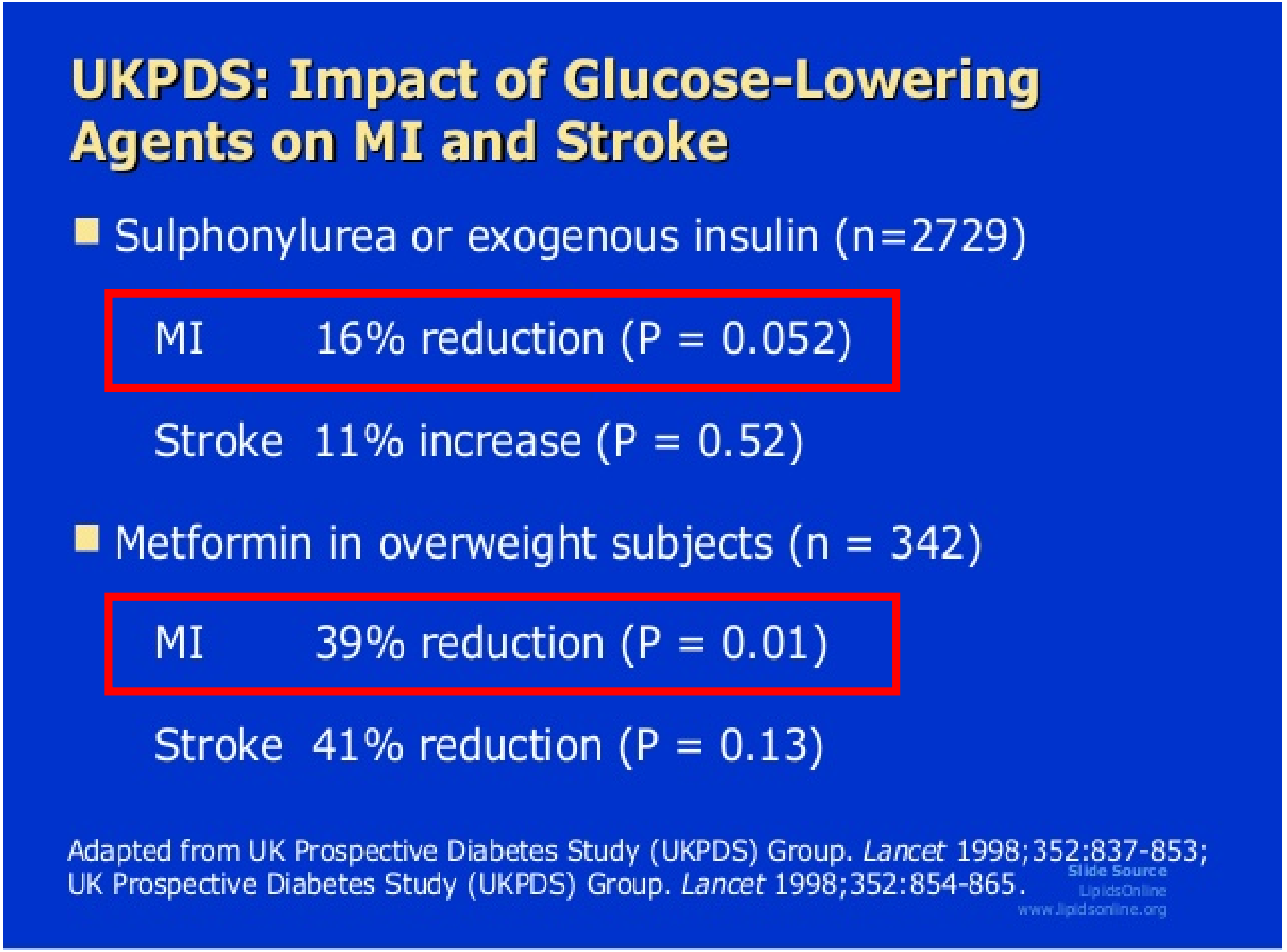
Метформин и бъбрек

Бояна Цветанова, Анна-Мария Борисова

Клиника по Ендокринология, Университетска болница Софиямед

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-MULD-00003/ Май, 2021



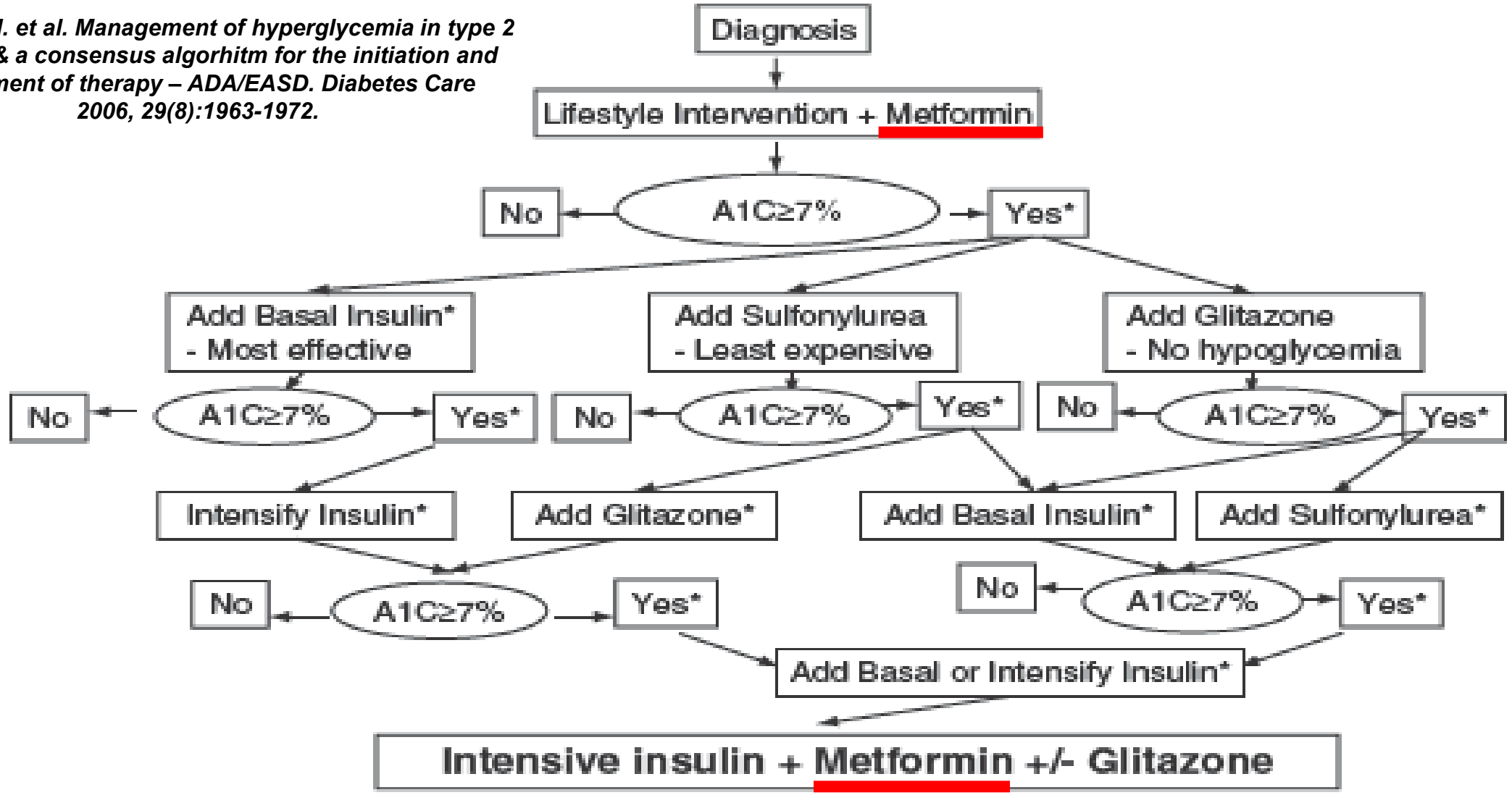
Първо проспективно диабетно проучване - UKPDS / 1998 г.

„Метформинът значимо намалява случаите с Миокарден инфаркт (p<0.01)“

Консенсус за лечебен алгоритъм на ADA и EASD - 2006

Метформин от старта на лечението, до последните етапи в различни комбинации двойно / тройно лечение е с негово участие.

Nathan DM. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes& a consensus algorhitm for the initiation and adjustment of therapy – ADA/EASD. Diabetes Care 2006, 29(8):1963-1972.



Update in Treatment Strategy in Type 2 Diabetes: ADA/EASD Algorithm

септември 2019

Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes

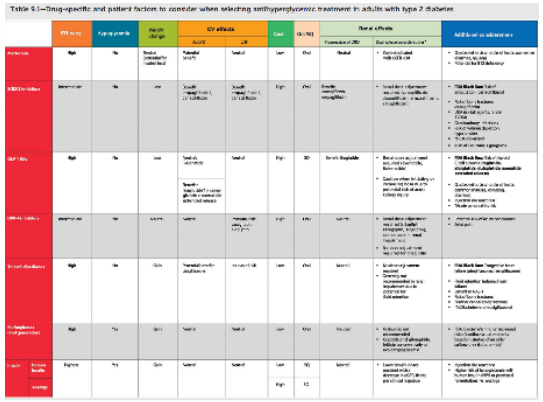
9.5 Metformin is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. A

9.6 Once initiated, metformin should be continued as long as it is tolerated and not contraindicated; other agents, including insulin, should be added to metformin. A

9.7 Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin B12 deficiency, and periodic measurement of vitamin B12 levels should be considered in metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy. B

9.8 The early introduction of insulin should be considered if there is evidence of ongoing catabolism (weight loss), if symptoms of hyperglycemia are present, or when A1C levels (>10% [86 mmol/mol)] or blood glucose levels (≥300 mg/dL [16.7 mmol/L)] are very high. E

METFORMIN – мотиви да бъде ПЪРВА ЛИНИЯ медикамент над 20 г.



- ✓ **висока ефикасност**
- ✓ **без хипогликемии**
- ✓ **за теглото – неутрален или леко намалява**
- ✓ **ниска цена**
- ✓ **орален прием**
- ✓ **неутрален за прогресия на ДББ**
- ✓ **СС ефекти – потенциална полза за ASCVD**

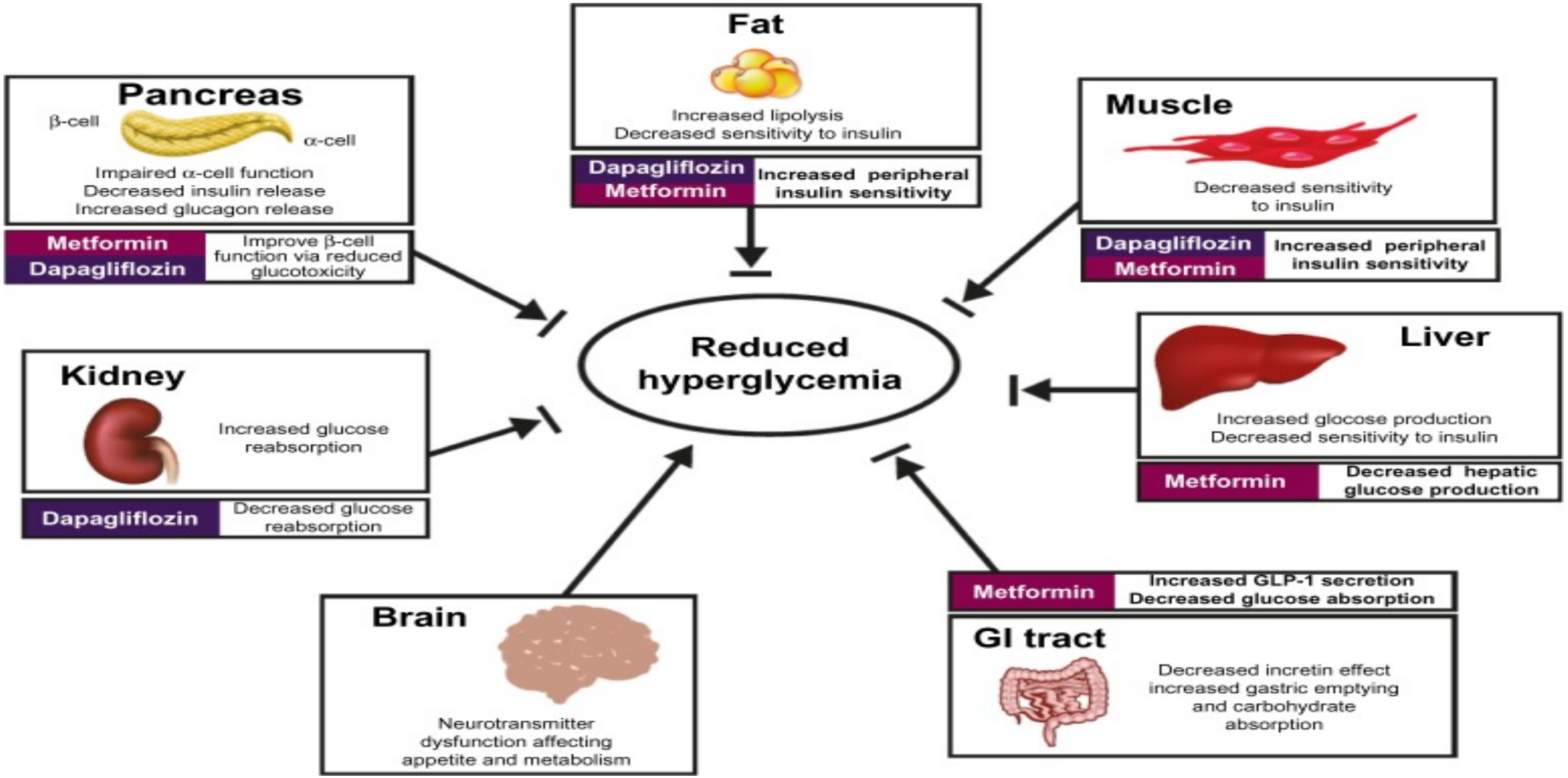
- ✓ **противопоказан при eGFR<30 ml/min**
- ✓ **гастроинтестинални странични ефекти**

