Предиабет и метформин

Д-р Йордан Влахов

Клиника по ендокринология и болести на обмяната,
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.
Glucophage®XR е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride)
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД, бул. Ситняково 48, Сердика офиси, ет. 6
Дата на последно одобрение на КХП: 15.12.2020 г.
ИАЛ-29419/15.06.2021

BG-GLUX-00046
May 2021

Предиабетът е метаболитно състояние между нормогликемията и Захарен диабет тип 2

Включва: нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен въглехидратен толеранс (НВТ).

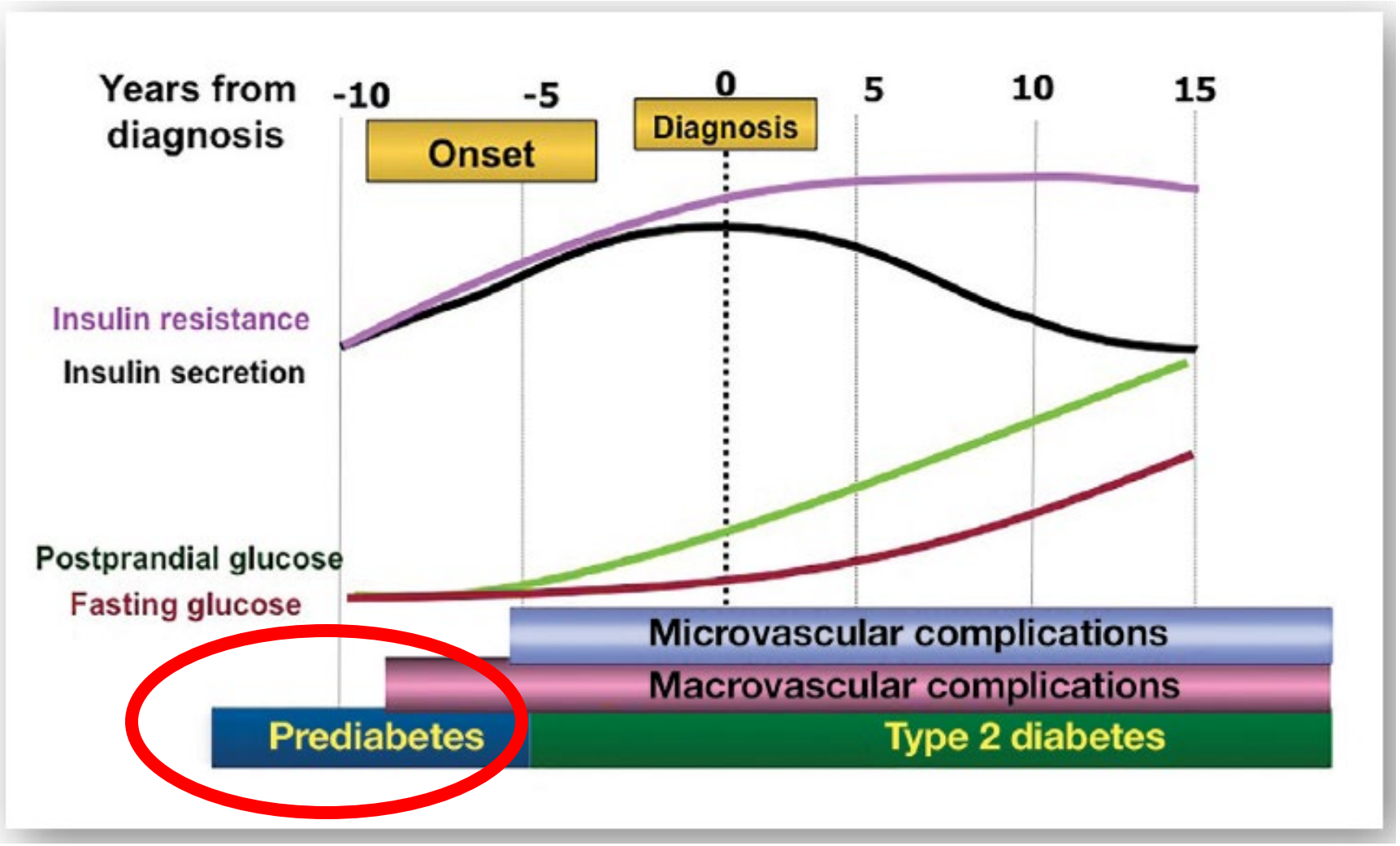
Диагностични критерии:

Diagnostic criterion	WHO	ADA	NICE
HbA_{1c}	Not recommended for diagnosis	39–47 mmol/mol (5.7–6.4%)	42–47 mmol/mol (6.0–6.4%)
2-hour OGTT	7.8–11.0 mmol/L	7.8–11.0 mmol/L	7.8–11.0 mmol/L
Fasting plasma glucose	6.1–6.9 mmol/L	5.6–6.9 mmol/L	6.1–6.9 mmol/L

ADA=American Diabetes Association; NICE=National Institute for Health and Care Excellence; OGTT=oral glucose tolerance test; WHO=World Health Organization.

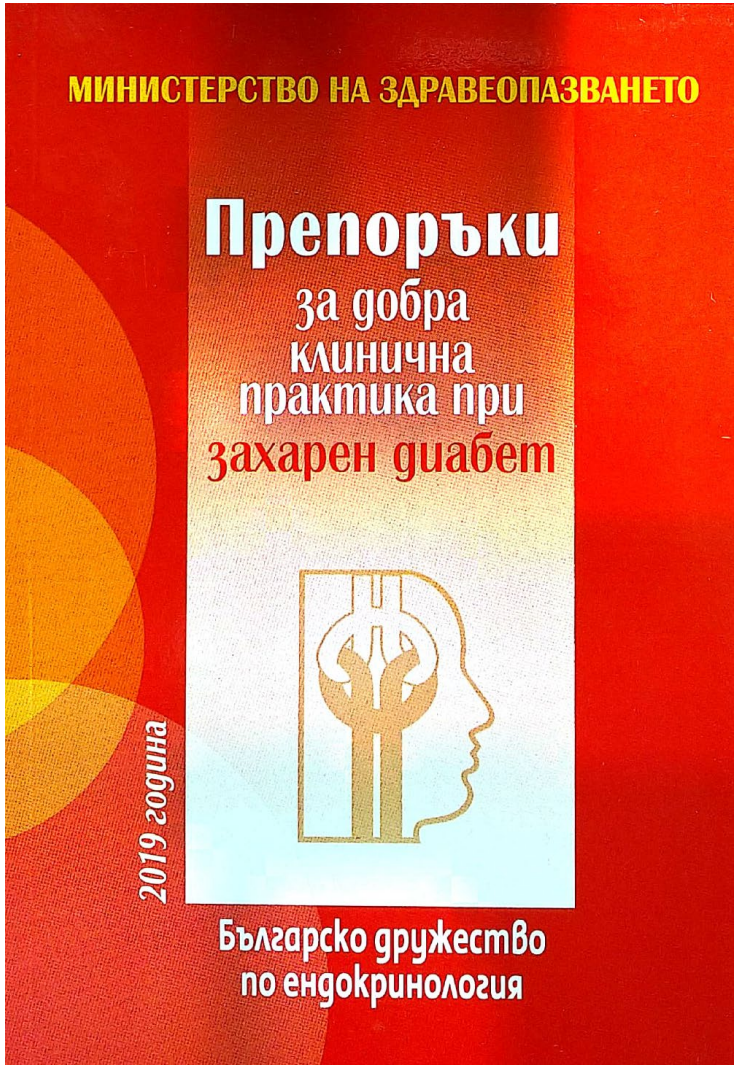
https://www.woundsinternational.com/resources/details/prediabetes-definition-diagnostic-criteria-and-management

Във фазата на Предиабета започва развитието на макроваскуларните усложнения



BA Ramlo-Halsted, SV Edelman. **The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Prime care 1999 Dec;26(4):771-89.**

Подлежащи на скрининг



- **Наднормено тегло BMI ≥25 kg/m^2.**
- **Първостепенни родственици, страдащи от захарен диабет.**
- **Майка родила дете с тегло > 4kg или при която е бил диагностициран гестационен диабет**
- **АХ ≥ 140/90mmHg / АХ - терапия**
- **HDL < 0,9 mmol/l и/или Tg > 2,2 mmol/l**
- **НГГ/ НВТ при предишни изследвания**
- **Анамнеза за ССЗ**
- **Синдром на поликистозни яйчници и други заболявания, свързани с ИР (acanthosis nigricans)**
- **Заседнал начин на живот**
- **Hb A1c > 5,7%**

Класическият модел на Предиабет е Метаболитният Синдром(МС)

МС е комплекс от взаимно свързани рискови фактори за развитието на Захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и ССЗ.

