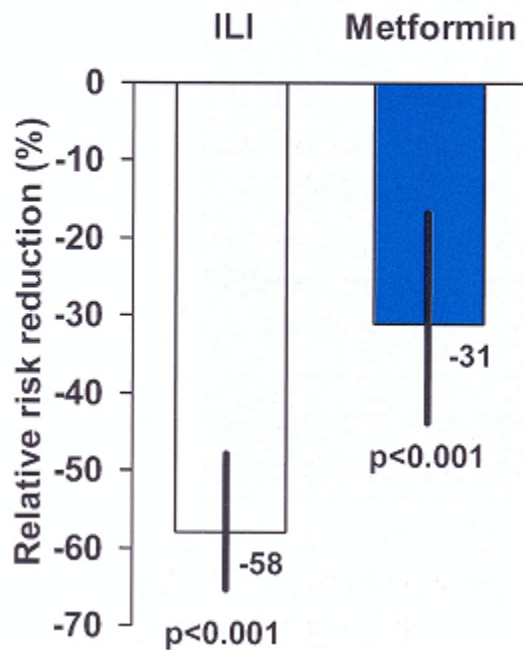


Η Μετφορμίνη ήταν αποτελεσματικότερη σε νεώτερους, παχύσαρκους ασθενείς

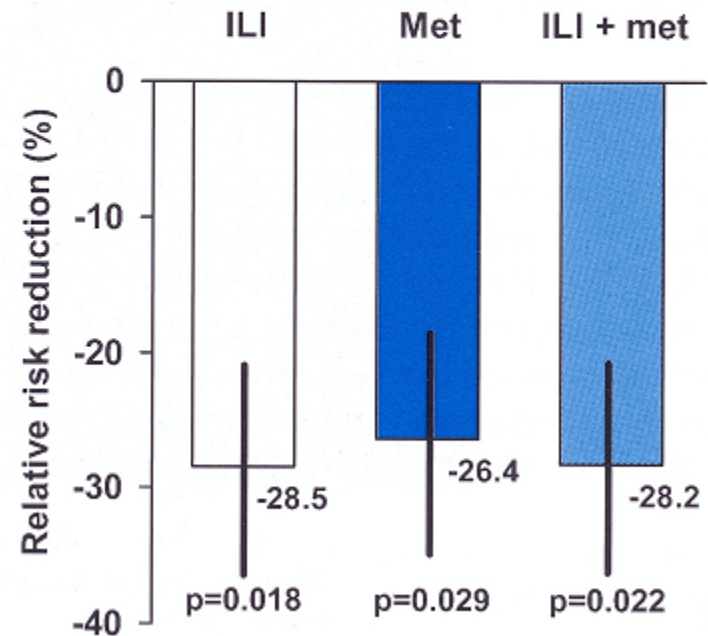


Μετφορμίνη και πρόληψη Σ.Δ. τύπου 2

a) Diabetes Prevention Program (USA)



b) Indian Diabetes Prevention Programme



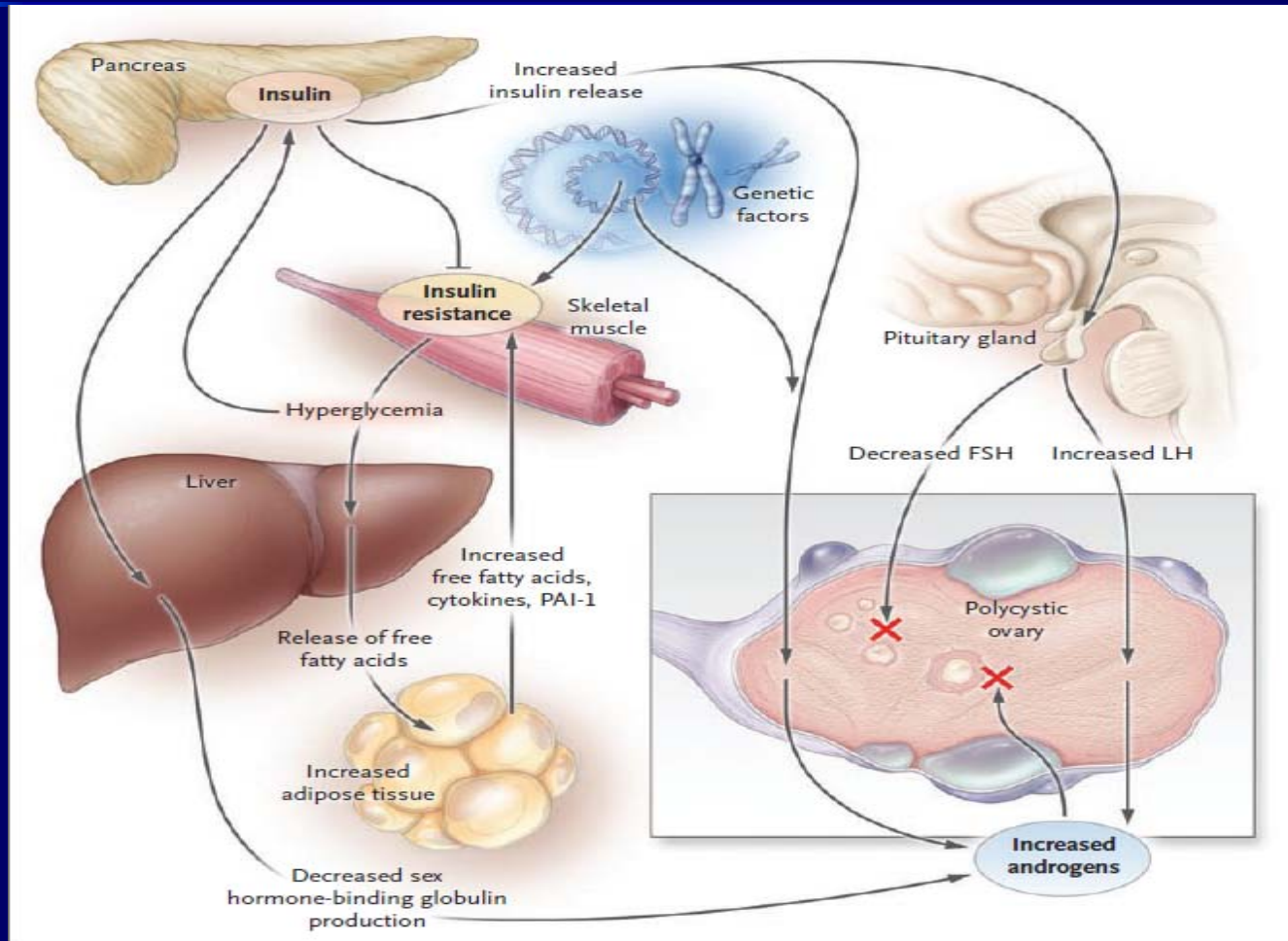
Μετφορμίνη και πρόληψη Σ.Δ. τύπου 2- συμπεράσματα

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου για Σ.Δ. τύπου 2 πρέπει να ενθαρρύνονται για δίαιτα και άσκηση.
- Πιθανή χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με IGF και IGT που:
 - είναι <60 ετών
 - έχουν BMI>35 kg/m²
 - πολλαπλούς παράγοντες για καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Μετφορμίνη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

- 5-10% γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας
- Χαρακτηρίζεται από διαταραχές γονιμότητας, συμπτώματα υπερανδρογοναιμίας, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Πιθανός μηχανισμός συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών



Μετφορμίνη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

- Η μετφορμίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε άτομα με Σ.Π.Ω.
- Μειώνει τα επίπεδα της ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης.
- Ομαλοποιεί την εμμηνορρυσία και προκαλεί ωορρηξία.

