Метформин и сърце
Медицина на доказателствата и опит от клиничната практика

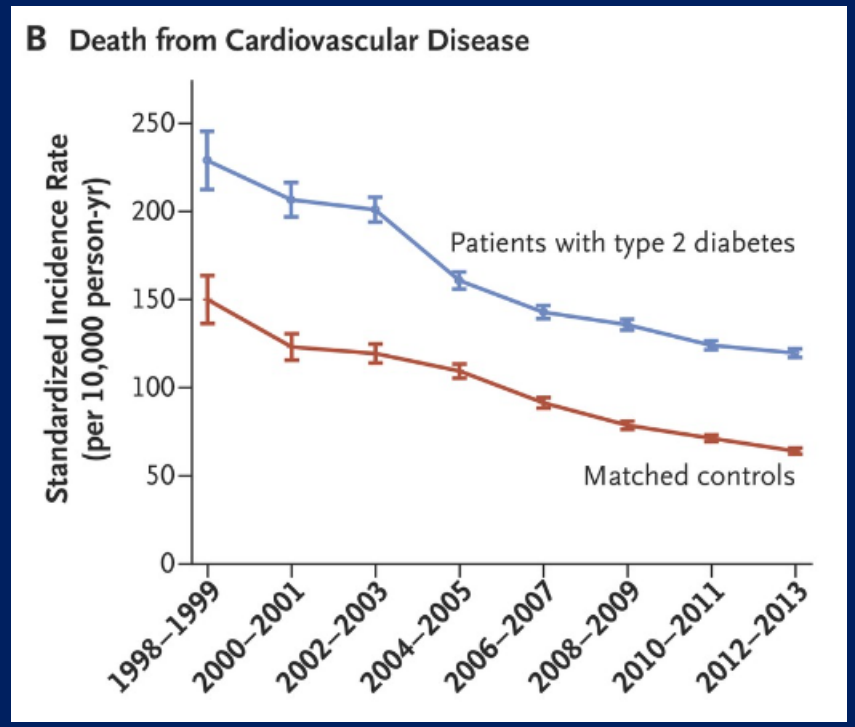
Д-р Антония Кишева, дм

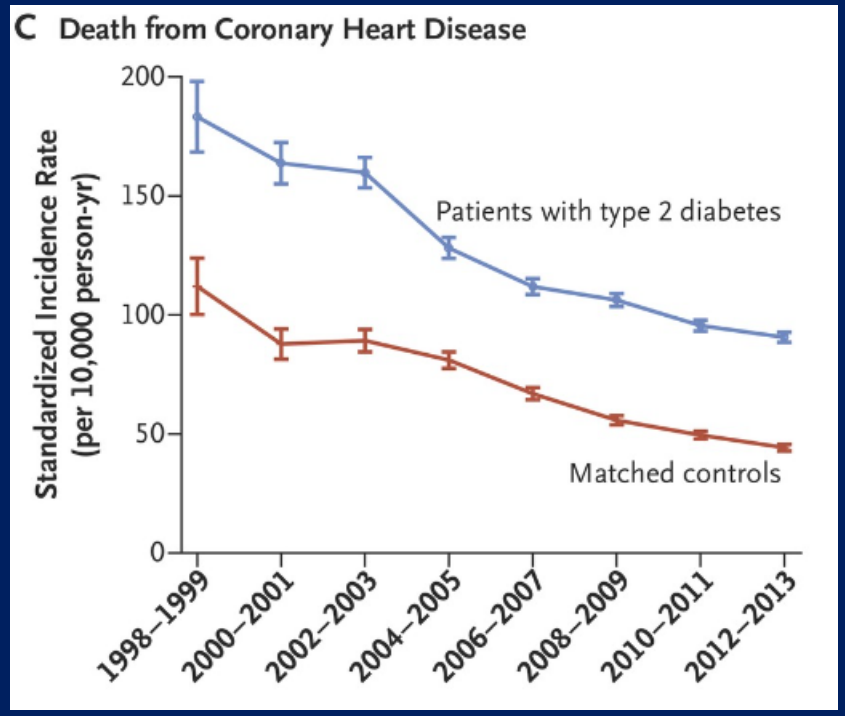
Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.
BG-GLUX-00017
Дата на одобрение: октомври 2020
ИАЛ-44033/20.10.2020

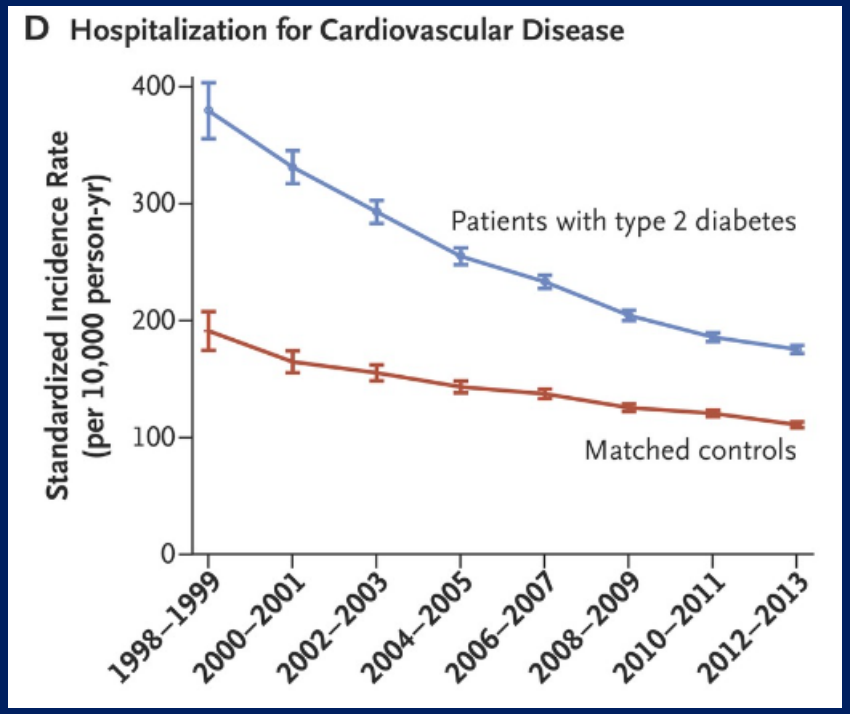
Glucophage®XR е лекарствен продукт по лекарско предписание.
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД
Дата на последно одобрение на КХП: 05.10.2018

ЗД тип 2 удвоява сърдечно-съдовия риск

Шведски национален регистър – 457 473 пациента със ЗД тип 2 срещу 457 473 контроли, средна възраст 65 год.

