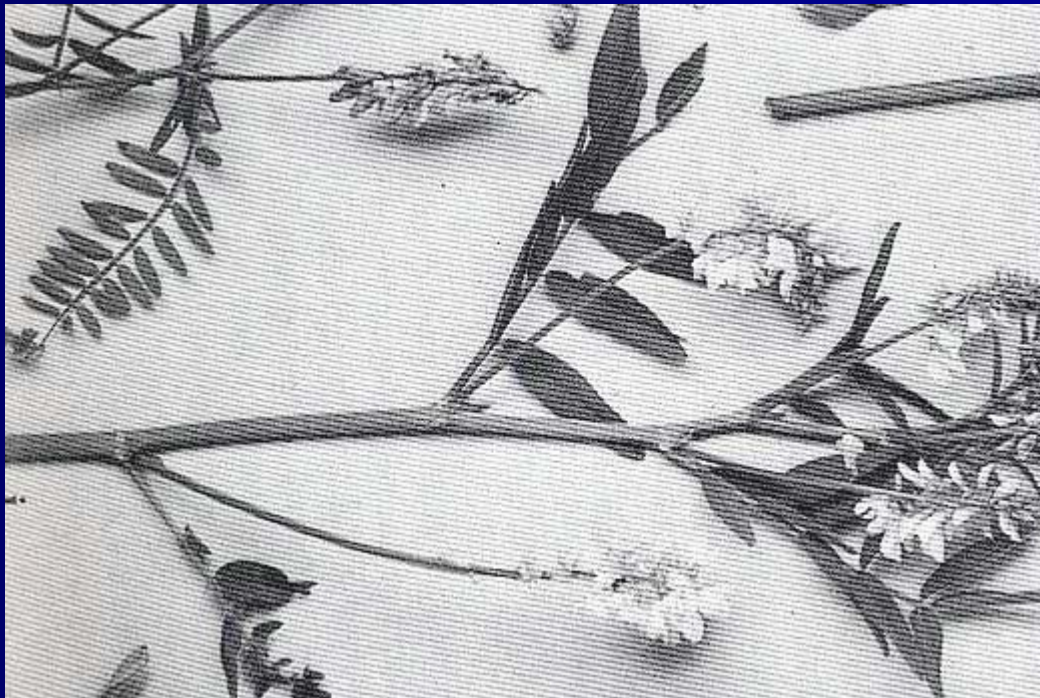


**Μετφορμίνη**  
**Ένα παλαιό φάρμακο για**  
**τον Διαβήτη με νέες**  
**ιδιότητες**

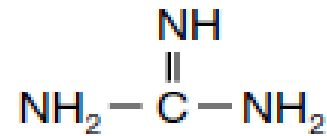
Ιωάννα Ζωγράφου  
Διαβητολογικό Κέντρο  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

# Διγουανίδες- ιστορία

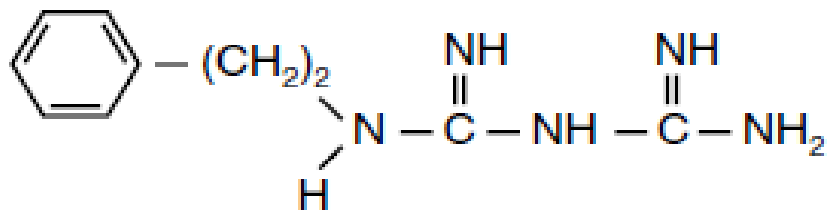
Galega officinalis



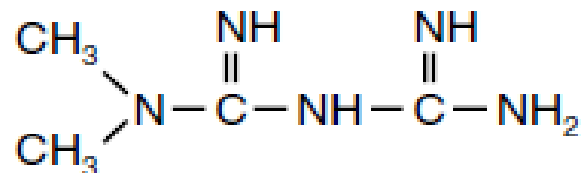
# Διγουανίδες- χημική δομή



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

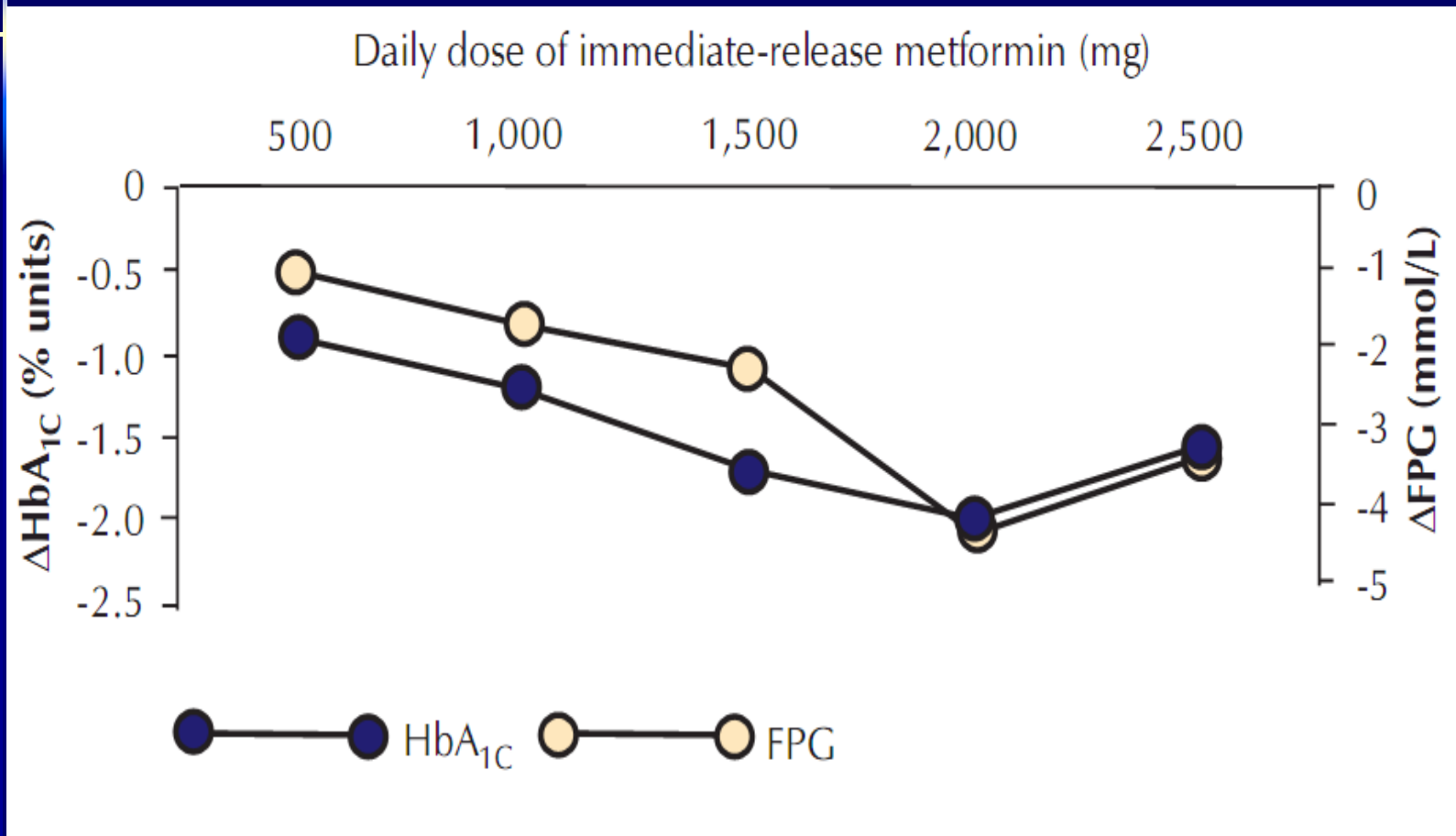
# Μετφορμίνη και AMPK



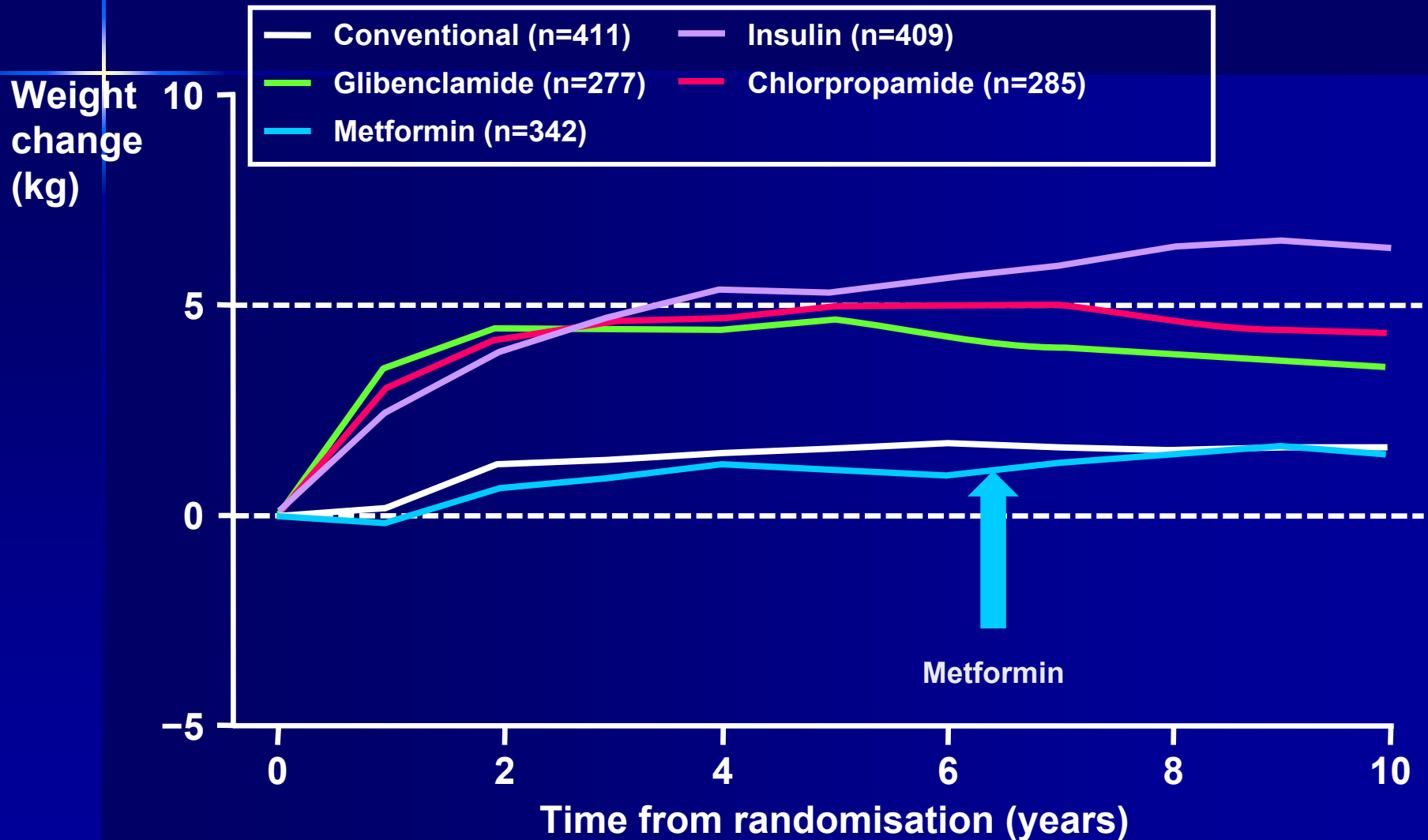
# Μετφορμίνη: αποτελέσματα μονοθεραπείας