Μετφορμίνη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

- Δεν έχει ένδειξη για το Σ.Π.Ω.
- Συστήνεται η χορήγηση της μετφορμίνης σε γυναίκες υπέρβαρες ή παχύσαρκες γιατί αυξάνει την πιθανότητα ωοθηλακιορρηξίας και σύλληψης.

AACE position statement 2004

- Συστήνεται η χορήγηση της μετφορμίνης σε γυναίκες χωρίς ωοθηλακιορρηξία, ανθεκτικές στη χορήγηση κλομιφένης και με ΔΜΣ > 25kg/m², σε συνδυασμό με κλομιφένη γιατί αυξάνει την ωορρηξία και την πιθανότητα εγκυμοσύνης.

NICE Guideline CD11 Fertility 2004

Νοσήματα με αντίσταση στην ινσουλίνη

- Μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ
- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- Σύνδρομο λιποδυστροφίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία για HIV

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Όρος που καλύπτει πολλές καταστάσεις από τη σχετικά καλοήθη στεάτωση μέχρι την ηπατίτιδα ή την κίρρωση σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση αλκοόλ.

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Παράγοντες κινδύνου:

Παχυσαρκία (30-100%)

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (10-75%)

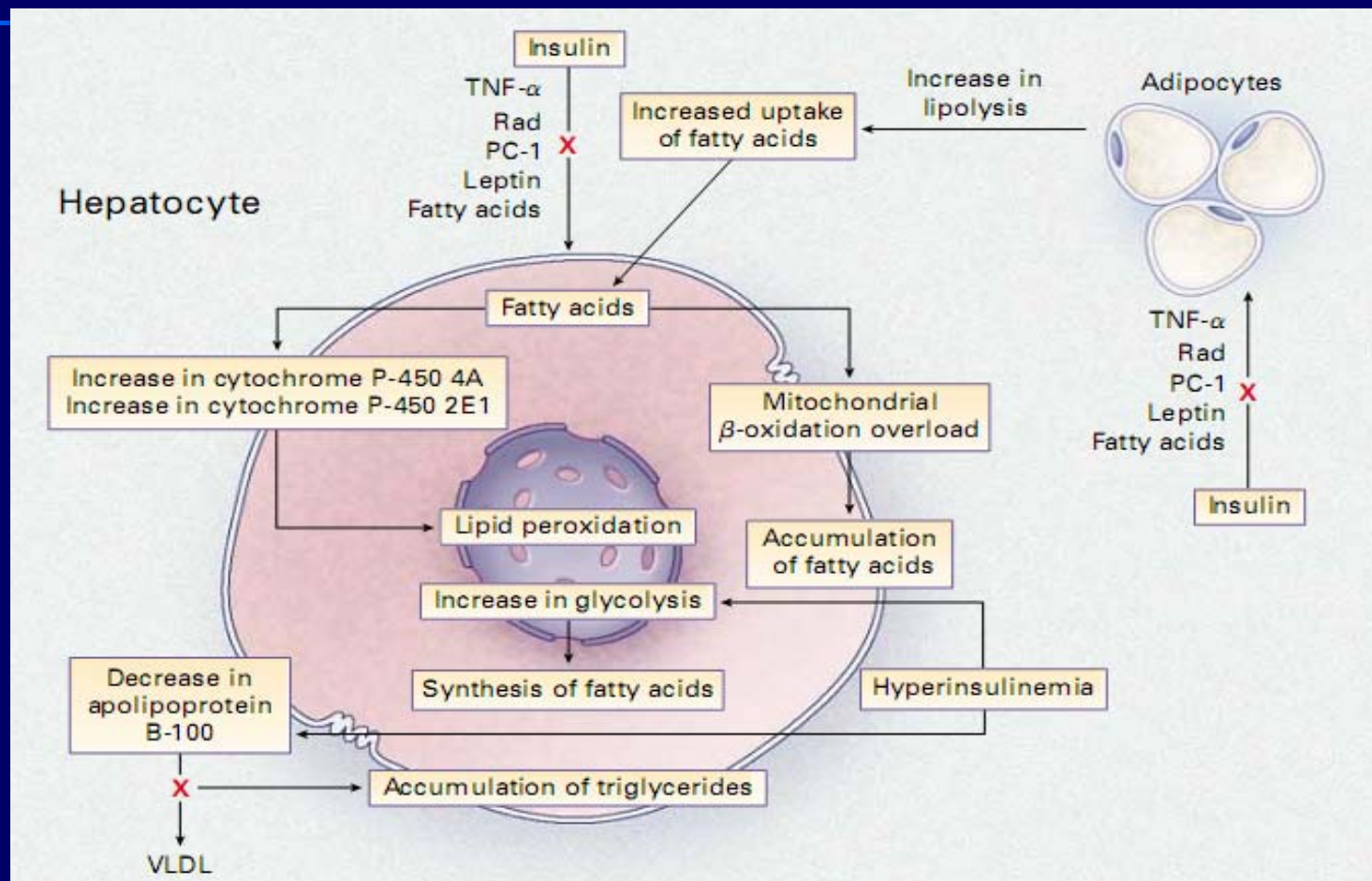
Δυσλιπιδαιμία (20-92%)

Πορεία :

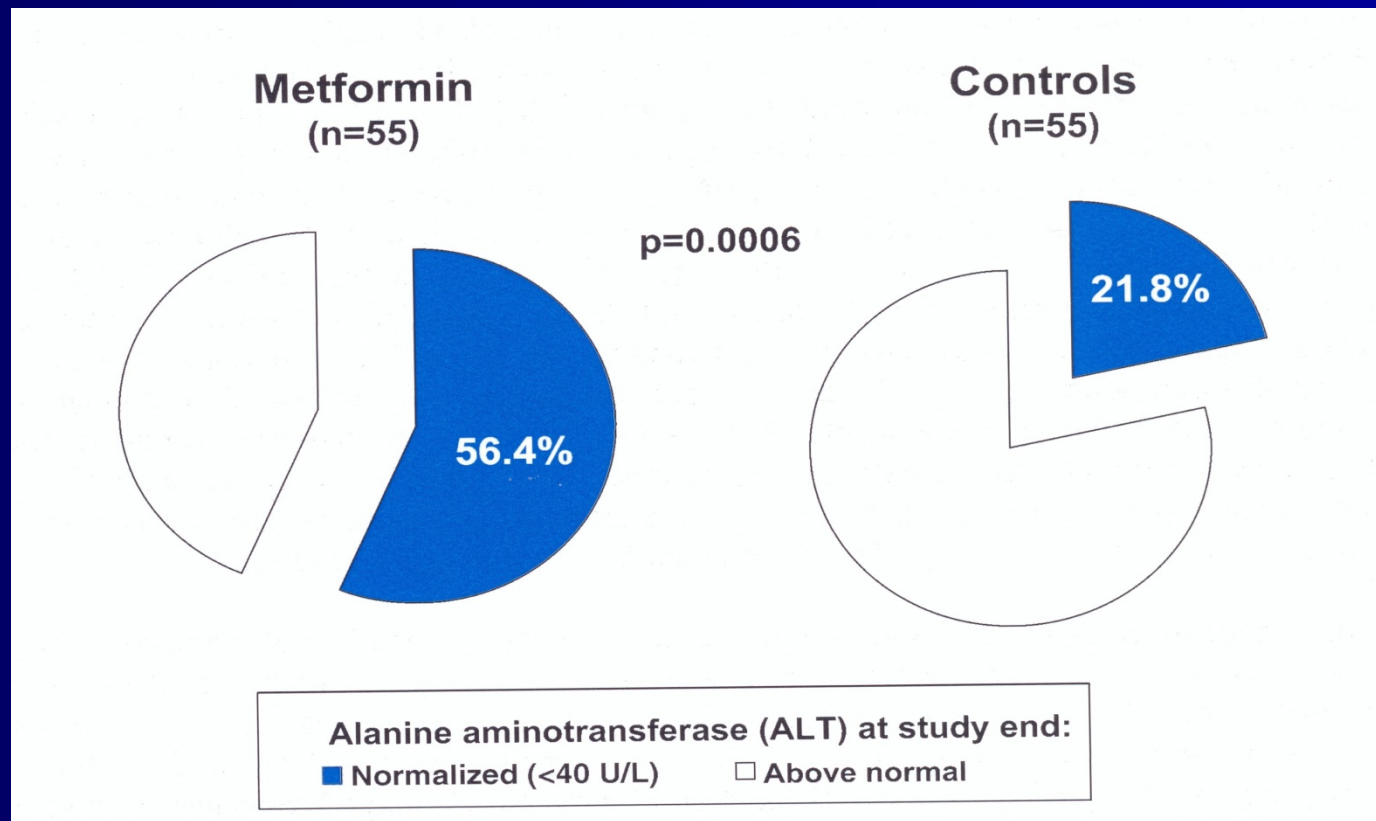
Οι μισοί ασθενείς αναπτύσσουν ηπατική ίνωση
17% καταλήγουν σε κίρρωση

Αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα

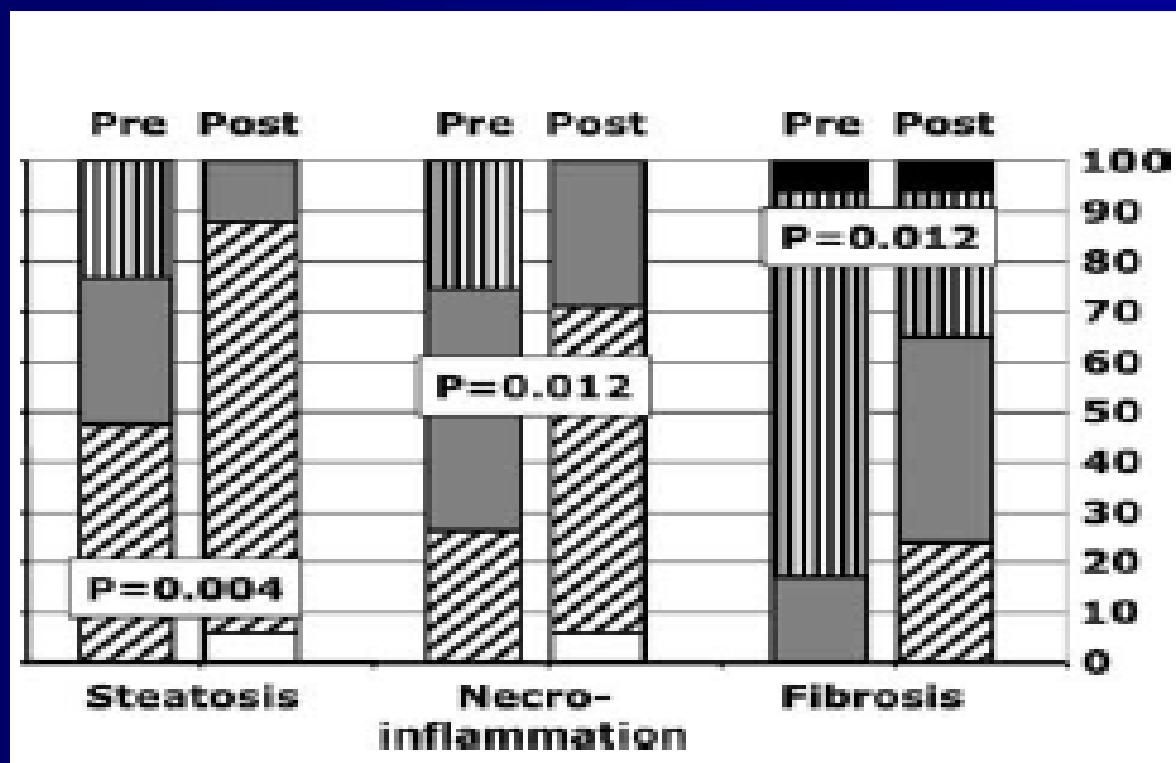
Παθογένεια μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας



Βελτίωση των ηπατικών ένζυμων σε ασθενείς με ΜΑΣΗ μετά από θεραπεία με μετφορμίνη



Βελτίωση της ιστολογικής εικόνας σε ασθενείς με ΜΑΣΗ μετά από θεραπεία με μετφορμίνη



Η μετφορμίνη στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

- Η μετφορμίνη φαίνεται να βελτιώνει τις βιοχημικές εξετάσεις και τα ιστολογικά ευρήματα
- Χρειάζονται περισσότερη έρευνα για να τεκμηριωθεί η δράση της

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος

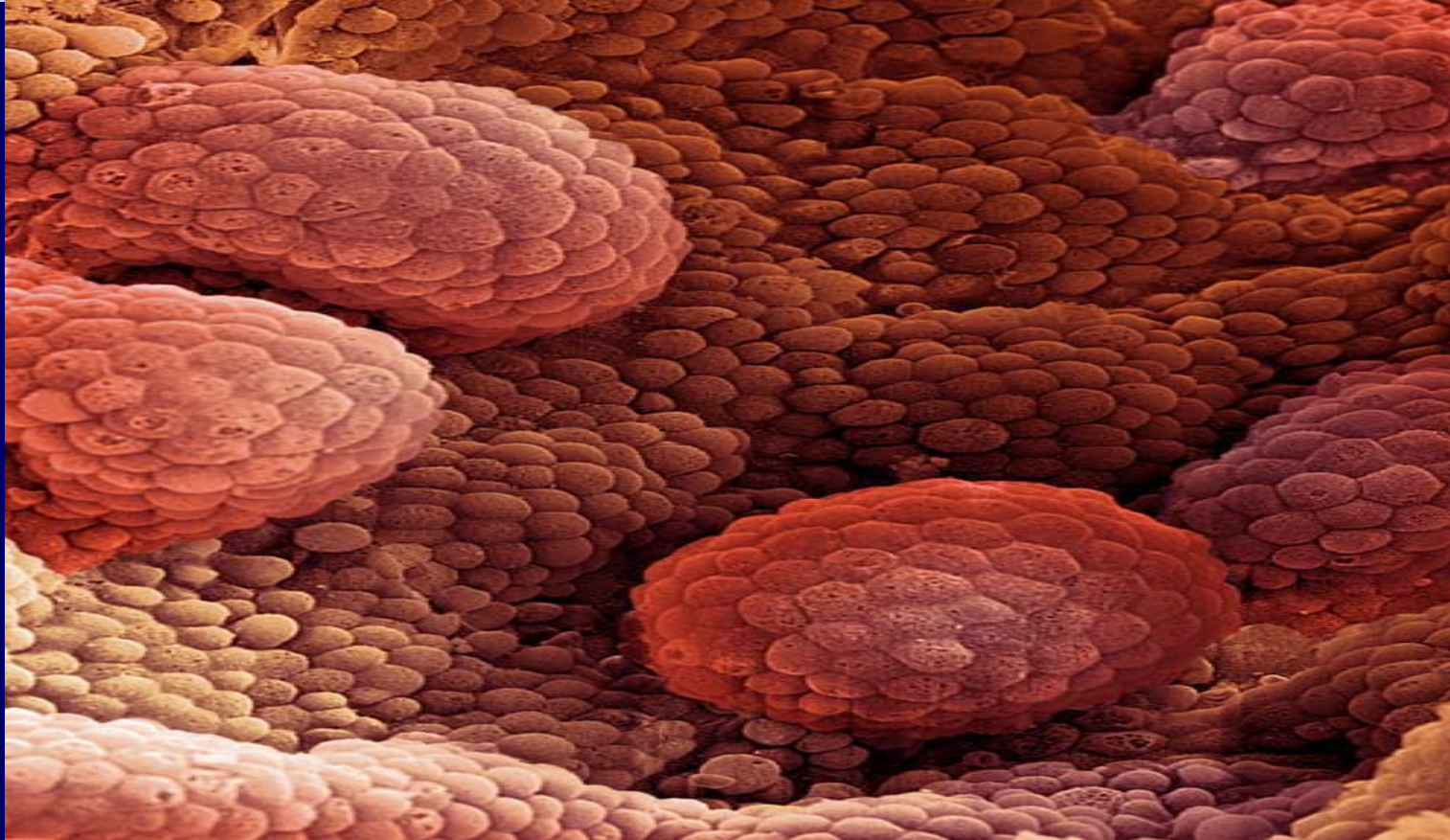
- Ο ΣΔ 2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο :

Παχέος εντέρου → 30 %

Παγκρέατος → 50 %

Μαστού → 20 %

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος προστάτη



**Αρνητική συσχέτιση λόγω συχνής παρουσίας πολυμορφισμού γονιδίου HNF 1B που προδιαθέτει σε ΣΔ 2 και προστατεύει από τον καρκίνο προστάτη*

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 και καρκίνος

- Αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο περίπου 20 %
(χωρίς ιδιαίτερη προτίμηση στην εντόπιση)

Πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης στον καρκίνο

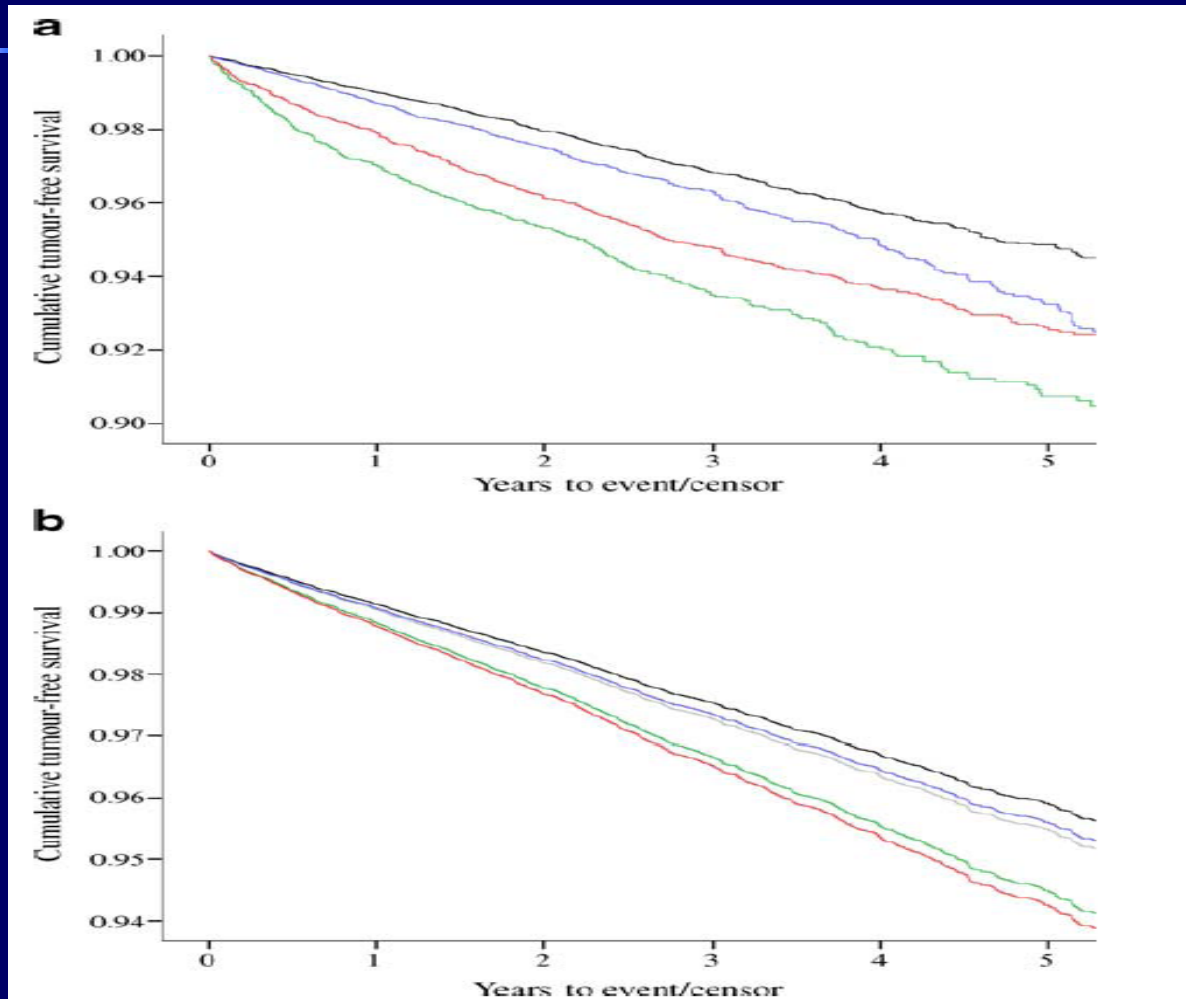
- Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. Liu B et al, Cell Cycle 2009, Sep 1; 8(17): 2681
- Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. Wang LW et al, World J Gastroenterol. 2008 Dec 21;14(47):7192-8
- Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1. Zhuang Y et Aj Mol Signal. 2008 Dec 1;3:18.

Αντιδιαβητικά φάρμακα και κίνδυνος για καρκίνο σε άτομα με ΣΔ 2

- 62 809 ασθενείς με ΣΔ2, ηλικίας > 40 έτη
- 4 ομάδες: M SU M+SU I
- ανάπτυξη καρκίνου:
μαστού, παχέος εντέρου, παγκρέατος,
προστάτη