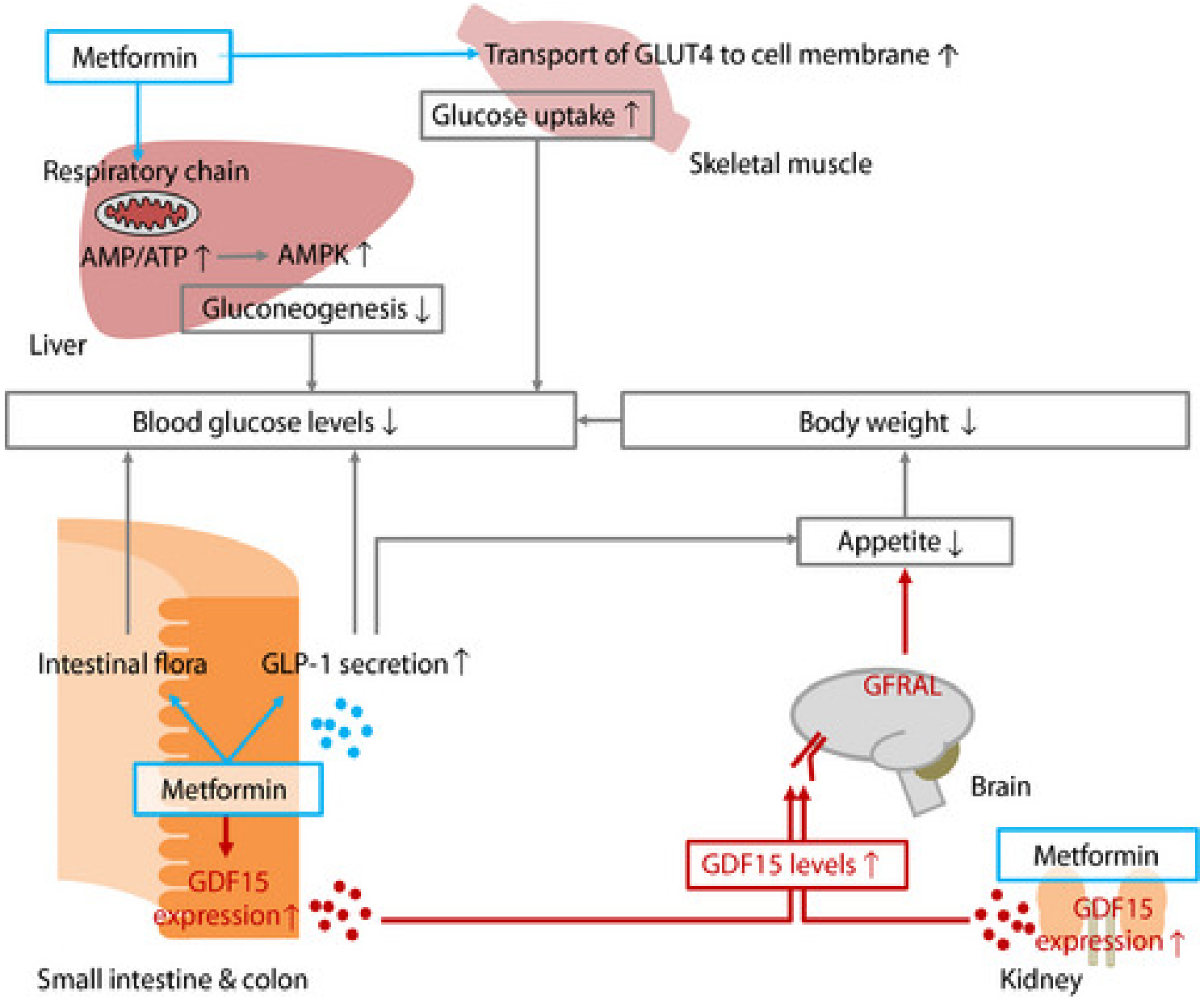
Table 9.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*	
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	▪ Contraindicated with eGFR <30	▪ Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) ▪ Potential for B12 deficiency

Standards of Medical Care in Diabetes – 2019, ADA, Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

Метформинът повлиява благоприятно почти всички патогенетични механизми на глюкозния интолеранс. Следователно той се явява основно лечение за овладяване на хипергликемията и не е случайно, че десетилетия стои като първи избор при стартиране на лечението



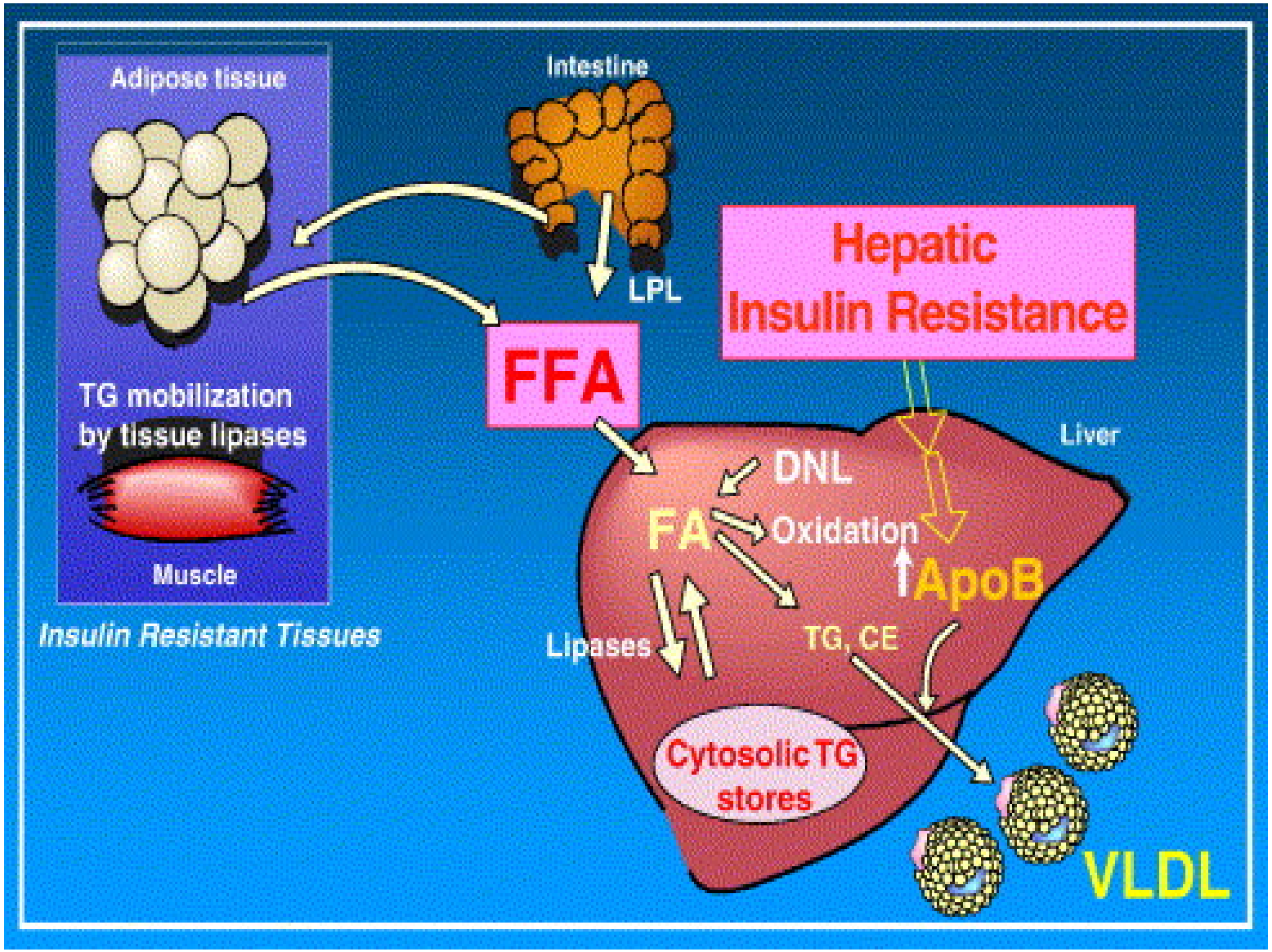


Метформинът намалява високата гликемия и теглото, като реализира ефекти върху:

1. **Черен дроб** – намалява глюконеогенезата
2. **Черва**
   - ✓ намалява усвояването на въглехидрати
   - ✓ повишава нивото на GLP-1/GDF15
3. **Мускули** – повишава транспортьора GLUT4 и ↑ ИЧ
4. **Мозъка** – намалява апетита/GDF15
5. **Бъбреци** – повишава експресията на GDF15

Metformin повишава циркулиращото ниво на пептиден хормон Growth Differentiation Factor 15 (GDF15), който намалява приема на храна и телесното тегло чрез brain-stem-restricted receptor.

Инсулинова резистентност (ИР) има в черния дроб, мастната тъкан, мускулите



ИР в мастната тъкан е причина за интензивна липолиза, което води до мощен поток СМК към черния дроб и периферните тъкани.

Но ИР е налице и в черния дроб и това води до свръхпродукция на apoB-lipoproteins.

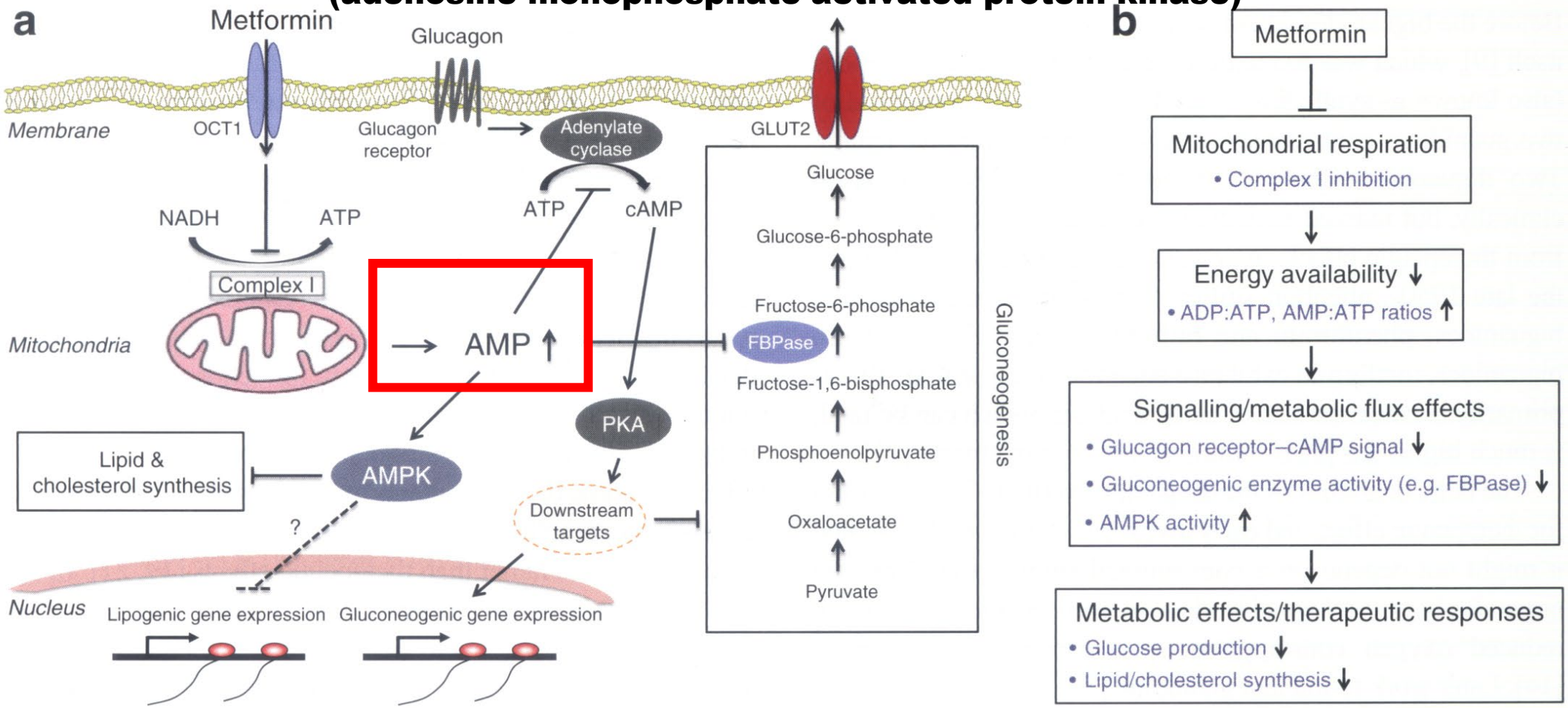
Rita Kohen Avramoglu et al. Frontiers in Bioscience 2003 (8): 464-476.

Метформин е първо средство на избор при лечението на ЗДТ2, защото повлиява 2та основни метаболитни процеса:

- ✓ намалява глюкозната продукция в черния дроб
- ✓ намалява синтеза на липиди / холестерол

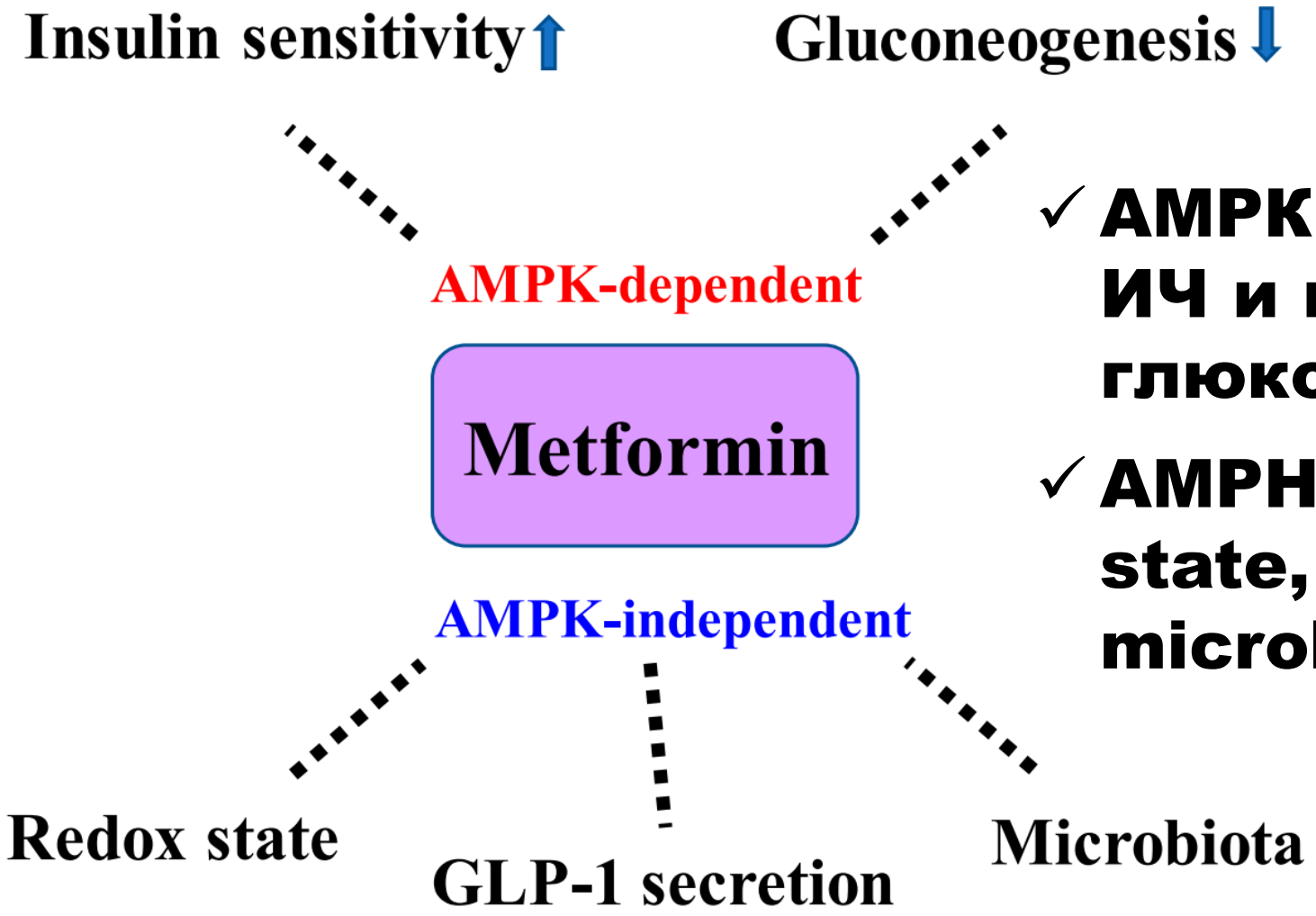
↑АМРК е основният двигател на тези процеси