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

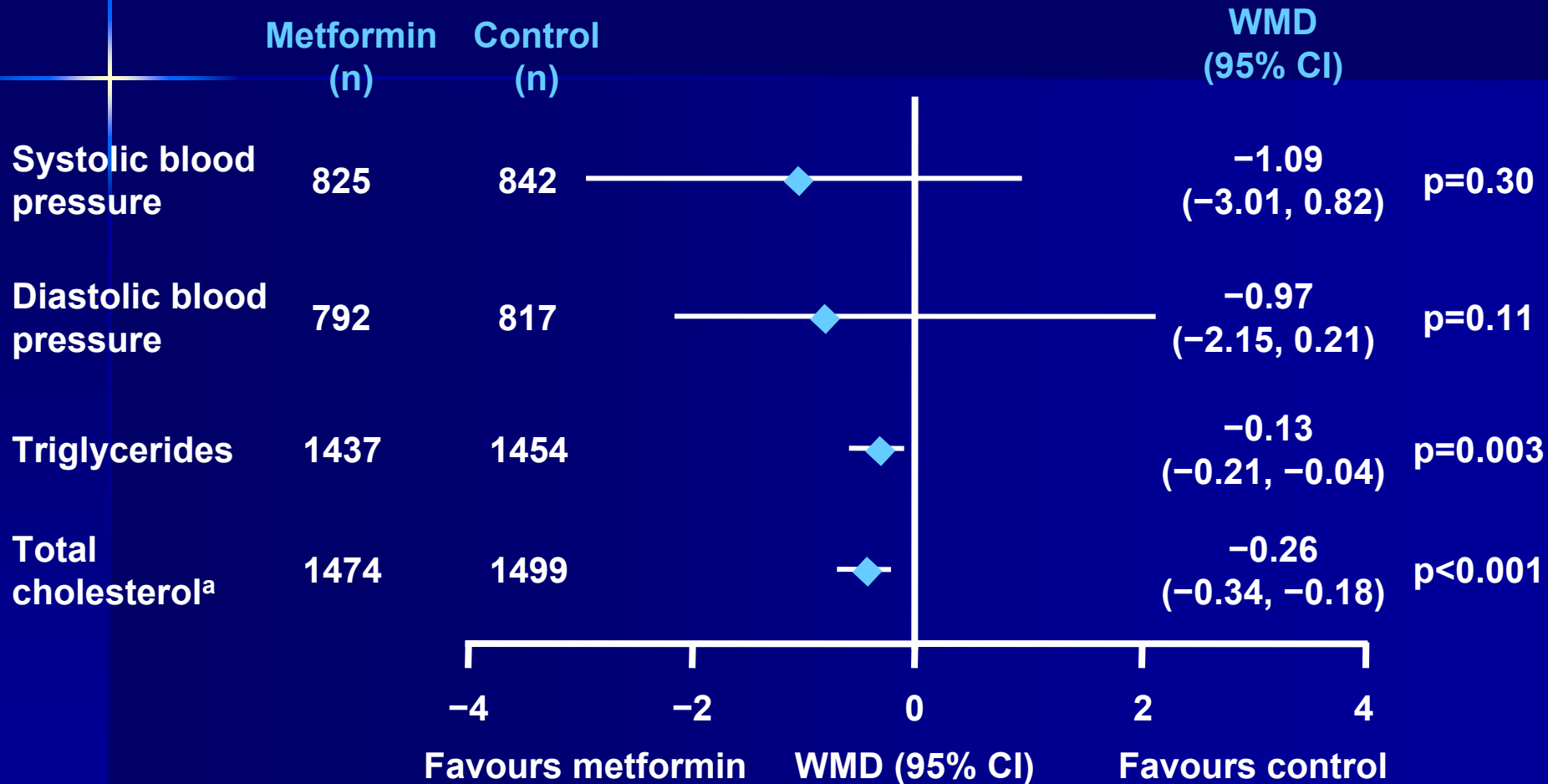
# Μείωση της HbA<sub>1c</sub> με τη μετφορμίνη



# Μεταβολή βάρους με αντιδιαβητικά φάρμακα



# Επίδραση στην Αρτηριακή Πίεση και τα Λιπίδια



<sup>a</sup>Low-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.

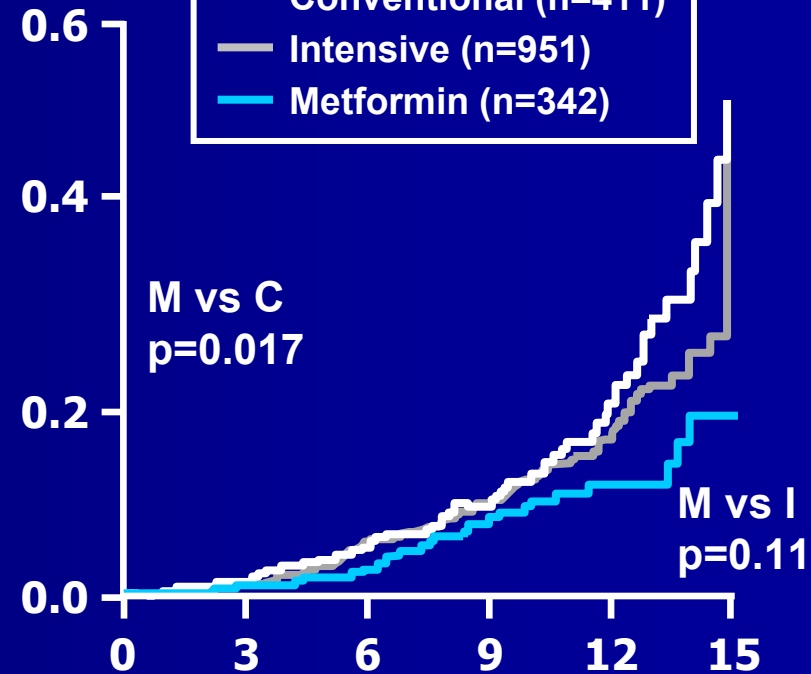
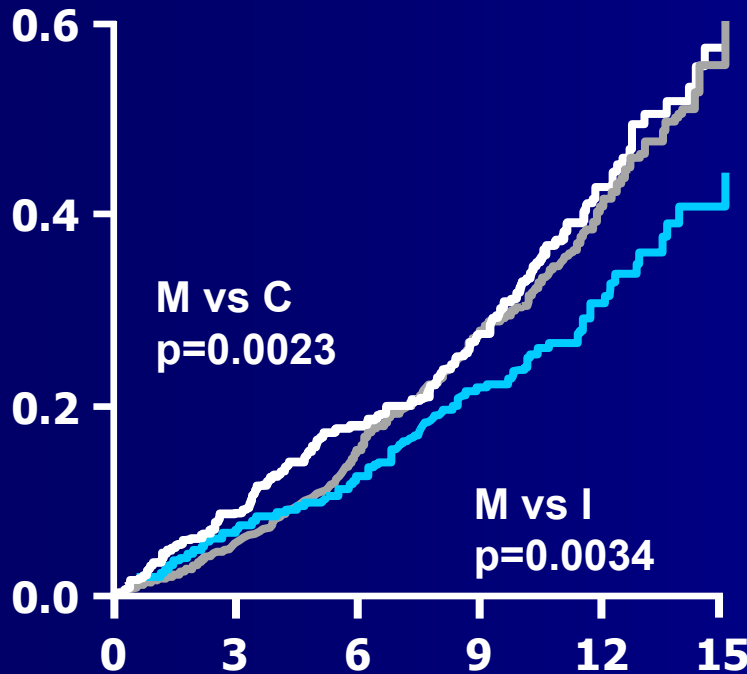
# Η μετφορμίνη μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα

Overweight patients

Any diabetes-related end point<sup>a</sup>

Diabetes-related death<sup>b</sup>

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 <sup>a</sup>	P value	Mean change in risk <sup>a</sup>	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:** <sup>a</sup>Compared 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