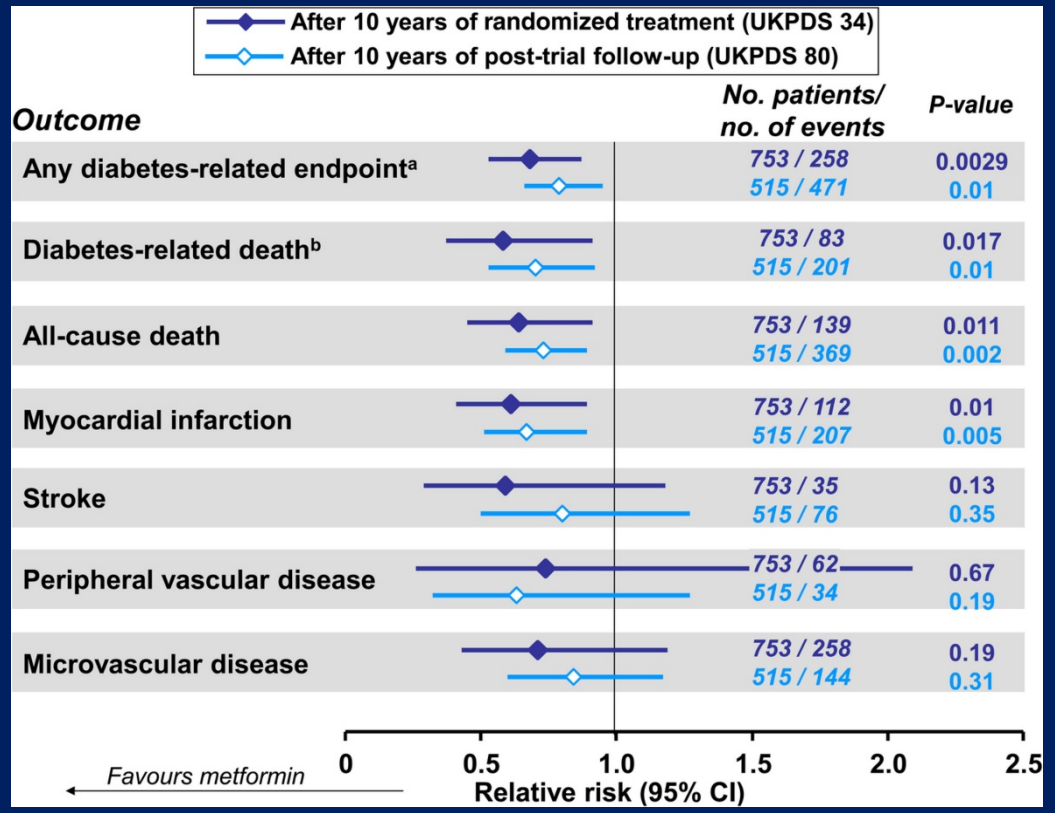






Rawshani A et al. N Engl J Med 2017; 376:1407-1418

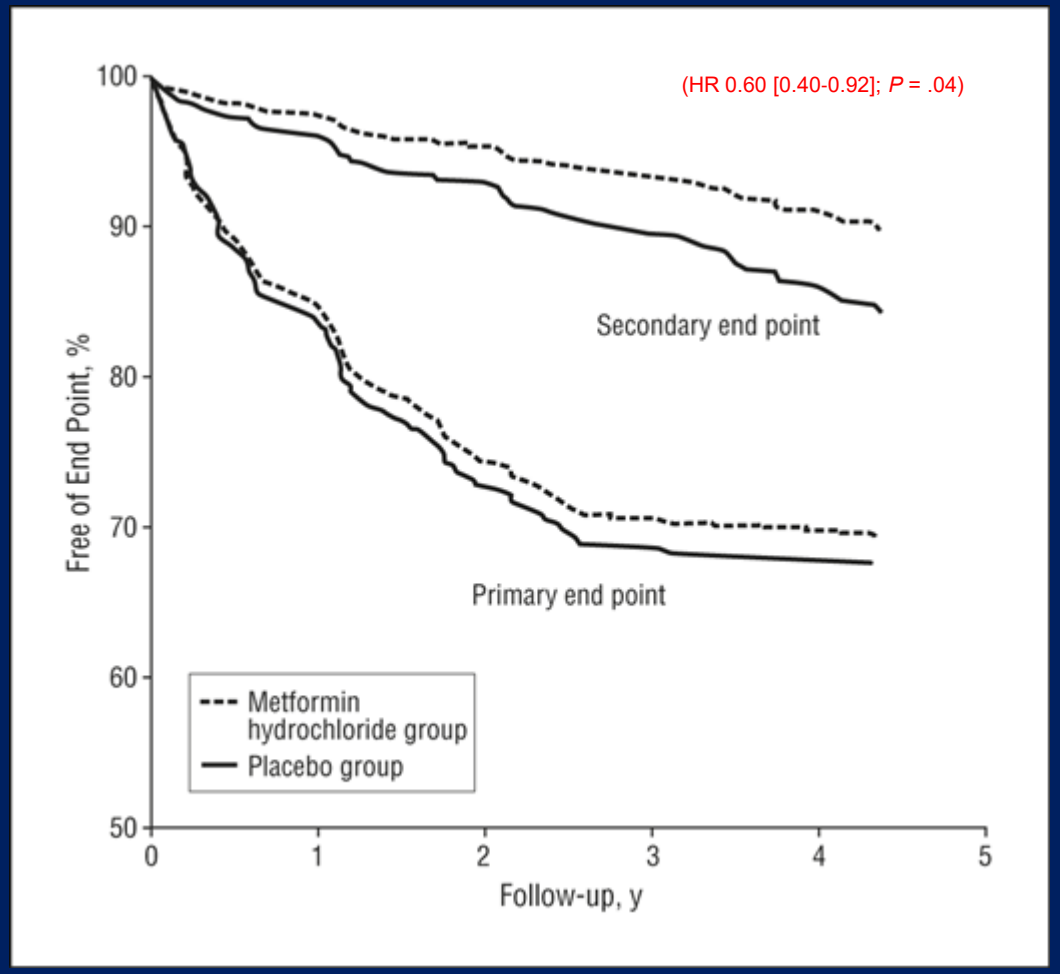
Метформин: рандомизирани проучвания CV outcomes - UKPDS



N= 342 – metformin
411 - placebo

Diabetes, Obesity and Metabolism, Volume: 22, Issue: 6, Pages: 904-915, First published: 03 February 2020, DOI: (10.1111/dom.13984)

Метформин, добавен към инсулин – значима полза по отношение на макроваскуларната крайна точка



N= 390 randomized to additional metformin
(≤2550 mg/d) or placebo for median 4.3 y

Няма ефект върху първичната крайна точка – макро-, микроваскуларни събития и смърт по всякаква причина.

Kooy A, et al. Arch Intern Med. 2009;169(6):616-625.

Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease

Jie Hong, MD[1]
Yifei Zhang, MD[1]
Shenghan Lai, MD[2]
Ankang Lv, MD[1]
Qing Su, MD[3]
Yan Dong, MD[3]
Zhiguang Zhou, MD[4]
Weili Tang, MD[4]
Jiajun Zhao, MD[5]
Lianqun Cui, MD[5]
Dajin Zou, MD[6]
Dawang Wang, MD[7]
Hong Li, MD[8]
Chao Liu, MD[9]
Guoting Wu, MD[10]
Jie Shen, MD[11]
Dalong Zhu, MD[12]
Weiqing Wang, MD[1]
Weifeng Shen, MD[1]
Guang Ning, MD, PhD[1]
on behalf of the SPREAD-DIMCAD Investigators*

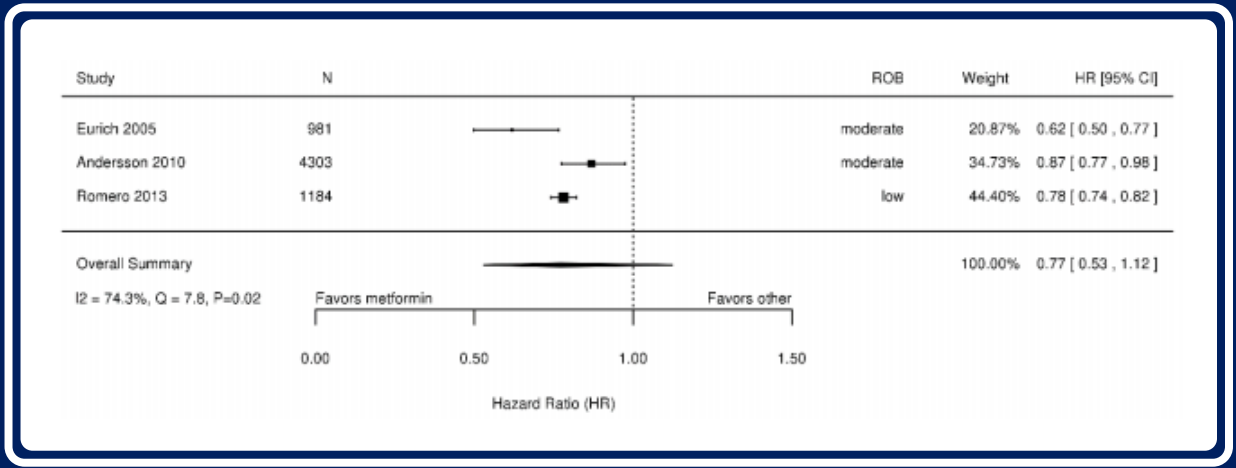
Значима полза за метформин по отношение на първичната сърдечно-съдова крайна точка – нефатален МИ, нефатален инсулт, артериална реваскуларизация, СС смърт и смърт по всякаква причина!

HR 0.54 [0.30-0.90]; *P* = .026

Hong CJ et al. Diabetes Care 36:1304–1311, 2013

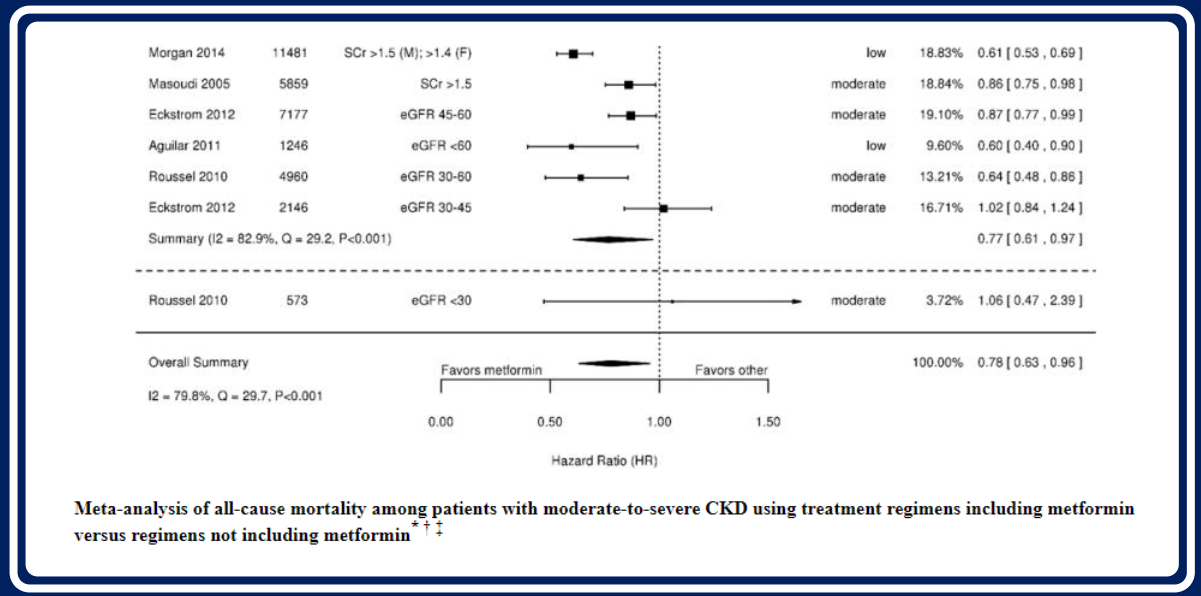
Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations with Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review