(adenosine monophosphate activated protein kinase)



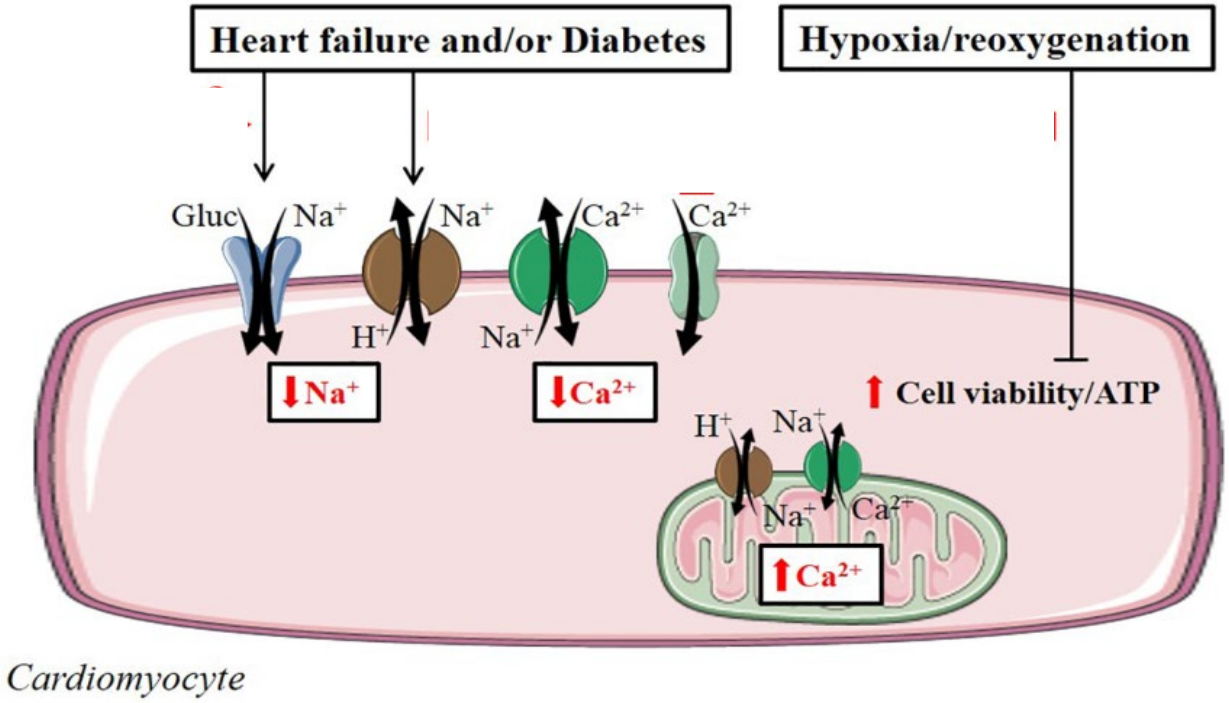
Метформинът реализира глюкозопонижаващите си ефекти чрез AMPK-activated kinase 1 по два пътя

Kawanami, D.; Takashi, Y.; Tanabe, M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. Int J Mol. Sci.2020,21, 4239.

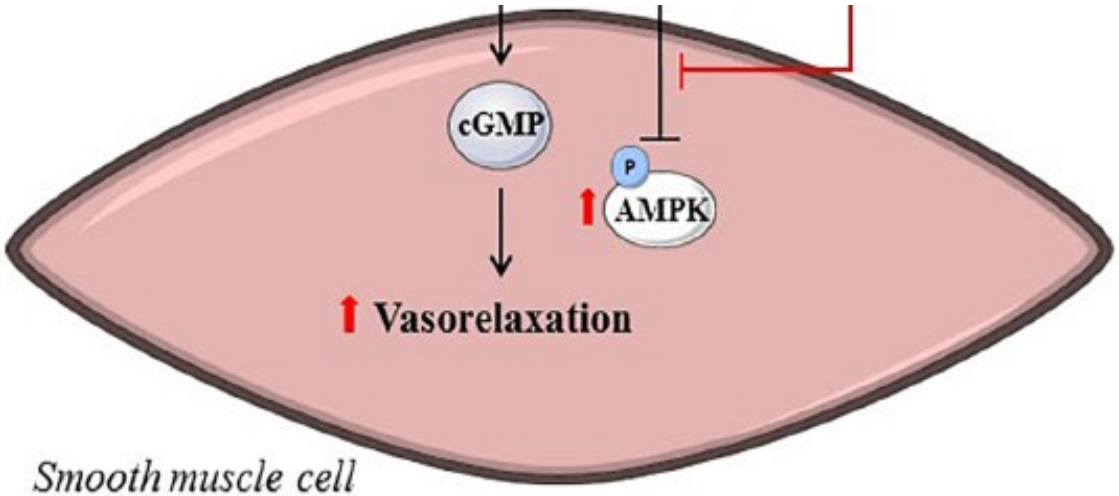


- ✓ **AMPK – зависим /повишена ИЧ и намалена глюконеогенеза**
- ✓ **AMPH – независим / redox state, GLP-1 secretion, microbiota**

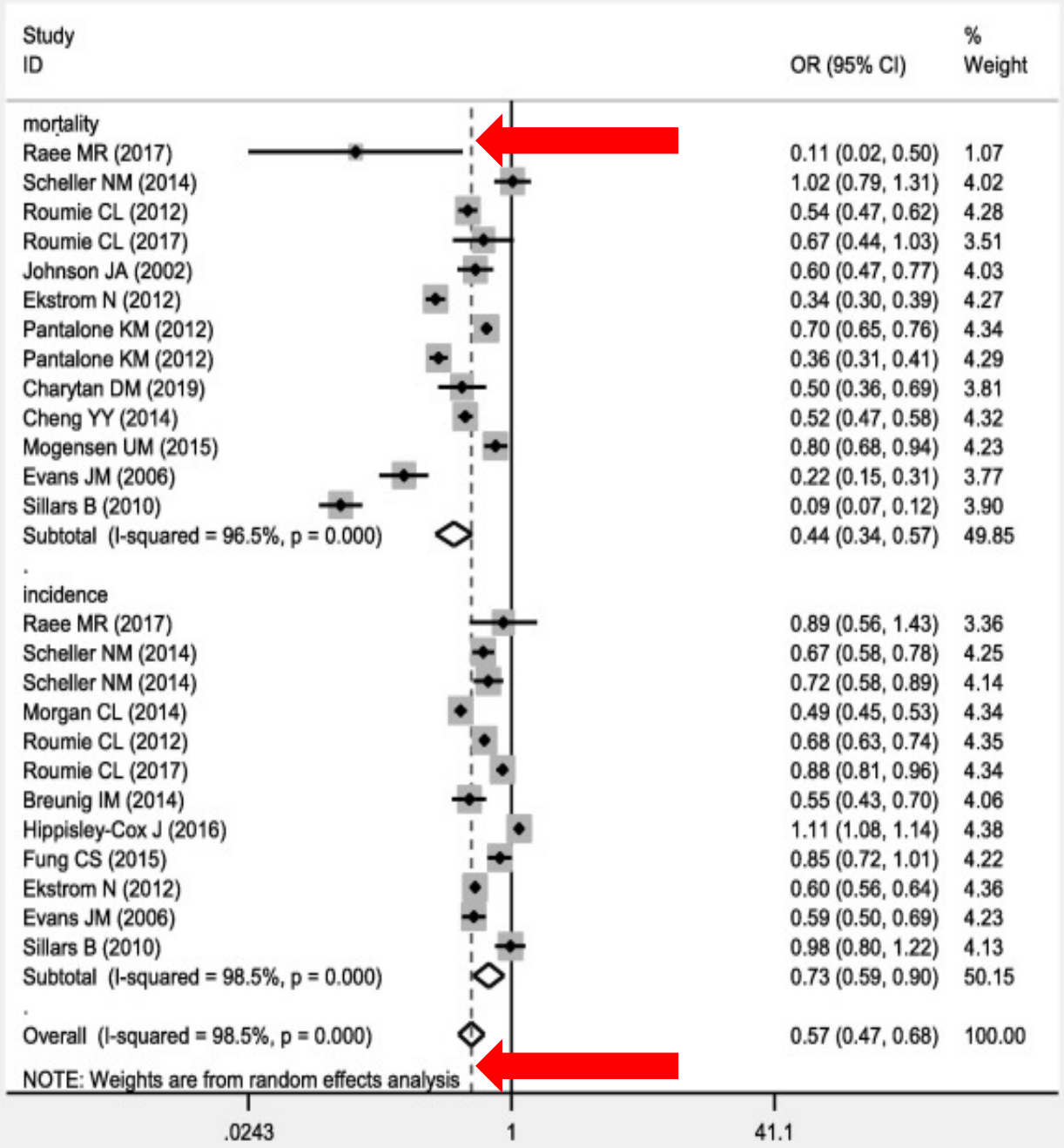
Клетъчният енергийният сензор AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase) е с намалена активност в кардиомиоцити при Т2ЗД и при СН. Доказано е, че с увеличаване активността на AMPK успешно се води до борба със СН и сърдечната хипертрофия



Метформин, лекарство от първа линия при лечението Т2ЗД, е известно, че увеличава активността на AMPK и така реализира благоприятни сърдечносъдови ефекти.



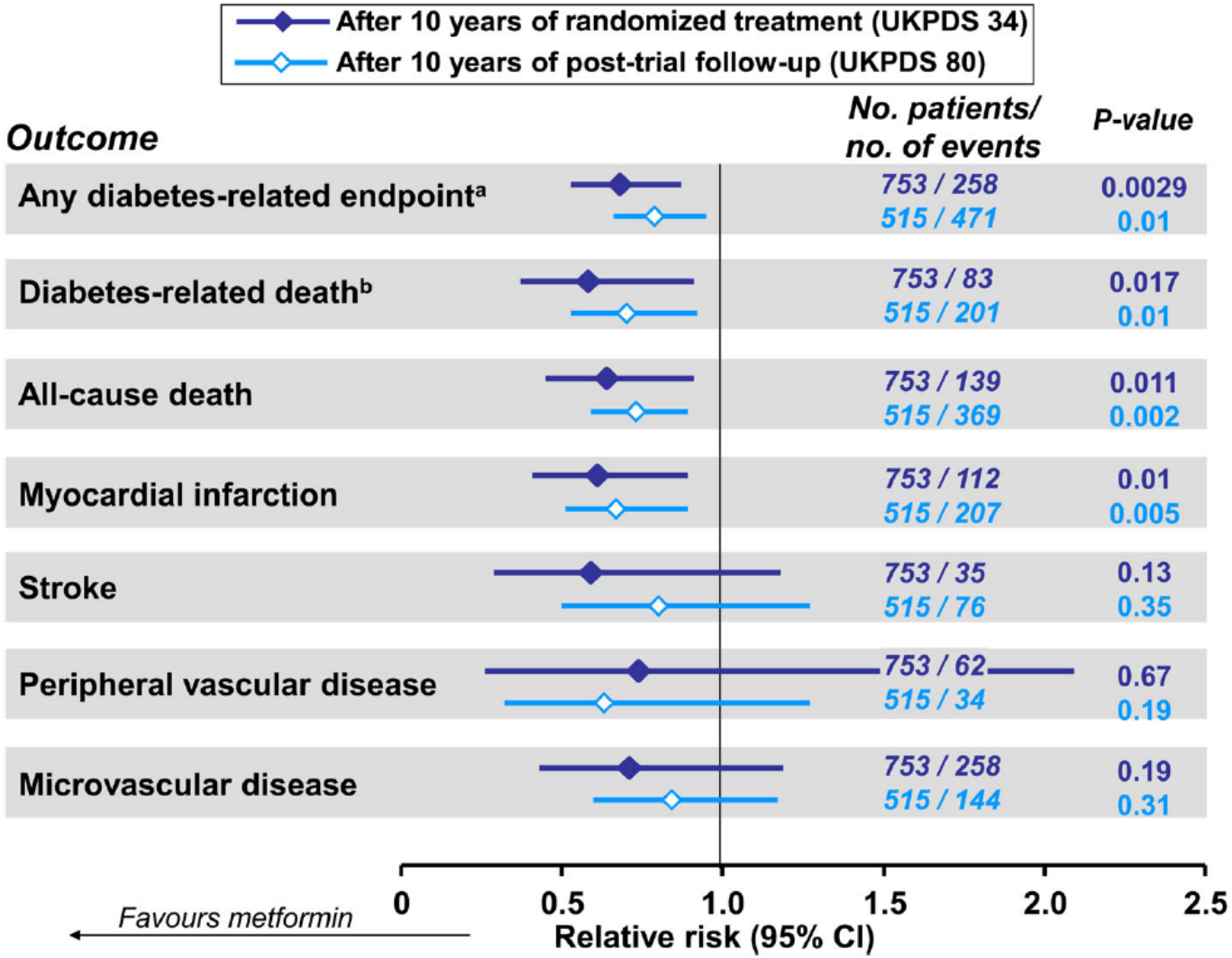
Laween Uthman et al. Frontiers in Physiology Nov 2018, Vol 9,Art 1575.



Мета-анализ на 16 проучвания при 710 000 болни Т2ЗД на Метформин доказа значимо намаление на СС риск - смъртност (OR=0.44, 95% CI=0.34-0.57) и инциденти (OR=0.73, 95% CI=0.59-0.90)

Zhang K. et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Jan 3;160:108001.

Сравнение на релативния риск за основните клинични прояви (смърт свързана с диабет, смърт по всяка причина, МИ) за болни рандомизирани под интензивен гликемичен контрол с Мет или под конвенционално лечение в UKPDS, както и за същите проследени през следващите 10 г.