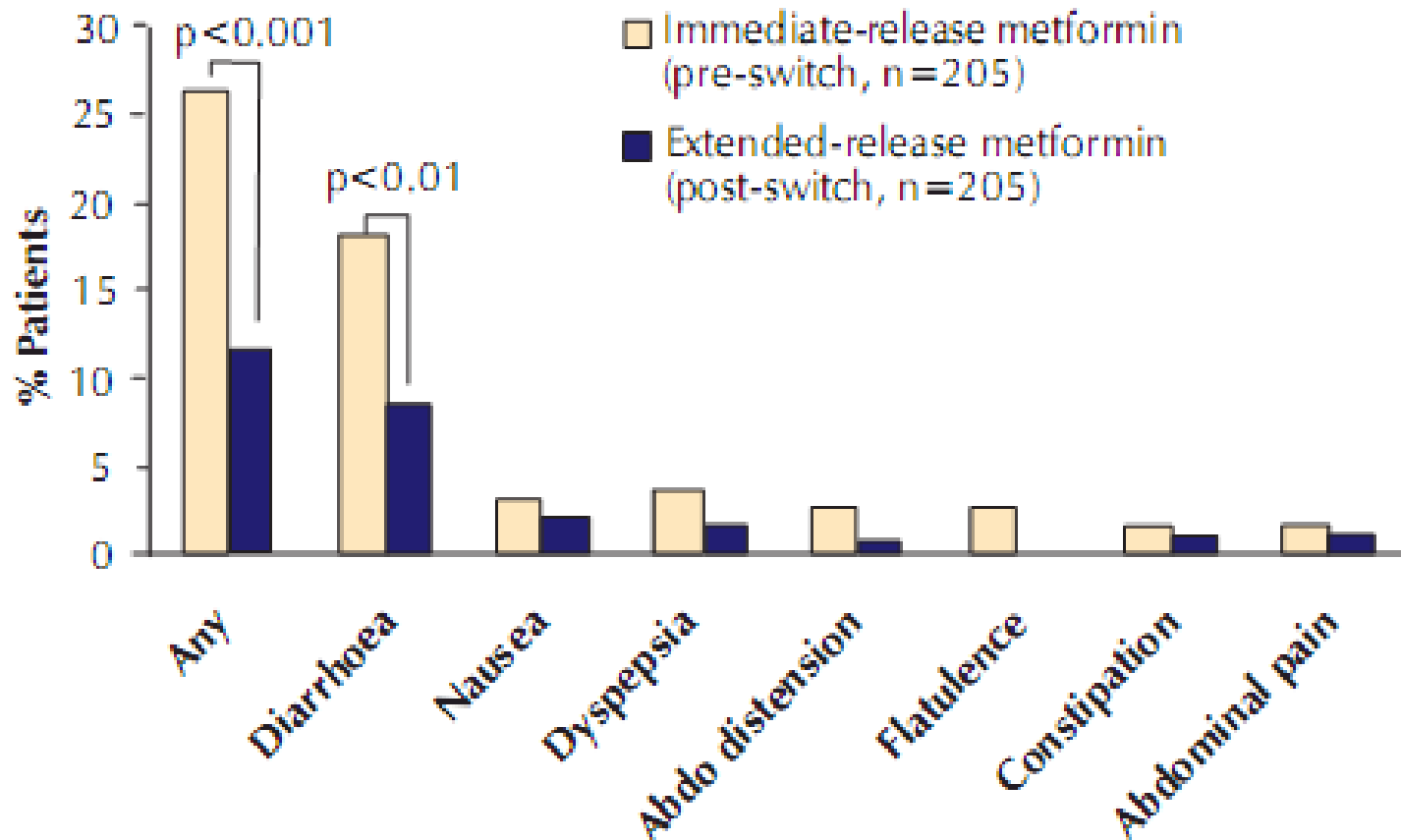
## Μετφορμίνη

- 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 φαινφορμίνη 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

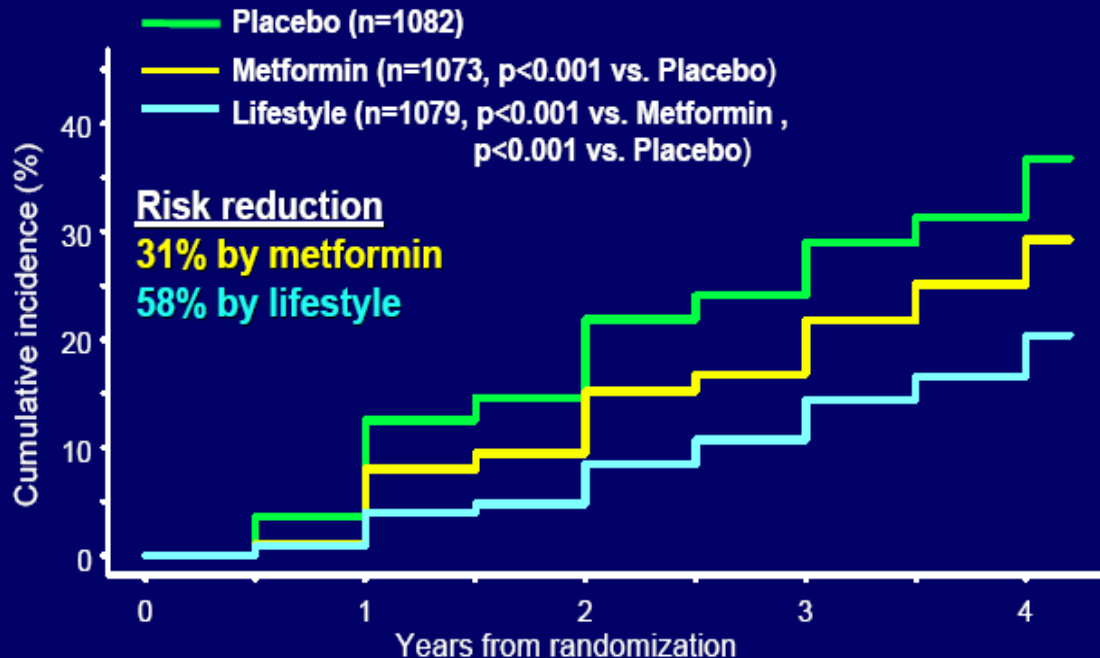
### ΑΤΟΜΑ - ΜΕΘΟΔΟΙ

- 3234 άτομα με Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης και BMI > 34kg/m<sup>2</sup>
- Μελέτη επίδρασης διαιτητικής παρέμβασης και μετφορμίνης στην πρόληψη ΣΔ
- Διάρκεια 3 έτη