Метформин и сърдечно-съдова смъртност при пациенти с диабет тип 2 и застойна сърдечна недостатъчност



⇓ 23 %

Метформин и обща смъртност при пациенти с диабет тип 2 и хронични бъбречни заболявания



Meta-analysis of all-cause mortality among patients with moderate-to-severe CKD using treatment regimens including metformin versus regimens not including metformin * † ‡

⇓ 22 %

Crawley M.J. et al. - Ann Intern Med. 2017 February 07; 166(3): 191–200. doi:10.7326/M16-1901.

Метформин намалява риска от хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност

Metformin use	New cases	Total patients followed	Incidence per 100,000 person yrs	HR (95% CI)	P
Unmatched					
Never users	1677	43,744	864.31	1.000	
Ever users	2426	172,542	304.15	**0.350** (0.329 – 0.373)	<0.0001
Matched					
Never users	1522	41,714	817.01	1.000	
Ever users	916	41,714	469.68	**0.571** (0.526 – 0.620)	<0.0001

Tseng et al. JAHA, 2019;8

Хоспитализации за новодиагностицирана СН - Taiwan's National Health Insurance database 2006 – 2011
Unmatched cohort - 172 542 metformin ever users and 43 744 never users
Matched cohort I, 41 714 ever users and 41 714 never users

Метформин: множествени механизми за съдова протекция

Подобрява

- Инсулинова чувствителност
- Гликемичен контрол
- Фибринолиза
- Микроциркулация
- Ендотелна функция
- Дислипидемия

Намалява

- Телесно тегло
- Образуване на AGE
- Тромоцитна агрегация
- Окислителен стрес
- Ранни етапи на атерогенеза

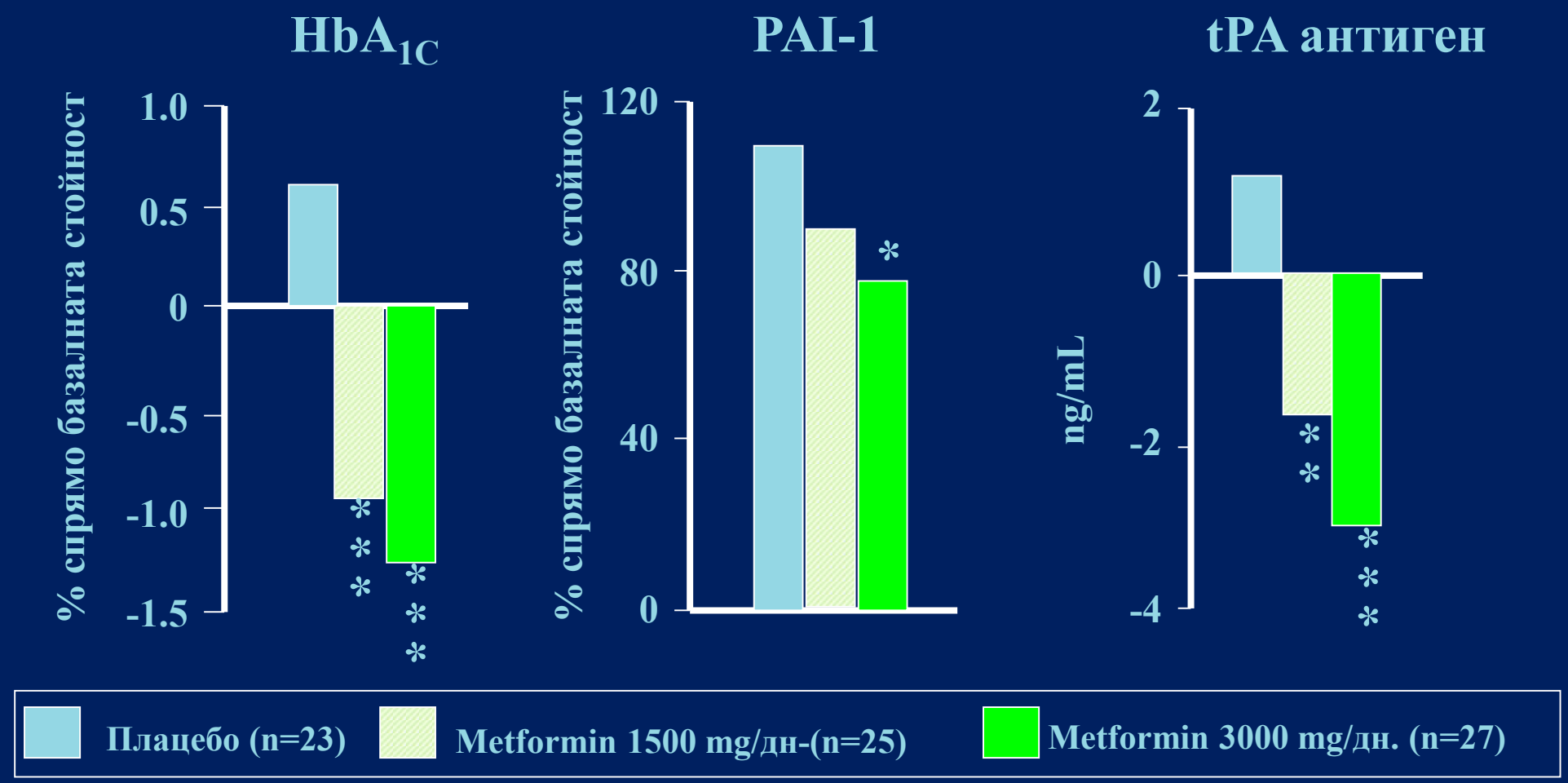
Намалява сърдечно-съдовия риск

Diabetes Metab (2003): [1]Gianarelli R vol. 29:6S28-35; [2]Després JP 29:6S53-61; [3]Grant PJ ;29:6S44-52; [4]Wiernsperger N 29:6S77-8; [5]Schäfers RF 29:6S62-70; [6]Beisswenger 29:6S95-103; [7]Leverve XM 29:6S88-94; [8]Mamputu JC 29:6S71-6;

Метформин

Ендотелна функция и фибринолиза

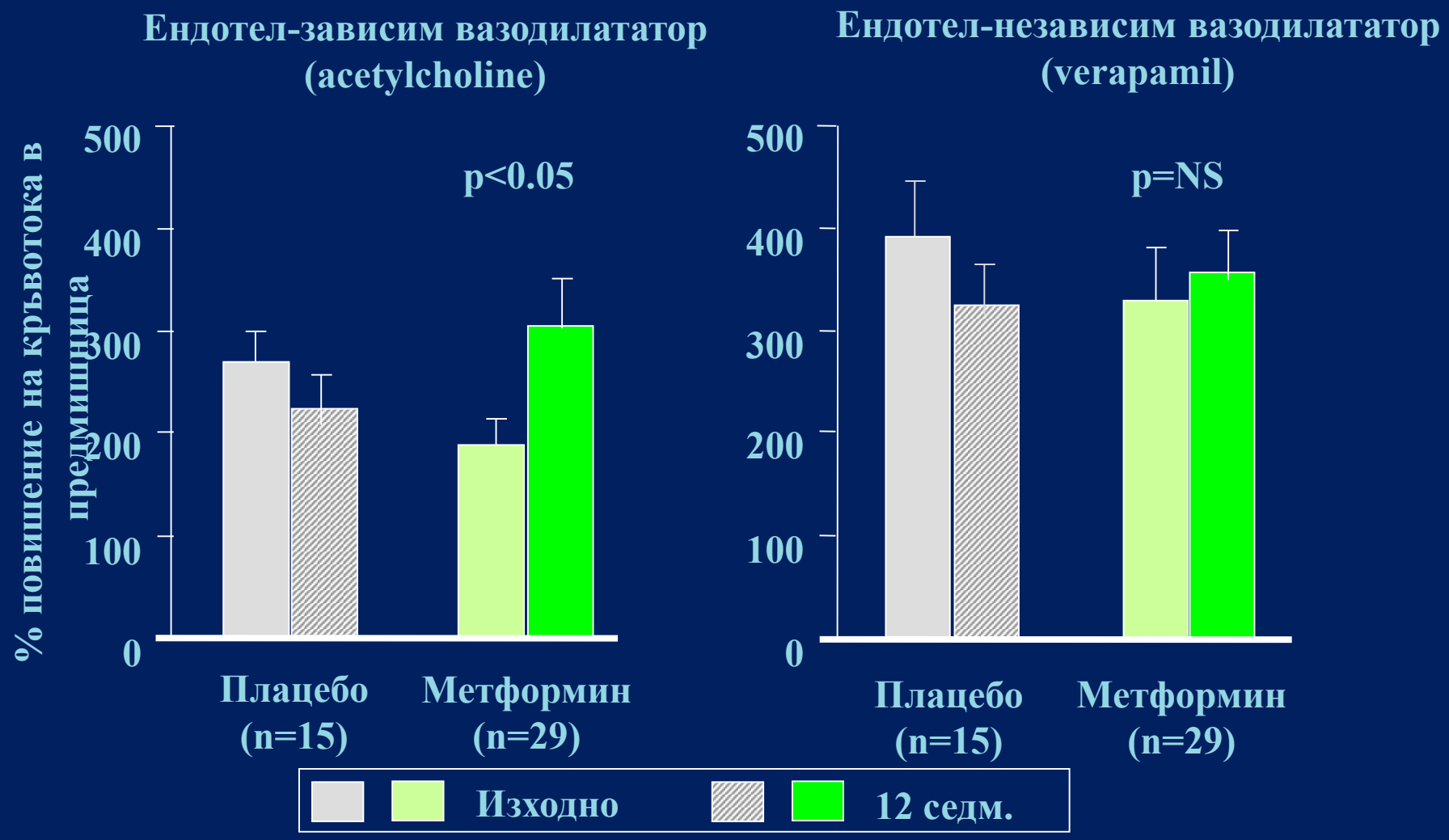
Фибринолиза при пациенти с диабет тип 2 след лечение с метформин 6 месеца



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 спрямо плацебо

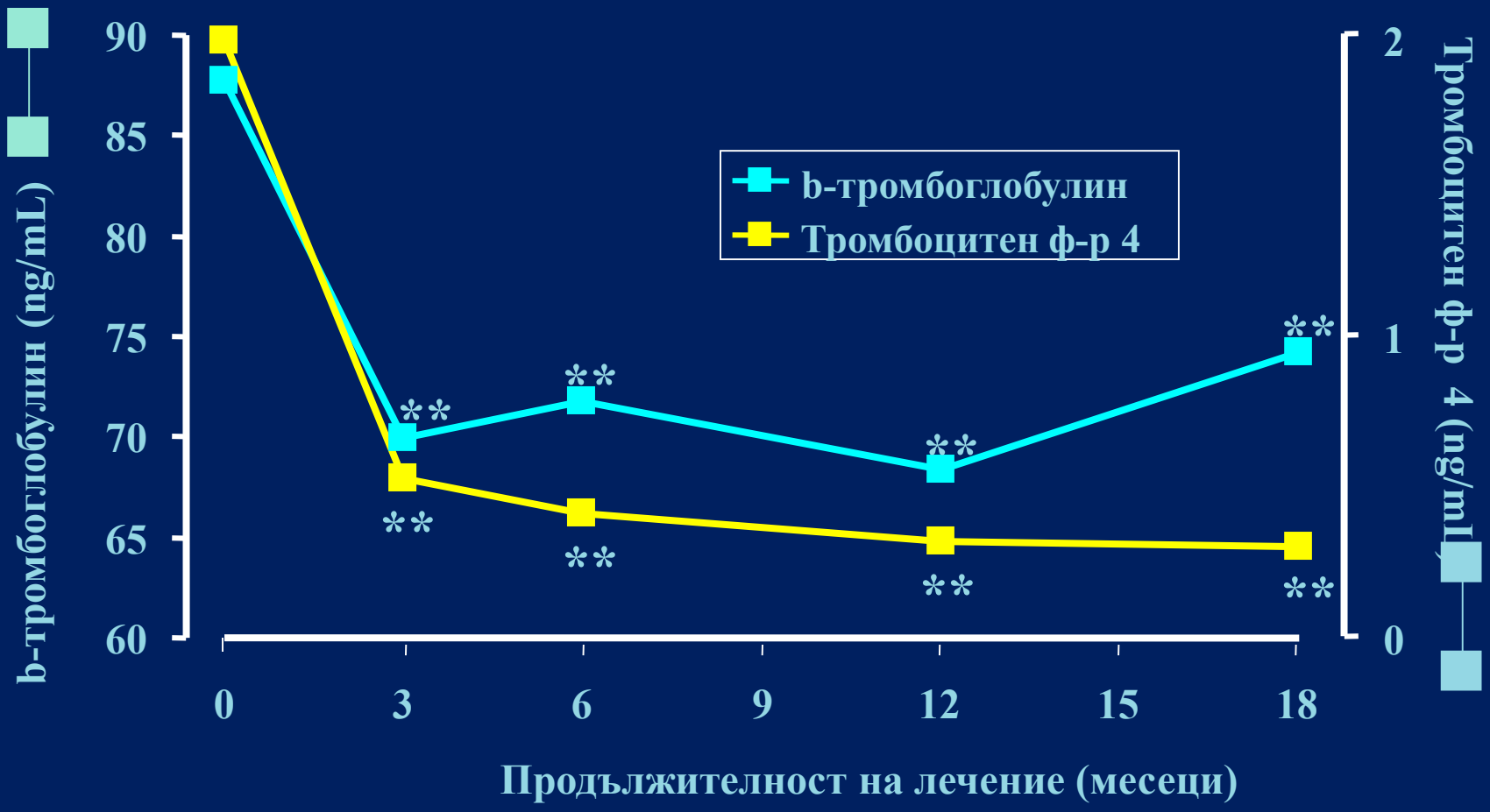
Grant PJ. Diabetes Care 1996;19:64-6

Ендотелна функция при пациенти с диабет тип 2 преди и след метформин



Schäfers RF. Diabetes Metab 2003;29:6S62-70; Mather KJ et al. JACC 2001;37:1344-50

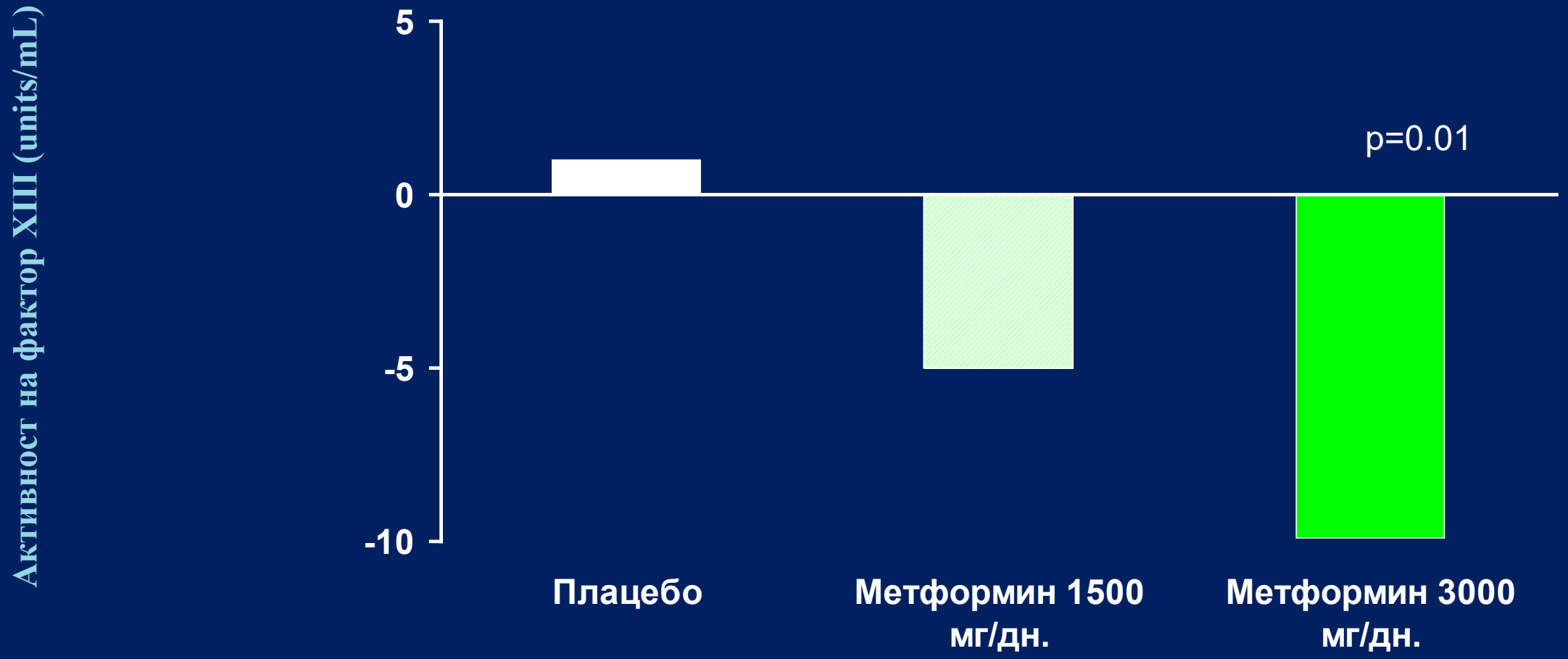
Стабилност на тромбоцитите при пациенти с диабет тип 2 след метформин



**p<0.01 спрямо изходните стойности

Gregorio F et al. Diabet Med 1999;16:1016-24

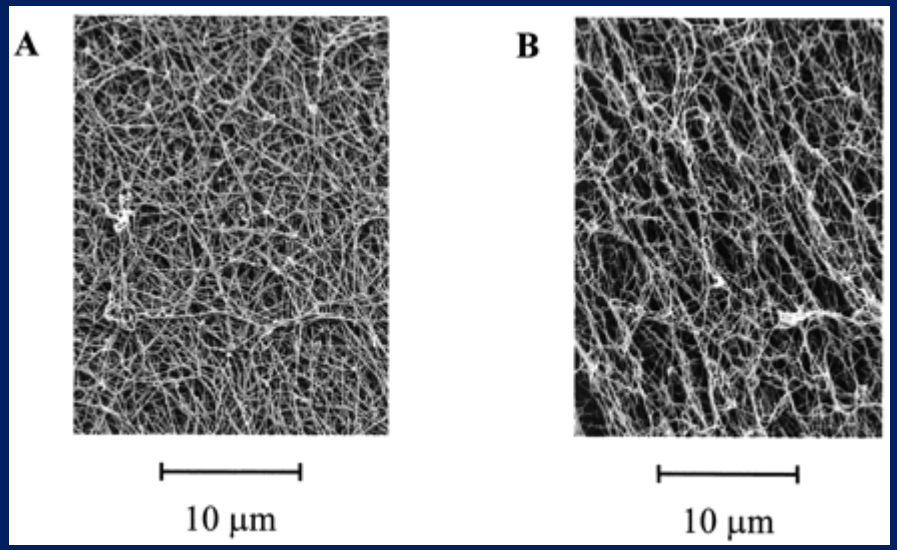
Активност на фактор XIII при пациенти с диабет тип 2 след метформин



Standeven KF et al. Diabetes 2002;51:189-97

Ефект на метформина върху фибриновия съсирек*

Контрола Метформин



Полимеризация с тънки фибри и малки пори, които по-лесно се лизират – намален антитромботичен риск

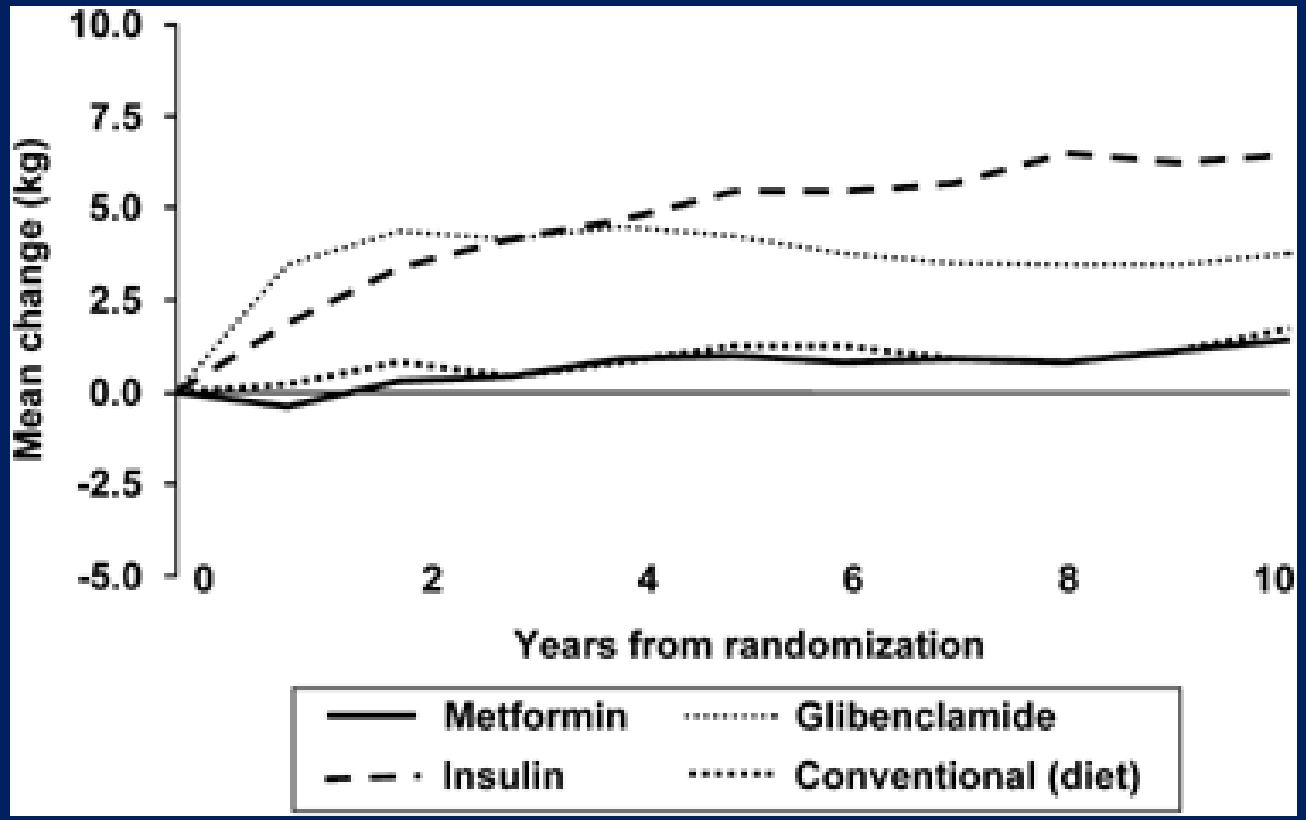
Standeven K et al. Diabetes 2002 Jan; 51(1): 189-197.
*резултати от in vitro изследване

Метформин

Промяна в телесното тегло и други СС рискови фактори

Метформин и промяна в телесното тегло

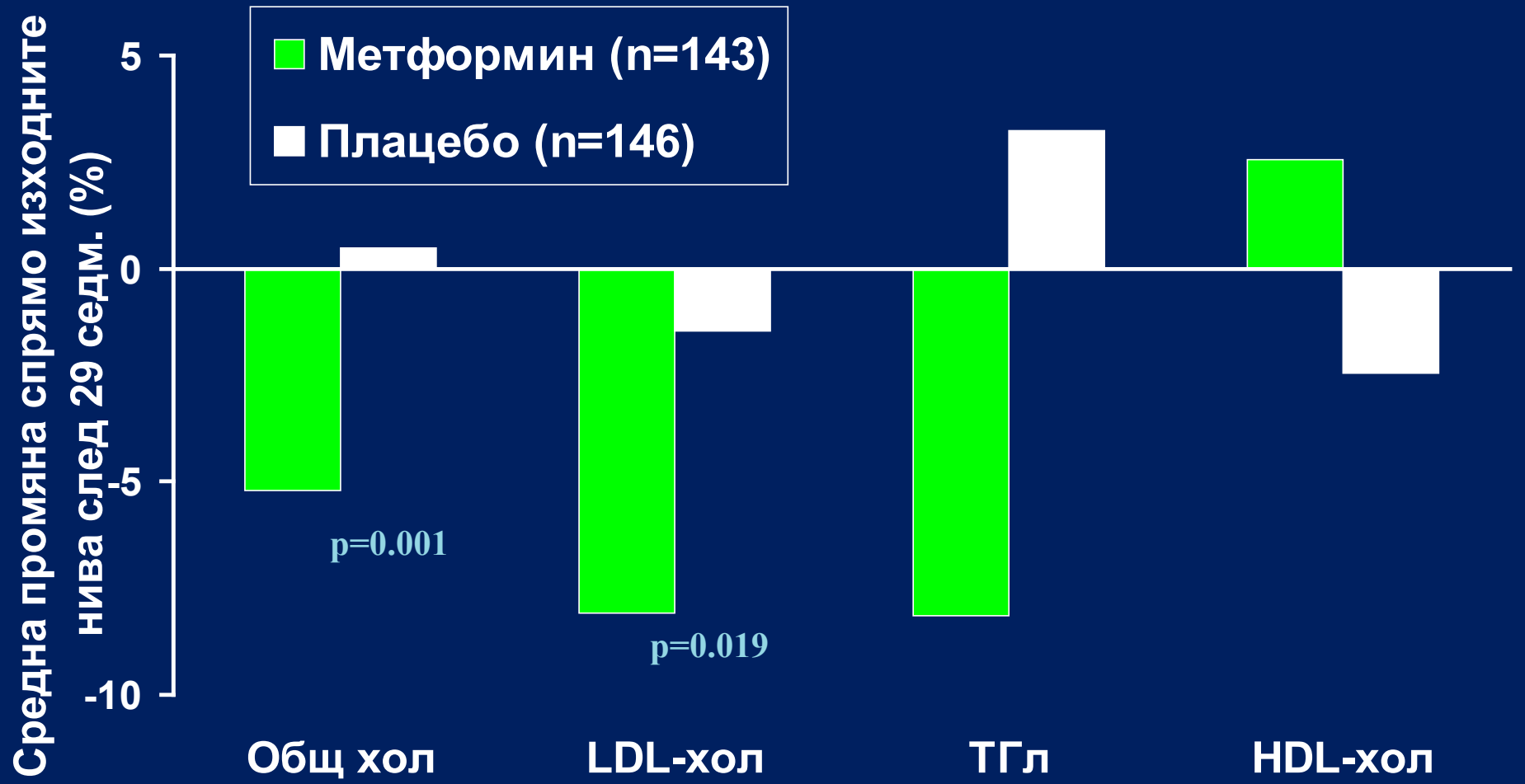
(литературни данни)



- Редукция на хепаталната глюконеогенеза и редукция на инсулиновата синтеза
- Модулиране на центровете на апетита в хипоталамуса
- Промяна в чревната микробиота
- Връщане назад на последствията на стареенето
- Редистрибуция на мазнините от централните към подкожните депа
- Намаление на епикардната мастна тъкан

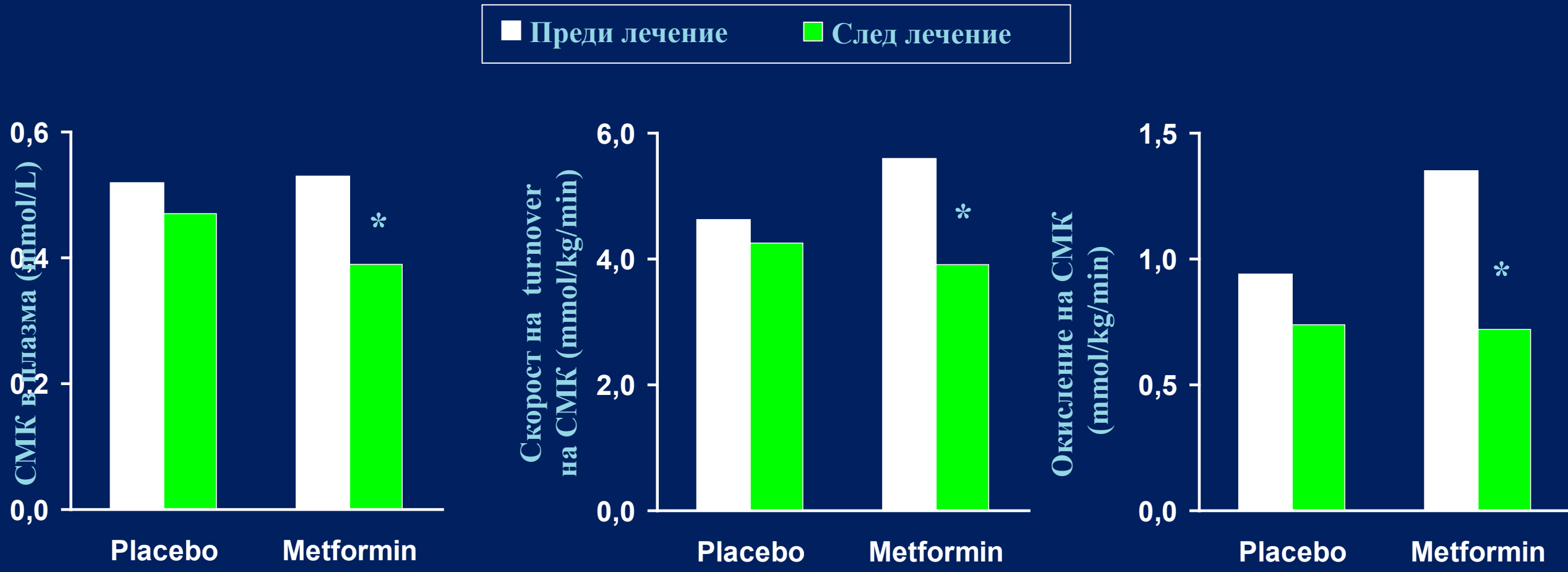
Golay A. Int J Obes (Lond). 2008;32(1):61-72
Zilov A. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Oct; 35(7): e3173

Ефект на метформин върху липидния профил при пациенти с диабет тип 2



DeFronzo RA & Goodman AM. NEJM 1995;333:541-9;
Després JP. Diabetes Metab 2003:6S53-61

Метформин и метаболизъм на СМК



*p<0.05

Riccio A et al. Diabete Metab 1991;17:180-4
Gianarelli R et al. Diabetes Metab 2003;29:6S28-35

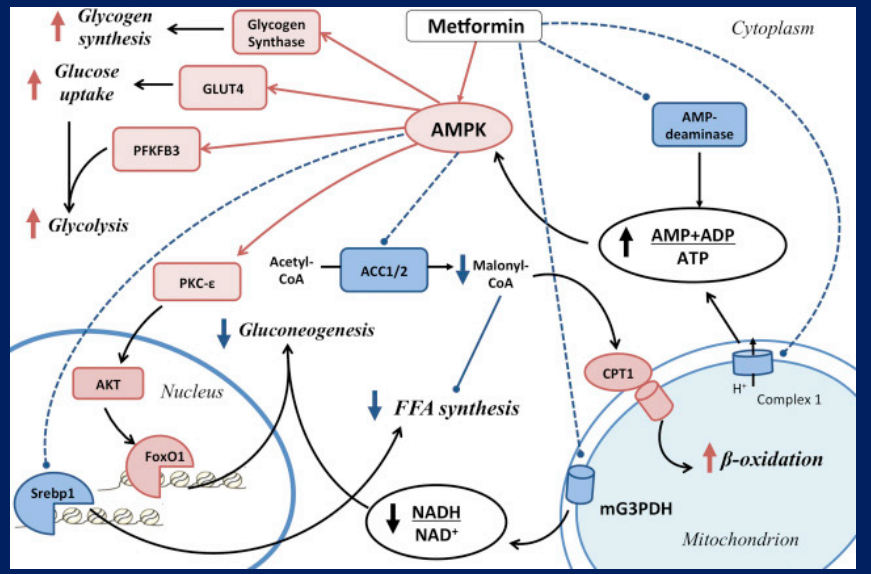
Метформин

Клетъчни антиатерогенни ефекти

Клетъчни антиатерогенни ефекти

(литературни данни)

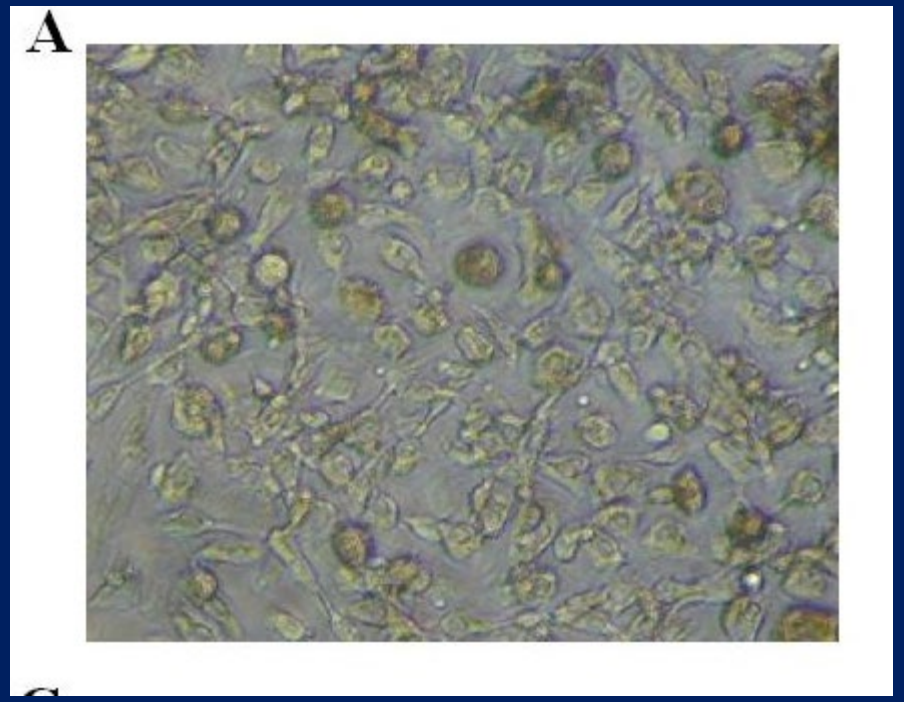
- Ефект върху ангиогенезата – стимулация на AMPK/инхибицията на mTOR от метформин.
- Намален uptake на холестерол или увеличен ефлукс на холестерол от макрофагите,
- Инхибиция на разцепването на митохондриите в ендотелните клетки
- Протекция на митохондриалната функция по време и след миокардна исхемия
- Супресира съотношението неутрофили/лимфоцити, което е известен предиктор на смъртността по всякаква причина и СС събития.
- Намалено формиране на пенести клетки или неоинтима в развиващите се плаки.
- Метформин потиска плазмените цитокини при пациенти със СН, без ЗД, вкл. свързаните със стареене цитокини CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11). Блокадата на CCL11 може да супресира възраст-асоциираната клетъчна дисфункция
- Супресия на NF-κB – кардиопротективен ефект



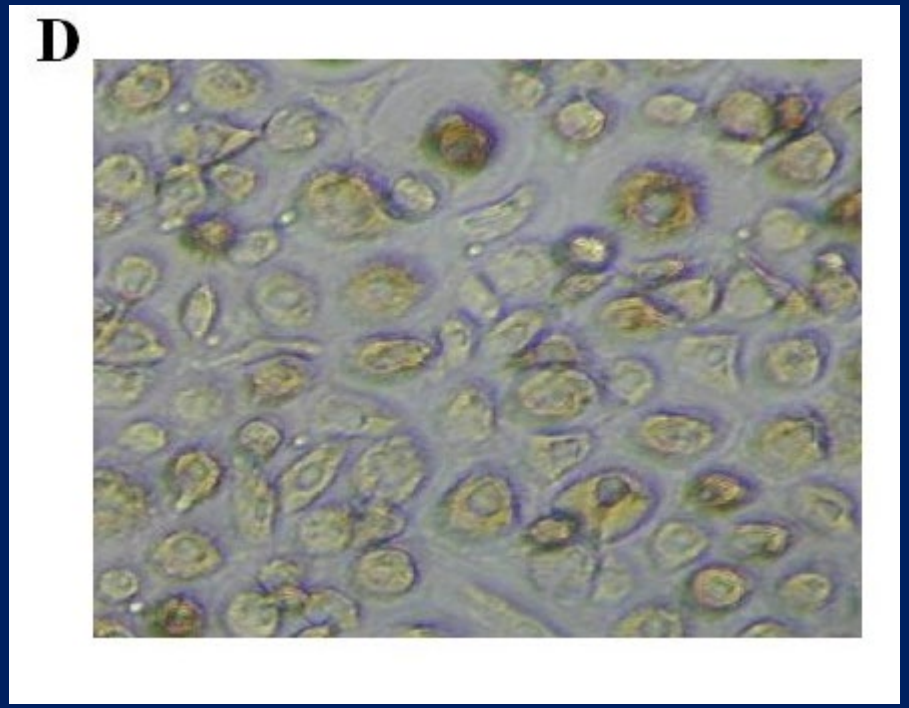
Тези механизми са изследвани чрез екпериментални системи и клиничното им значение трябва да бъде допълнително проучено.

Circulation. 2018;137:422–424. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031735
Zilov A. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Oct; 35(7): e3173
Nesti et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017; 27(18):*657-669*

Ефекти върху диференцирането на моноцитите в макрофаги*



– Metformin

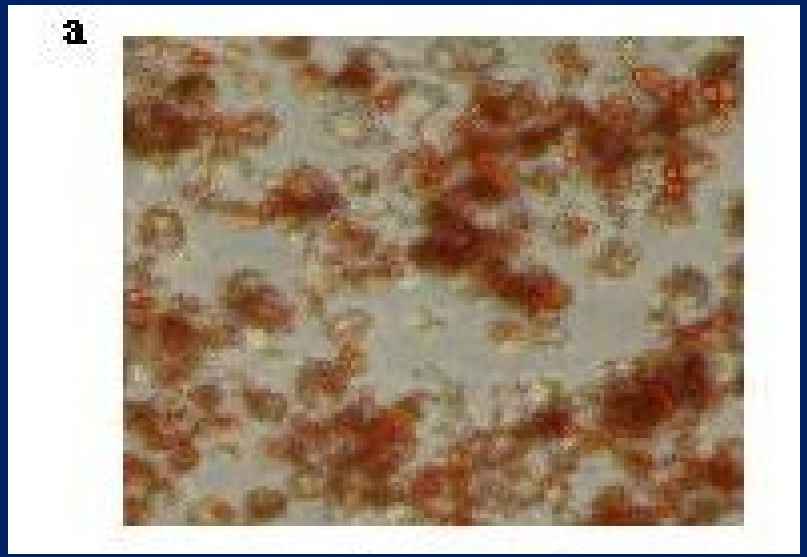


+ Metformin

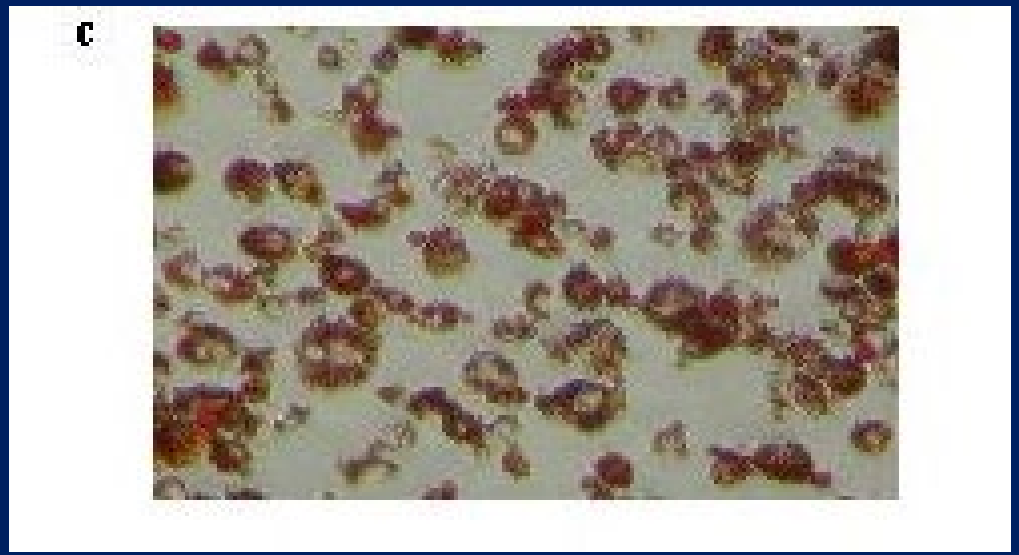
*резултати от In vitro изследване

Mamputu JC et al. Diabetes Metab 2003;29:6S71-6

Влияние на метформин върху липидното поемане от пенестите клетки*



– Metformin



+ Metformin

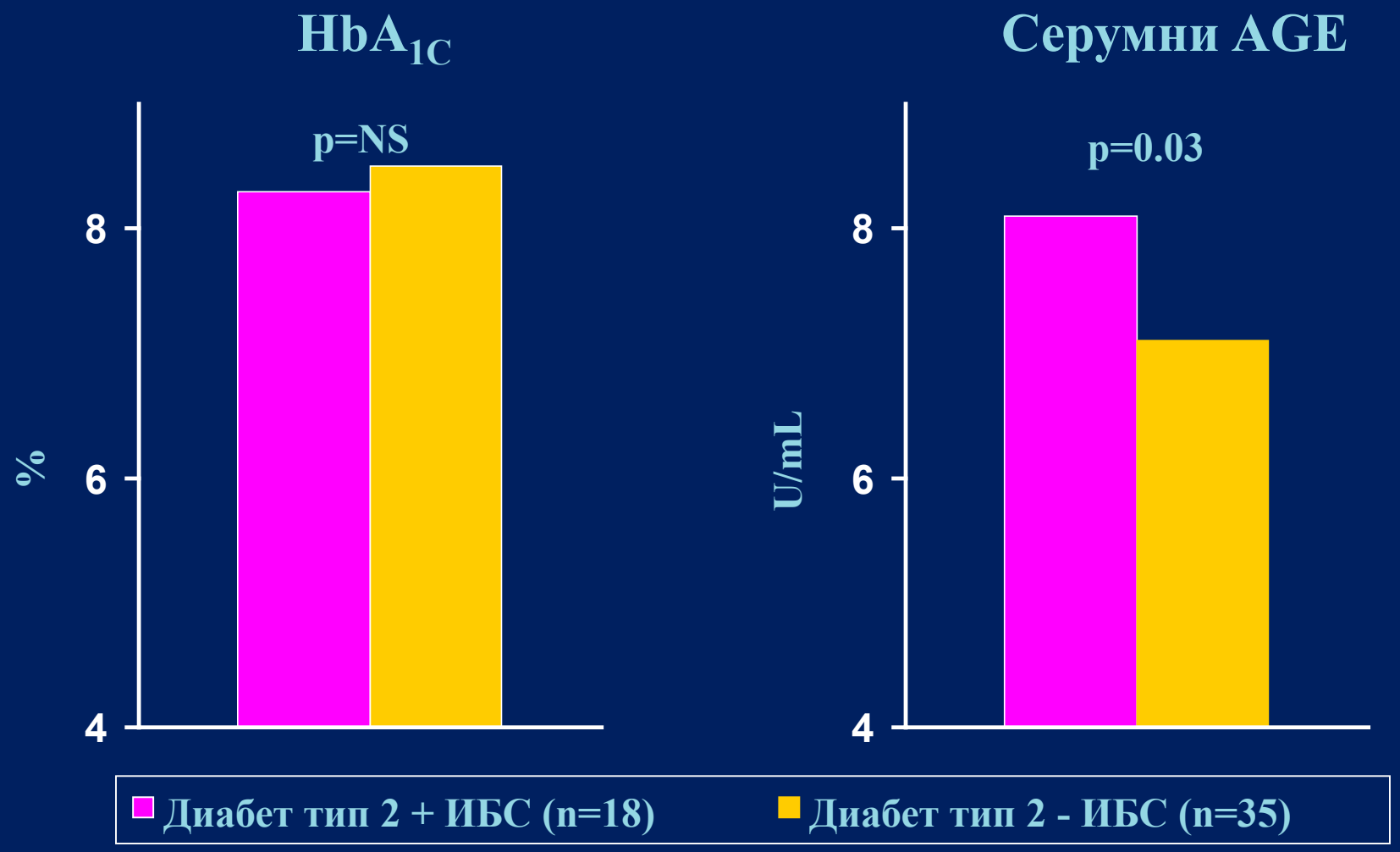
*резултати от In vitro изследване

Mamputu JC et al. Diabetes Metab 2003;29:6S71-6

Метформин

Повлияване на глиоксидацията

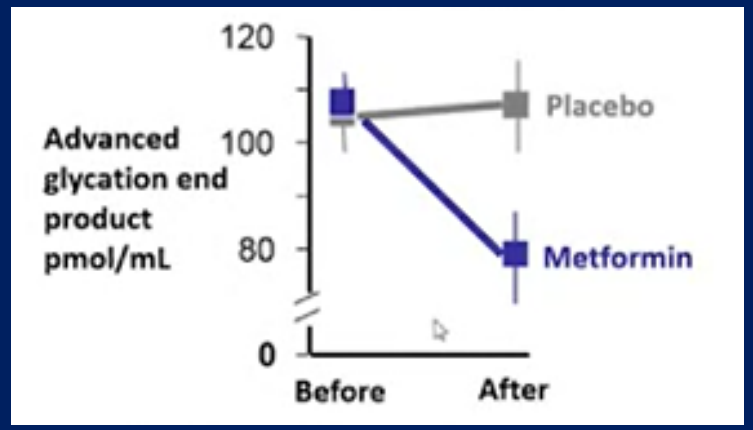
Нивата на AGE са по-високи при пациенти с диабет тип 2 и ИБС



Kilhovd BK et al. Diabetes Care. 1999;22:1543-8

Метформин намалява проинфламаторните маркери и оксидативния стрес

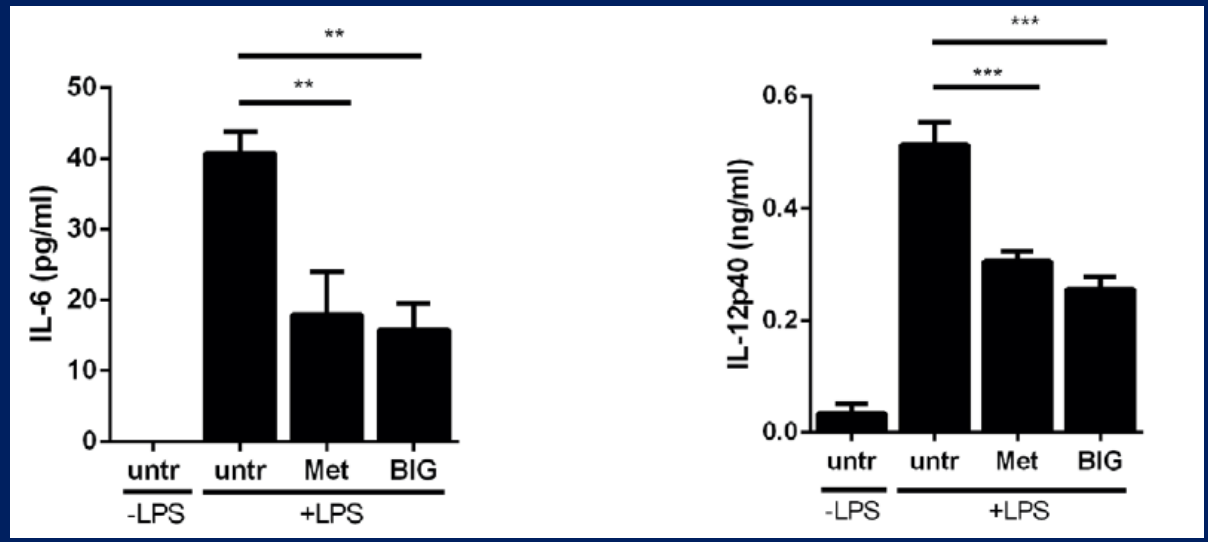
Крайни продукти на гликирането



RDBPC study, N=208 ЗД тип 2 (110 на метформин и 98 на плацебо) за 24 седмици

Chakraborty A et al. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Jul;93(1):56-62

Продукция на IL от макрофагите



Макрофаги, третирани с/без метформин или бигванид за определяне на отговора при активация със 100 ng/mL липополизахариди

Cameron et al. Circ Res, 2016, 119(5):652-665

Метформин

Ефект върху микроциркулация

Основни микроциркулаторни промени при диабет

Феномен	Функционални последици
Хронична артериоларна дилатация	↓ Кръвоток
Загуба артериолен контрактилитет	↓ Вазомоторика Нарушен нутритивен кръвоток
Дилатация на венулите	↓ Адаптация към стрес ↑ Левкоцитна адхезия/пермеабилитет
Миокарден инфаркт	↓ Капилярна плътност (сърце и гладка мускулатура)
Хемореологични нарушения	↓ Капилярен кръвоток ↑ Капилярна обструкция

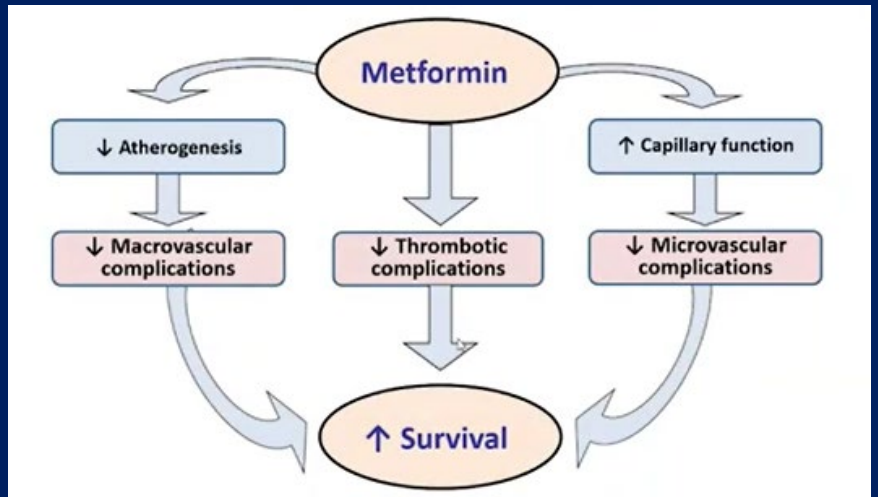
Wiernsperger NF, Bouskela E. Diabetes Metab 2003;29:6S77-87

Метформин подобрява важни функционални кардиоваскуларни параметри

- Пост-исхемична капилярна плътност и кръвоток
- Капилярна перфузия
- Капилярна пропускливост
- Нутритивен капилярен кръвоток
- Еритроцитна мембранна еластичност
- Инхибира моноцитна адхезия
- Инхибира липидна кумулация
- Намалява клетъчна апоптоза

Wiernsperger NF, Bouskela E. Diabetes Metab 2003;29:6S77-87

Изводи



- Наблюдава се тенденция в намаляването на

риска от обща смъртност при повечето подгрупи

от обследваните пациенти приемали метформин

минимум 4 и повече години; ползите за пациентите се увеличават с всяка изминала година на лечение с медикамента; тенденцията е налице и при пациенти с CKD и CHF.

- Ранното начало на лечението с метформин при лица с предиабет и диабет е ключов момент за успешна терапевтична стратегия.
- Метформин разкрива положителна тенденция за допълнителни ползи при коморбидни пациенти с диабет тип 2.
- Лечението с Метформин все още може да предложи клинично подобрение върху качеството на живот на пациентите с предиабет и диабет

Adapt. from Simard P. et al. - Ann Pharmacother 2018 Apr;52(4):305-313. doi: 10.1177/1060028017743517. Epub 2017 Nov 16.