Συχνότητα εμφάνισης συμπαγών όγκων σε άτομα με ΣΔ και διαφορετικές θεραπείες



M ———

SU ———

M+SU ———

I ———

a) χωρίς προσαρμογή σε ηλικία, φύλο, κάπνισμα και ιστορικό καρκίνου

b) με προσαρμογή

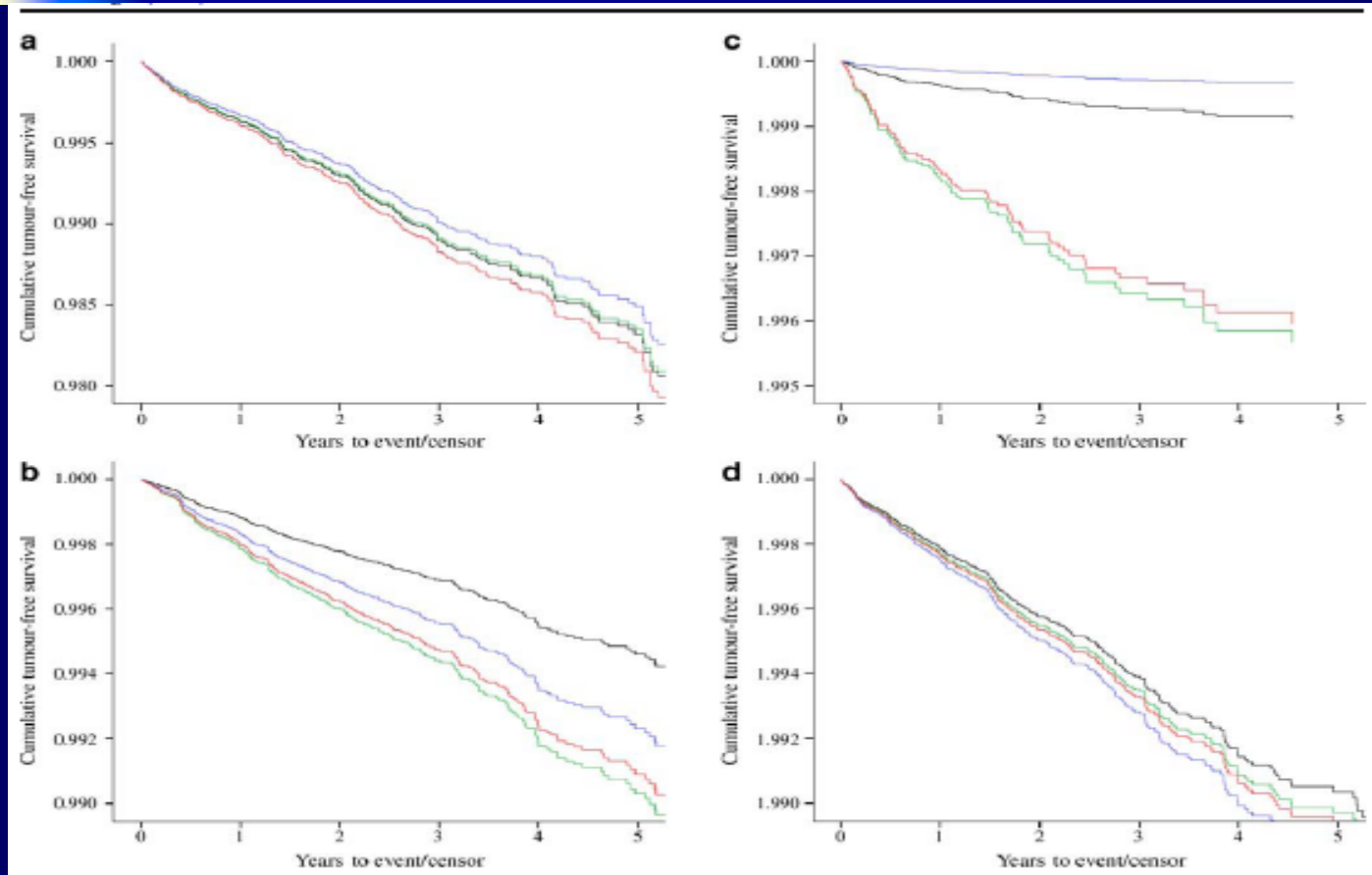
Κίνδυνος εμφάνισης συμπαγών όγκων με διάφορες θεραπείες – σύγκριση με μονοθεραπεία με μετφορμίνη

Covariate	HR	95% CI for HR		p value
		Lower	Upper	
Treatment^a				
Sulfonylureas (Cohort 2)	1.36	1.19	1.54	<0.001
Metformin plus sulfonylureas (Cohort 3)	1.08	0.96	1.21	0.21
Insulin-based therapies (Cohort 4)	1.42	1.27	1.60	<0.001
Sex (female vs male)	0.88	0.81	0.97	0.01
Age at baseline (years)	1.04	1.04	1.05	<0.001
Smoked (ever vs never)	1.35	1.22	1.49	<0.001
Prior solid tumour cancer (yes vs no)	3.86	3.46	4.31	<0.001

HR = κίνδυνος συγκριτικά με μετφορμίνη, 61361 ασθενείς, 2051 όγκοι

Curie CJ et al, Diabetologia 2009; 52: 1766-1777

Εμφάνιση συμπαγών όγκων και επιβίωση ασθενών με διάφορες αντιδιαβητικές θεραπείες



M ———
SU ———
M+SU ———
I ———

a)breast
b)colorectal
c)pancreatic
d)prostate

Θνητότητα λόγω καρκίνου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που είναι σε αγωγή με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία

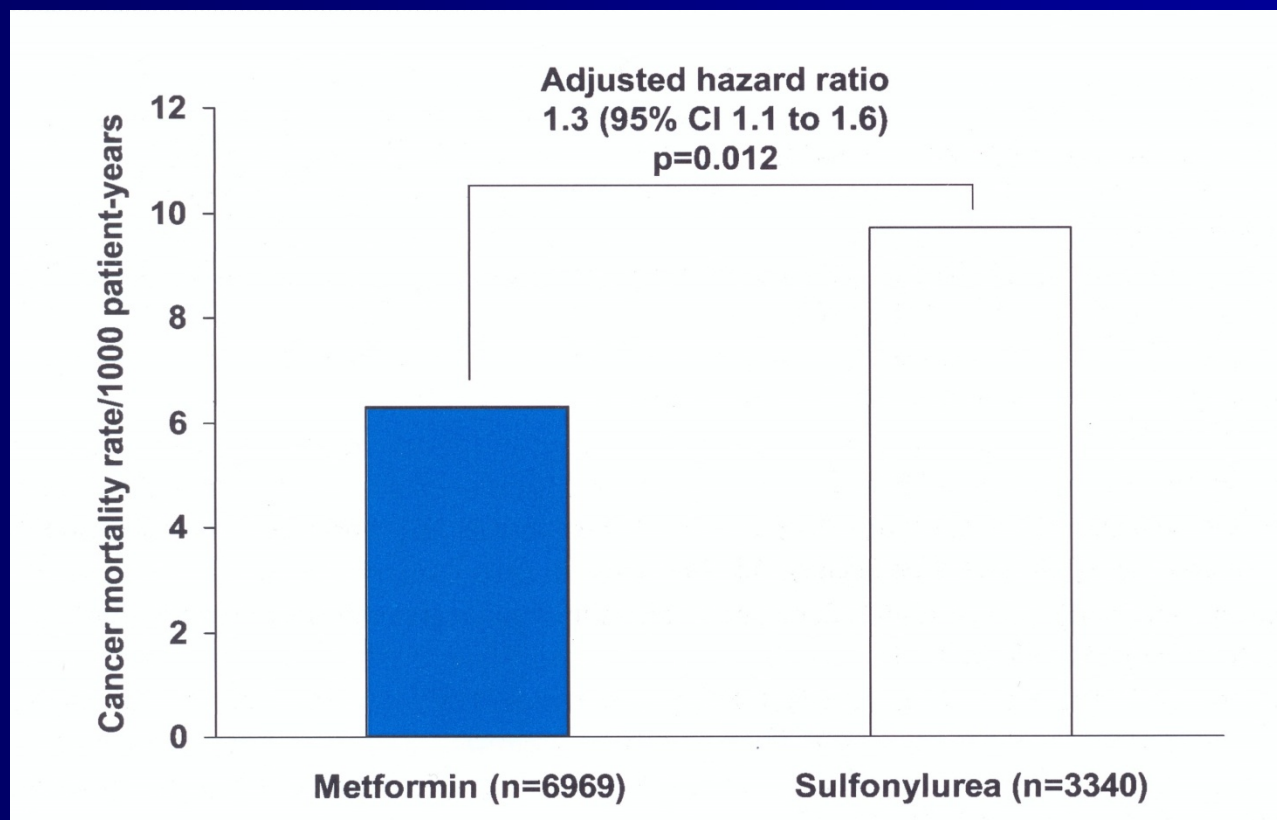
10,309 ασθενείς

Table 1—Patient characteristics stratified by drug exposure

	Metformin cohort	Sulfonylurea cohort
<i>n</i>	6,969	3,340
Age (years)		
Means ± SD	61.8 ± 13.1	66.9 ± 13.1*
Median (range)	62.3 (30.0–105.3)	68.1 (30.0–100.2)
Sex (male)	3,727 (53.5)	1956 (58.6)†
Insulin exposure	1,137 (16.3)†	306 (9.2)
Duration of follow-up (years)	5.6 ± 1.9*	5.0 ± 2.0
Mean person-years of follow-up	39,026	16,700
CDS	8.0 (2–26)	8.0 (2–22)
Overall mortality	245 (3.5)	162 (4.9)‡

Data are means ± SD, median (range), or *n* (%). *n* = 10,309. **P* < 0.0001 for ANOVA; †*P* < 0.0001 for χ^2 ; ‡*P* = 0.001 for χ^2 test.