# Μελέτη πρόληψης ΣΔ

Diabetes Prevention Program Research Group

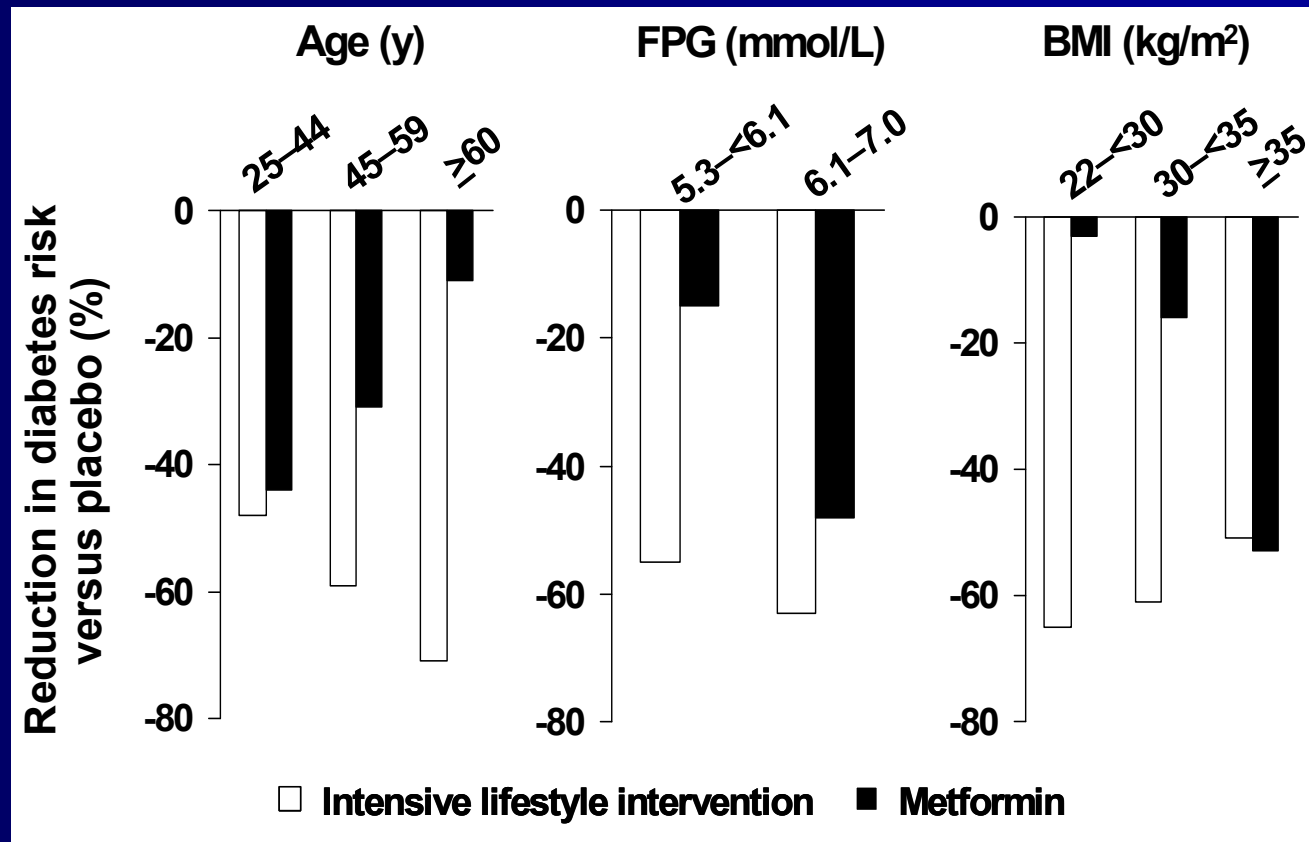
## Incidence of Diabetes



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

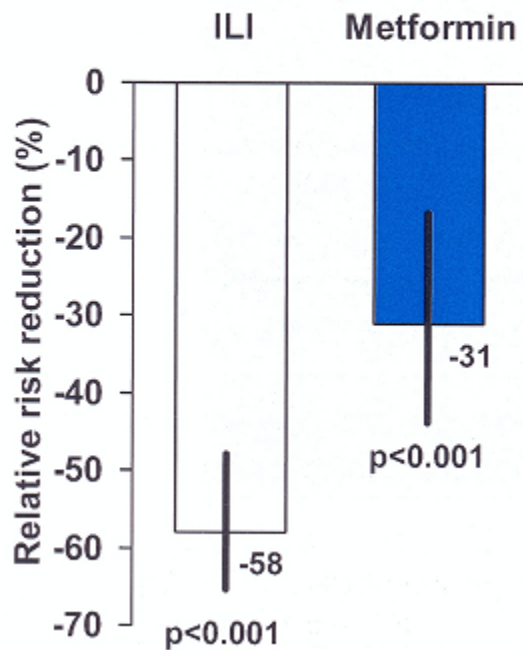


# Η Μετφορμίνη ήταν αποτελεσματικότερη σε νεώτερους, παχύσαρκους ασθενείς

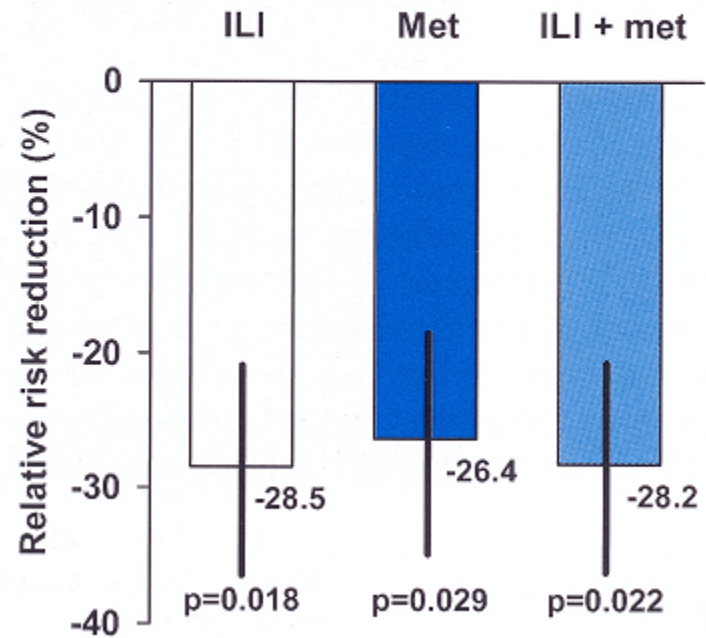


# Μετφορμίνη και πρόληψη Σ.Δ. τύπου 2

a) Diabetes Prevention Program (USA)



b) Indian Diabetes Prevention Programme



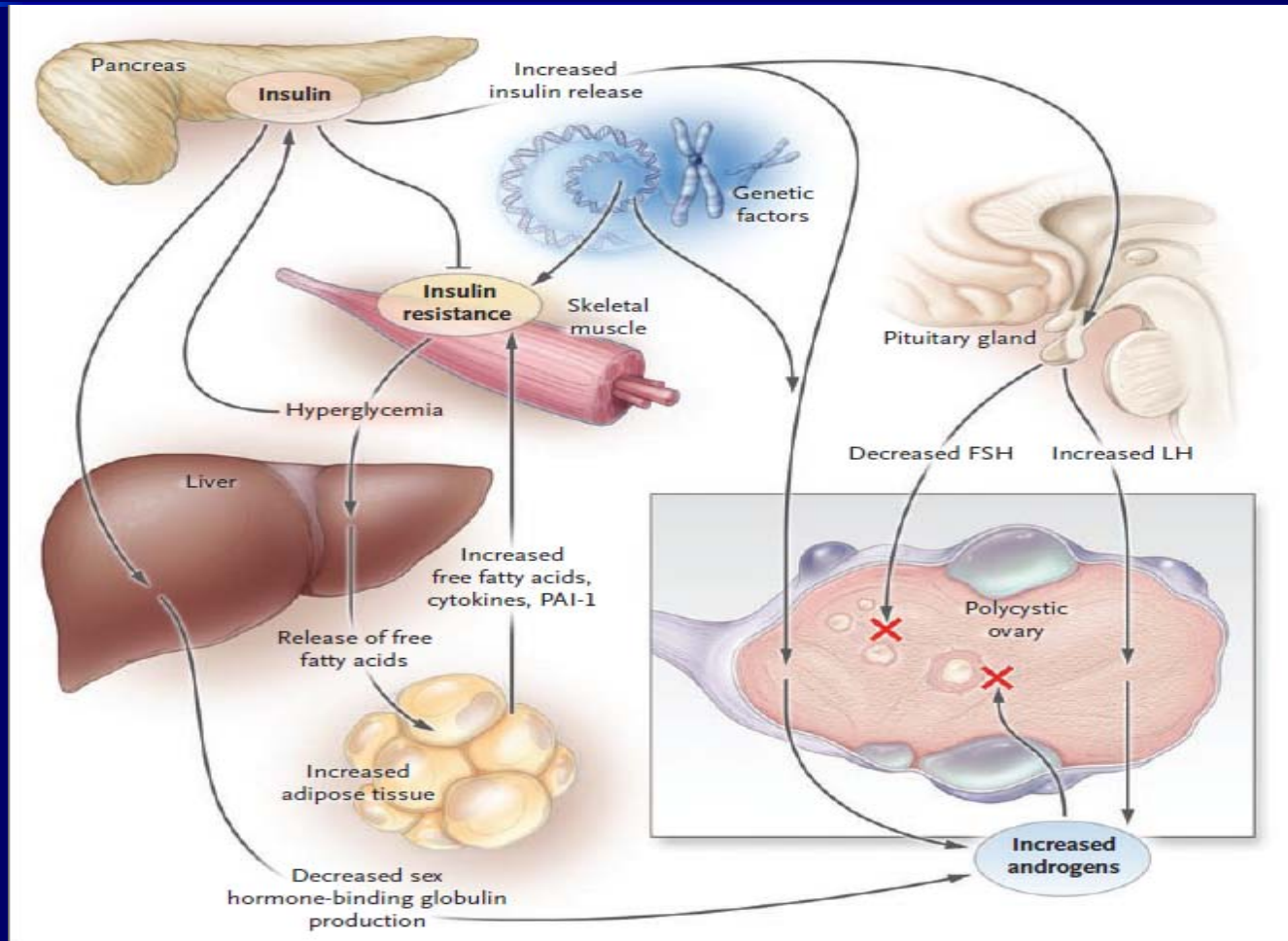
# Μετφορμίνη και πρόληψη Σ.Δ. τύπου 2- συμπεράσματα

- 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/m<sup>2</sup>
  - 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/m<sup>2</sup>, 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%)

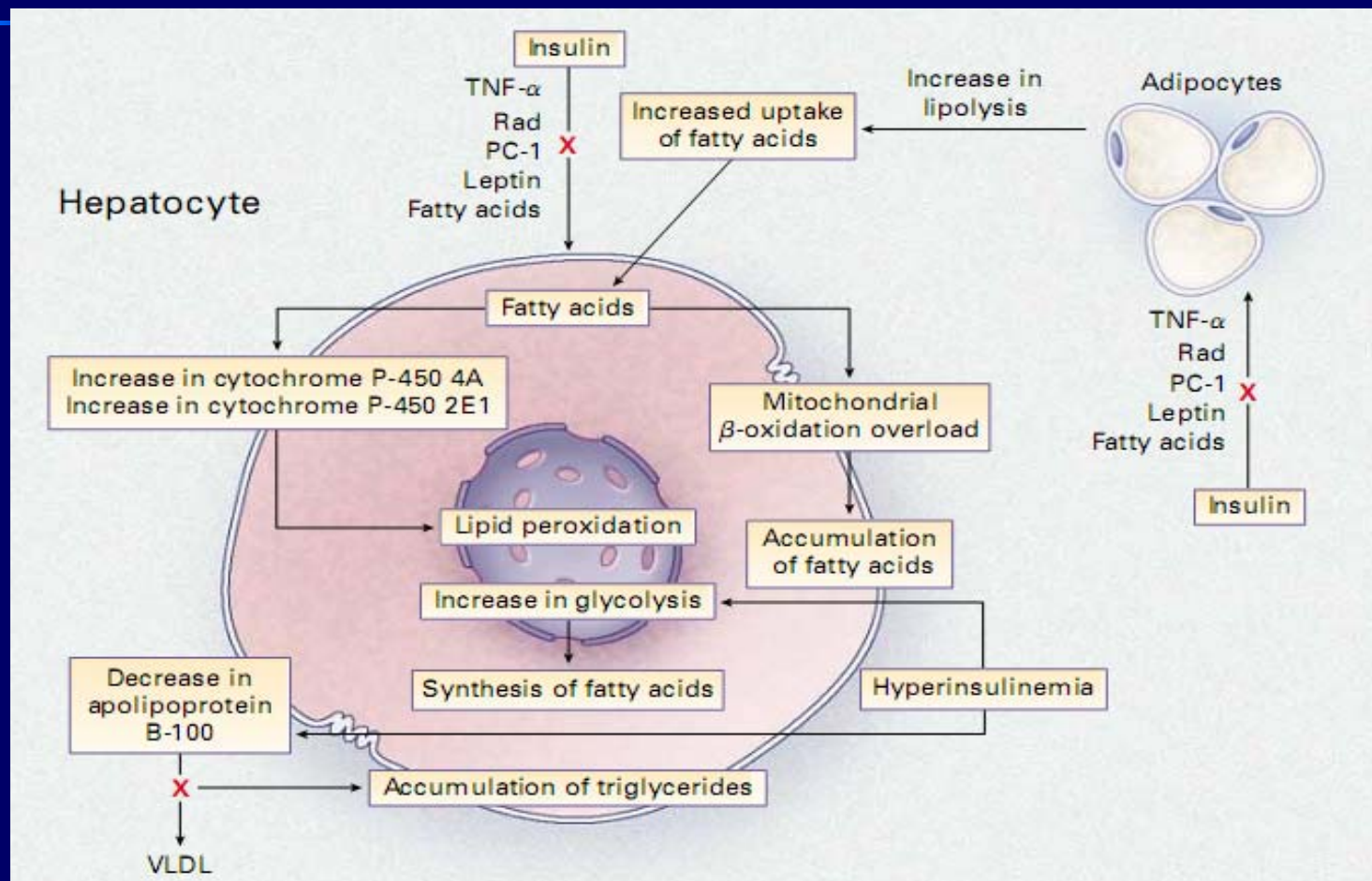
Δυσλιπιδαιμία (20-92%)

Πορεία :