Диагностични критерии за МС (IDF 2005)

- **Талия (Задължително)**
  - **> 94 см (мъже) и > 80 см (жени)**

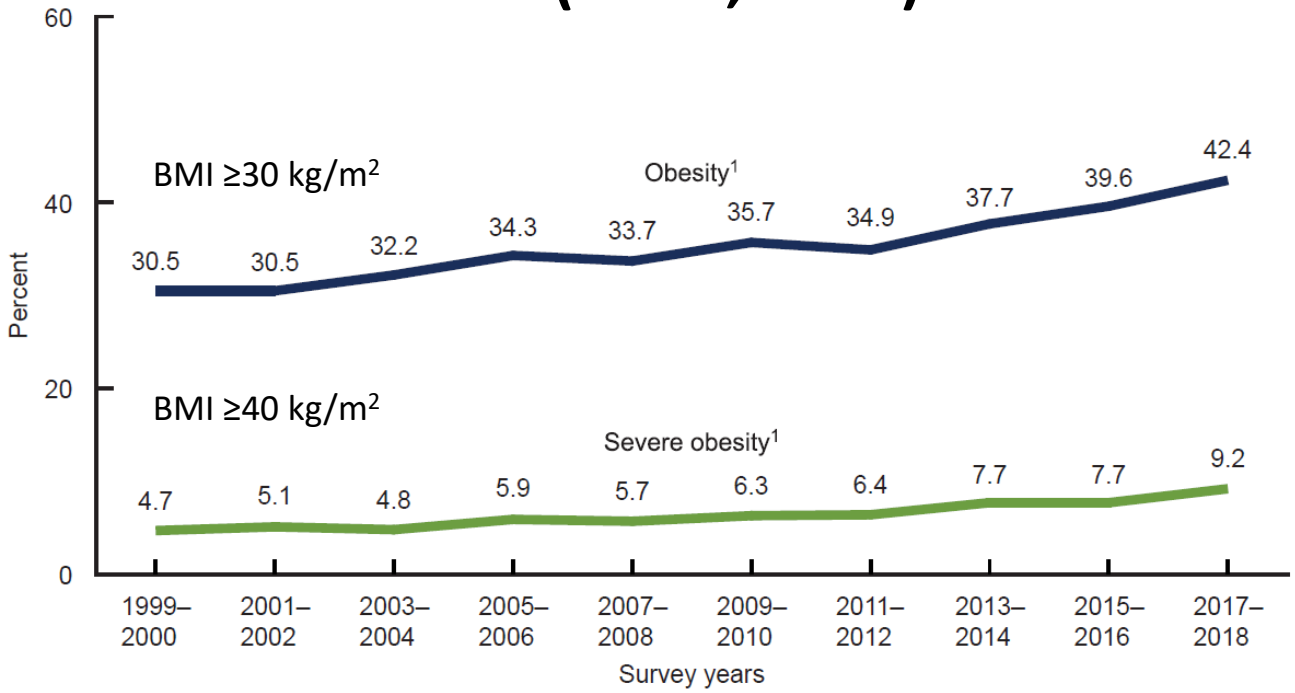
Поне 2 от 5 критерии:

- **Кръвна захар (на гладно) > 5.6 mmol/l или ЗДТ2**
- **HDL-холестерол**
  - **< 1.0 mmol/l (мъже) и <1.3 mmol/l (жени)**
- **Триглицериди > 1.7 mmol/l**
- **АХ >130/85 mm Hg или АХ-терапия**

Честота на затлъстяването

- **>1,9 мрд.** с наднормено тегло (39%)
- **~650 млн.** със затлъстяване (13%)

(WHO, 2016)



USA Center for Disease Control and Prevention

Затлъстяването и наднорменото тегло са в основата на:

- **3,4 млн.** смърт в света
- **3,9%** годишна загуба на живот

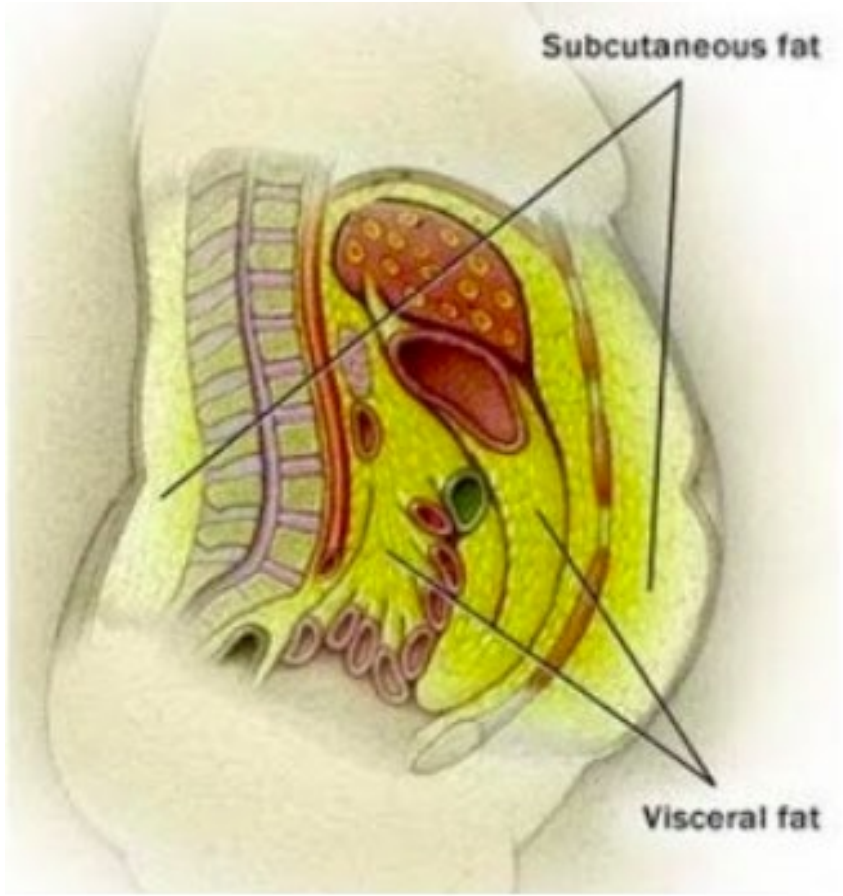
(Ng M, 2013)

България (2012 АМ. Борисова и сътр.)

- BMI 25,0 – 29,9 kg/m^2– **37%**
- BMI ≥30 kg/m^2 – **33,2%**

- Мъже: Жени **54,5%** / **45,5%**

Висцерално затлъстяване



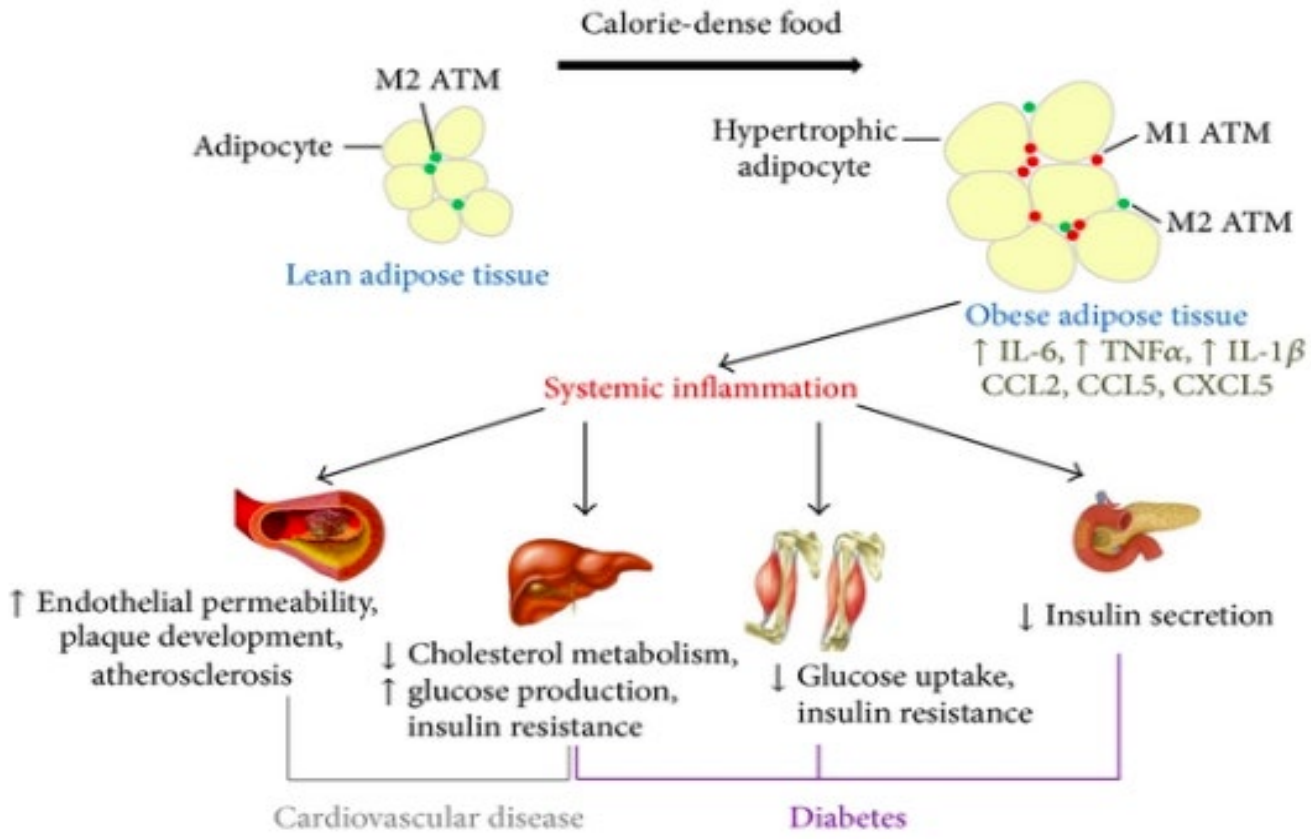
Хипертрофия на адипоцитите и разрастване на ектопична кафява мастна тъкан около вътрешните органи.

Адипоцитите:

- **експресират по повърхността си множество рецептори**
- **секретират хормони, цитокини, хуморални и растежни фактори с влияние върху енергийната хомеостаза, тъканното и съдово възпаление, коагулацията и фибринолизата.**

Galik Sandra, J.Oakhill, G.Steinberg, Adipose tissue as an endocrine organ, Molecular and Cellular Endocrinology, 2010,316,129-139.