Αυξημένη θνητότητα λόγω καρκίνου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που είναι σε αγωγή με σουλφονουλουρία

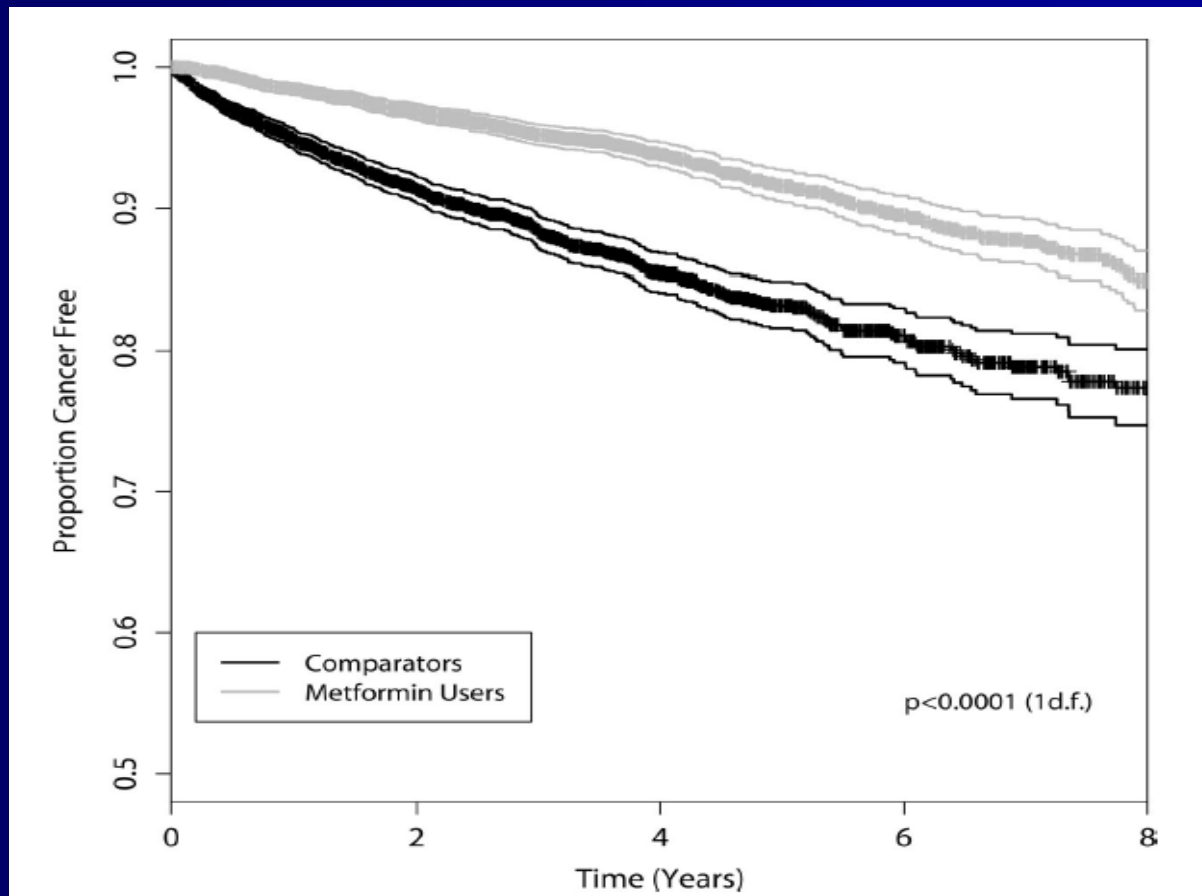


Νέοι ασθενείς σε μετφορμίνη έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου

Μελέτη παρατήρησης με

- 4,085 ασθενείς που λαμβάνανε μετφορμίνη
- 4,085 ασθενείς ως ομάδα σύγκρισης, με ΣΔ τύπου 2, χωρίς αγωγή με μετφορμίνη

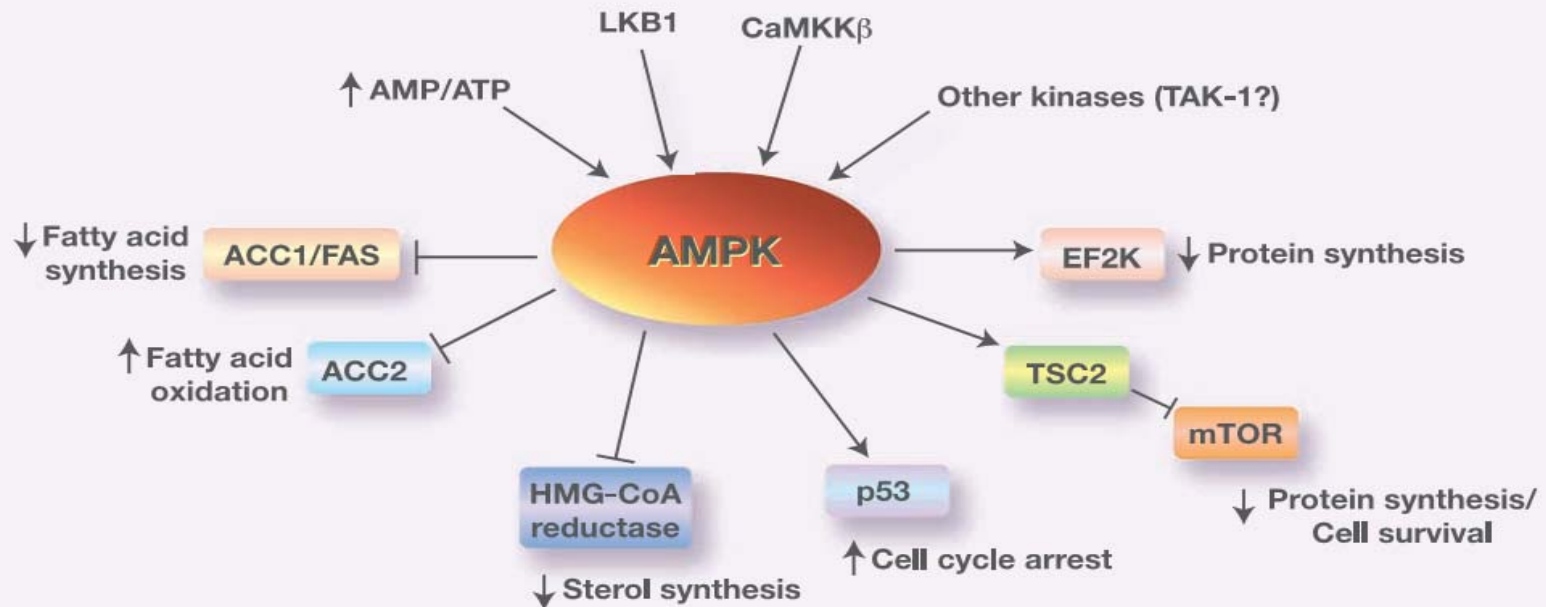
Μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στους ασθενείς που λαμβάνανε μετφορμίνη