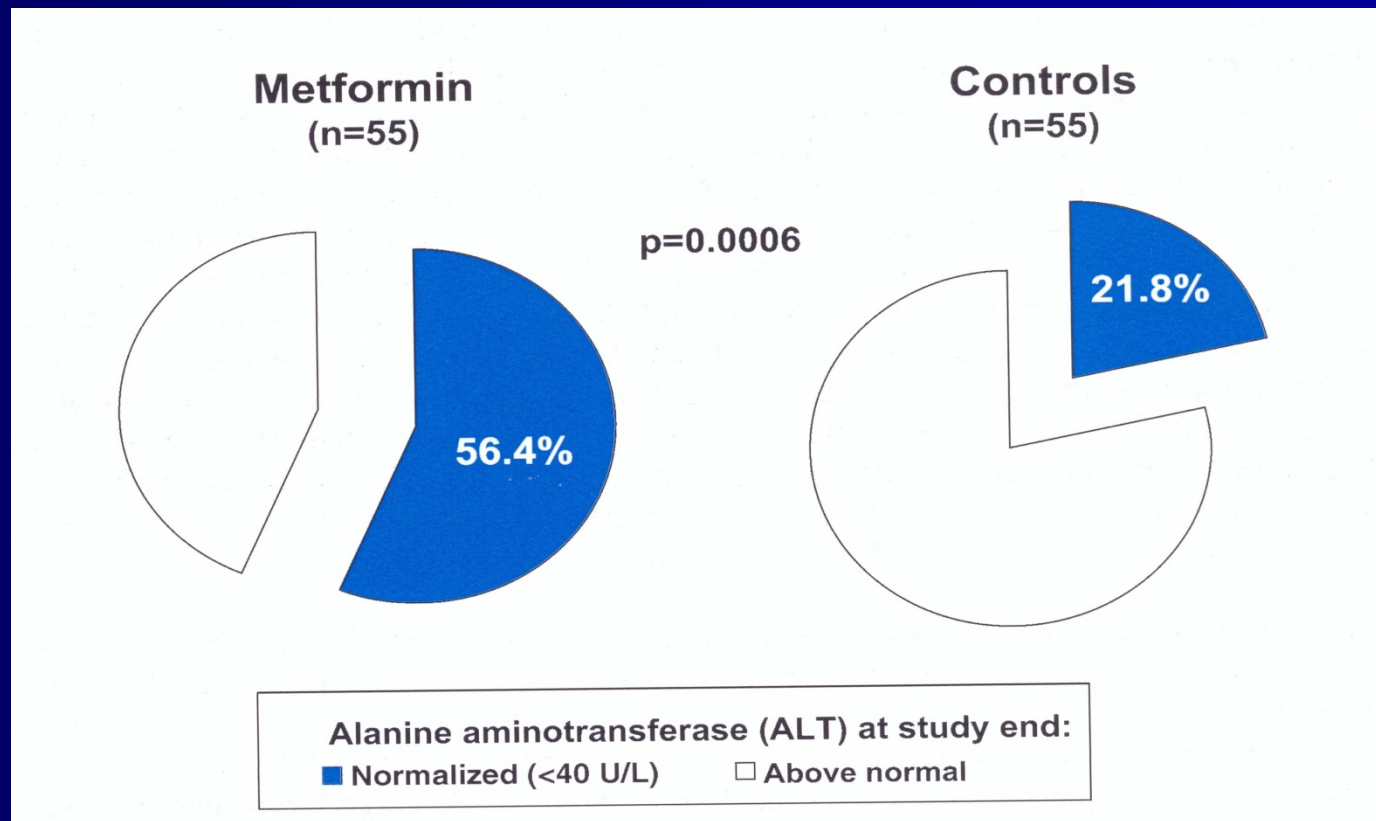
Οι μισοί ασθενείς αναπτύσσουν ηπατική ίνωση  
17% καταλήγουν σε κίρρωση

Αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα

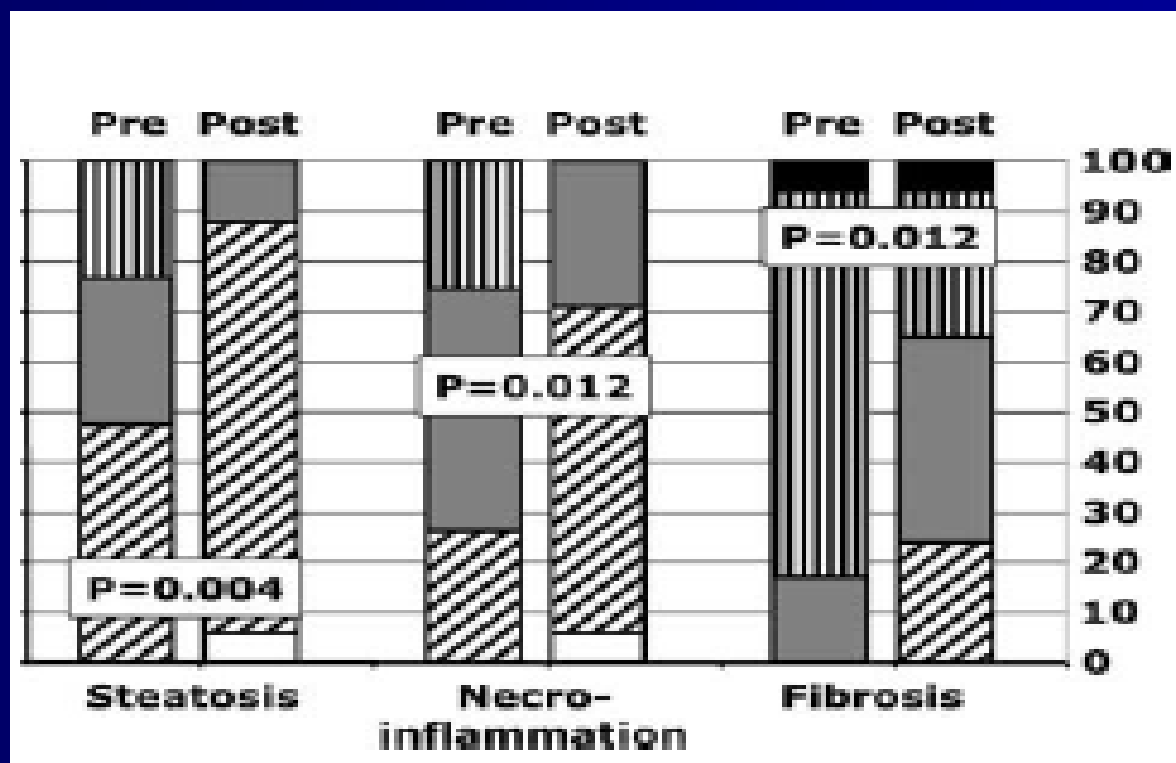
# Παθογένεια μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας



# 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



*American J Gastroenterology 2005;100: 1082-90*

# 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

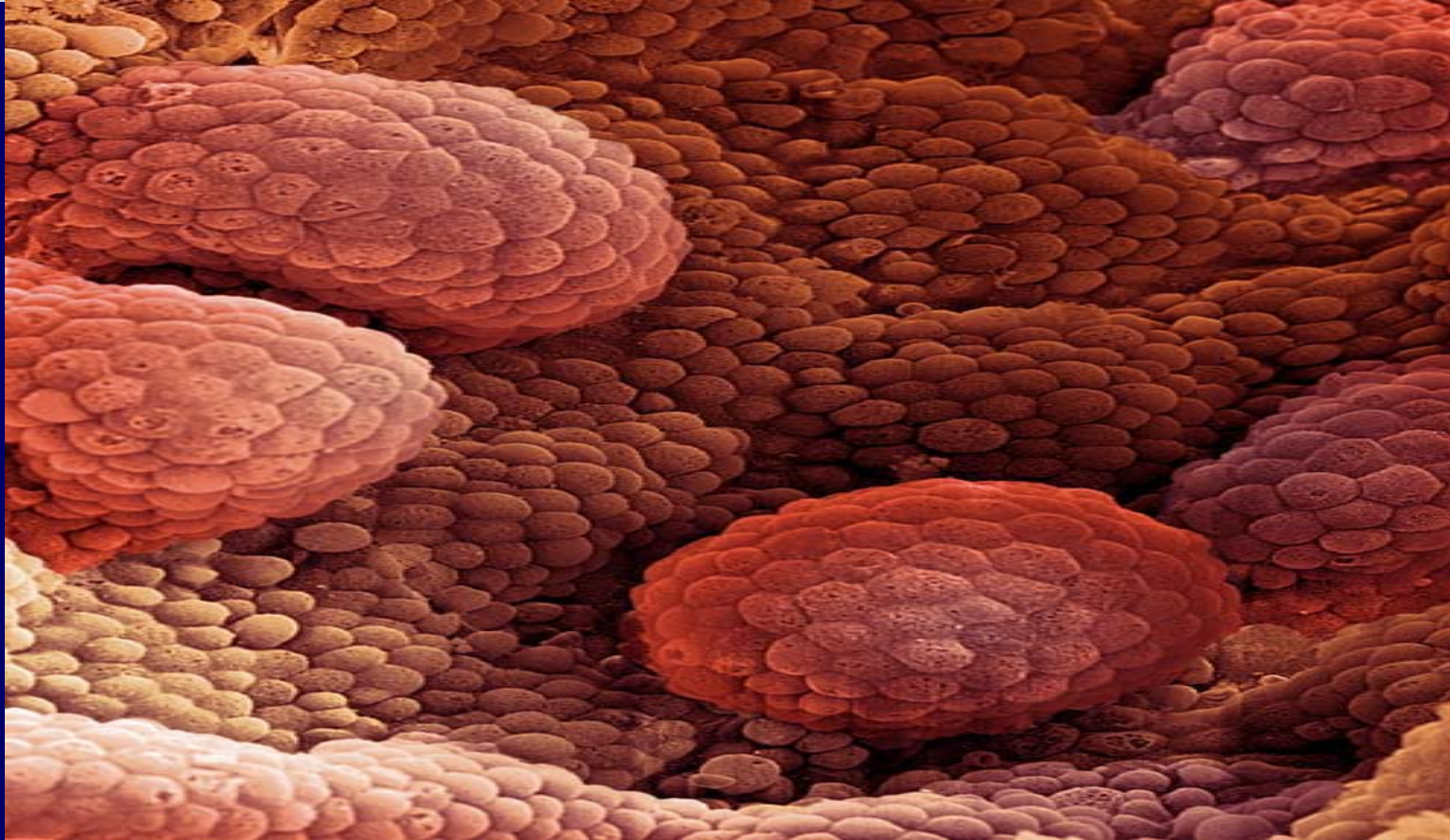
- Ο ΣΔ 2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο :

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

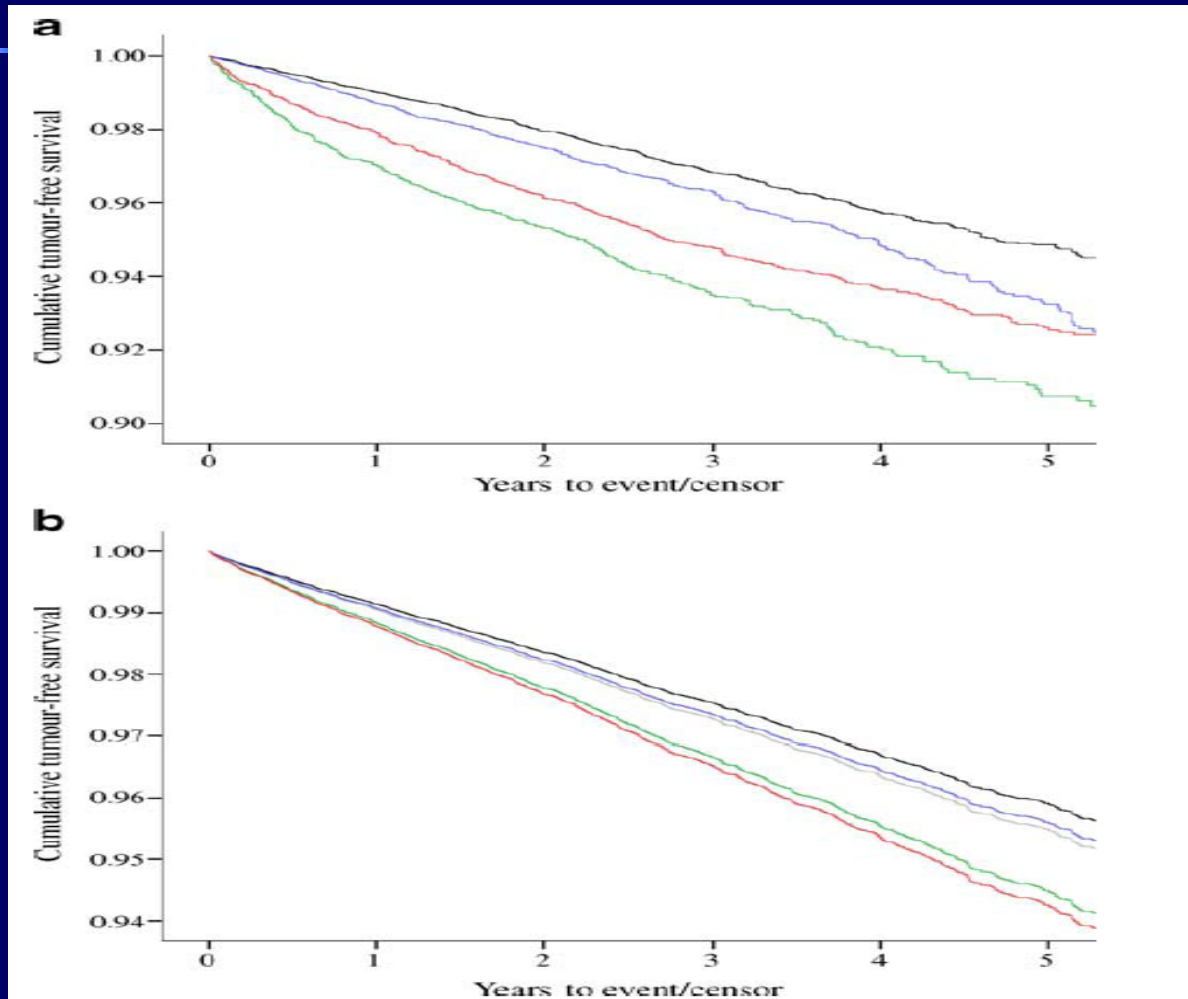
- Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. Liu B et al, Cell Cycle 2009, Sep 1; 8(17): 2681
- Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. Wang LW et al, World J Gastroenterol. 2008 Dec 21;14(47):7192-8
- Cell cycle arrest in Metformin 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

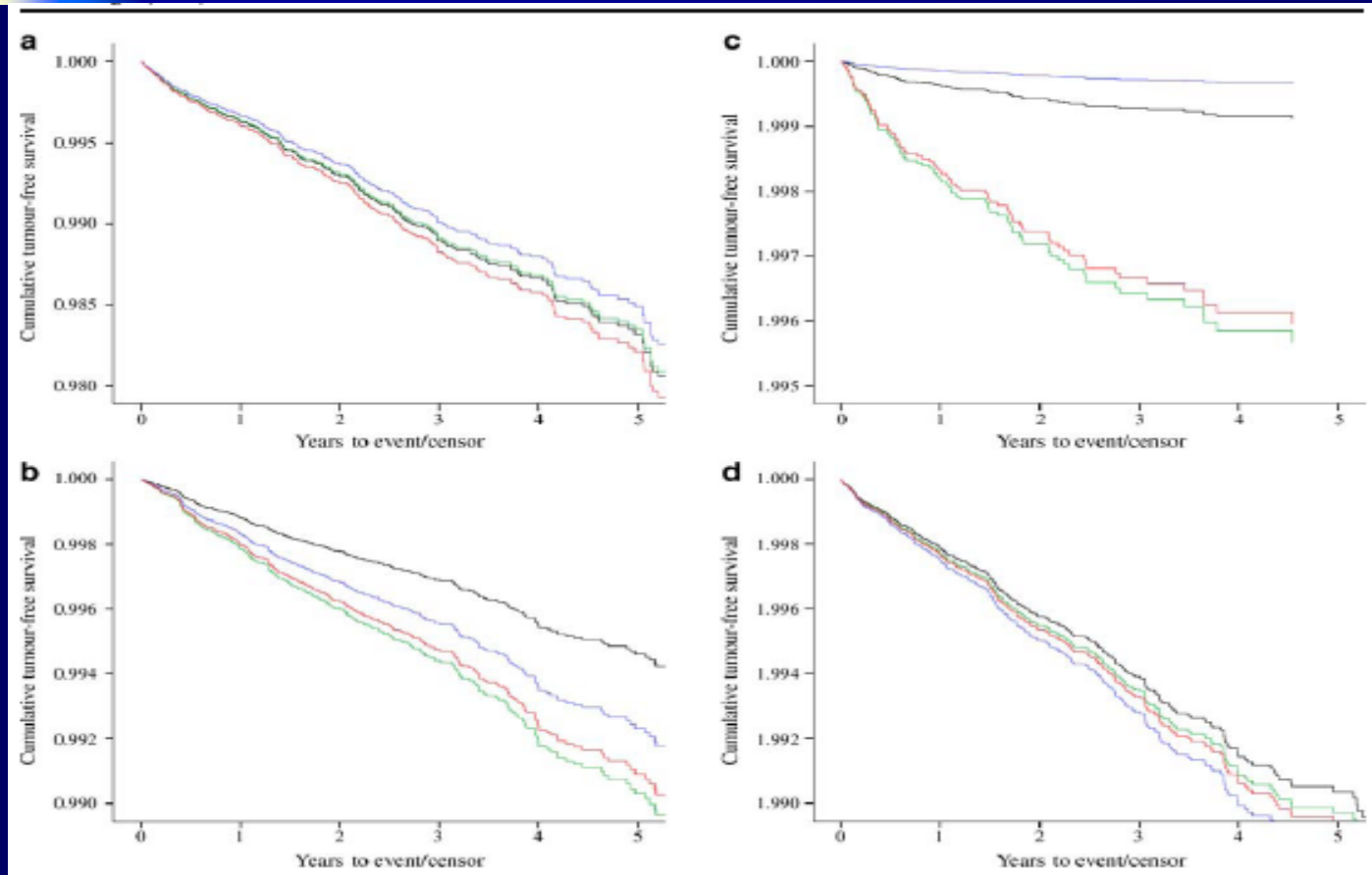
# Κίνδυνος εμφάνισης συμπαγών όγκων με διάφορες θεραπείες – σύγκριση με μονοθεραπεία με μετφορμίνη

Covariate	HR	95% CI for HR		p value
		Lower	Upper	
<b>Treatment<sup>a</sup></b>				
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

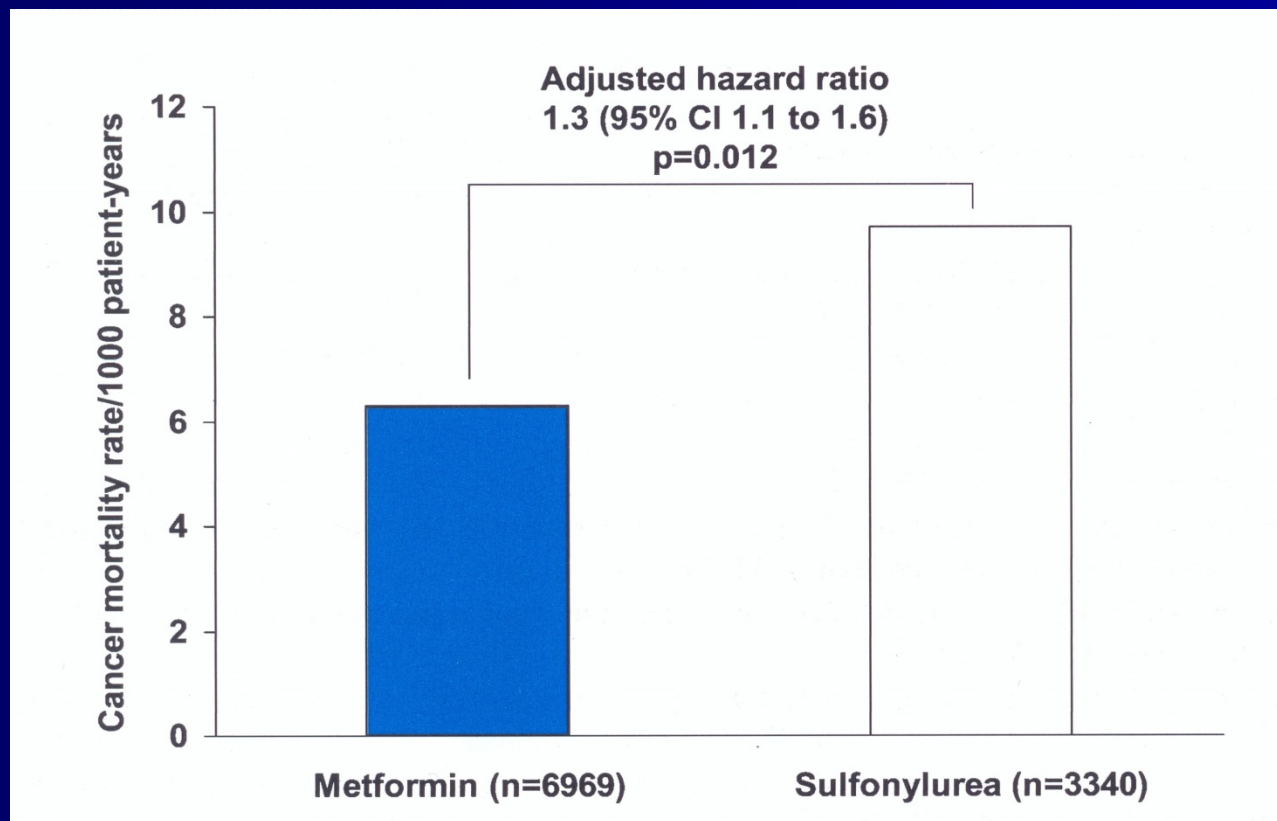
## 10,309 ασθενείς

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  $\chi^2$ ; ‡*P* = 0.001 for  $\chi^2$  test.

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

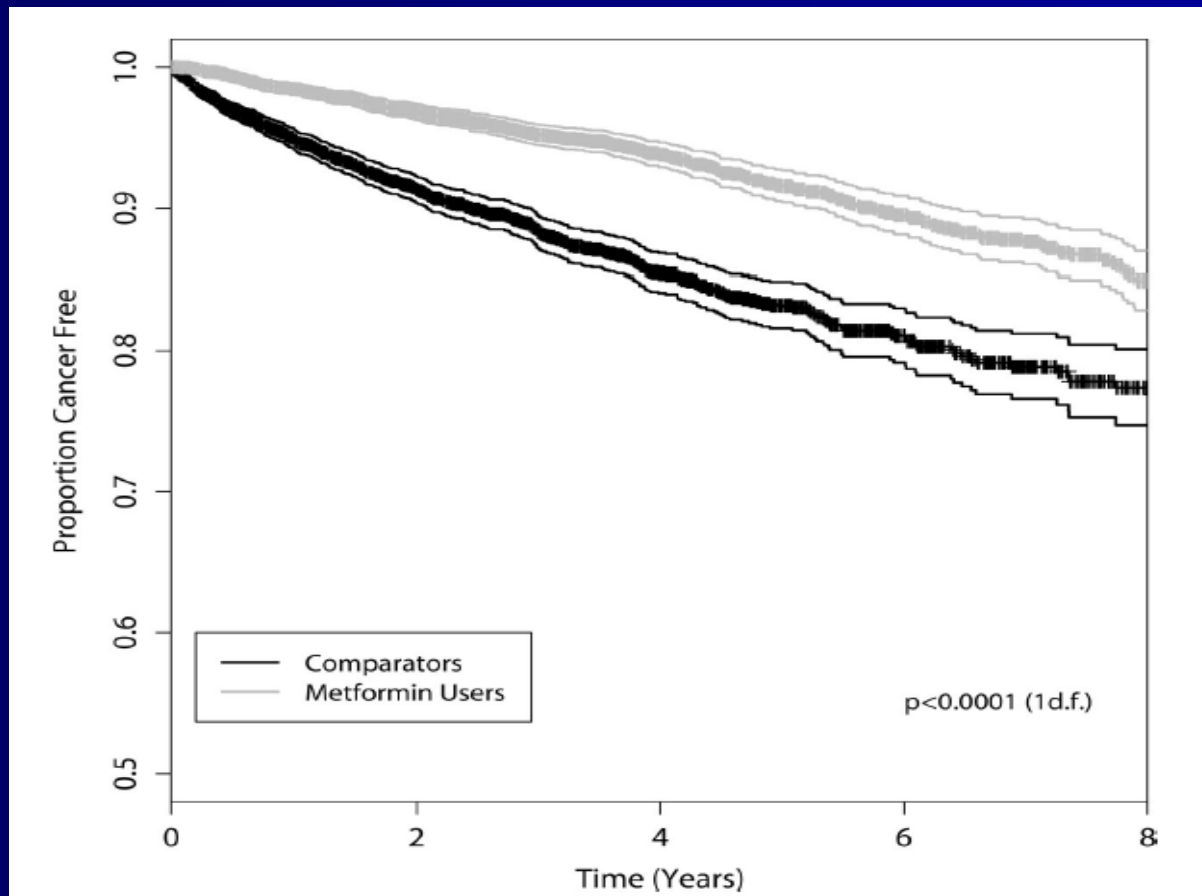


# Νέοι ασθενείς σε μετφορμίνη έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου

Μελέτη παρατήρησης με

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

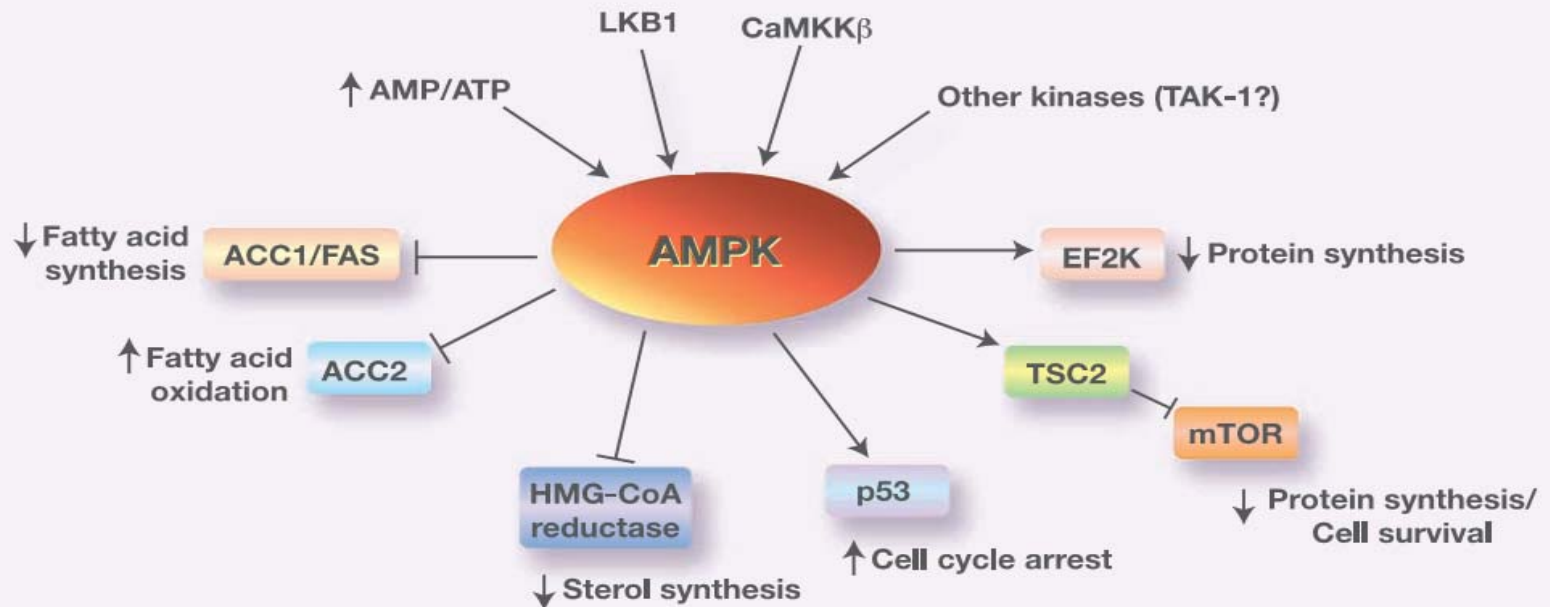
# Μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στους ασθενείς που λαμβάνανε μετφορμίνη



# 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



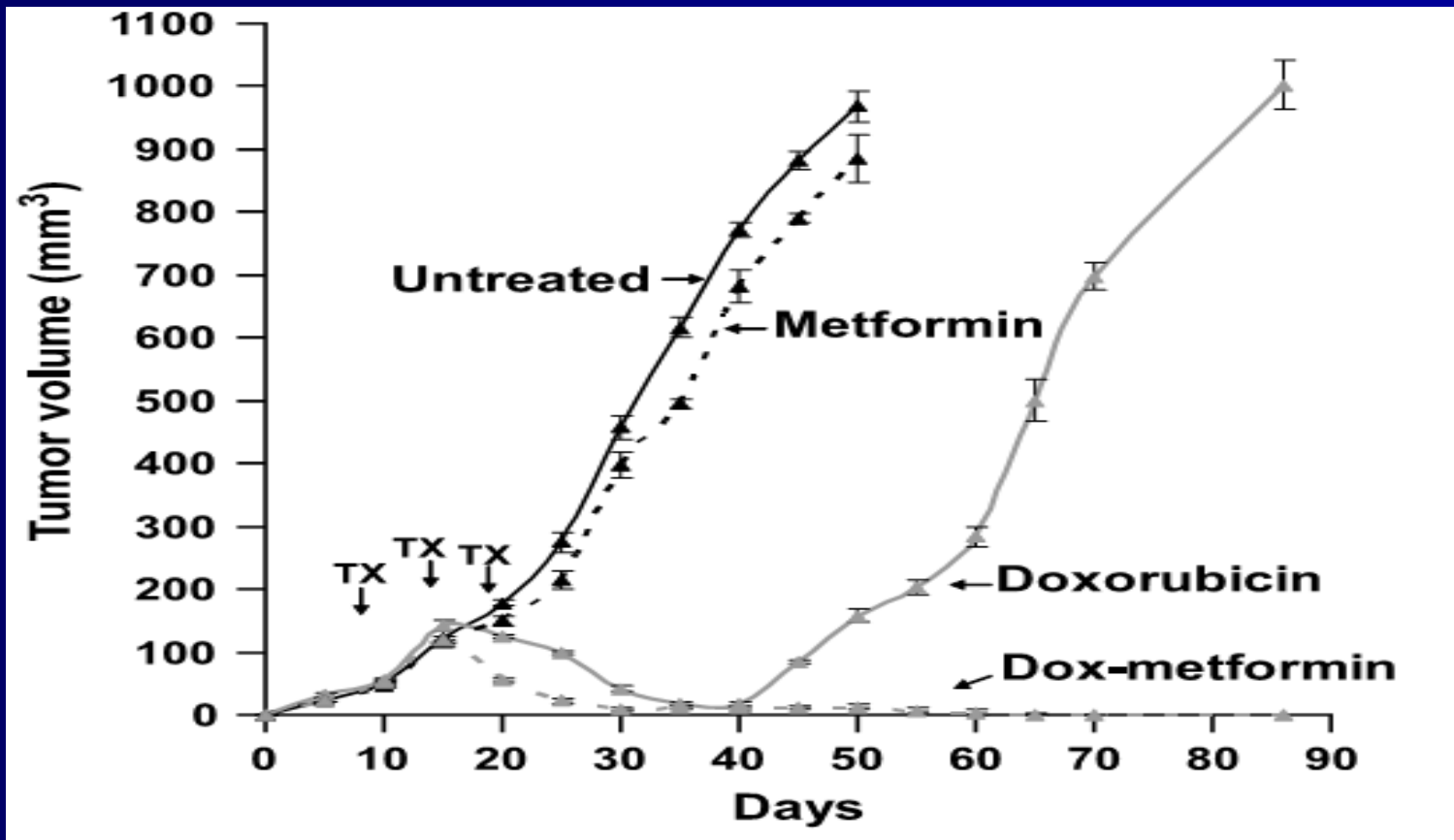
# Αντινεοπλασματική δράση μετφορμίνης – πιθανοί μηχανισμοί

- **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

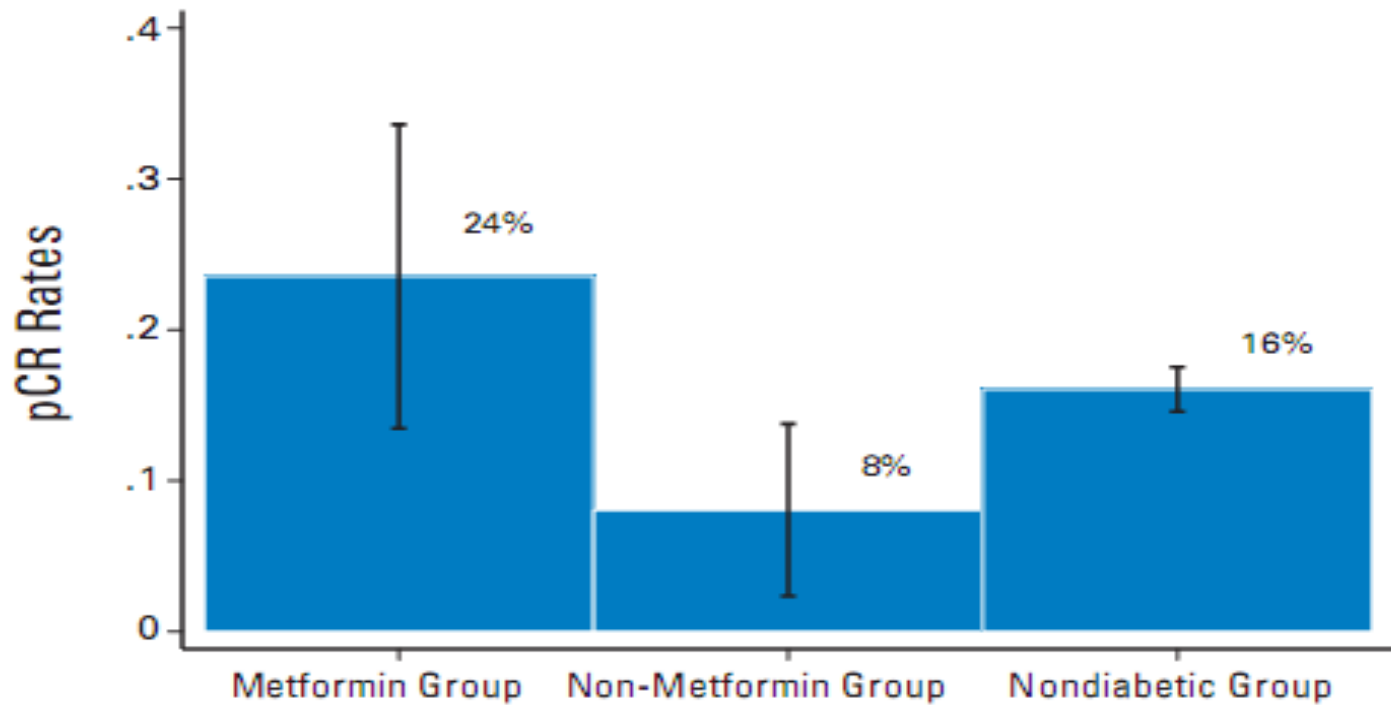


*Hirsh HA et al, Cancer Res 2009; Oct 1;69(19):7507-11.*

# 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



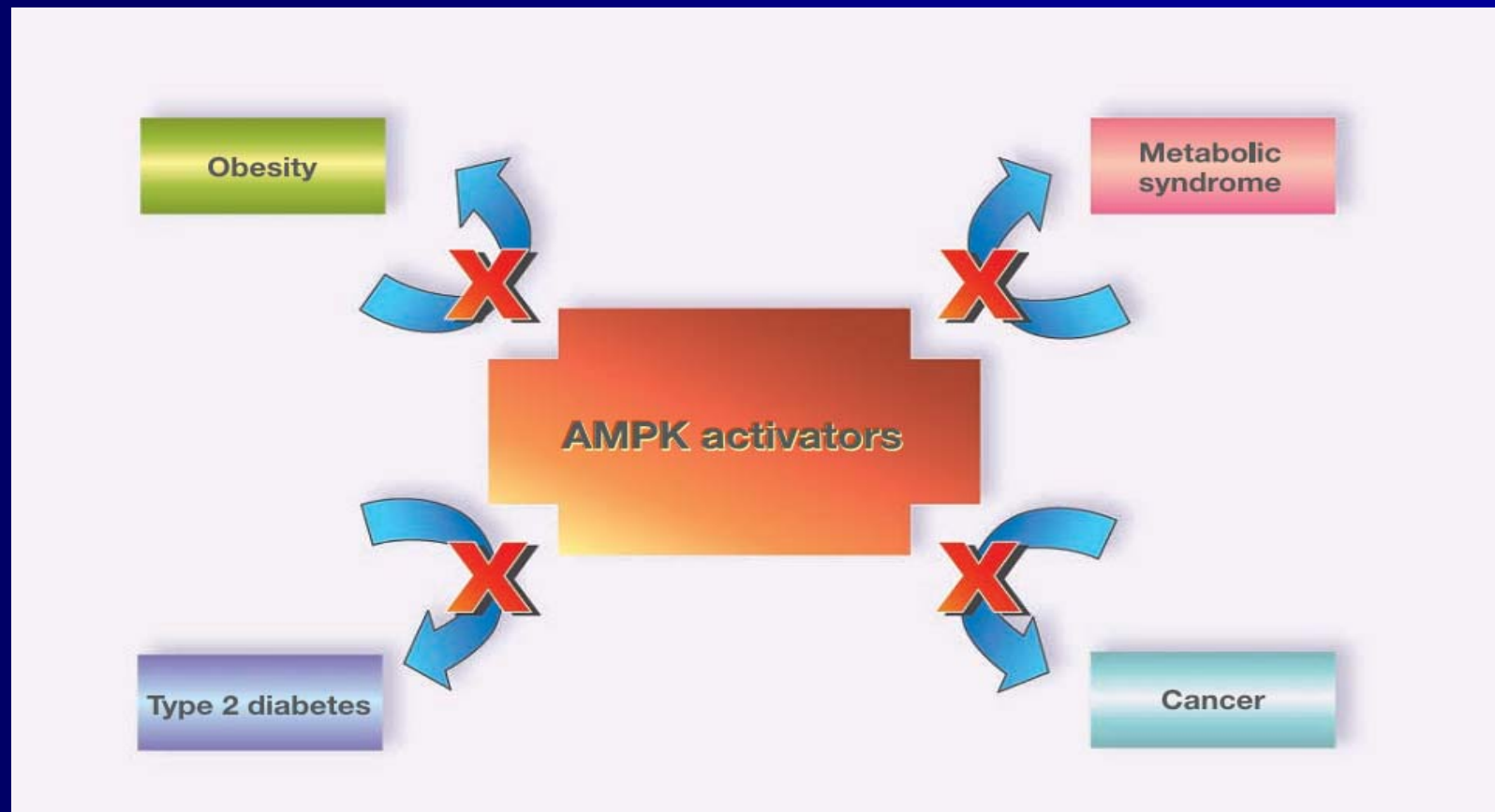
Group	Proportion with pCR (%)	95% CI	$P(v\text{ metformin})$	$P(v\text{ non-metformin})$	Overall $P$
Metformin	24	13 to 34	—	.007	.02
Non-metformin	8	2.3 to 14	.007	—	
Nondiabetic	16	15 to 18	.10	.04	

# 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