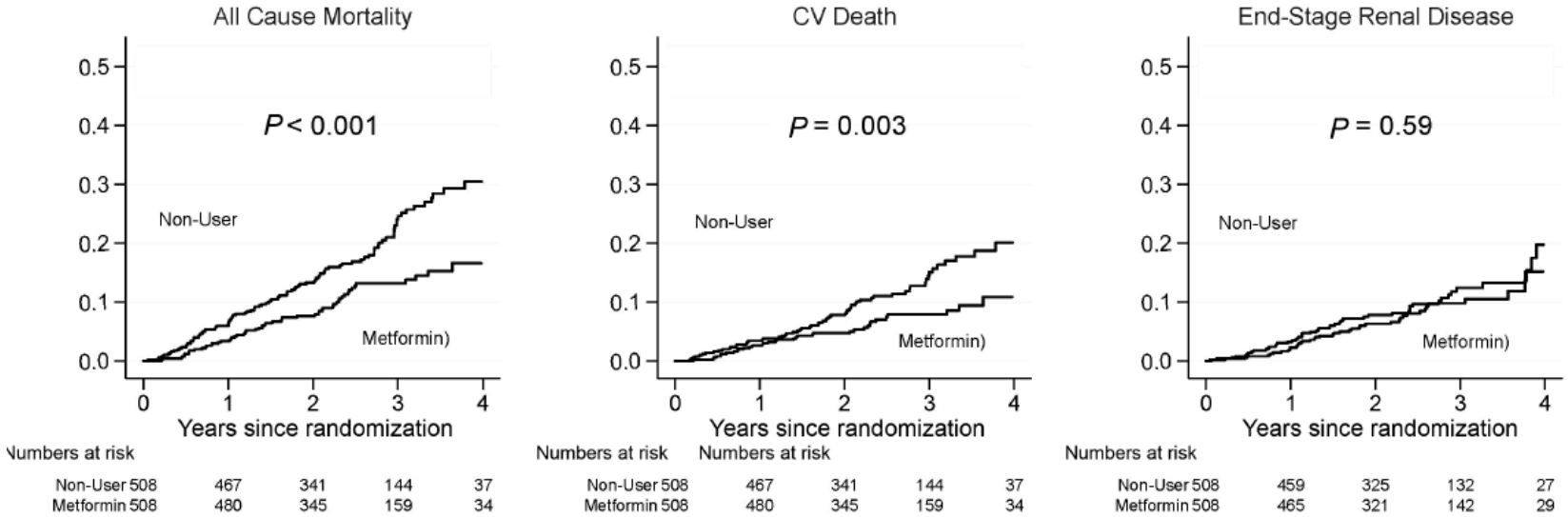
P<0.017

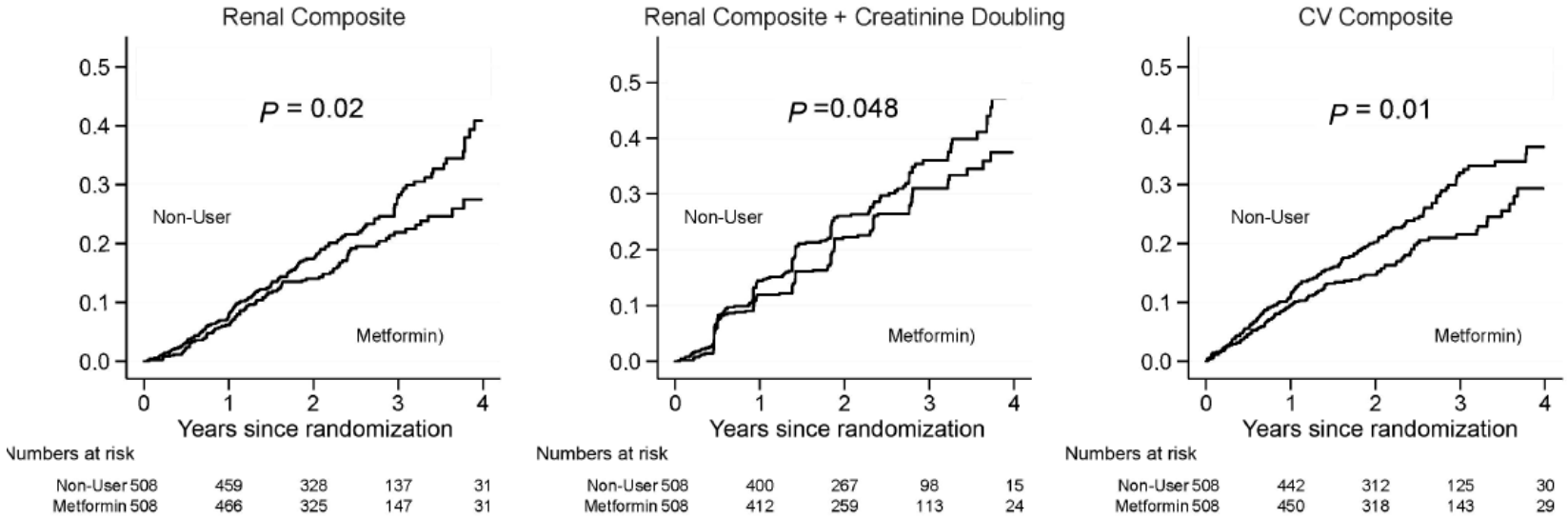
P<0.011

P<0.01

J.R. Petrie, P.R. Rossing, I.W. Campbell. Metformin and cardiorenal outcomes in diabetes: A reappraisal. Diabetes Obes Metab. 2020, 27 January;1–12.

Metformin може безопасно да се прилага при ХБЗ степен 3а (45-60 ml/min/1.75m^2) и да намали риска от СС събития и смъртността



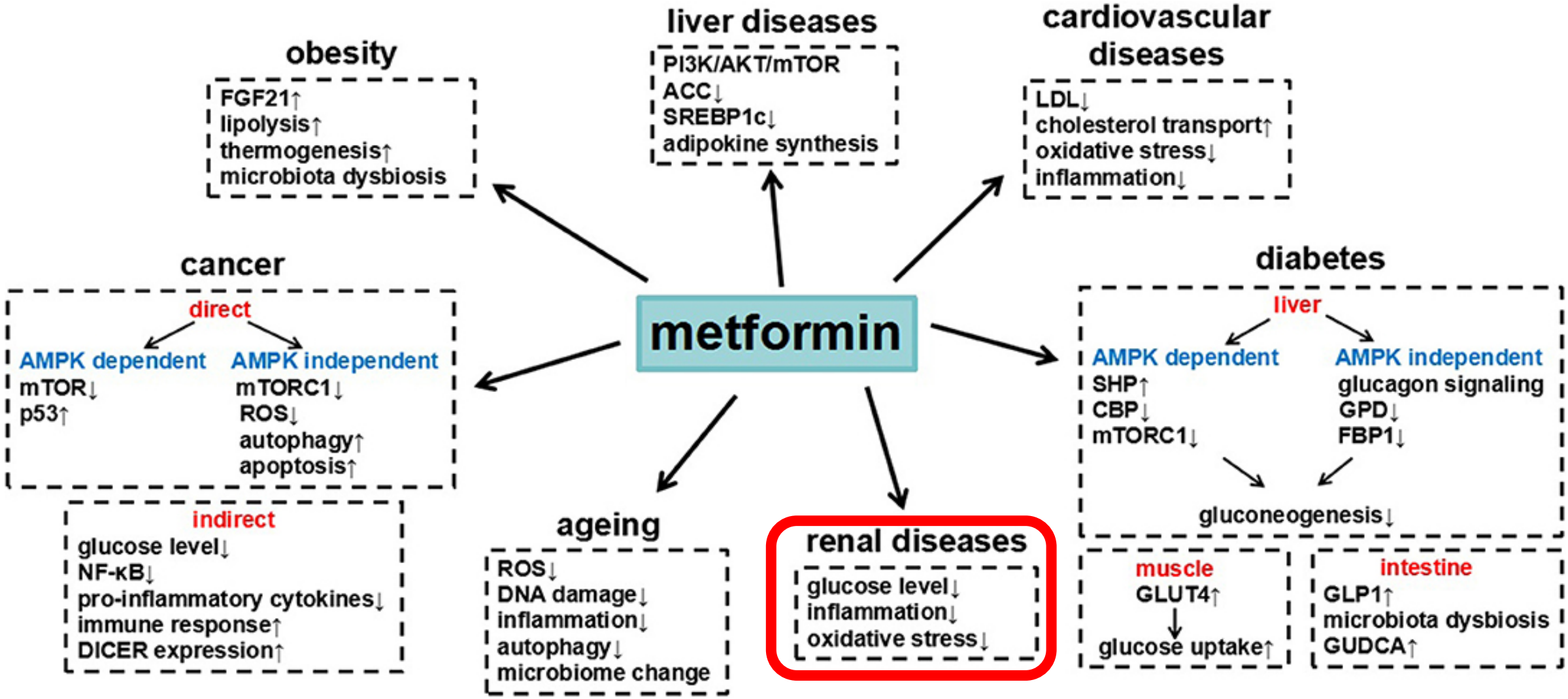


The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoeitin-alfa) Therapy (TREAT)

Допълнителен анализ на резултатите.

David M. Charytan et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1199–1208.

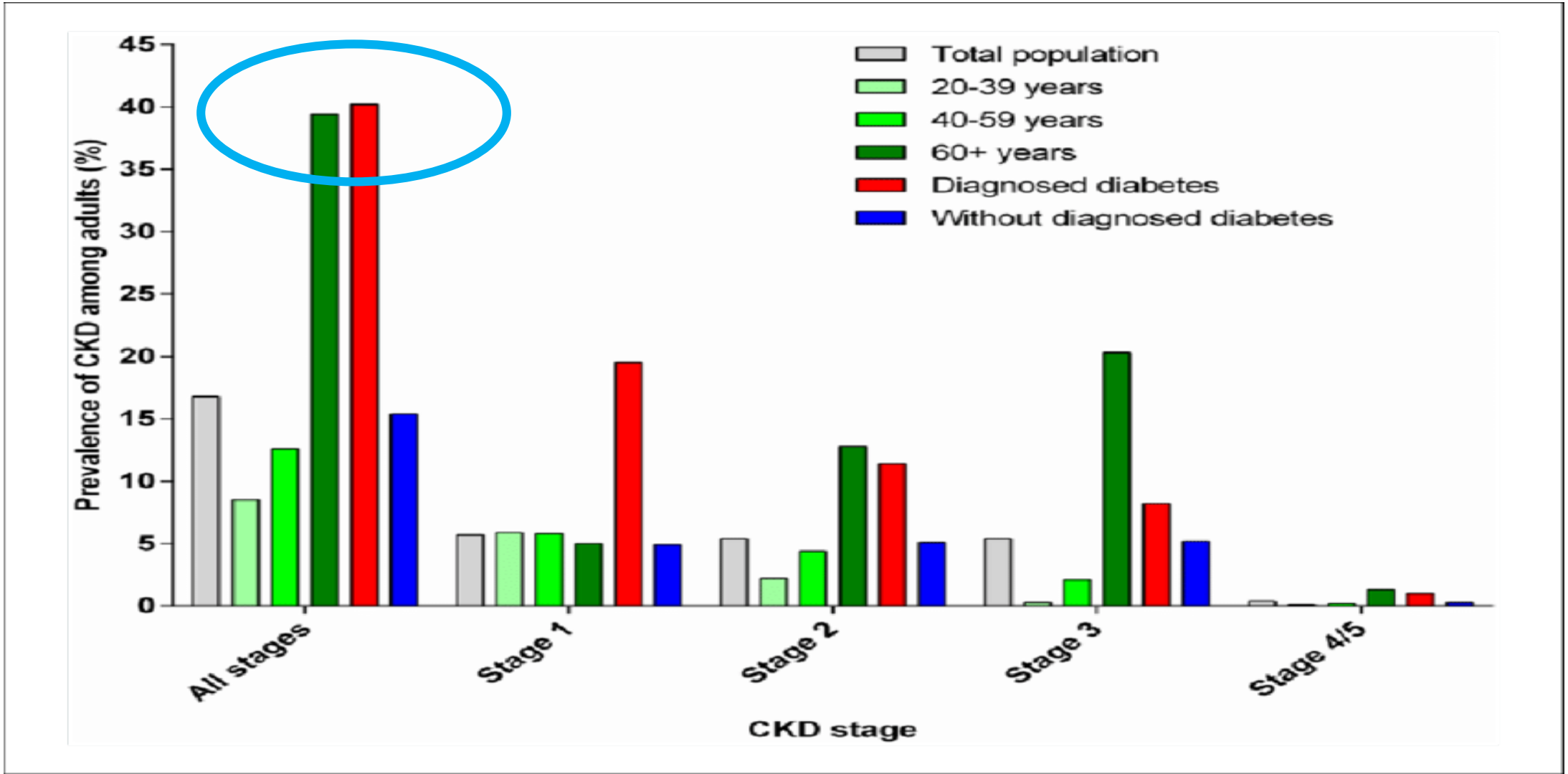
Метформинът има основно антихипергликемично действие, но той притежава и многобройни плейотропни ефекти, които той реализира чрез различни механизми в отделните органи



Ziquan Lv, Yajie Guo. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Frontiers in Endocrinology **2020, 11:191-201.**

ХБЗ е налице най-често при:

- ✓ **Диабетици**
- ✓ **лица >60-годишна възраст**



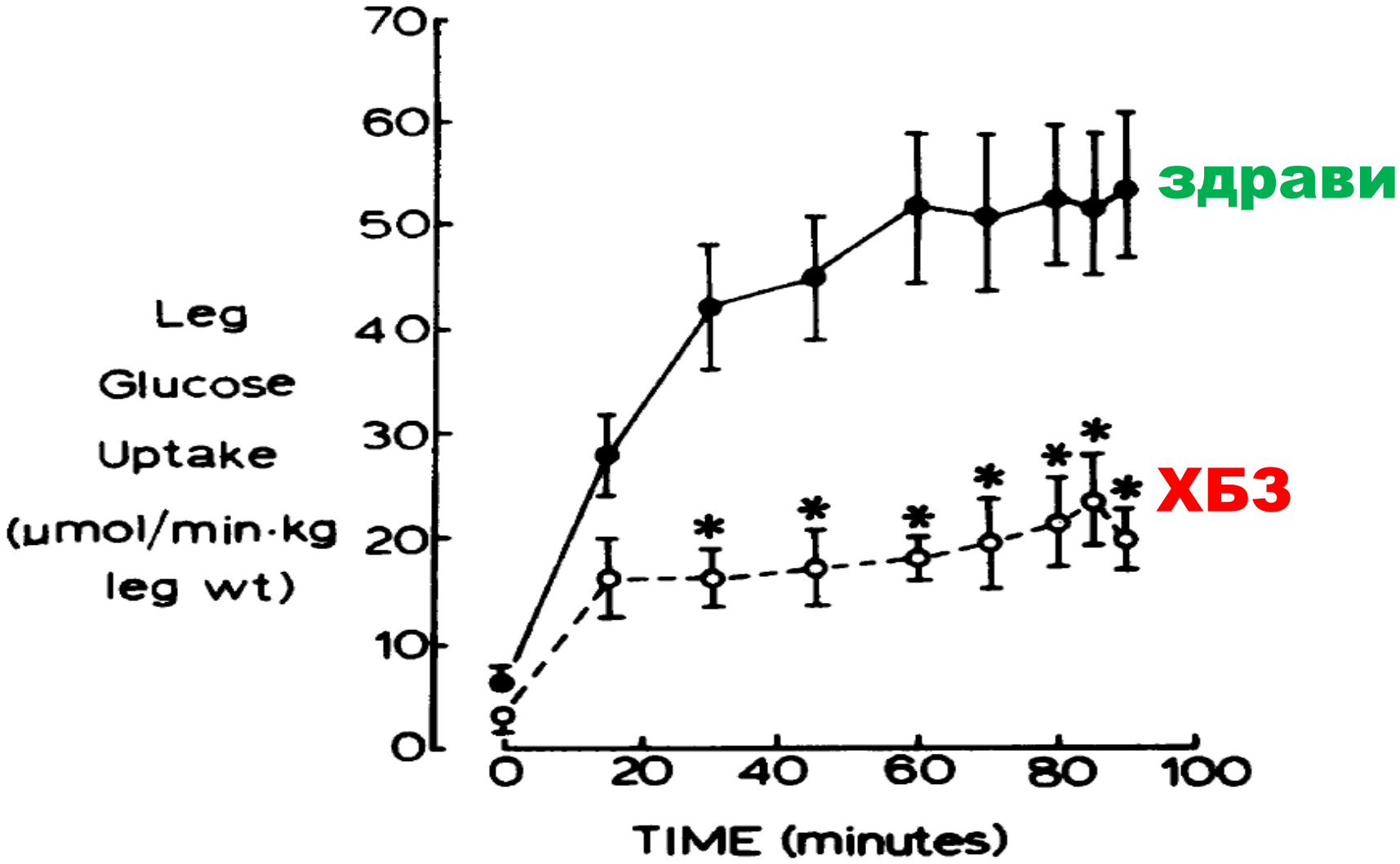
ИР има и при ХБЗ

Тя е свързана с нарушения в инсулиновия рецептор или GLUT4 transporter.
Роля играят още:

- ✓ **метаболитна ацидоза**
- ✓ **хиперосмолалитет**
- ✓ **хормонални отклонения**

David Semple. J Am Soc Nephrol 2011 (22): 207–215.

Тъканното усвояване на глюкоза при уремици е значимо намалено спрямо здрави лица (инсулин-кламп техника)



R.A. DeFronzo et al. Insulin Resistance in Uremia. J Clin Invest 1981,67,563-568.

Инсулинова резистентност при ХБЗ - механизми

ХБЗ и затлъстяване се поддържа системно възпаление.

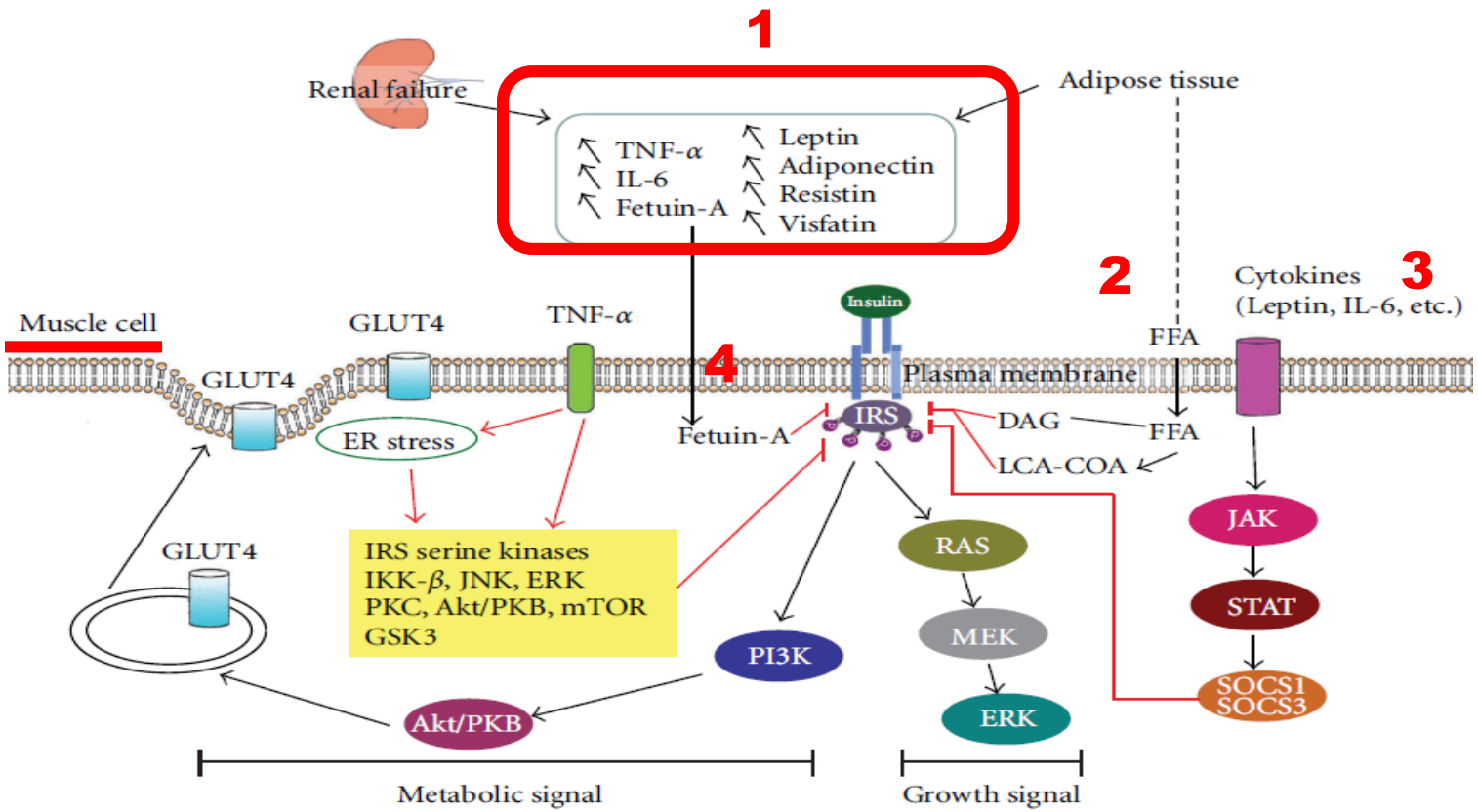
1. TNF-α повишава липолизата в мастната тъкан - ↑СМК.

2. СМК в мускулните клетки активират транскрипционни фактори – деполаризира IRS.

3. TNF-α повишава активността на серия от кинази в мускулните клетки отговорни за фосфорилацията на IR (insulin receptor) и IRS.

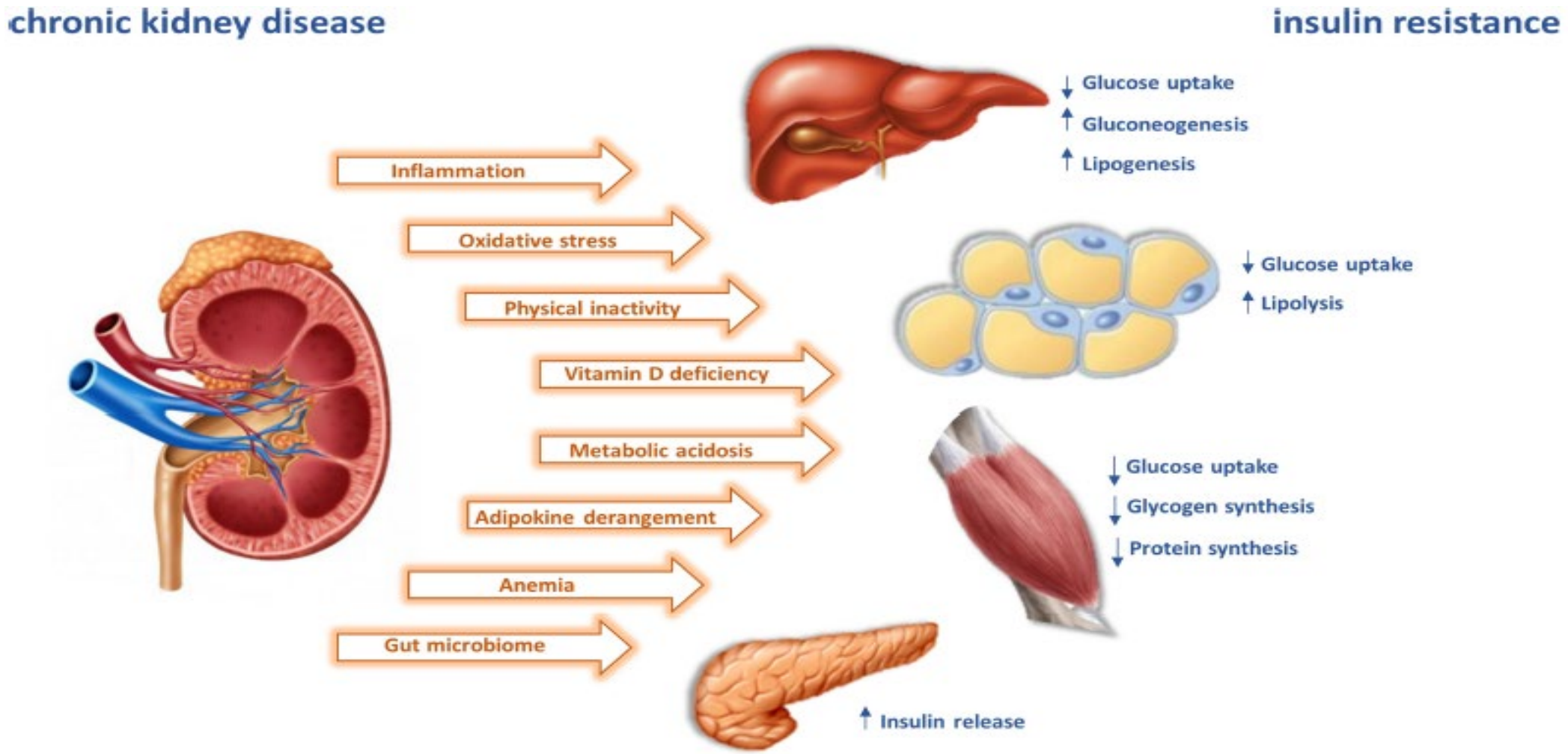
4. Fetuin A също блокира IRS.

Блокирането на IRS води до спад в GLUT4.



Min-Tser Liao et al. Insulin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease. J of Biomedicine and Biotechnology 2012 Article ID 691369,12.

ИР е налице при болните с ХБЗ и допринася за прогресията му и за повишаване на СС риск. Етиологията е мултифакторна:



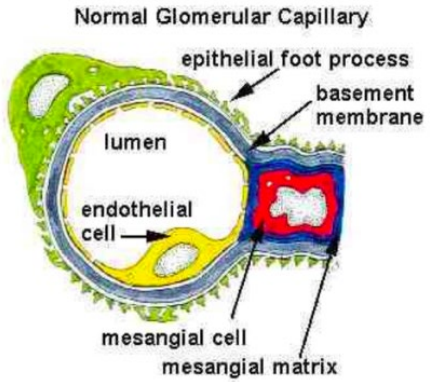
Belinda Spoto et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. Am J Physiol Renal Physiol 2016 (311): F1087–F1108.

БИОХИМИЧНИ И СТРУКТУРНИ ПРОМЕНИ В БЪБРЕКА ПРИ Диабетна Бъбречна Болест (ДББ)

Хипергликемията е причина за активирането на няколко метаболитни пътя:

- ✓ генериране на AGE
- ✓ активиране на PKC
- ✓ повишена експресия на TGF-β
- ✓ генериране на ROS

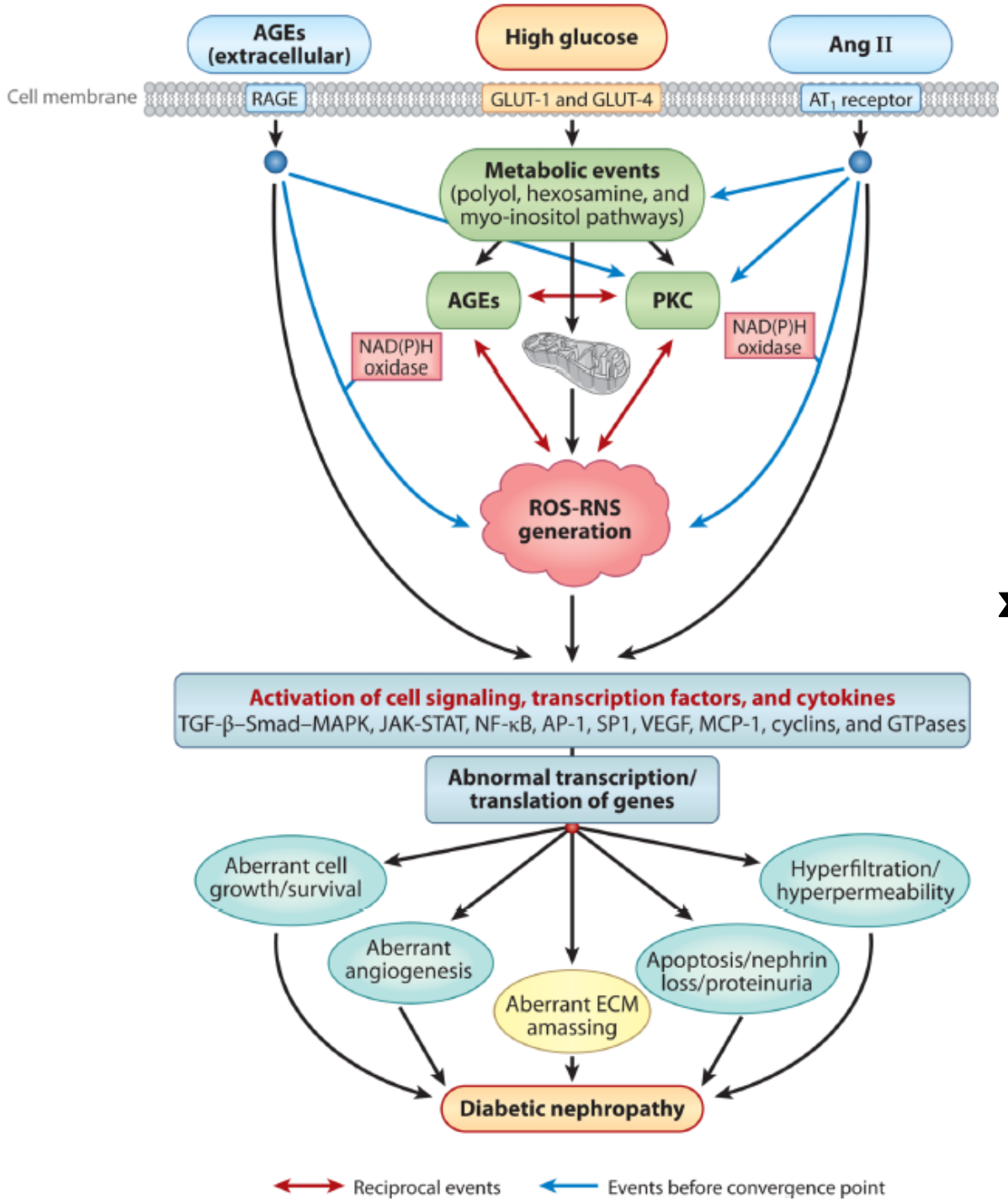
Хипергликемията уврежда всички клетки на бъбрека в различна степен:



- ✓ подоцити
- ✓ мезангиални
- ✓ ендотелни
- ✓ тубуларен епител
- ✓ интерстициални фибробласти
- ✓ съдов ендотел

Хипергликемията модулира локалното активиране на RAS и се променя интрагломерулната хемодинамика.