Αντιδιαβητικά φάρμακα και καρκίνος

- **Αυξημένη επίπτωση**
Ινσουλίνη
Σουλφονουλουρίες
- **Μειωμένη επίπτωση**
Μετφορμίνη
Γλιταζόνες ;
- **Άγνωστη**
Ανάλογα GLP – 1, αναστολείς DPP-4

Η ενεργοποίηση της οδού της AMP πρωτεϊνικής κινάσης και η αντνεοπλασματική δράση της μετφορμίνης



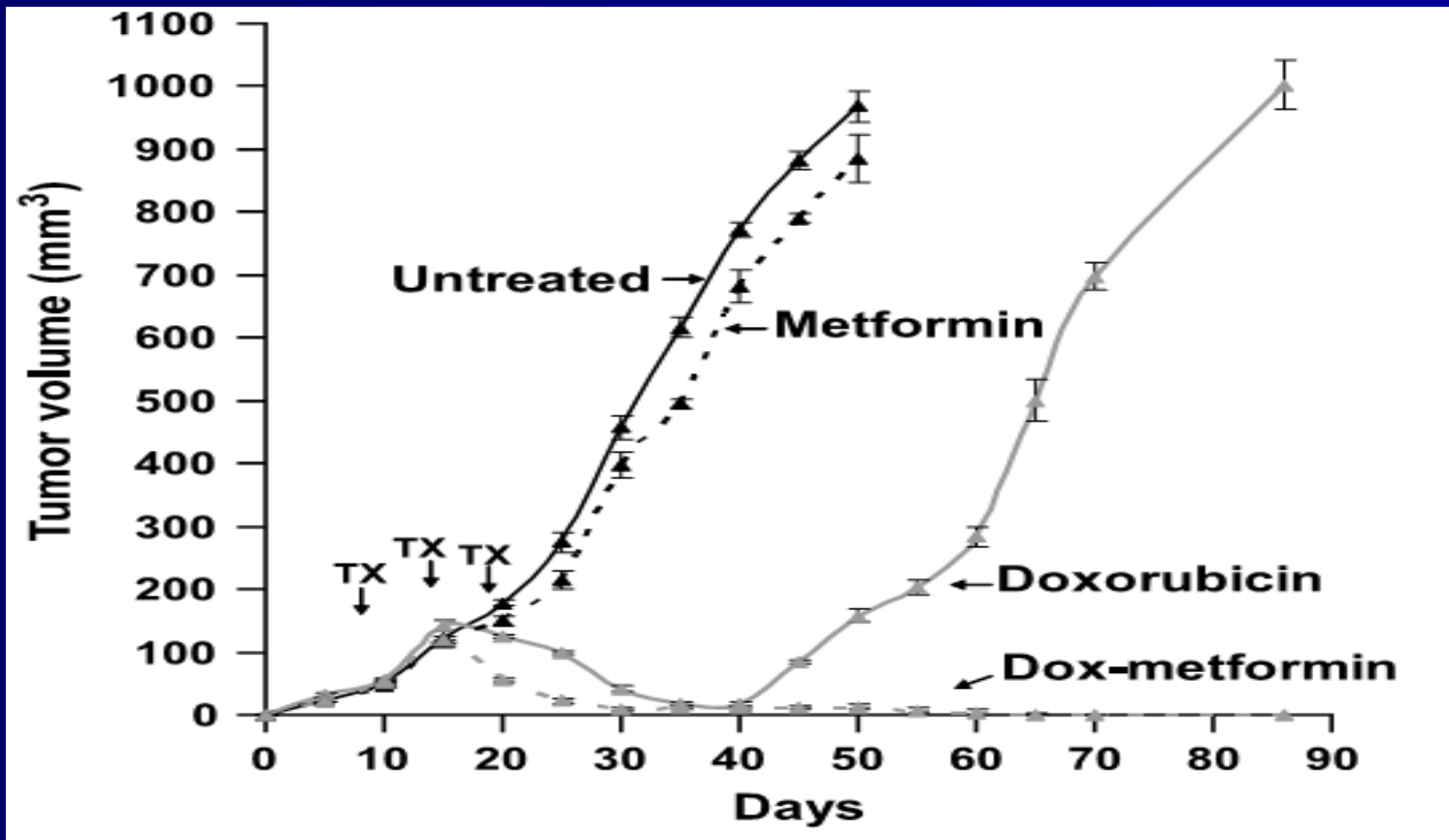
Αντινεοπλασματική δράση μετφορμίνης – πιθανοί μηχανισμοί

- **Ενεργοποίηση της οδού της AMPK**
 - *αναστολή συμπλέγματος mTOR*
 - *αναστολή της εξαρτώμενης από το LKB 1 ογκογέννησης*
- **Ανοσοτροποποιητικός μηχανισμός**
βελτίωση της λειτουργικότητας των CD 8 T cell memory (μέσω αποκατάστασης διαταραχής οξειδωσης ΕΛΟ)
- **Καταστολή του άξονα IGF-1**

Μετφορμίνη και καρκίνος μαστού

- Στόχος → αρχέγονα καρκινικά κύτταρα
- Καταστροφή αρχέγονων καρκινικών κυττάρων σε 4 γενετικά διαφορετικές μορφές καρκίνου μαστού (καλλιέργειες κυττάρων in vitro)
- Ακόμη πιο αποτελεσματική σε συνδυασμό με doxorubicin → μείωση μάζας όγκου και υποτροπής

Η μετφορμίνη εκλεκτικά στοχεύει στα αρχέγονα καρκινικά κύτταρα και σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία μειώνει τις υποτροπές