Висцерална мастна тъкан (BMT) и meta-inflammation



Във BMT макрофагите и Th са в 2 стадия:

M1-like state

Macr → Il6, TNFα, IL1β

Th_1 →IFNγ

Th_{17} →IL17

Потискат инсулиновия сигнал чрез NFκβ и JNK pathway и проинфламанторен ефект

M2-like state

Th_2 → IL-4, IL-13

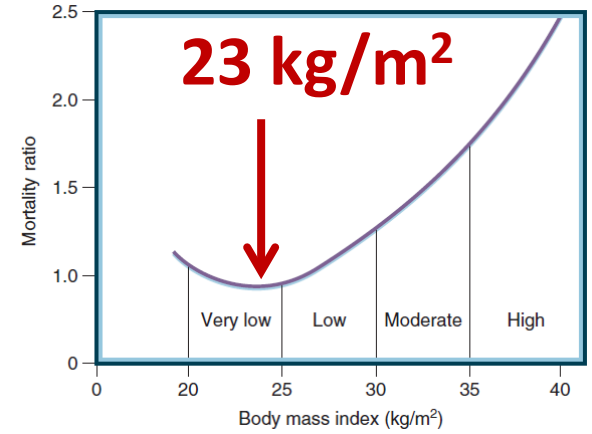
TReg → IL-10, TGFβ

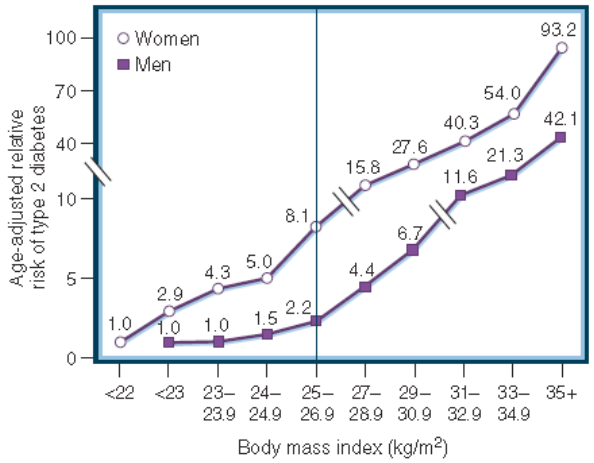
Потискат възпалението и подобряват тъкания отговор към инсулина

Затлъстяване и ЗД2Т →↑M1:M2 → ↑ проинфламаторни цитокини

1. Cytokines that Modulate the Differentiation of Th17 Cells in Autoimmune Uveitis, Kailei Guo, Jurnal of Immunology Research / 2014.
2. Marc Foretz et al. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 22 August 2019

Висцералното затлъстяване увеличава риска от ССЗ, ЗД2Т





От 2853 пациента с Остър Миокарден Инфаркт:

- ✓ **1083 (38%) имат Захарен диабет**
  196 (18%) - новодиагностициран ЗД
- ✓ **887 (31%) - Предиабет**
- ✓ **883 (31%) - нормална въглехидратна обмяна**

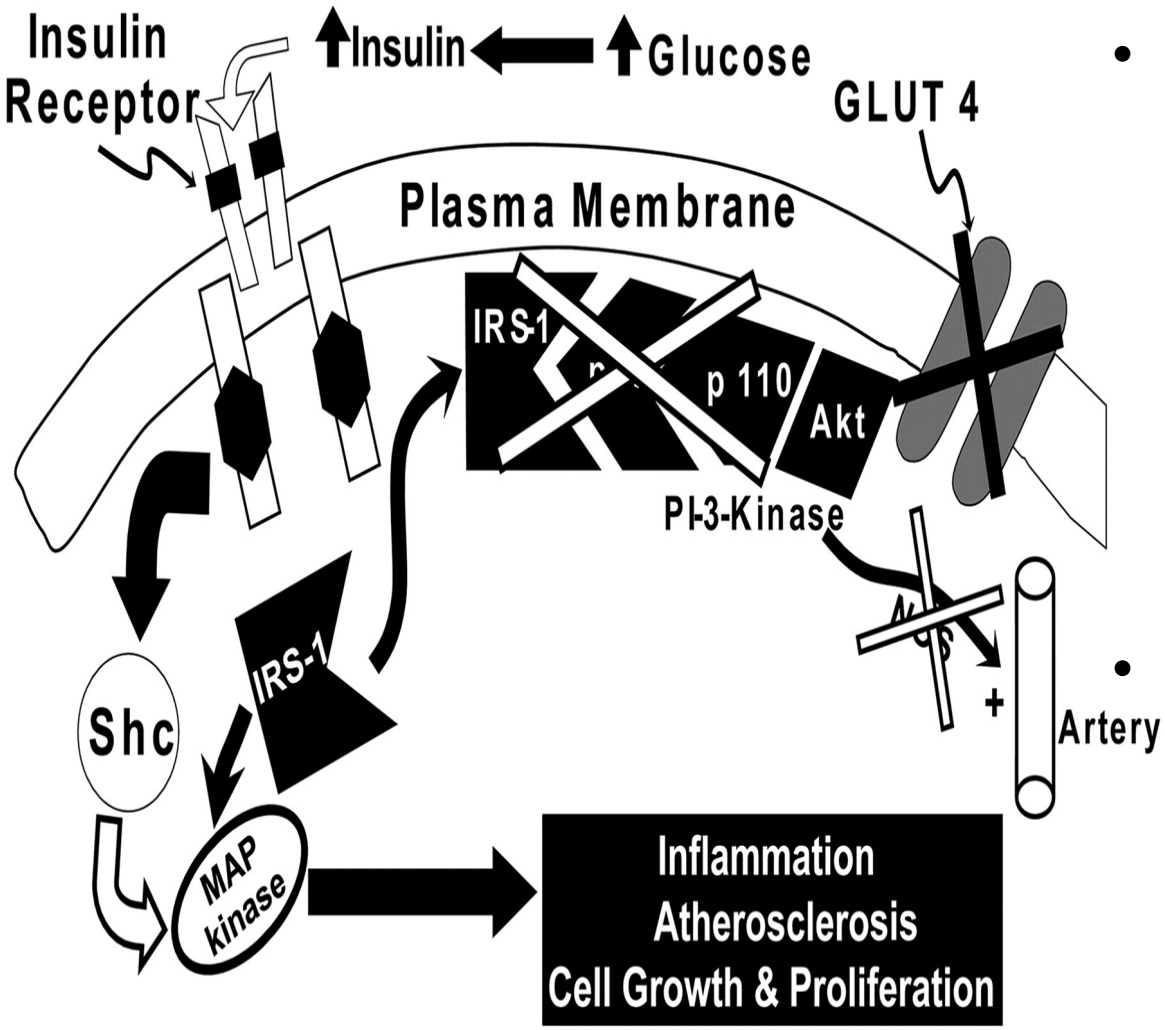
1.J Chron Dis. 1987;32:563. 2. *Dis Mon.* 1989;18:449. 3. *Diabetes Care.*1994;17:961-969.). 4. *Am Heart J*. 2014 October.

Въглехидратни нарушения при Предиабет

- **Нарушена гликемия на гладно**
  - **Повишена чернодробна глюкозна продукция (ЧДГП)**
  - **Нарушена инсулинова секреция**
- **Нарушен въглехидратен толеранс**
  - **Инсулинова резистентност в мускулите и мастната тъкан**
  - **Нарушена инсулинова секреция**
- **В основата и на двете стои инсулиновата резистентност**

1. (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia.2006
2. Diabetes Care2003;26(Suppl 1):S5-20.

Инсулинова резистентност



- Състояние на **нарушен глюкозен отговор** към **инсулина** в **чувствителните към хормона тъкани**:
  - черен дроб
  - скелетна мускулатура
  - мастна тъкан

- За реализиране на биологичния ефект на инсулина е достатъчно да се заемат само **2-5%** от местата за свързване на хормона с инсулиновите рецептори.

Ralph A. DeFronzo Diabetes 2009;58:773-795

American Diabetes Association.

ИР в черния дроб

- ↑глюкозна продукция вследствие на:
  - ↓супресия от инсулина,
  - ↑глюкагон и ↑чуствителност на Черния дроб към глюкагон
  - Липотоксичност (↑FFA)→ ↑активност на фосфоенолпируват карбоксилаза и пируват карбоксилазата (ключови ензими в глюконеогенезата)
  - Глюкотоксичност →↑ активност на глюкозо-6-фосфатазата
- ≈50% от глюкозата доставена от глюконеогенеза в ЧДроб (Бъбрек) нощем се усвоява от мозъка.

Ralph A. DeFronzo Diabetes 2009;58:773-795

Чернодробна глюкозна продукция

- Здрави хора - 2,0 mg/kg/min
- ЗД2 е ≥2,5 mg/kg/min
- 80 кг ♂ 25-30 гр. глюкозно - натоварване за нощ
- Това води до:
  - Хипергликемия и
  - хиперинсулинемия на гладно

Ralph A. DeFronzo Diabetes 2009;58:773-795

ИР в мускулите и панкреаса

В мускулите:

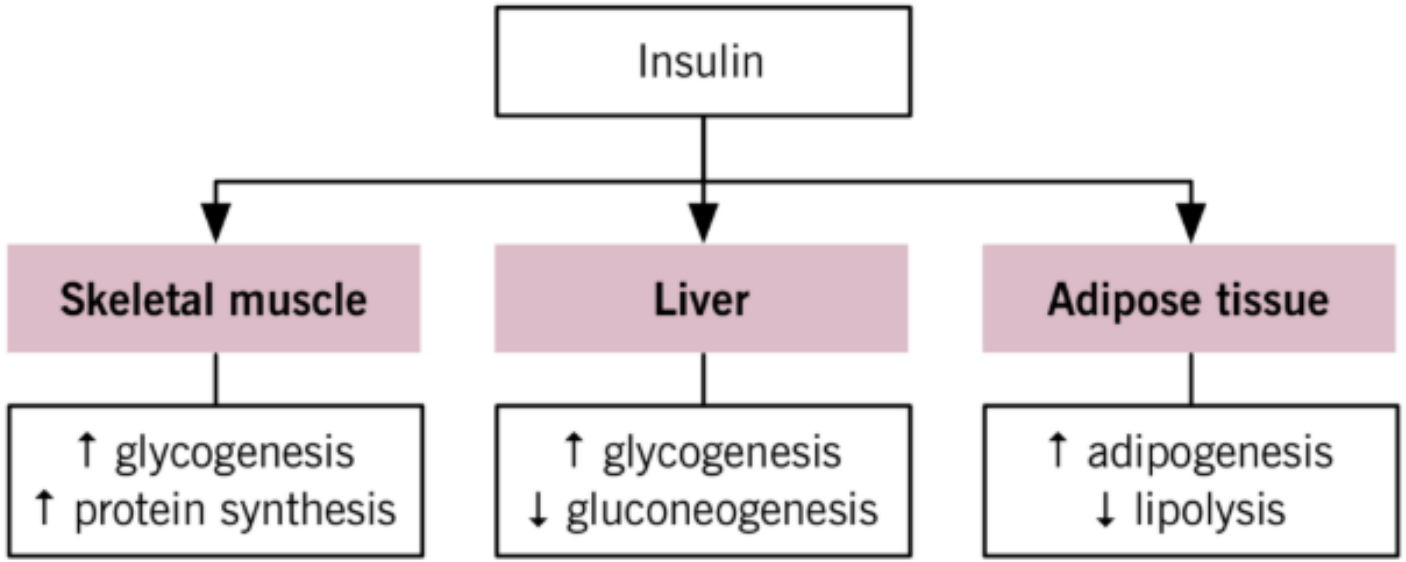
- Нарушен глюкозен транспорт (↓GLUT-4) и фосфорилация
- Намалена гликогенова синтеза
- Намалена глюкозна оксидация
- Постпрандиална хипергликемия

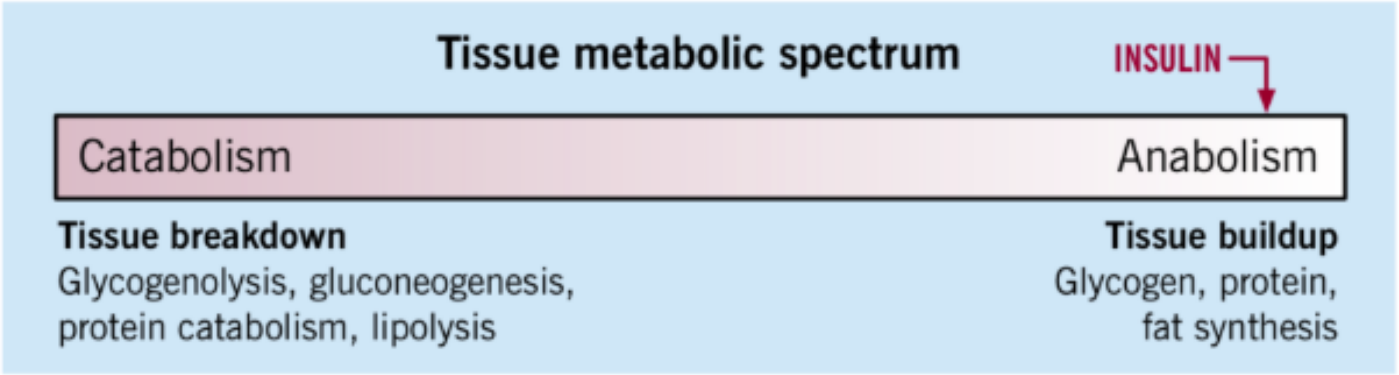
В панкреаса:

- ↑натрупване на мазнини в β-клетките
  - потиска β-клетъчната експанзия
  - невъзможност за компенсиране на периферната ИР.
- ↑КЗ → глюкотоксичност върху островните к-ки в панкреаса
  - ↓ β-клетъчната пролиферация и
  - ↑ апоптозата на клетките.

Ralph A. DeFronzo Diabetes 2009;58:773-795

Инсулинът е най-мощния анаболен хормон, като стимулира адипогенезата



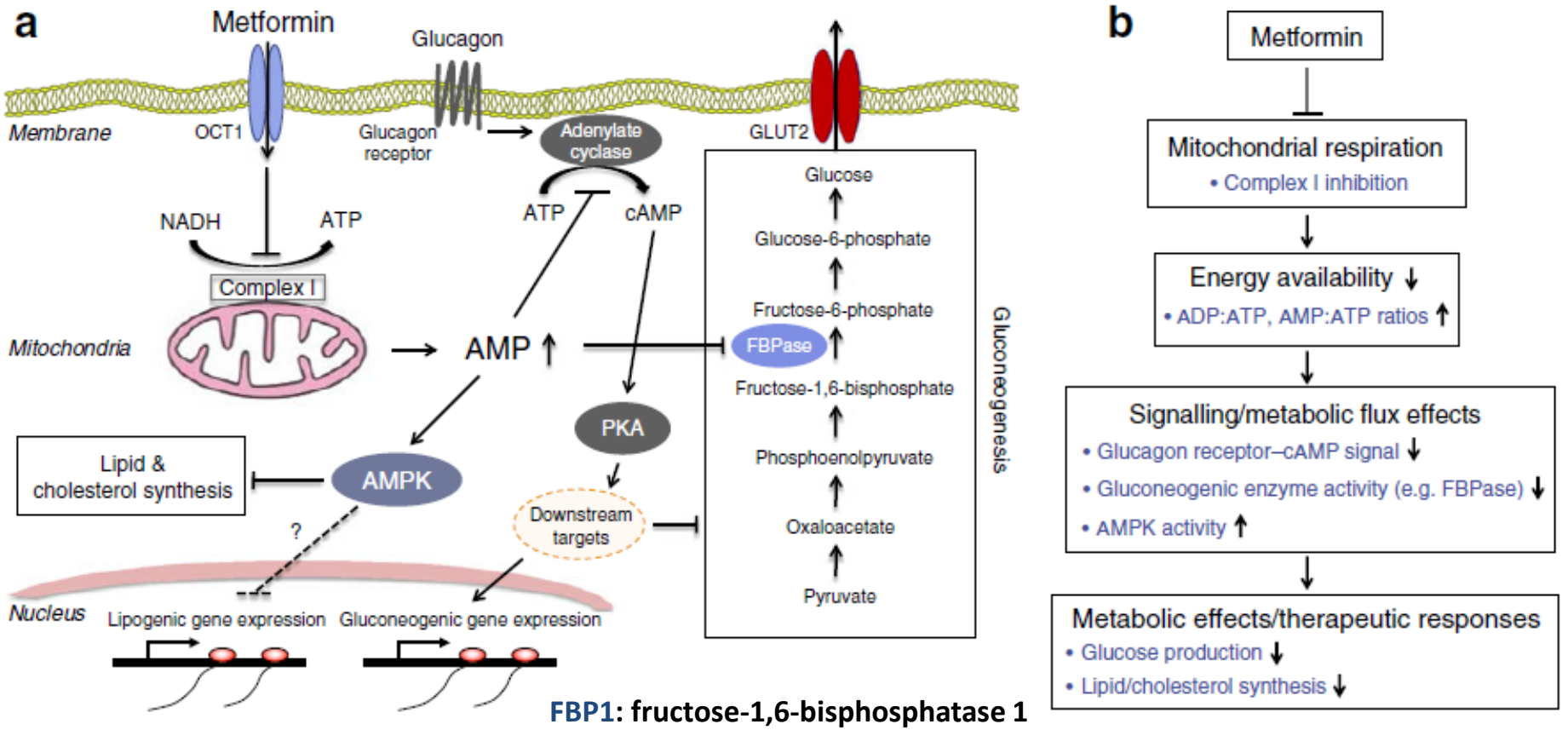


Pravinkumar Vishwanath Ingle et.al, IJPRR 2018;7(1)

Какво да очакваме от метформин?

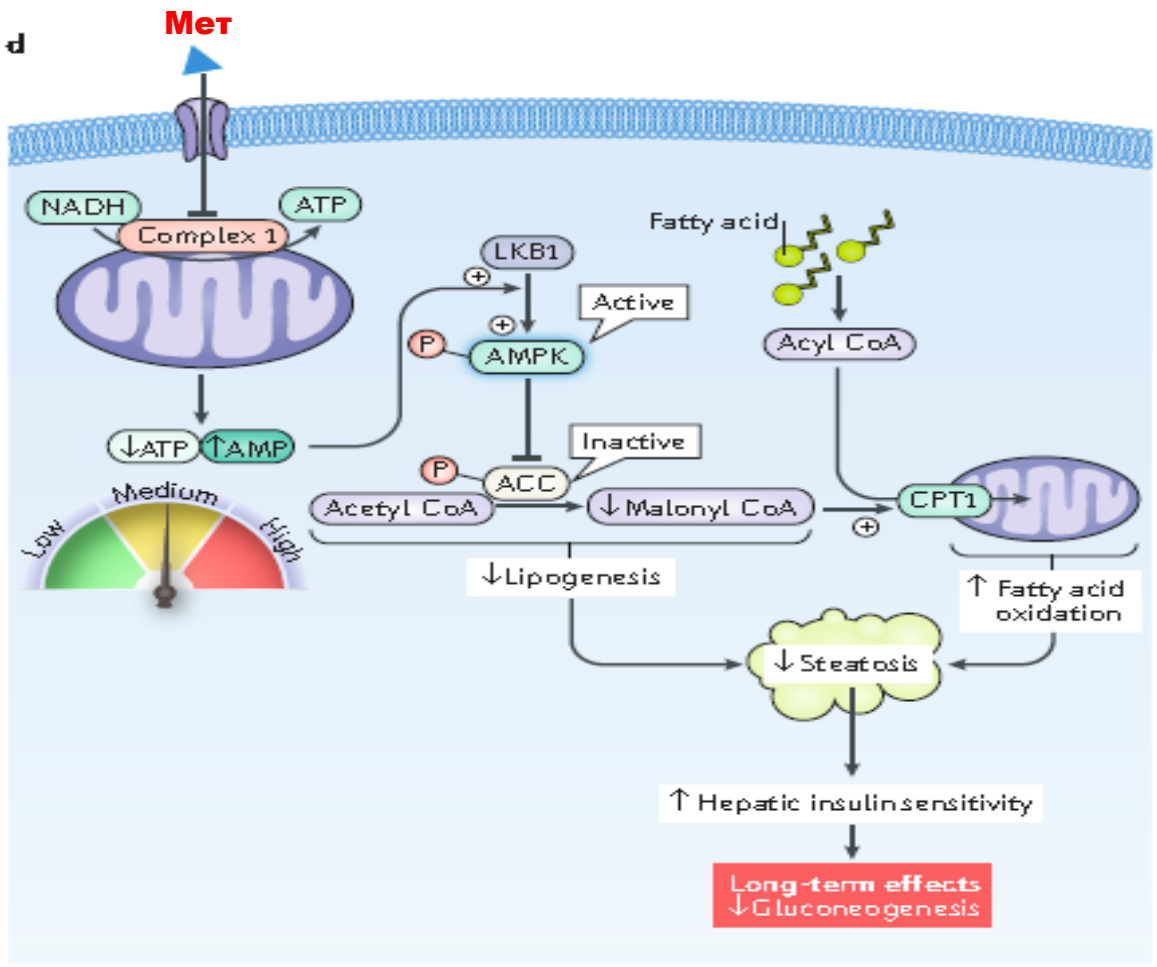
В хепатоцита Метформинът потиска комплекс 1 на Дих. верига →↓АТФ и ↑AMP.

↑AMP активира AMPK (Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase) → ↓глюконеогенеза



FBP1: fructose-1,6-bisphosphatase 1

Метформин потиска липогенезата в хепатоцита



AMPK →:

- **↓ацетил-КоА карбоксилазата (ACC)**
  →↓малонил-КоА синтетазата.
  ↓
  - **↑ камитин-палмитоил трансферазата (CPT1)**
    ↓
- **↑оксидацията на мастните к-ни и**
- **↑Ацил-КоА в митохондриите**
- **↓ липогенезата и ↑оксидацията на FFA**

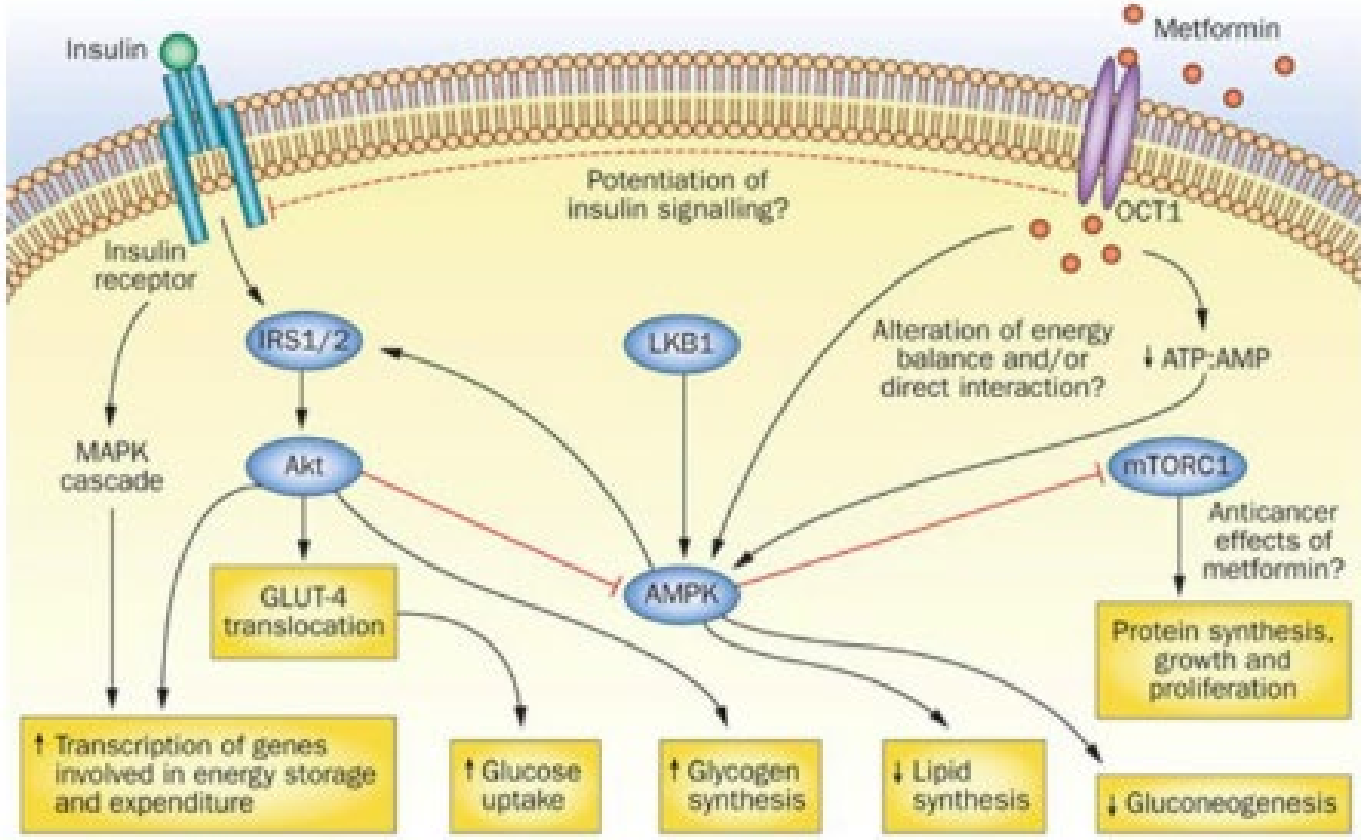
AMPK:

- **↓чернодробната стеатоза и**
- **↑инсулиновата чувствителност,**

което потиска глюконеогенезата

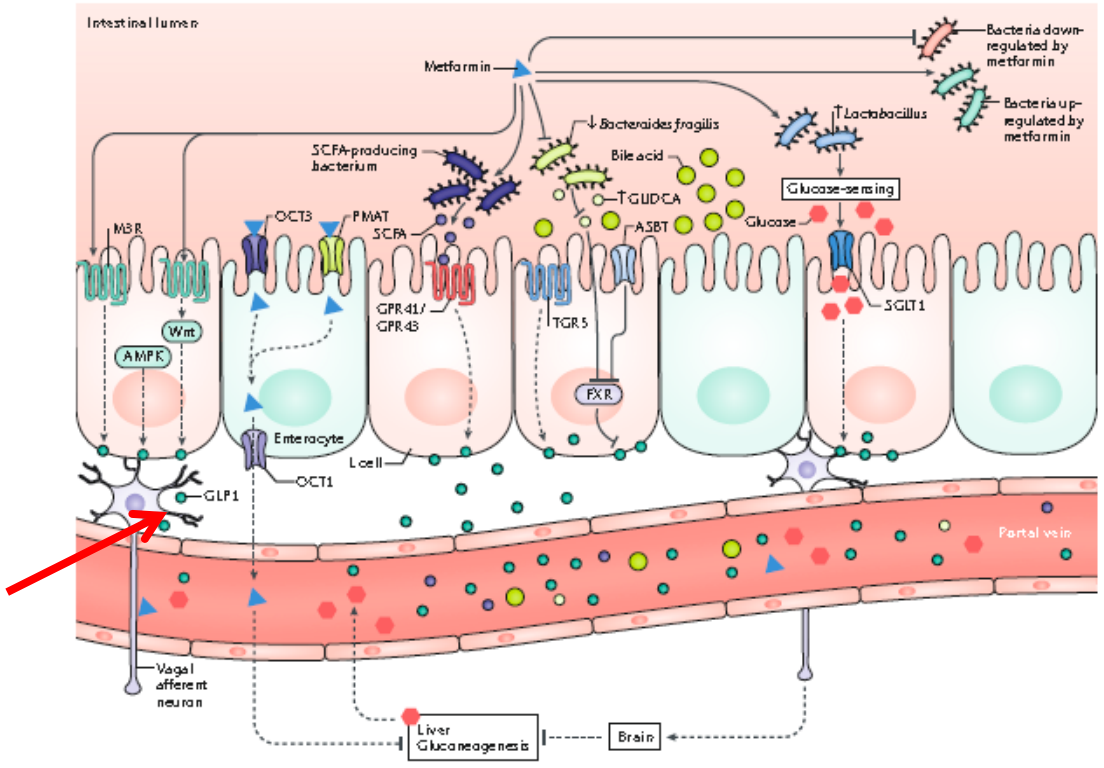
Marc Foretz et al. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 22 August 2019.

Метформин увеличава броя на GLUT4 в мускулите и подобрява глюкозното усвояване



Pravinkumar Vishwanath Ingle et.al, IJPRR 2018;7(1)

Метформин и тънки черва

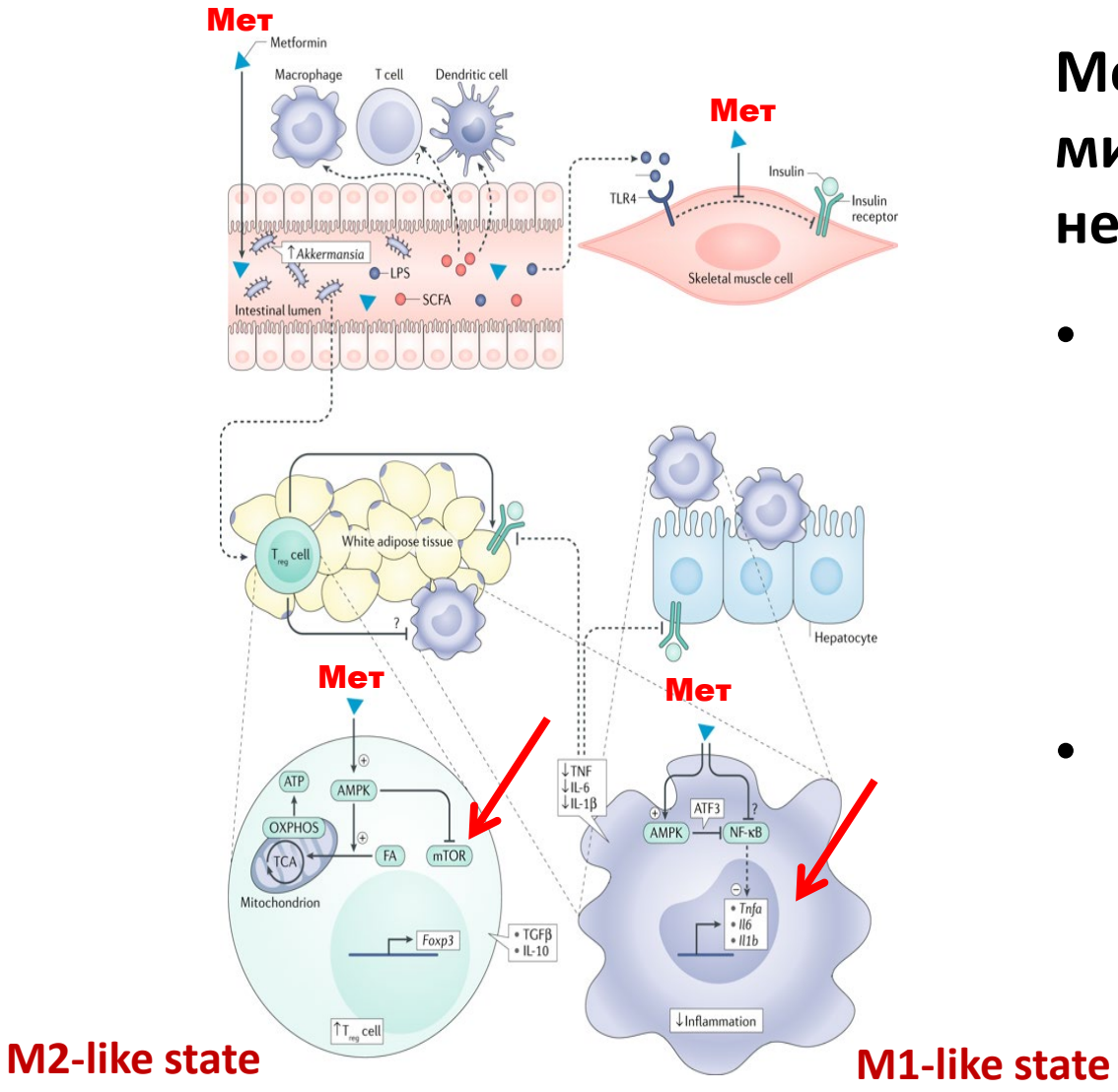


Натрупва се в т. черва в концентрация 30-300х по-голяма от тази в плазмата

- **↓ Интестиналната резорбция на глюкозата**
- **Подобрява микрофлората**
- **↑GLP-1 секрецията (пре- и постпрандиална)**
  - **Директно от L-клетките**
  - **Потискайки DPP-4**
- **↓ изпразването на стомаха**
- **↓ апетит и хранителен прием**

Marc Foretz et al. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 22 August 2019.

Метформин ↓възпалението свързано със затлъстяването



Метформинът подобрявайки чревната микрофлора и по AMPK-зависими и независими пътища потиска:

- **трансформирането на моноцитите в макрофаги (↓M1:M2)**

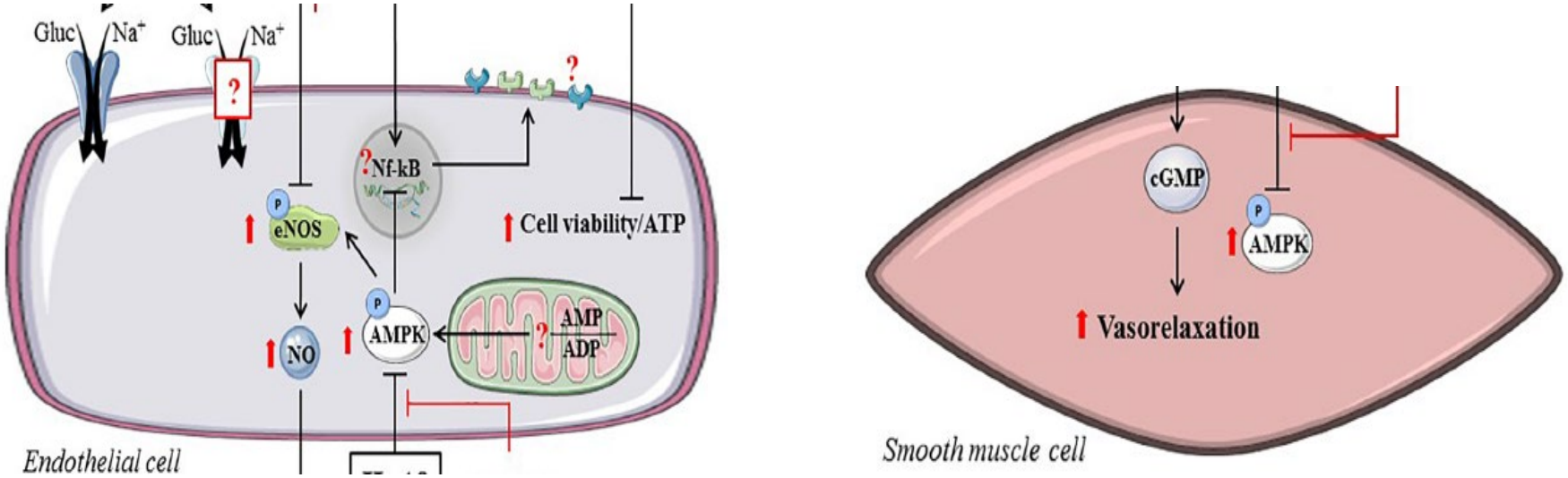
  →↓Секреция на TNF, Il-1β, INFɣ, Il-17, потискащи инсулиновата сигнализация;

- **Прекъсване на mTOR сигнализацията (↓апоптозата);**

Marc Foretz et al. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 22 August 2019.

Метформинът, повишава AMPK в кардиомиоцитите

(Foretz El, 2014; Messaoudi, 2015).



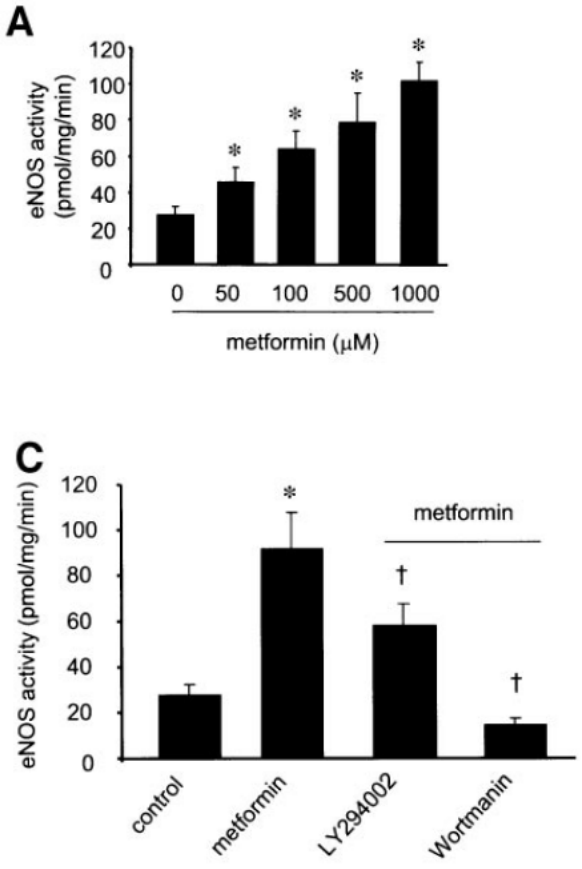
AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase) е клетъчният енергийният сензор.

ЗДТ2 и СН ↔ ↓ AMPK активност в кардиомиоцити.

↑ активността на AMPK → ↓ сърдечната хипертрофия и ↓СН
→ ↑NO синтетаза

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

Метформин подобрява ендотел - зависимата вазодилатация

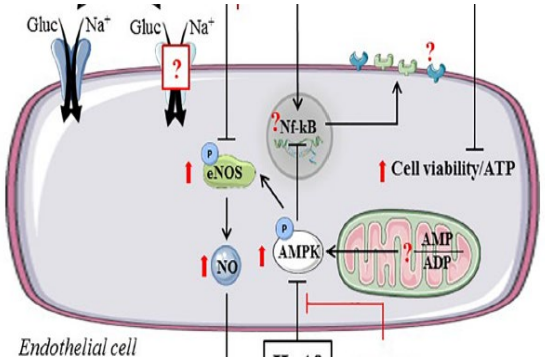


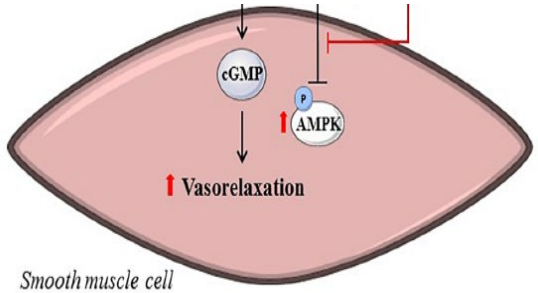
- **Повишавайки нивата на NO и**
- **Намалявайки експресията на:**
  - **ET-1,**
  - **PAI-1,**
  - **IL-6,**
  - **CRP,**
  - **Адхезионни молекули**

във възпалителните и ендотелните клетки

1. Diabetes 2006 Feb;55(2):496-505. 2. Metabolism, 2010 Mar;59(3):373-9. 2009 Oct 7 3. Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1242-9

Метформинът активира AMPK в кардиомиоцитите[2] (и някои други сигнални пътища) и профилактира от:





- ✓ **миокарден инфаркт:** **↓Ендотелна дисфункция** *(↓ROS, NOX, MnSOD; ↑PGC-1α, eNOS; ↓ER stress, ↓AGEs, ↓ICAM-1, VCAM-1);* **В миокарда** *(↓mPTP, ↑аденозин, ↓апоптоза)*
- ✓ **Сърдечна Хипертрофия:** **↓Протеиновата синтеза** *(mTOR, eEF2K);* **↓Транскрипция** *(NFAT, MAPK)*
- ✓ **Сърдечна недостатъчност:** **↓Ендотелна дисфункция** *(↑ PGC-1α, eNOS),* **↓*Апоптоза*, ↓Фиброза** *(↓TGF β)*
- ✓ **Диабетна кардиомиопатия** **↓Ендотелна дисфункция, ↓Апоптоза, ↑Автофагия, ↑Глюкозна утилизация, ↑Инсулинова чувствителност, ↓Фиброза** *(↓TGF β, NOX ↓ROS)*

1. Laween Uthman et al. Frontiers in Physiology Nov 2018, Vol 9,Art 1575. 2. El Messaoudi, 2015)

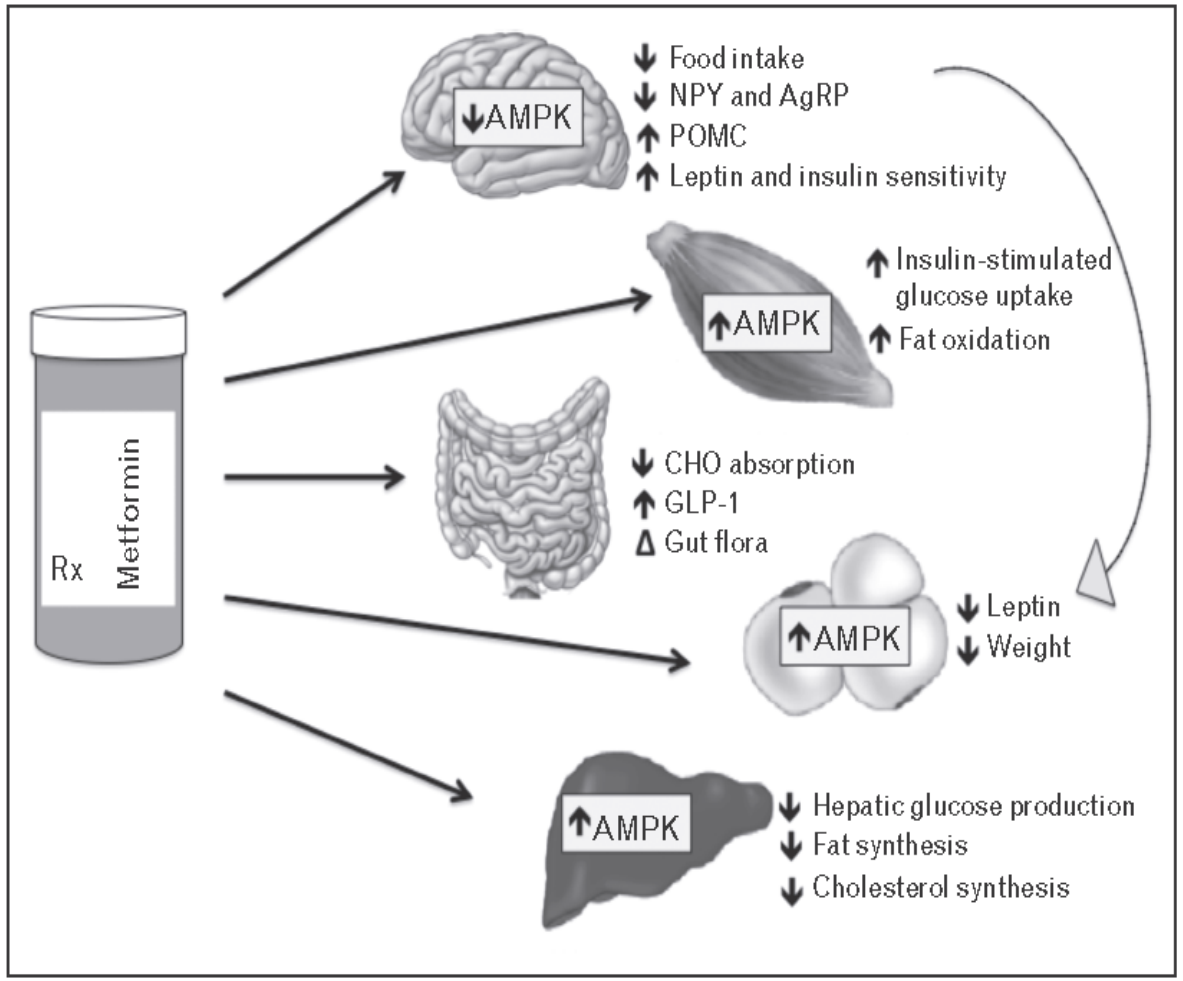
Метформинът протектира β-клетките

Като:

1. **Подобрява инсулиновата секреция потисната от липотоксичността**
2. **Намалява апоптозата на β-клетките**
3. **Намалява маркера на възпалението TLR4-NFκβ**

Ximei Shen et all. Metformin Reduces Lipotoxicity-Induced Meta-Inflammation in *β*-Cells through the Activation of GPR40-PLC-IP3 Pathway. J Diabetes Res. 2019; 2019: 7602427.

Ефекти на Метформина върху теглото (потенциални механизми):



Мозък – намален хранителен прием, повишени: лептин и инсулинова чувствителност

Мускули – повишено глюкозно усвояване, повишено окисление на мазнините

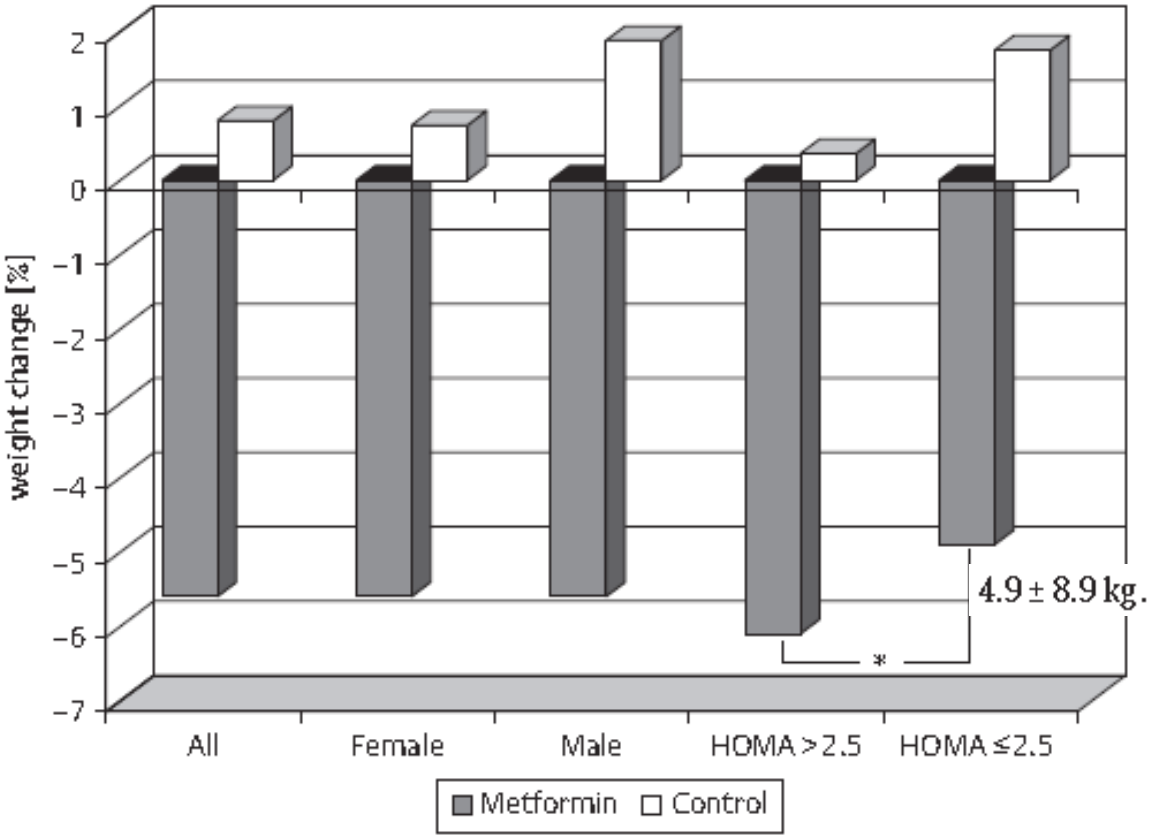
Черва – намалена абсорбция на въглехидрати, повишен GLP-1

Мастна тъкан – повишен AMPK, намален лептин, намалено тегло

Черен дроб – намалена глюкозна продукция, намален синтез на липиди, намален синтез на холестерол

Malina S. K. and Kashyap S.R. *Curr Opin Endocrinol Obes 2014,21:323-329*.

Метформин при затлъстяване без ЗД2



154 пациента

(138 жени : 16 мъже)

Средна доза 2230 mg/d

Изрично условие да не спазват ХДР

BMI 35,3 kg/m² ± 6,0

Редукция на тегло с 5,6% за 6 месеца

Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Seifarth et all, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013 Jan;121(1):27-31.

Метформин при затлъстяване без ИР

- **Намален апетит**
  - **↑лептинова чувствителност**
  - **↑GLP-1 секреция от тънките черва**

Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Seifarth et all, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013 Jan;121(1):27-31.

Доза

Table 1. Overview of studies showing reduction of insulin resistance and hyperinsulinaemia by metformin treatment.

Location	Population	Duration	Treatment	Concluding remarks
Europe Bulgaria [33]	Persons with MS, NGT, hyperinsulinaemia	1 year	Metformin 2.55 g/d	Decrease fasting insulin, 1-h, 2-h, 3-h PGL insulin, HOMA-IR Increase fasting G/I, 1-h, 2-h, 3-h G/I, QUICKI
Europe Turkey [27]	Obese adolescents 9-17 years old hyperinsulinaemic	6 months	Metformin 1 g/d vs. placebo with LSM	Decrease fasting and 2-h PGL insulin, HOMA-IR Increase QUICKI
Europe N.Macedonia [11]	Obese PCOS Hyperinsulinaemic women	9 months	Metformin 1.5 g/d	Decrease fasting insulin, 1-h and 2-h PGL insulin
Europe Italy [23]	Persons with MS	3 months	Metformin 1 g/d vs. placebo	Decrease HOMA-IR
Europe UK [31]	Persons with heart failure and IR	4 months	Metformin 2 g/d	Decrease FIRI
America Argentina [14]	PCOS women with IR	4 months	Metformin 1.5 g/d vs. placebo with LSM	Decrease fasting insulin and HOMA-IR
Asia India [15]	PCOS women with IR	6 months	Metformin 2 g/d	Decrease 2-h PGL insulin

MS, metabolic syndrome; NGT, normal glucose tolerance; PGL, post glucose load; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; G/I, glucose/insulin ratio; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; LSM, lifestyle modification; PCOS, polycystic ovary syndrome; FIRI, fasting insulin resistance index; IR, insulin resistance.

Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome.

Petya Kamenova. Pages 30-37 | Received 28 Aug 2019, Accepted 30 Dec 2019, Published online: 11 Jan 2020. doi.org/10.1080/13102818.2019.1711184

Изпитания

Гастро-интестинална непоносимост

Glucophage® XR е с иновативна GelShield Diffusion System

1. В стомашно-чревния тракт, таблетката набъбва от хидратирания външния полимер и се оформя покритие с гел.

2. За да се извърши абсорбцията, Met трябва да проникне във външния слой, с което се осигурява бавно и контролирано освобождение на Met XR

Преди поглъщане

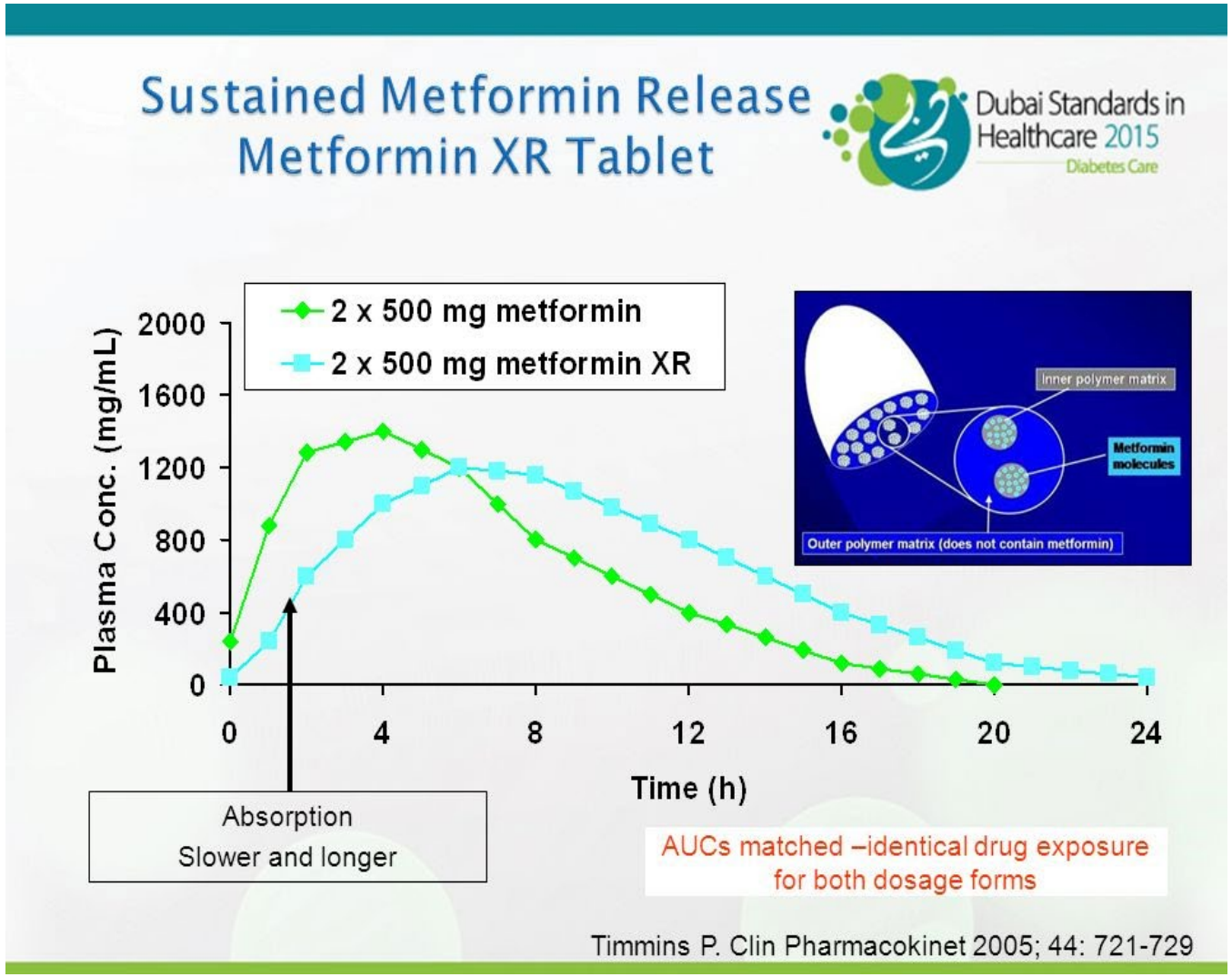
Час след поглъщане

T_{max} за XR е 7 часа

1. Timmins P. Clin Pharmacokinet 2005;44:721-9

2. Glucophage®XR е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride)
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД, бул. Ситняково 48, Сердика офиси, ет. 6
Дата на последно одобрение на КХП: 15.12.2020 г.

Glucophage® XR metformin
Reshaping Efficacy



Абсорбцията на Met XR е:

✓ **по-бавна**

✓ **по-продължителна**

✓ **еднаква площ под кривите на двете форми**

Glucophage metformin XR
Reshaping Efficacy

Дозиране на Glucophage® XR при нови пациенти

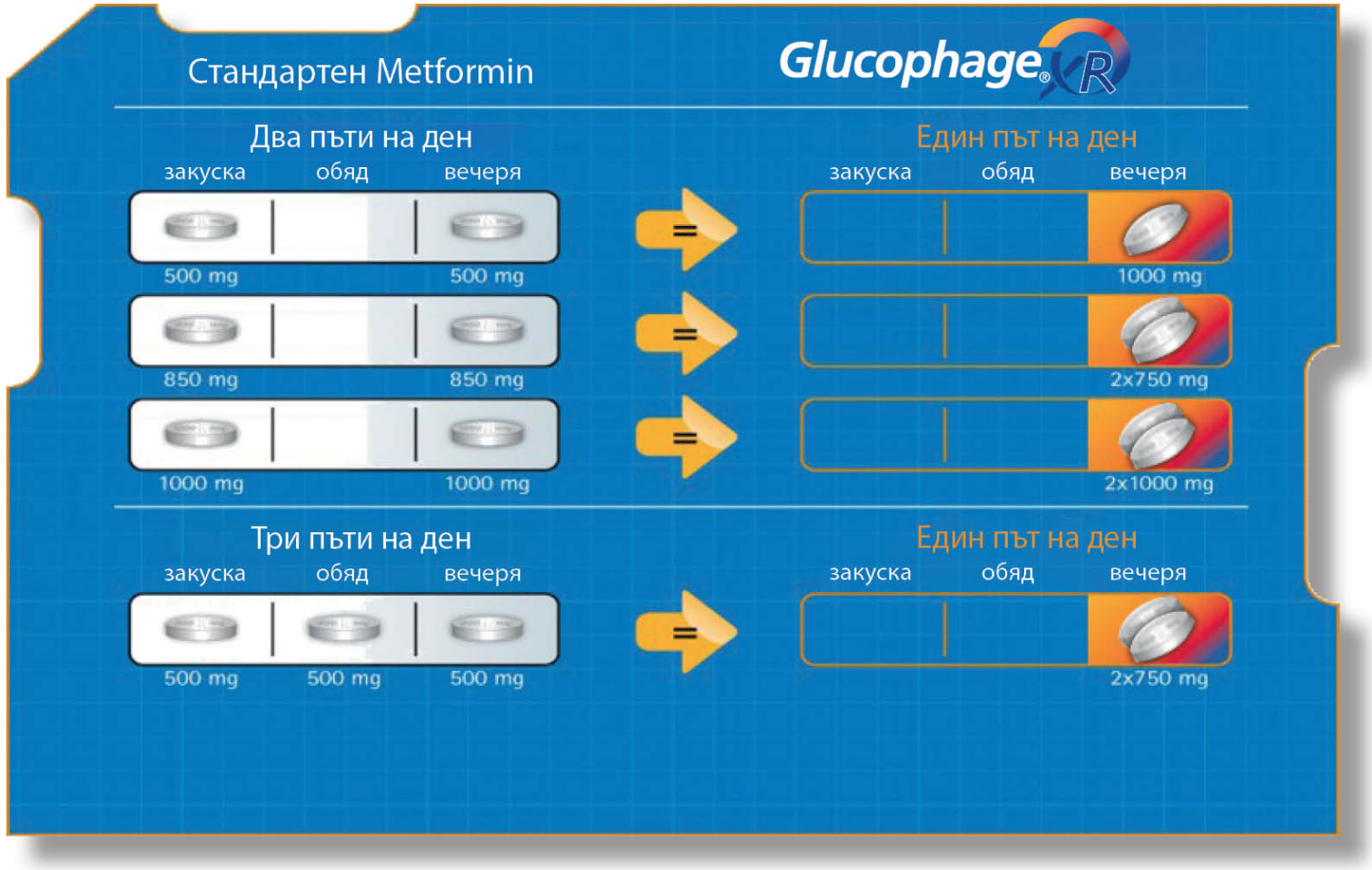
- **Начална доза Glucophage® XR е 500 mg, титрира се до 2 g Glucophage® XR 1000 mg**

- **Веднъж дневно с вечерното хранене[1]**

Glucophage®XR е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride)
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД, бул. Ситняково 48, Сердика офиси, ет. 6
Дата на последно одобрение на КХП: 15.12.2020 г.

metformin Glucophage XR Reshaping Efficacy

Преминаване към Glucophage® XR при пациенти на стандартен Метформин



1. **Glucophage®XR е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride)**

Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД, бул. Ситняково 48, Сердика офиси, ет. 6
Дата на последно одобрение на КХП: 15.12.2020 г.

Glucophage® metformin XR
Reshaping Efficacy