Yashpal S. Kanwar et al. A Glimpse of Various Pathogenic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. Annu Rev Pathol 2011,6:395-423.



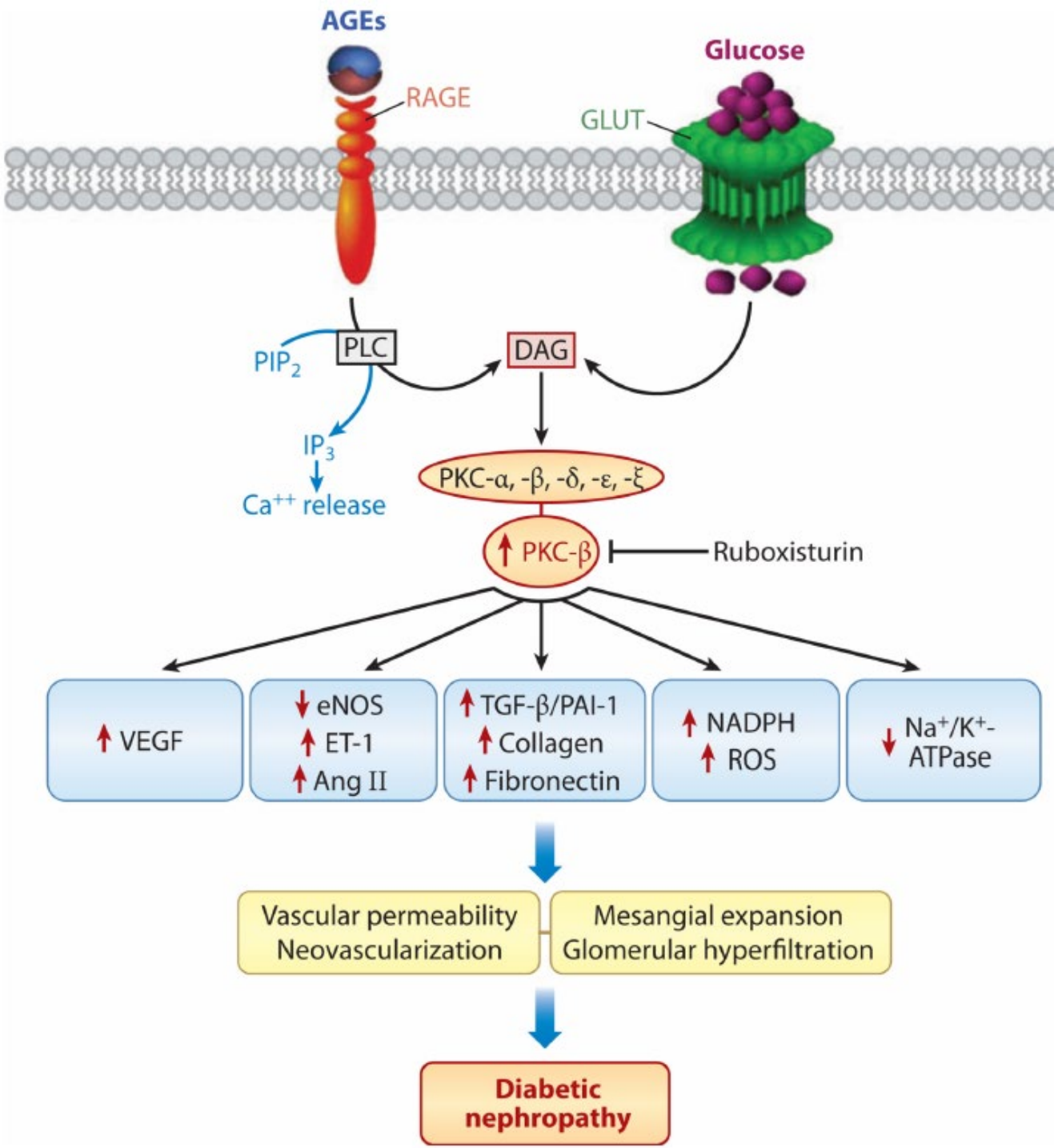
Хипергликемията чрез взаимодействие между AGE-RAGE и RAS генерира ROS (reactive oxygen species).

ROS е централният медиатор за транскриптиращи фактори, цитокини, които водят до отклонения в растежа, преживяването, ангиогенезата, хиперфилтрация, хиперпермеабилитет ... развитие на Диабетна Нефропатия.

Метаболитните нарушения в бъбрека са идентични с тези в другите органи при диабет.

Хемодинамичните нарушения са специфични при нефропатия.

Yashpal S. Kanwar et al. A Glimpse of Various Pathogenic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. Annu Rev Pathol 2011,6:395-423.



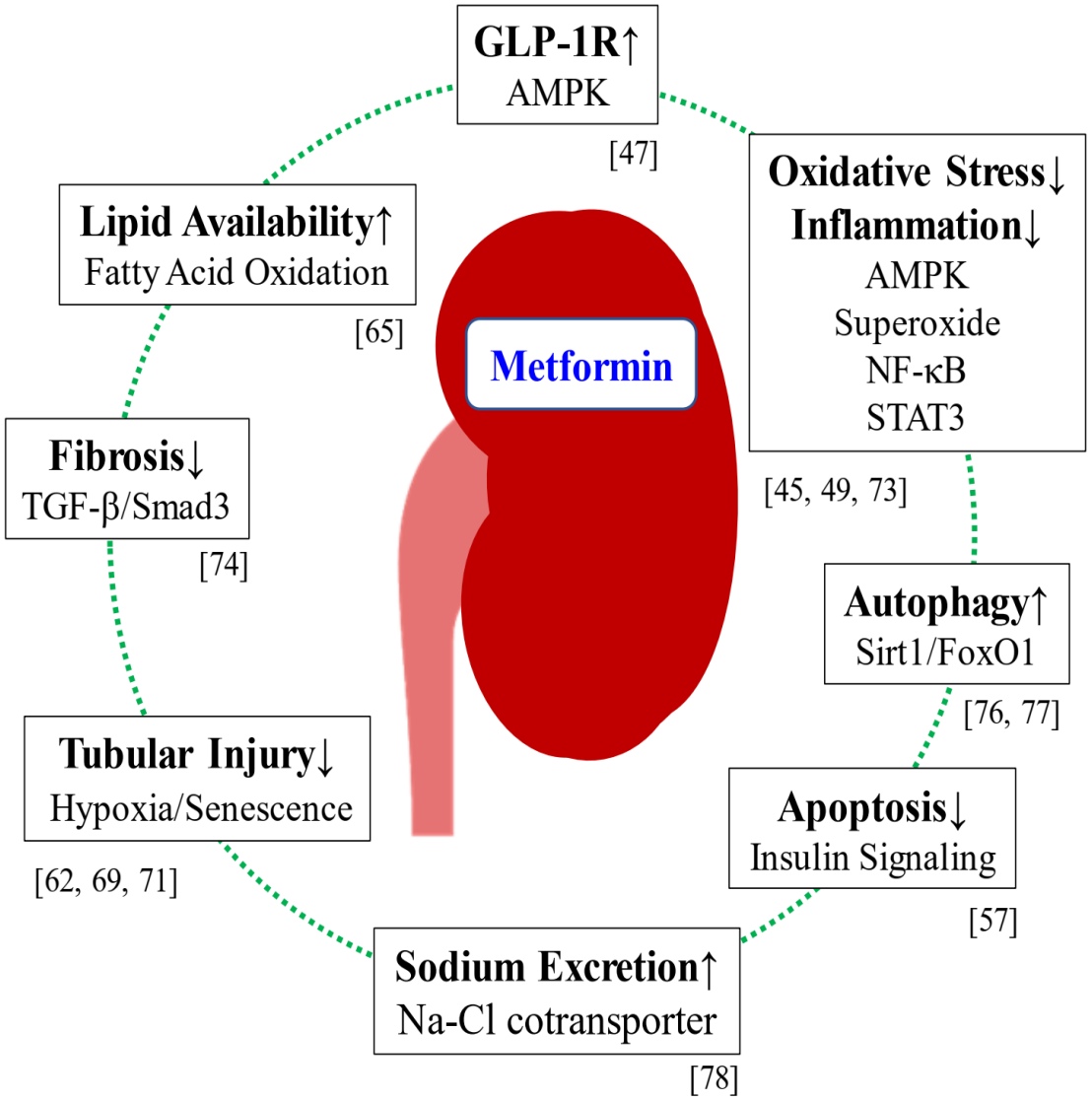
След взаимодействието AGA-RAGE и навлизането на ексцесивно количество глюкоза в клетката чрез GLUT се натрупва DAG и phospholipase C (PLC), които активират PKC.

PKC модулира експресията на гени, които засягат патофизиологията на гломерула:

- ✓ **повишен съдов пермеабилитет**
- ✓ **експанзия на мезангиума**
- ✓ **хиперфилтрация.**

e-NOS (endothelial nitric oxide synthase),
IP3 (inositol triphosphate),
PAI (plasminogen activator inhibitor 1)
(DAG) diacylglycerol.

Yashpal S. Kanwar et al. A Glimpse of Various Pathogenic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. Annu Rev Pathol 2011,6:395-423.

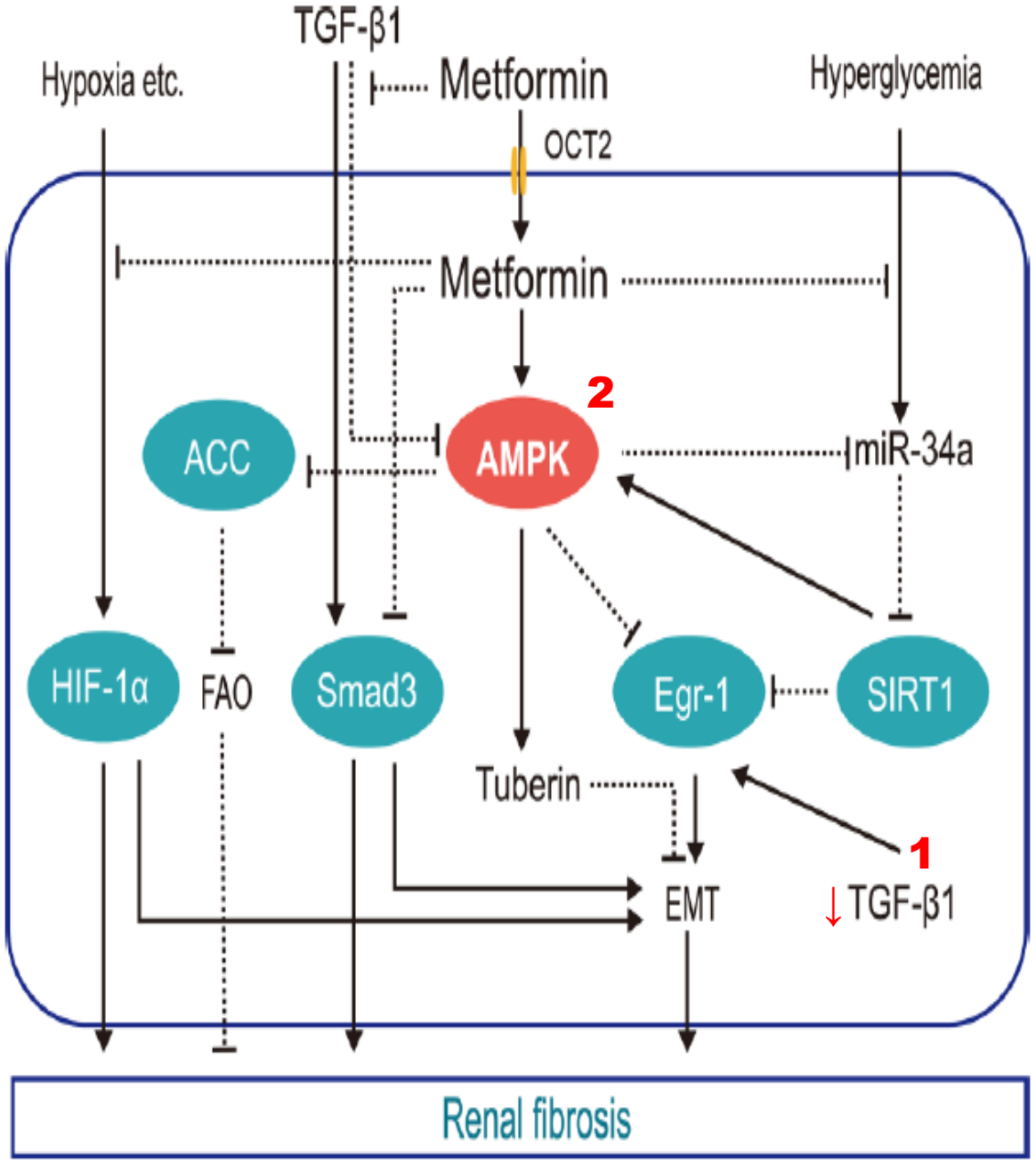


Метформинът има изразен ренопротективен ефект, реализиран по различни механизми.