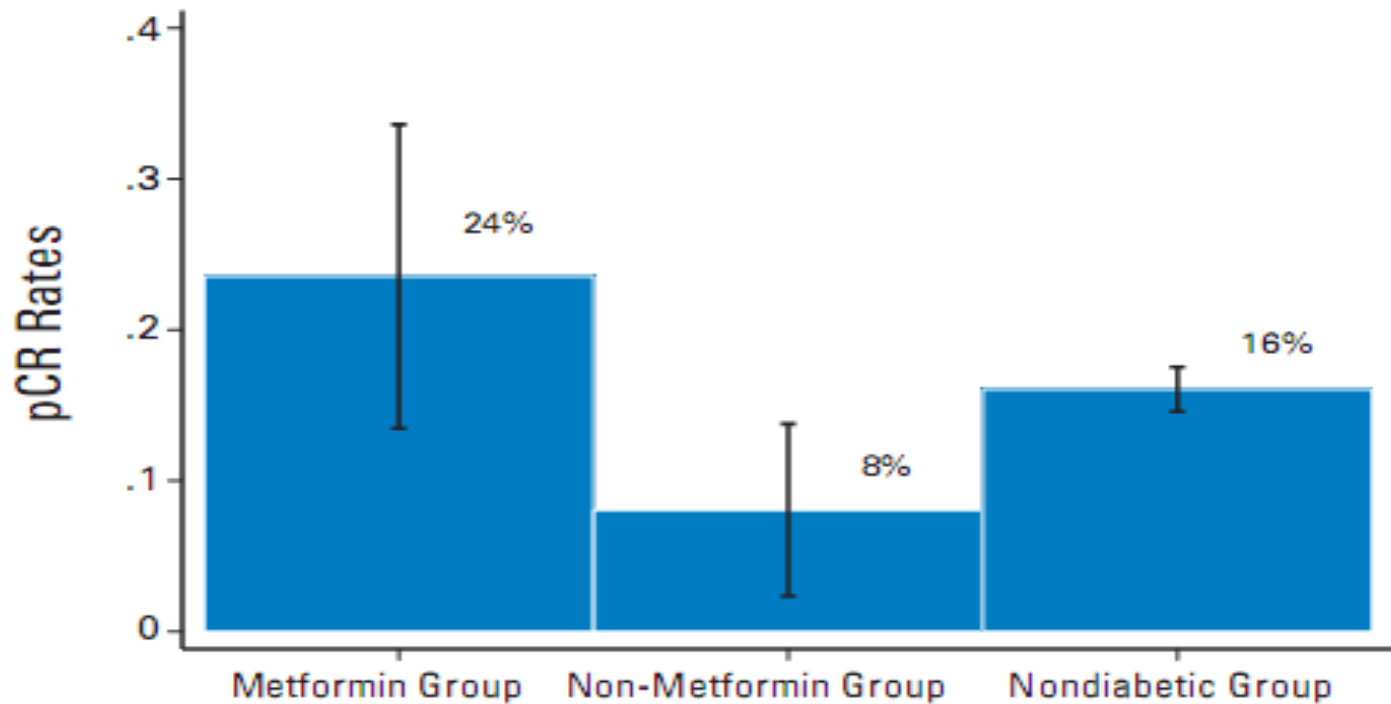


Hirsh HA et al, Cancer Res 2009; Oct 1;69(19):7507-11.

Μετφορμίνη και ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς με καρκίνο μαστού

- Μελετήθηκαν 2529 ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία για πρώιμο στάδιο καρκίνου μαστού.
- 3 ομάδες – ποσοστά πλήρους ύφεσης διαβητικές ασθενείς υπό μετφορμίνη
διαβητικές ασθενείς χωρίς μετφορμίνη
μη διαβητικές ασθενείς

Μετφορμίνη και ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς με καρκίνο μαστού



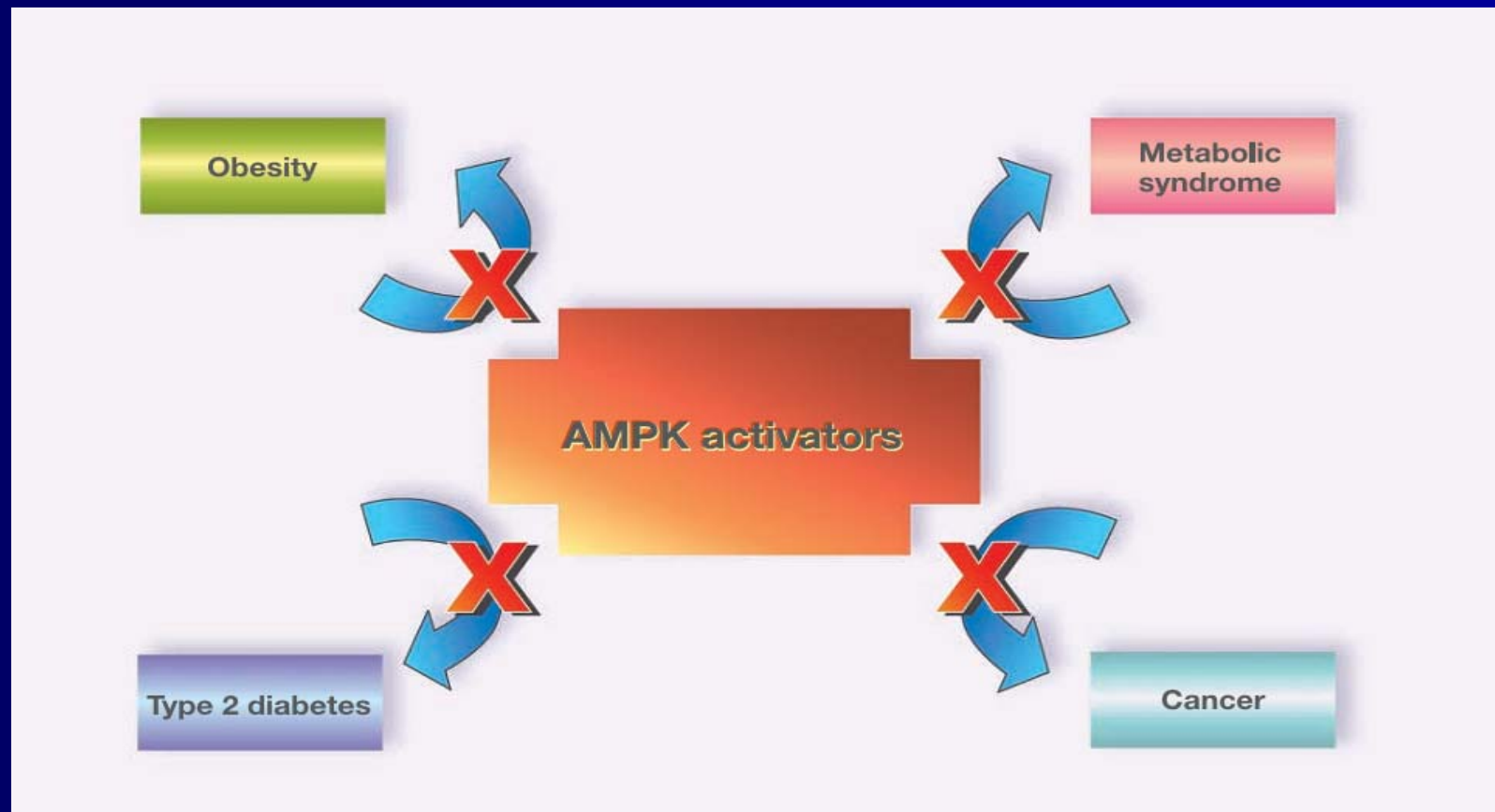
Group	Proportion with pCR (%)	95% CI	$P(v\text{ metformin})$	$P(v\text{ non-metformin})$	Overall P
Metformin	24	13 to 34	—	.007	.02
Non-metformin	8	2.3 to 14	.007	—	
Nondiabetic	16	15 to 18	.10	.04	

Πιθανοί στόχοι για την πρόληψη του καρκίνου με τους ενεργοποιητές της AMPK

Table 1. Possible clinical targets for cancer prevention with AMPK-activating drugs

AMPK pathway target	Clinical target
ACC (↑)	Cancer Prev Res 2009;2(4) April 2009 east
AKT/mTOR (↑)	Breast, colon, head and neck, lung, prostate, lung, skin (melanoma)
FAS (↑)	Breast, ovary, prostate
HMG-CoA (↑)	Breast, colon, prostate, skin (melanoma)
IGF-I/IGF receptor (↑)	Breast, colon, prostate
LKB1 (↓)	Breast, lung
TP53 (↓)	Lung, esophagus, head and neck
BRCA1 (↓)	Breast, ovary
PTEN (↓)	Endometrium

Η ενεργοποίηση της AMPK ίσως μπορεί να θεραπεύσει πολλές χρόνιες παθήσεις



Συμπεράσματα

- Μετά από πενήντα χρόνια συνεχούς έρευνας οι κλινικές μελέτες συνεχίζουν να δείχνουν τα πολλαπλά οφέλη από τη χορήγηση της μετφορμίνης, αναγνωρίζοντας την ως το αντιδιαβητικό φάρμακο επιλογής.
- Νέες θεραπευτικές εφαρμογές φαίνεται να ανοίγονται πέρα από τη δράση της στο Σ.Δ. τύπου 2.

Ευχαριστώ