АМРК (AMP-activated kinase) посредничи за намаляване на гликемията, но и за реализиране на множество плейотропни ефекти благоприятни при Диабетна бъбречна болест:

- ✓ **Редукцира теглото (GDF15, GLP-1)**
- ✓ **Намалява оксидативния стрес**
- ✓ **Намалява възпалението**
- ✓ **Намалява хипоксията**
- ✓ **Намалява фиброзата**
- ✓ **Повишава ИЧ**
- ✓ **Намалява автофагията**

Daiji Kawanami et al. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 423

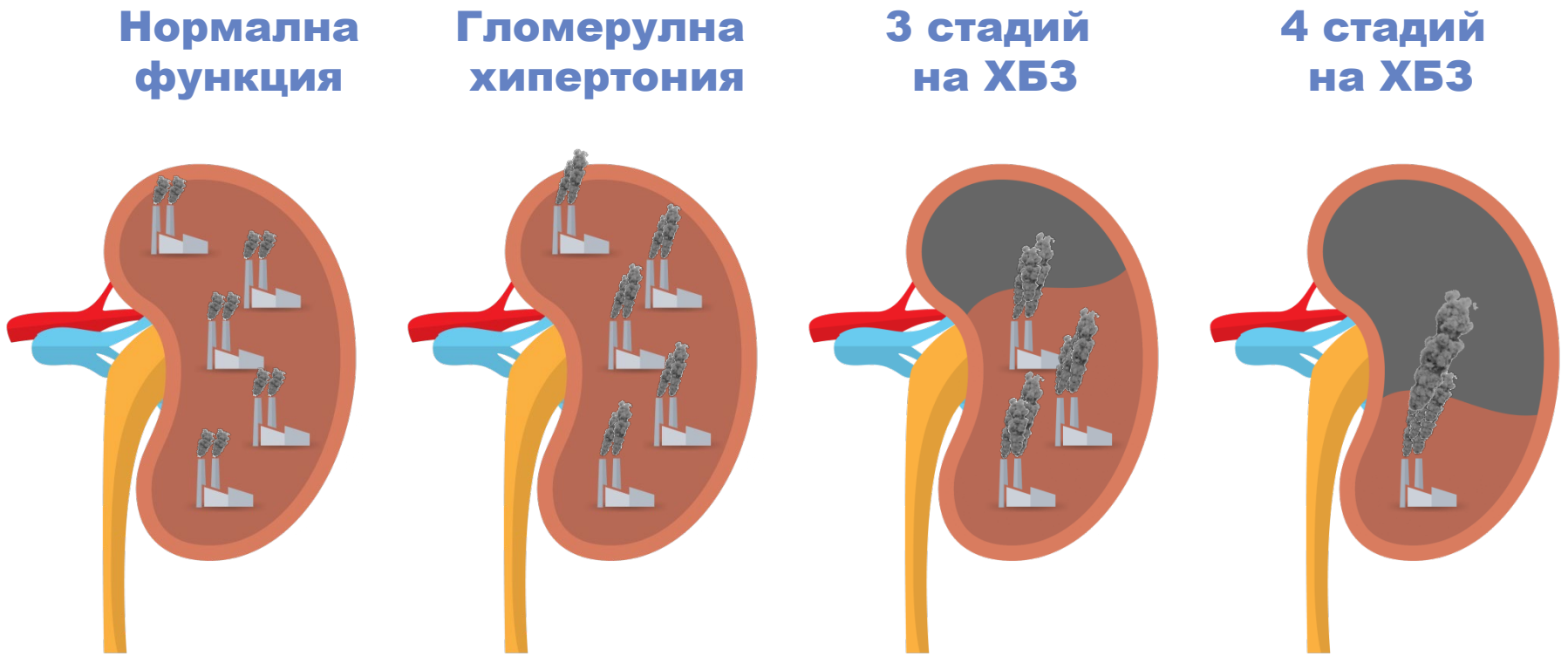


Метформинът протектира срещу ренална фиброза по 4 сигнални пътя

1. **Инхибиране генерирането на TGβ1 и рецепторното свързване, което превентира TGF-β1 –медиираната ренална фиброза**
2. **Чрез промотиране на AMPK се отлага реналната фиброза**
3. **Блокиране на митохондриалната окислителна респираторна верига**
4. **Редукция на O_2 консумация в бъбрека**

Pan Q, Lu X, Zhao Ch, Liao Sh, Chen X, Guo F, Yang Ch, Liu H. Aging 2020;12:8742-8759

Хемодинамичните последици - гломерулната хипертония и хиперфилтрацията в нефрона са главните виновници за прогресията на ХБЗ



Kanzaki et al. Hypertension Res 2015;38:633

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 декември 2016 г.
EMA/868987/2016

Информация за здравните специалисти

- Въз основа на прегледа на лекарствата, съдържащи метформин, беше направено заключение, че лекарствата могат да се използват при пациенти с умерено намалена бъбречна функция (GFR=30–59 ml/мин). Използването при пациенти с GFR<30 ml/мин) остава включено в списъка с противопоказания. GFR трябва да се измери преди началото на лечението, както и поне веднъж годишно след това.

Препоръки за лечение на диабет тип 2 и ХБЗ на двете Британски асоциации – Диабетна и Нефрологична'2018

		Renal impairment – CKD stage					
Drug	**Class of drug**	1 (eGFR >90)	2 (eGFR 60–90)	3a (eGFR 45–59)	3b (eGFR 44–30)	4 (eGFR 29–15)	5 (eGFR <15)
Metformin	Biguanide				Reduce dose to 500 BD*	eGFR may underestimate in obesity; potential role for 500 mg	
Gliclazide	Sulphonylurea	CBG	CBG	CBG	Dose reduction advised CBG	*Off licence*, high risk of hypoglycaemia CBG	
Repaglinide	Meglitinide	CBG	CBG	CBG	CBG	Dose reduction advised CBG	Dose reduction advised CBG
Sitagliptin	DPP-4i			<50 mL/min reduce dose to 50 mg	Reduce dose to 50 mg	Reduce dose to 25 mg	Reduce dose to 25 mg
Saxagliptin	DPP-4i			<50 mL/min reduce dose to 2.5 mg	Reduce dose to 2.5 mg	Reduce dose to 2.5 mg	
Linagliptin	DPP-4i						
Pioglitazone**	Thiazolinedione						
Lixisenatide	GLP-1 agonist			Caution in CrCl$ <50 mL/min			
Exenatide	GLP-1 agonist			Caution in CrCl*** <50 mL/min	Conservative dosing		
Exenatide MR	GLP-1 agonist			*Stop* if CrCl$<50 mL/min			
Liraglutide	GLP-1 agonist					Dose reduction might be needed	*Off licence*, few small studies suggest no harm****
Dulaglutide (Trulicity)	GLP-1 agonist						
Dapagliflozin	SGLT-2i			Reduce dose to 5 mg			
Canaglifozin	SGLT-2i			Reduce dose to 100 mg			
Empagliflozin	SGLT-2i			Reduce dose to 10 mg			
Insulin					Dose reduction may be needed	Dose reduction should be needed	

* Sick day guidance

** Monitor for fluid retention, contraindicated in heart failure, macular oedema

*** CrCl – creatinine clearance as an estimate of glomerular filtration rate (GFR), usually calculated using Cockroft–Gault equation

**** Use of Liraglutide for eGFR <15 mL/min is off licence as there is insufficient evidence of substantial grade, but some studies suggest no harm, which is in keeping with its liver metabolism

При eGFR <30 ml/min Метформинът се прекратява.

Winocour P. et al. Association of British Clinical Diabetologists 2018; European Medical Agency, 2016.

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review)

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE

„Няма доказателства..., че Метформинът е свързан с повишен риск от лактацидоза или повишено ниво на лактат в сравнение с друго антихипергликемично лечение."

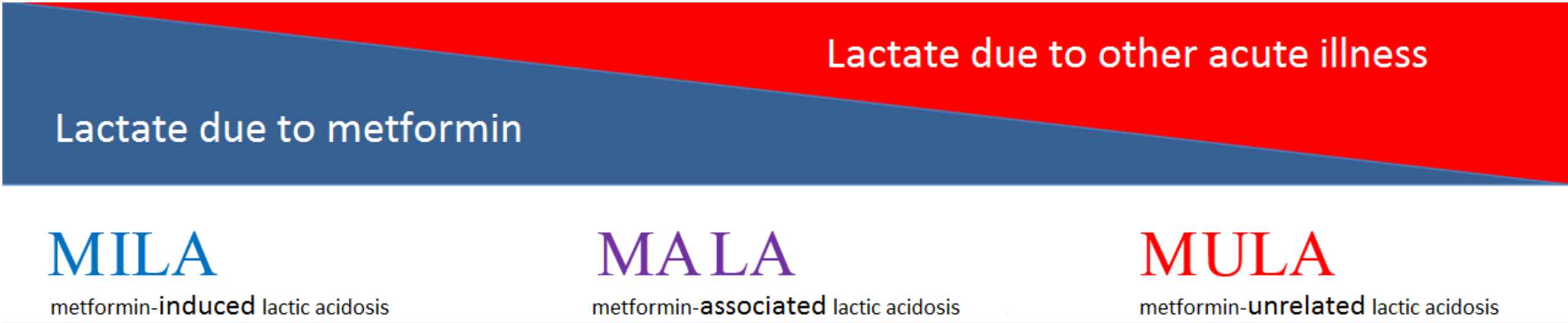
Горната граница за истинската честота на лактацидоза на 100 000 пациент-години е 4.3 случая при лекувани с Метформин и 5.4 случая при тези без Метформин.

Authors' conclusions

There is no evidence from prospective comparative trials or from observational cohort studies that metformin is associated with an increased risk of lactic acidosis, or with increased levels of lactate, compared to other anti-hyperglycemic treatments.

Salpeter SR. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD002967

КОЙ ИМА ПОЛЗА ОТ ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЛАКТАЦИДОЗАТА ?



Диализното лечение при лактацидоза е най-полезно когато е индуцирана от Метформин и е най-малко полезно при тази, която не е свързана с Метформин.

Farkas J. Metformin toxicity. Internet Book of Critical Care. 2019

Метформинът в бъбрека регулира многобройни процеси, които водят до развитието на ДББ:

✓ ↓ възпаление

✓ ↓ оксидативен стрес

✓ ↓ фиброза

Множество механизми допринасят за развитието на ДББ и това позволява към Метформина да се включват и други групи препарати с ренопротективен ефект - SGLT-2i, GLP-1RA.

Състав на популацията в продуктовите Рандомизирани проучвания:

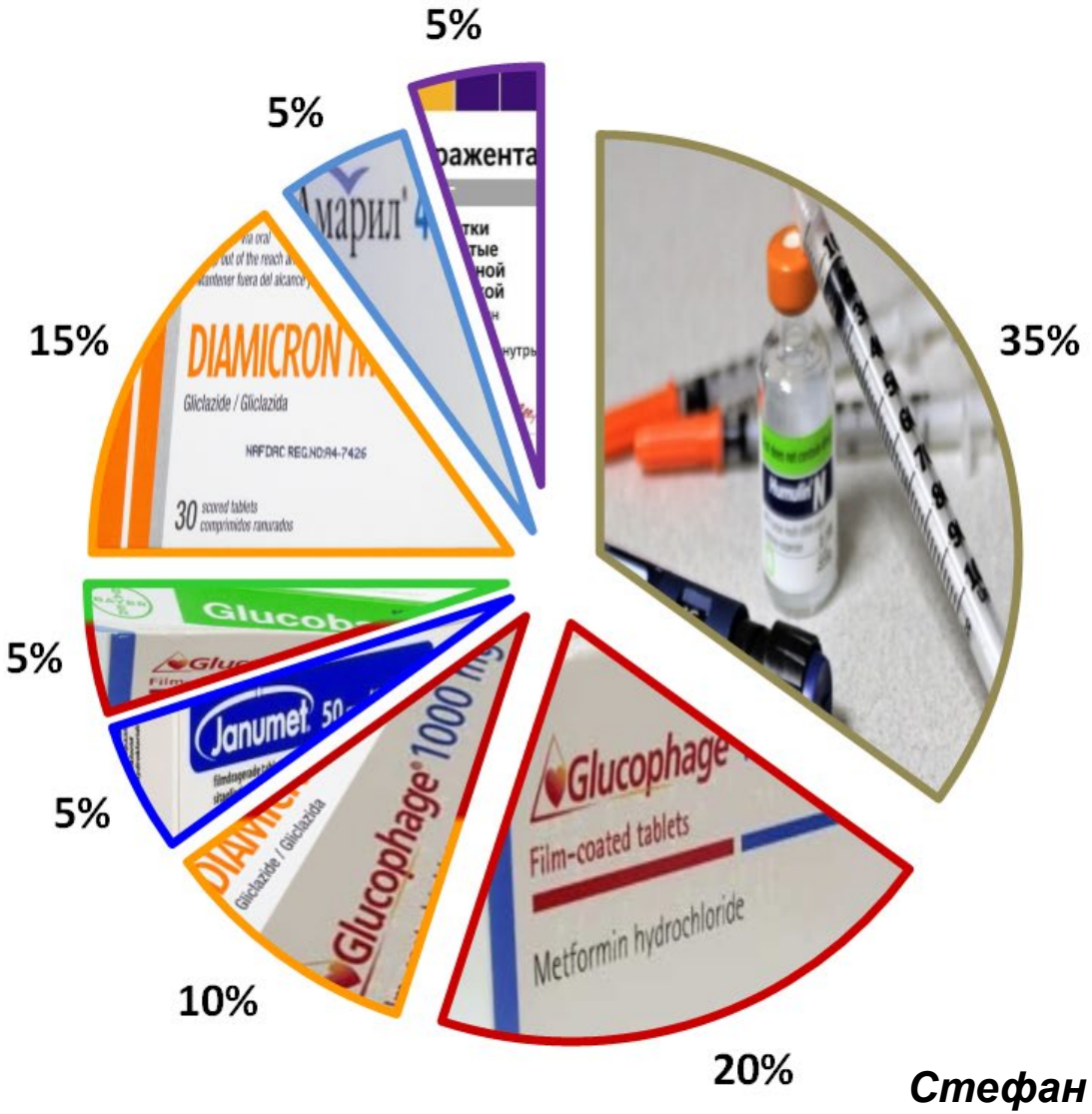
✓ **SGLT-2i** - с Метформин са 60% (eGFR <60 mL/min) и 80% (≥60 mL/min)

✓ **GLP-1RAs** - с Метформин базално са 80% от участниците в LEADER (liraglutide), SUSTAIN-6 (semaglutide) и REWIND (dulaglutide).

Това показва, че Метформинът е в основата на ренопротекцията самостоятелно и в комбинациите при лечението на Диабета.

Daiji Kawanami et al. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 423

Антидиабетна терапия при последните 20 болни със ЗДТ2, започнали диализно лечение в УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ, през 2019 г.



- Insulin
- Metformin
- Metformin + Gliclazide
- Metformin + Sitagliptin
- Metformin + Acarbose
- Gliclazide
- Glimepiride
- Linagliptin

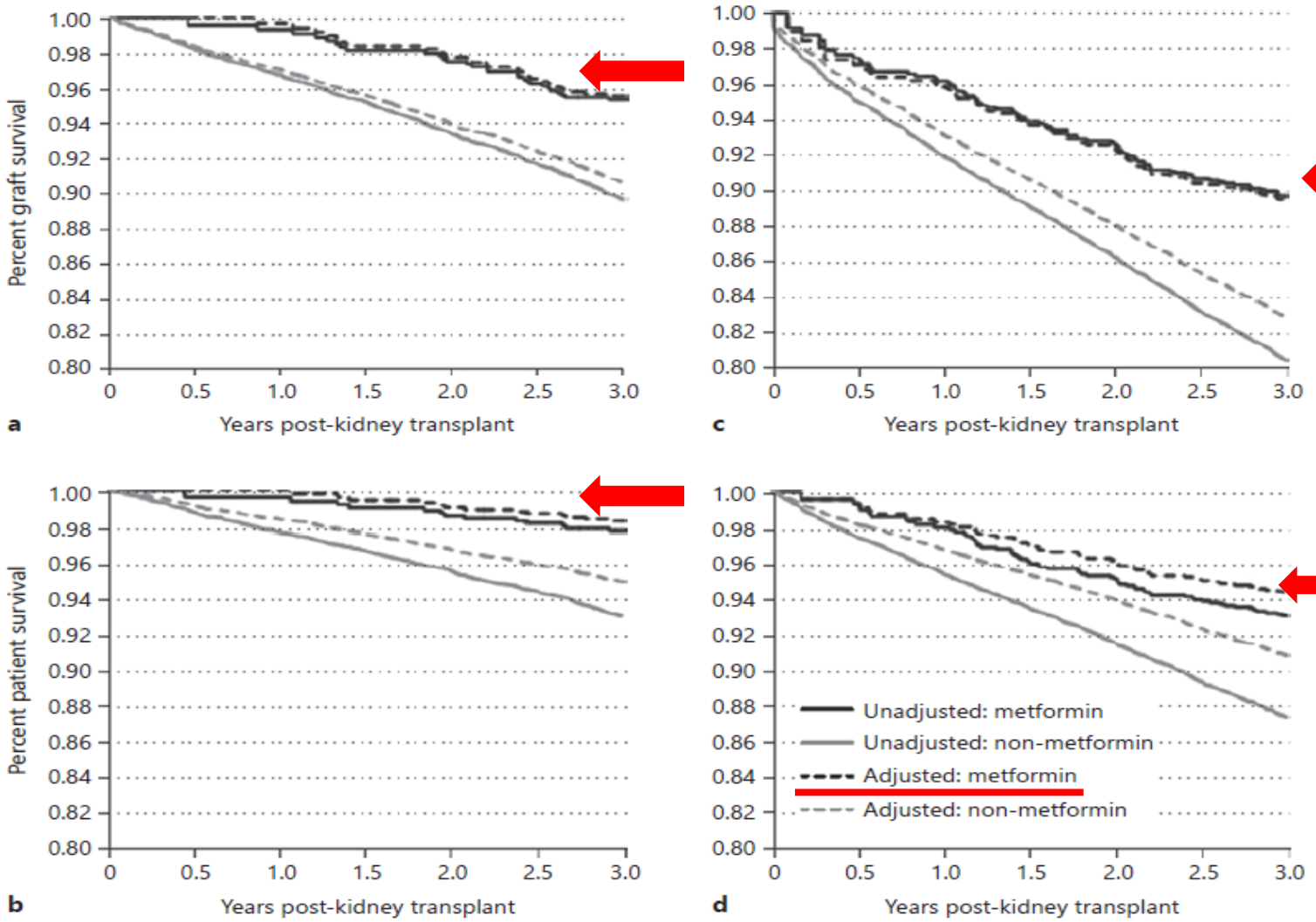
Метформин – 40%
Инсулин – 35%
СУП – 20%

Стефан Кривошиев – лични данни от един Диализен център, 2019 г.

Преживяемост на графта от реципиент при 47 000 бъбречно трансплантирани

(a и b – бъбрек от жив донор; c и d – от трупен донор).

Във всичките случаи HR за приемащите Метформин е 0,55.



Следователно приложението на Метформин повишава преживяемостта на болния и на трансплантирания бъбрек.

De Broe M, Kajbaf F, Lalau J-D. Nephron 2018;138:261–274

Лечението с Метформин при диабетици с ХБЗ стадий 3 забавя значимо прогресията на бъбречното заболяване

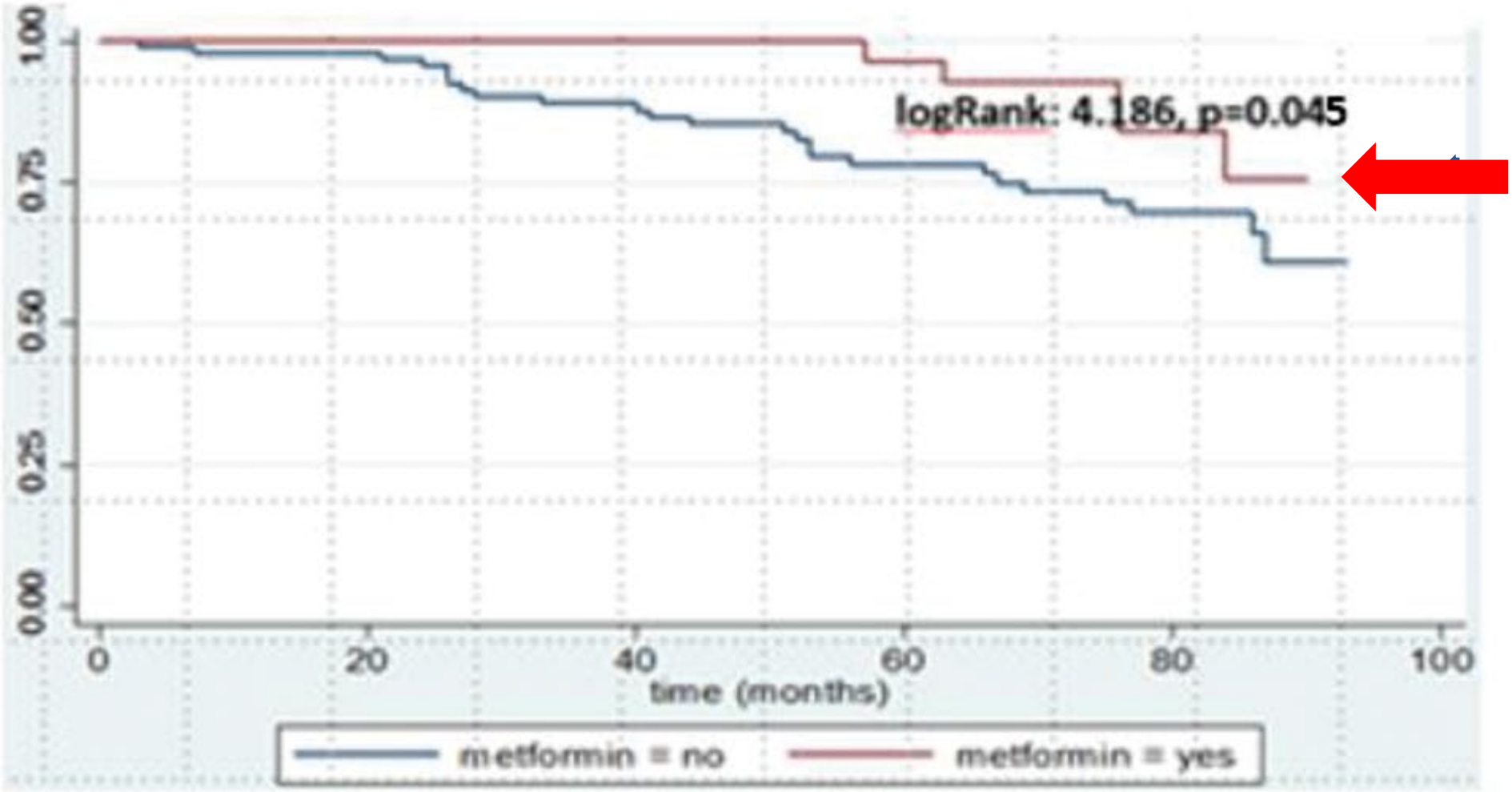
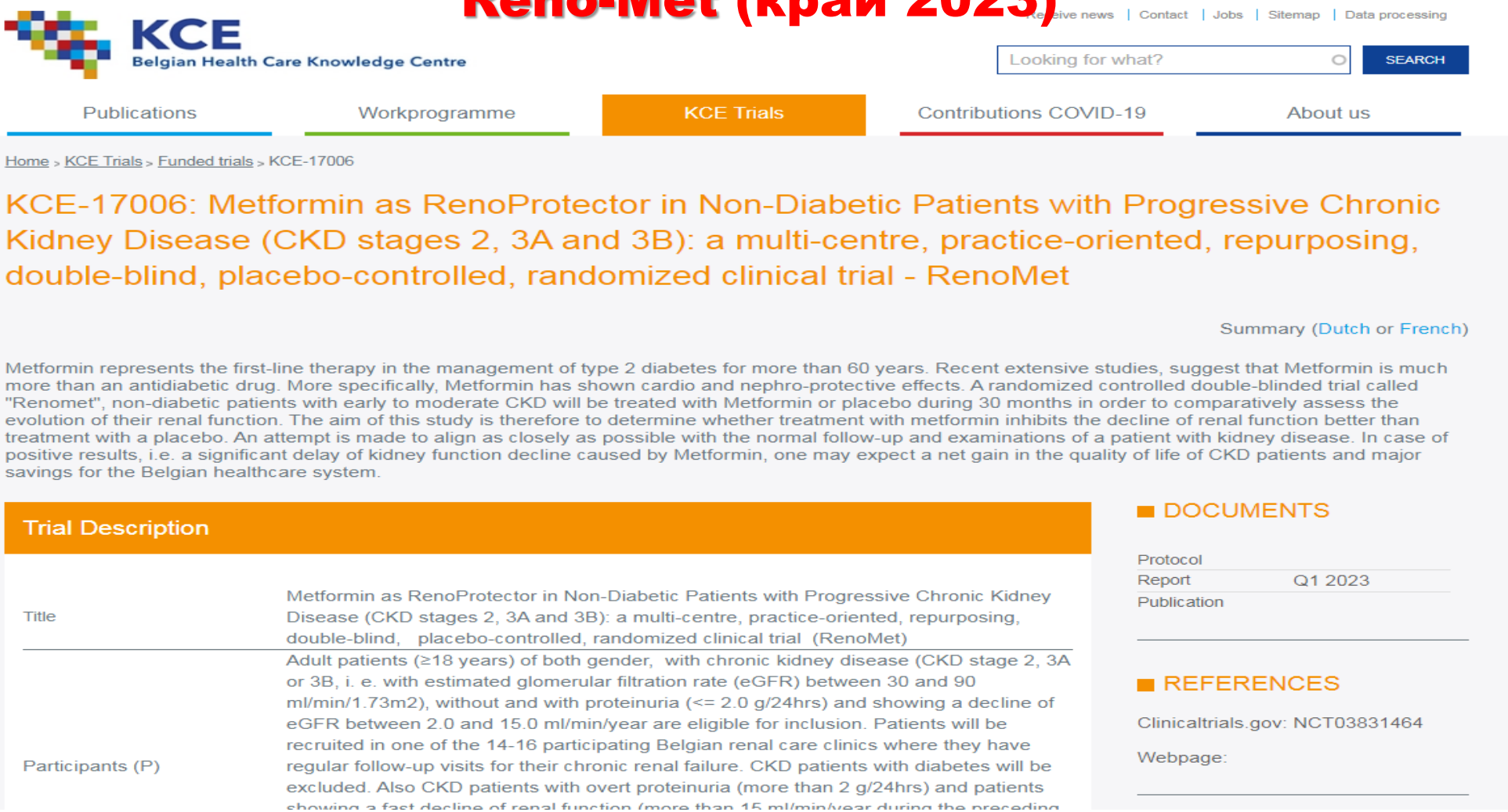


Figure 1. Effect of treatment with Metformin in progression of CKD

Barrios A, Goicoechea M, Verde E et al. Nephrol Dial Transplant 2020, 35, Suppl 3, gfaa142;P0751

ЦЕЛ на ново RCT: „Метформинът като ренопротектор при НЕ-ДИАБЕТИЦИ с прогресиращо ХБЗ стадий 2, 3А и 3В“ – Мултицентрово, практически-ориентирано двойно сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване – Reno-Met (край 2023)



KCE
Belgian Health Care Knowledge Centre

Receive news | Contact | Jobs | Sitemap | Data processing

Looking for what? SEARCH

Publications | Workprogramme | KCE Trials | Contributions COVID-19 | About us

Home > KCE Trials > Funded trials > KCE-17006

KCE-17006: Metformin as RenoProtector in Non-Diabetic Patients with Progressive Chronic Kidney Disease (CKD stages 2, 3A and 3B): a multi-centre, practice-oriented, repurposing, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial - RenoMet

Summary (Dutch or French)

Metformin represents the first-line therapy in the management of type 2 diabetes for more than 60 years. Recent extensive studies, suggest that Metformin is much more than an antidiabetic drug. More specifically, Metformin has shown cardio and nephro-protective effects. A randomized controlled double-blinded trial called "Renomet", non-diabetic patients with early to moderate CKD will be treated with Metformin or placebo during 30 months in order to comparatively assess the evolution of their renal function. The aim of this study is therefore to determine whether treatment with metformin inhibits the decline of renal function better than treatment with a placebo. An attempt is made to align as closely as possible with the normal follow-up and examinations of a patient with kidney disease. In case of positive results, i.e. a significant delay of kidney function decline caused by Metformin, one may expect a net gain in the quality of life of CKD patients and major savings for the Belgian healthcare system.

Trial Description

Title	Metformin as RenoProtector in Non-Diabetic Patients with Progressive Chronic Kidney Disease (CKD stages 2, 3A and 3B): a multi-centre, practice-oriented, repurposing, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (RenoMet)
Participants (P)	Adult patients (≥18 years) of both gender, with chronic kidney disease (CKD stage 2, 3A or 3B, i. e. with estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 30 and 90 ml/min/1.73m2), without and with proteinuria (<= 2.0 g/24hrs) and showing a decline of eGFR between 2.0 and 15.0 ml/min/year are eligible for inclusion. Patients will be recruited in one of the 14-16 participating Belgian renal care clinics where they have regular follow-up visits for their chronic renal failure. CKD patients with diabetes will be excluded. Also CKD patients with overt proteinuria (more than 2 g/24hrs) and patients

DOCUMENTS

Protocol
Report Q1 2023
Publication

REFERENCES

Clinicaltrials.gov: NCT03831464

Webpage: