



Evidencia de la metformin como pilar del tratamiento de DM

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

Agenda

- Eficacia de metformin en reducción de HbA1c, peso
- Seguridad cardiovascular
- Uso en insuficiencia renal
- Uso en insuficiencia cardíaca

EndoDrChen.com

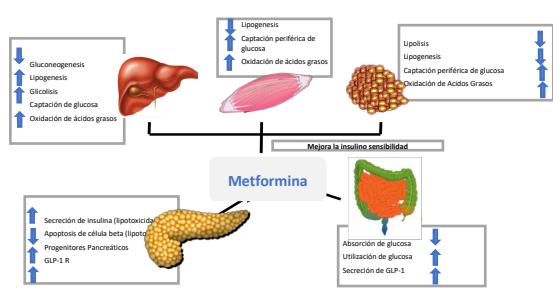
Introducción

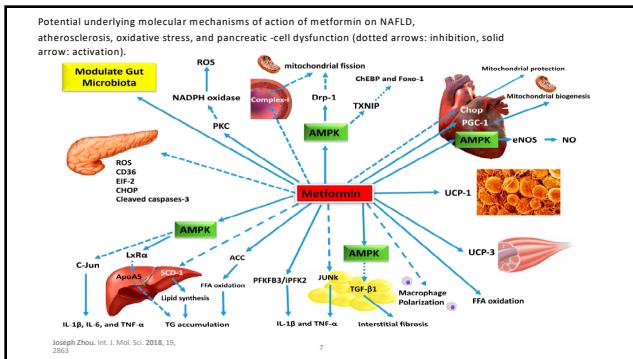
- 62 años de uso de metformin
- Cada vez mayor debate sobre si debe continuar siendo la terapia de primera línea
- Confiere realmente protección cardiovascular?
- Por qué seguirlo usando como primera línea de tratamiento?

Consideraciones de los CVOT

- Todos los estudios con desenlaces CV realizados en la era moderna son con pacientes usando terapia de base, en cuyo caso el fármaco más utilizado ha sido metformin
- Entre 60 y 80% de todos los pacientes en las diferentes ramas de tratamiento estaban usando metformin
- La exigencia y lo que sabíamos sobre RCT en la época en que se diseñó UKPDS y los estudios anteriores eran diferentes
- Pocos estudios que comparan directamente metformin vs otros agentes en contexto de "escenarios limpios"

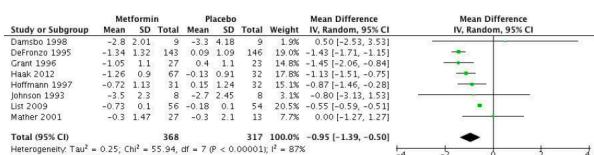
Mecanismos farmacológicos de la Metformina para la reducción de la Glucemia





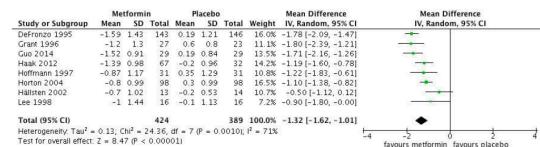
Eficacia en control glicémico

Metanálisis metformin primera línea: Hba1c a 3 meses



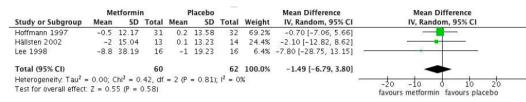
Piers-Mardemootoo C. Therapie. 2018

Metanálisis: metformin Hba1c a 6 meses



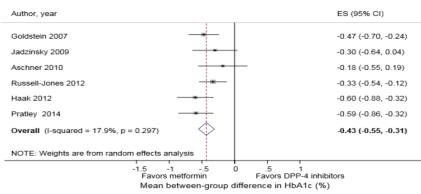
Piera-Mardemootoo C. Therapie. 2018

Metanálisis: metformin y peso a 6 meses



Piera-Mardemootoo C. Therapie. 2018

Pooled mean between-group difference in hemoglobin A1c comparing metformin with DPP-4 inhibitors

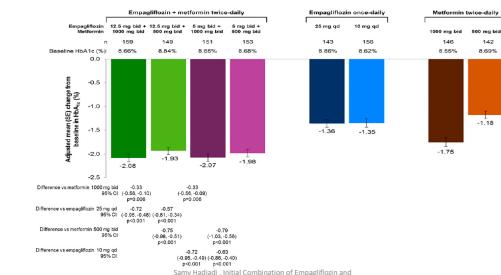


CI = confidence interval; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; ES = effect size or mean between-group difference in the change from baseline; HbA1c = hemoglobin A1c. Boxes indicate individual study point estimates. The box size denotes the weight of the study, with larger boxes contributing more to the pooled estimate. The width of the horizontal lines represents the 95 percent confidence interval for each study. The diamond at the bottom of the graph indicates the 95 percent confidence interval for the random-effects pooled estimate.

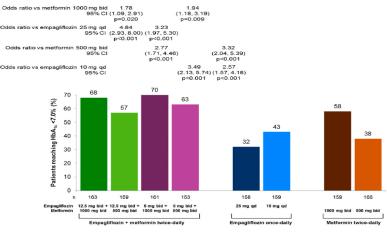
Bristol-Myers Squibb. GLUCOPHAGE®(metformin hydrochloride) Tablets. GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride) Extended-Release. Tablets. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage_xr.pdf Accessed July 30, 2015.

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. PMID: 18539917.

Change from baseline in HbA1c at week 24 in randomized groups

A

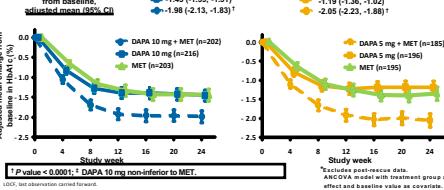
Percentage of patients with HbA1c <7% at baseline who had HbA1c, 7% at week 24 in randomized groups

C

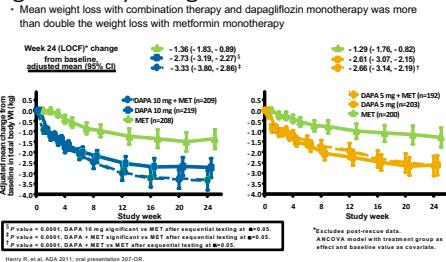
Dapagliflozin in Combination with Metformin: Change in HbA1c Over 24 Weeks

- Dapagliflozin plus metformin demonstrated mean HbA1c reductions significantly greater than either monotherapy
- Dapagliflozin 10 mg was non-inferior to metformin for HbA1c reduction

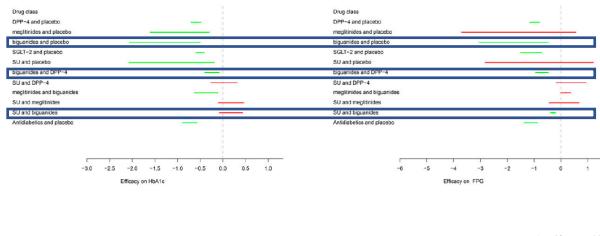
Week 24 (LOCF)^a change from baseline, adjusted mean (95% CI)



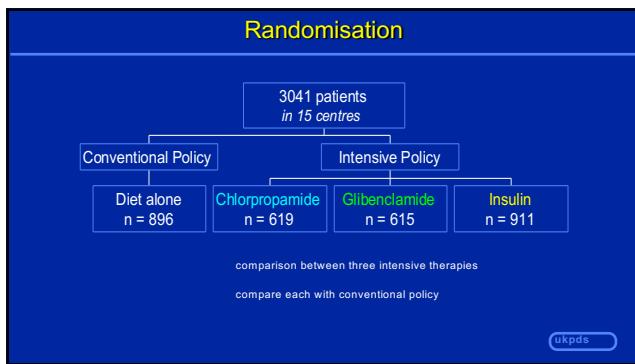
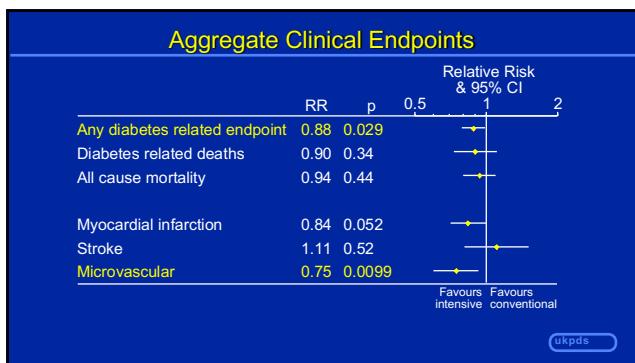
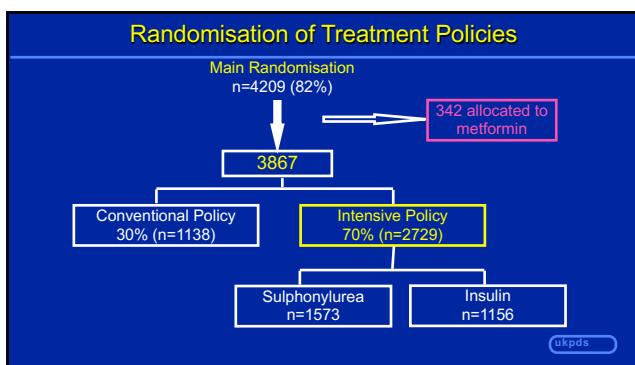
Dapagliflozin in Combination with Metformin: Change in Body Weight Over 24 Weeks

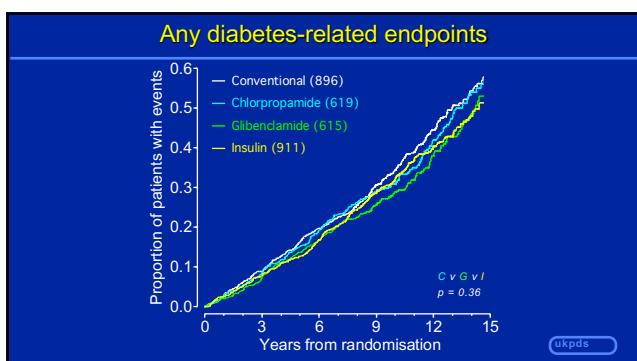
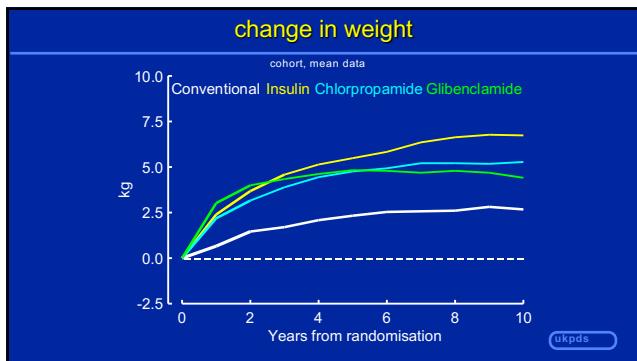
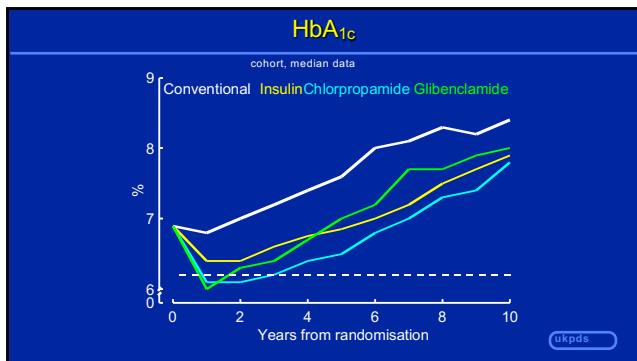


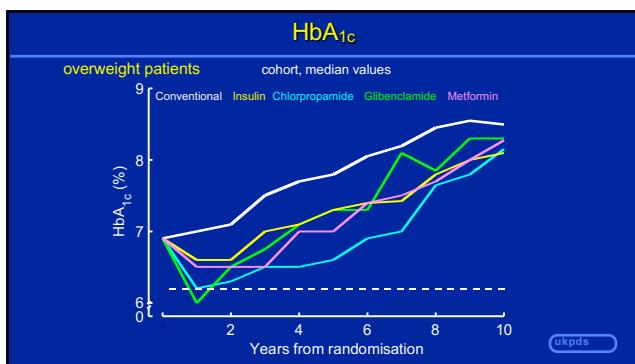
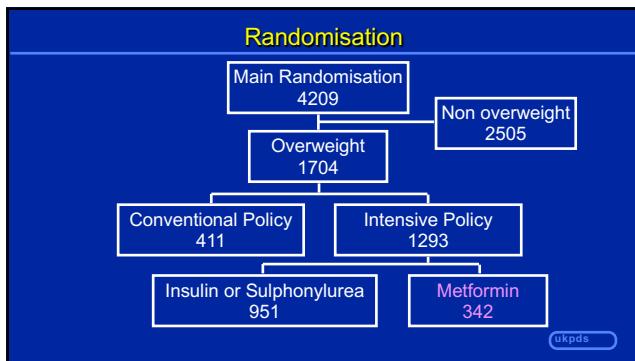
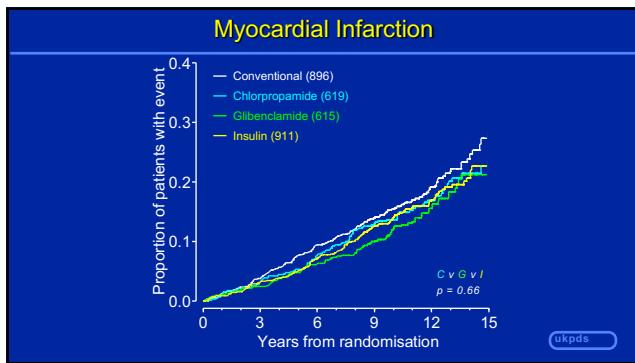
Metanálisis de agentes en monoterapia como primera línea de tratamiento

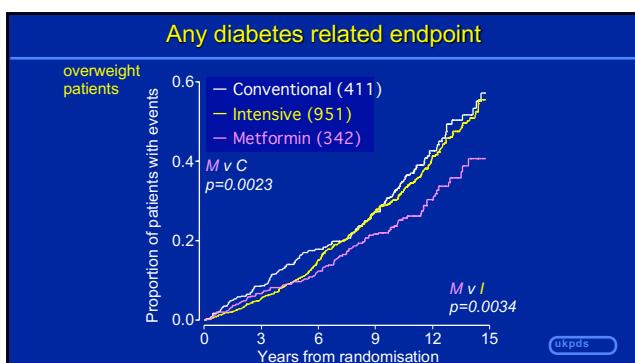
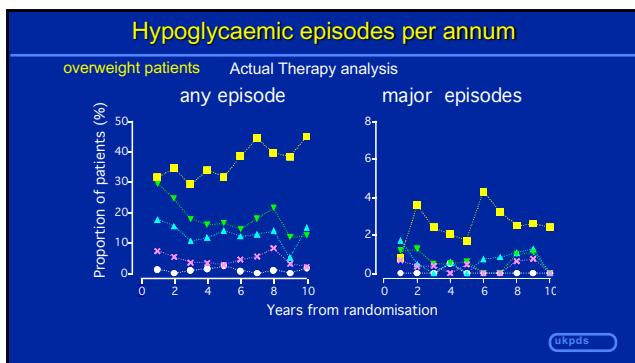
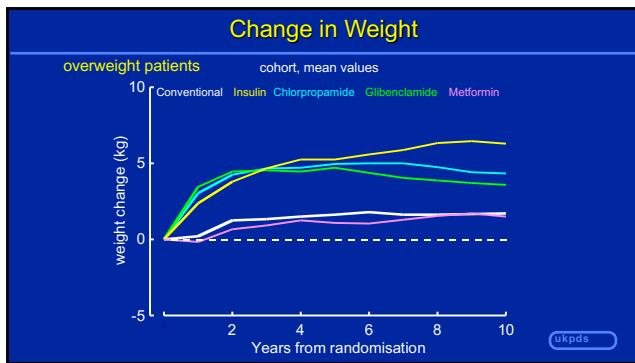


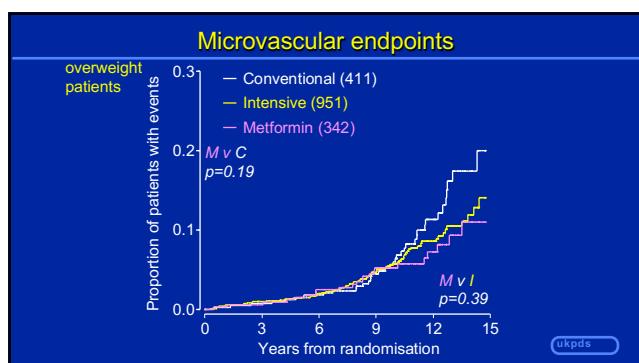
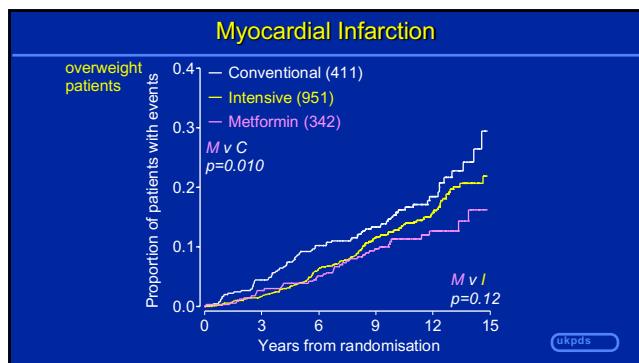
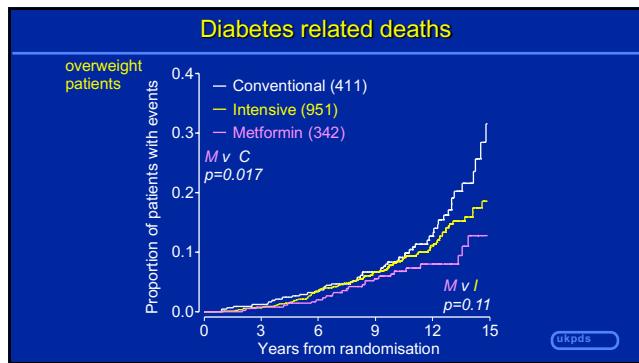
Evidencia cardiovascular

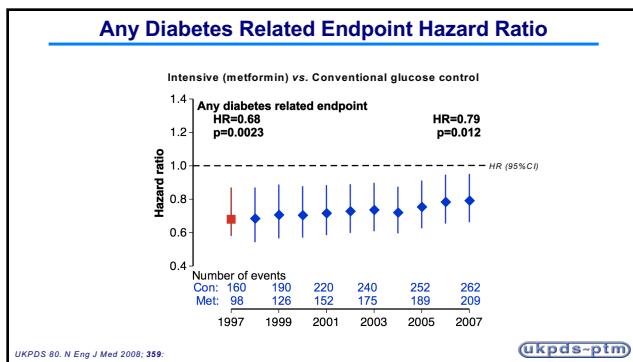
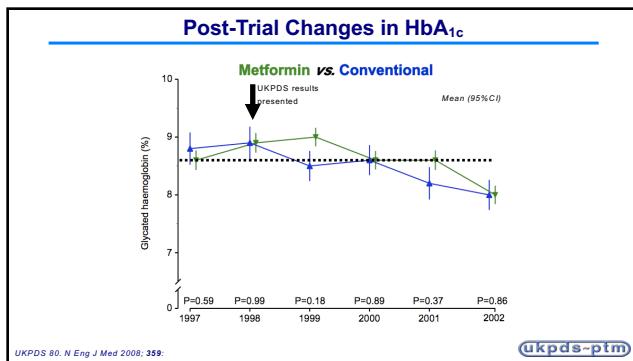
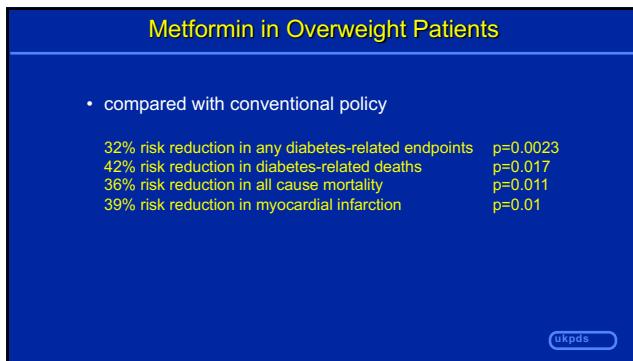


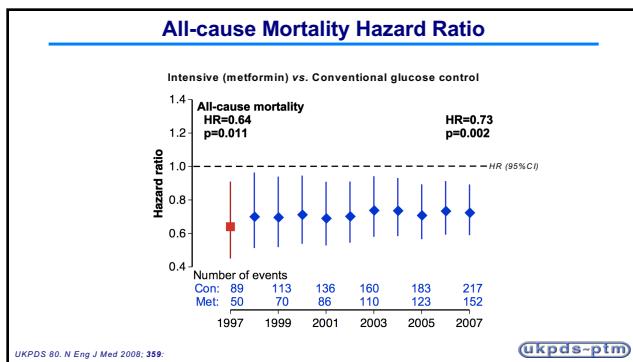
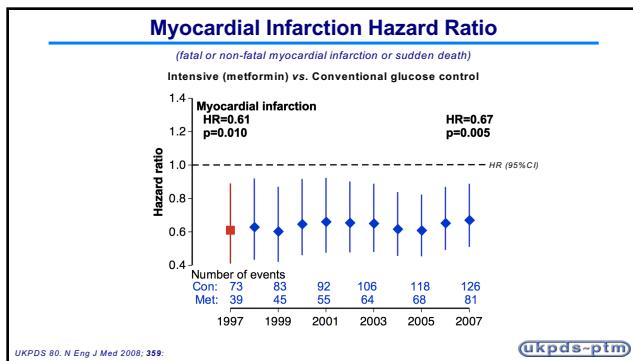
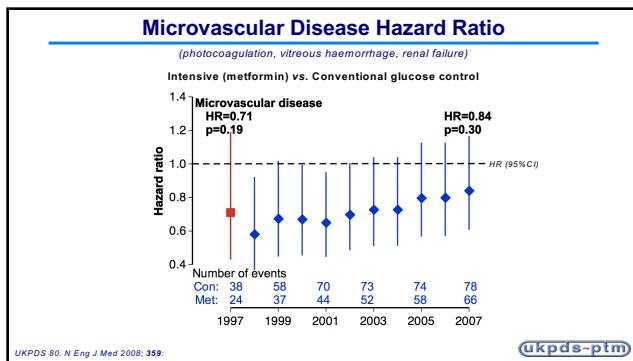












Legacy Effect of Earlier Glucose Control

After median 8.5 years post-trial follow-up

Aggregate Endpoint	1997	2007
Any diabetes related endpoint	RRR: 12% P: 0.029	9% 0.040
Microvascular disease	RRR: 25% P: 0.0099	24% 0.001
Myocardial infarction	RRR: 16% P: 0.052	15% 0.014
All-cause mortality	RRR: 6% P: 0.44	13% 0.007

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

UKPDS-pm

UKPDS 80. N Engl J Med 2008; 359:

Legacy Effect of Earlier Metformin Therapy

After median 8.8 years post-trial follow-up

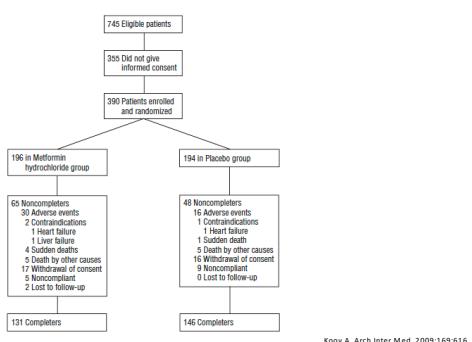
Aggregate Endpoint	1997	2007
Any diabetes related endpoint	RRR: 32% P: 0.0023	21% 0.013
Microvascular disease	RRR: 29% P: 0.19	16% 0.31
Myocardial infarction	RRR: 39% P: 0.010	33% 0.005
All-cause mortality	RRR: 36% P: 0.011	27% 0.002

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

UKPDS-pm

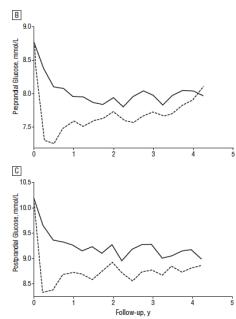
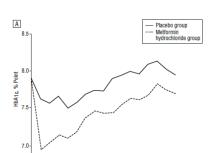
UKPDS 80. N Engl J Med 2008; 359:

HOME



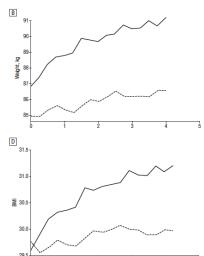
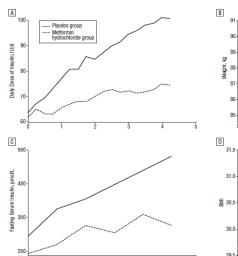
Kooy A. Arch Intern Med. 2009;169:616

HOME



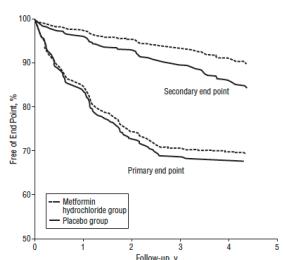
Kooy A. Arch Intern Med. 2009;169:616

HOME



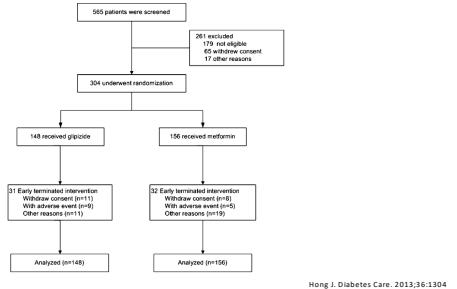
Kooy A. Arch Intern Med. 2009;169:616

HOME: desenlaces



Kooy A. Arch Intern Med. 2009;169:616

SPREAD-DIMCAD: RCT en pacientes con EAC



SPREAD-DIMCAD

Evento	Glipizide (n=148)	Metformin (n=156)
Mortalidad total	14	7
Mortalidad cardiovascular	11	7
IAM no fatal	6	5
ictus no fatal	15	10
Revascularización arterial	25	21
Desenlace compuesto primario	35.1%	25%
HR	0.54 (CI 0.30-0.90) p=0.026	

Hong J. Diabetes Care. 2013;36:1304

Metformina: Beneficios en Mortalidad Cardiovascular

Estudio	Descripción	Duración	Resultados finales
Banister et al ¹	Retrospectivo	6 años	Los pacientes con diabetes tipo 2 que iniciaron monoterapia con metformina tuvieron una mayor supervivencia que los controles no diabéticos, datos que respaldan el tratamiento con metformina como primera línea.
Morgan et al ²	Retrospectivo	3 años	Significativa reducción en todas las causas de mortalidad comparada con Sulfonylureas
Banister et al ³	Retrospectivo	6 años	Los pacientes con diabetes tipo 2 que iniciaron monoterapia con metformina tuvieron una mejor supervivencia que los controles no diabéticos, datos que respaldan el tratamiento con metformina como primera línea.
UKPDS 34 ⁴	Prospectivo	10 años	Significativa reducción en todas las causas de mortalidad, muertes relacionadas con Diabetes y cualquier objetivo relacionado con diabetes.
Sgarbozo et al ⁵	Retrospectivo	3 años	Tendencia a la reducción de los síntomas de angina (p = 0.05). Tasas de reinfarto más bajas
Johnson et al ⁶	Retrospectivo	9 años	Reducción de todas las causas de mortalidad y mortalidad cardiovascular
Kao et al ⁷	Prospectivo	2 años	RR significativa para cualquier evento clínico, infarto de miocardio y mortalidad por todas las causas
Jadav et al ⁸	Prospectivo	8 semanas	Mejor depresión máxima del ST, punaje de Duke e incidencia de dolor en el pecho.
Kooy et al ⁹	Prospectivo	4.3 años	Reducción del riesgo de desarrollar enfermedad macro vascular
Cheng YY et al ¹⁰	Retrospectivo	4 años	La metformina debe ser priorizada para los pacientes diabéticos cuando se considera la prevención del accidente cerebrovascular (estudio satélite)

1. Banister CA, et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16(11):1163-73.

2. Sgarbozo S, et al. Clin Ther. 1995;17:77-85.

3. Banister S, et al. Diabetologia. 1998;41:1348-54. Kim L, et al. Am J Cardiol. 2004;93:1347-50.

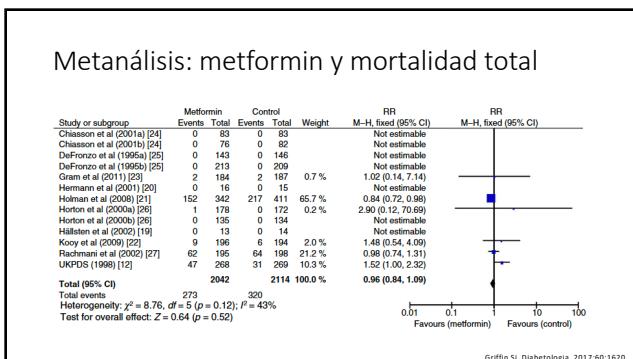
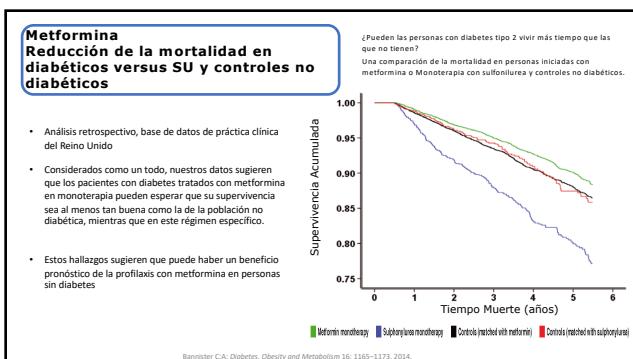
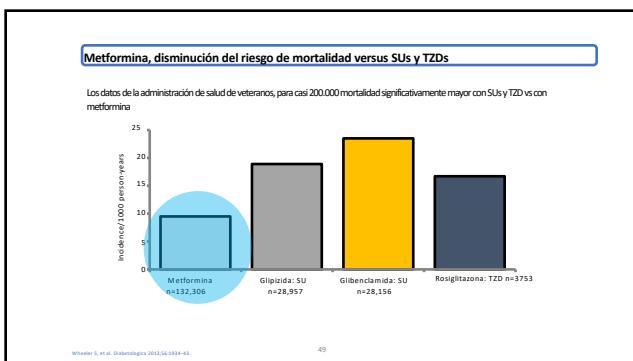
4. UKPDS 34. BMJ. 1998;316:703-16.

5. Sgarbozo S, et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:196-21.

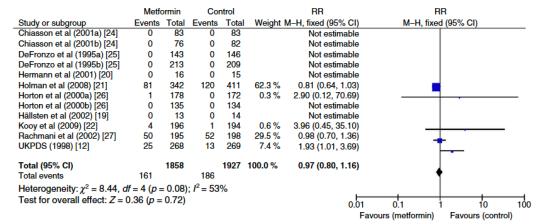
6. Johnson JW, et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:196-21.

7. Jadav S, et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:196-21.

8. Cheng YY, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;23(2):99-105.

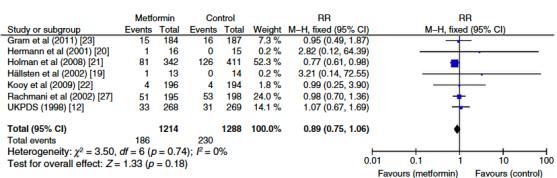


Metanálisis: metformin y mortalidad cardiovascular



Griffin SJ. Diabetología. 2017;60:1620

Metanálisis: metformin e IAM



Griffin SJ. Diabetología. 2017;60:1620

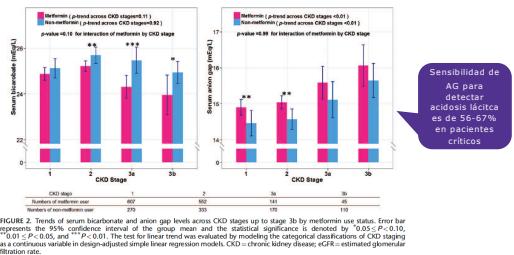
Seguridad renal

Farmacocinética de metformin

- Se filtra en glomérulo
- Se excreta en túbulos (cimetidina reduce excreción en 50%)
- Aclaramiento: 507 ± 129 cc/min
- Si AEC <60 cc/min, aclaramiento de metformin se reduce en 75%
 - sin cambios si cae a <30 cc/min
- Niveles séricos de metformin:
 - AEC >60 cc/min: 4.5 (0.1-20.7) umol/L
 - AEC 30-60 cc/min: 7.71 (0.12-15.5) umol/L
 - AEC <30 cc/min: 8.88 (5.99-18.6) umol/L
- Niveles de metformin en acidosis láctica es 5-15x mayor que los niveles anteriores y usualmente creatinina >3 mg/dl

Bakris GL. Diabetes Care. 2016;39:1287

NHANES: metformin y acidosis



Riesgo de acidosis láctica en GPRD (General Practice Research Database)

- Base de datos de atención primaria del Reino Unido
- 50048 pacientes
- 14 casos de acidosis láctica, de la cual se excluyeron 7 al revisarlos por no corresponder a acidosis láctica
- De los 7 pacientes restantes:
 - 5 pacientes estaban usando metformin
 - 1 usó metformin en el pasado
 - 1 usa glicazida
- Tasa estimada de acidosis láctica:
 - 3.3 por 100000 pacientes año con metformin
 - 4.8 por 100000 pacientes año con sulfonilureas

Bodmer M. Diabetes Care. 2008;31:2086

Riesgo de acidosis láctica en Clinical Practice Research Database en UK

- Usuarios de metformin 223968 vs 34571 no usuarios de metformin
- Riesgo de acidosis láctica o elevación de lactato
 - 7.4 eventos por 100000 pacientes año con metformin
 - 2.2 eventos por 100000 pacientes año en no usuarios de metformin
- 74% fueron acidosis láctica y 26% elevación de lactato

Eppenga WL. Diabetes Care. 2014;37:2218

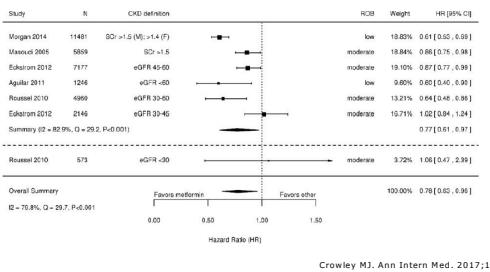
Riesgo de acidosis láctica y función renal en CPRD en UK

Table 2—Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in current, recent, and past metformin users compared with never users of metformin					
Metformin use	Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration		Age-/sex-adjusted HR (95% CI) Reference	Adjusted HR (95% CI) Reference	P value
	Person-years, n	Events, n			
Never use	51,200	0	Reference	Reference	
Past use	111,2067	9	5.54 (4.87–6.87)	2.25 (0.49–10.5)	
Recent use	40,526	2	2.25 (0.32–16.0)	2.99 (0.42–21.5)	
Current use	70,351	55	3.38 (0.82–13.8)	4.03 (0.97–16.8)	
Substratification of current users by most recent renal function (mL/min/1.73 m ²) in the previous year*					
≥60	547,731	29	2.42 (0.58–10.1)	2.87 (0.67–12.3)	
<60	15,644	14	2.40 (0.58–10.1)	2.87 (0.67–12.3)	
30–59	134,275	19	7.09 (3.96–27.9)	5.94 (1.59–24.7)	
40–59	89,976	13	6.60 (1.49–29.2)	6.06 (1.37–27.1)	
30–44	24,540	5	5.78 (1.63–39.6)	5.47 (1.05–26.5)	
≤30	24,000	2	5.13 (1.63–39.6)	5.25 (1.05–26.5)	
<40	60,861	83	8.30 (0.77–13.8)	8.10 (0.75–13.8)	
≥40	24,111	7	8.77 (0.85–31.8)	8.46 (0.85–31.8)	
Unknown	68,539	5	8.33 (0.85–17.2)	8.13 (0.85–17.2)	

Current metformin users are stratified by renal function. *Adjusted for age, sex, BMI, a history of heart failure, and use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and other NDAz/NSAID. Chronic liver disease and sepsis were not included in the model because there were too few exposed patients. Renal function records in the previous week are excluded. **This substratium included 8,840 mL/min/1.73 m².

Eppenga WL. Diabetes Care. 2014;37:2218

Metanálisis: metformin y mortalidad en IRC



Crowley MJ. Ann Intern Med. 2017;166:191

Metanálisis: metformin en pacientes con IRC

- Otros hallazgos
- Mortalidad se redujo en mayor magnitud con AEC entre 45 y 60 cc/min, en pacientes con 30-45 cc/min fue NS
- No diferencias en MACE
- Menor riesgo de hipoglicemias comparado con insulina y sulfonilureas independientemente de función renal

Crowley MJ. Ann Intern Med. 2017;166:191

Revisión sistemática grupo Cochrane

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

Saperstein SE, Geyebre E, Pannier GA, Saperstein EE

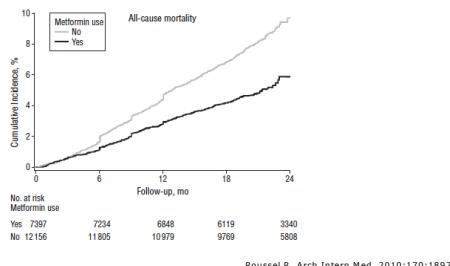


THE COCHRANE
COLLABORATION®

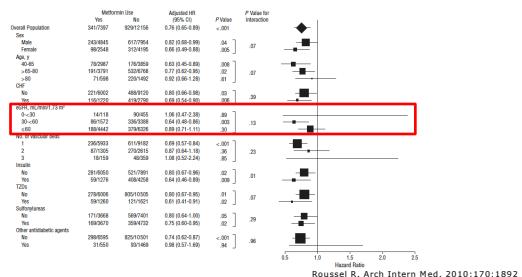
- 347 estudios
- 70490 pacientes año en el grupo de metformin vs 55451 pacientes año en el grupo no metformin
- Incidencia acidosis láctica:
 - 4.3 casos por 100000 pacientes año en el grupo metformin
 - 5.4 casos por 100000 pacientes año en el grupo no metformin
- Sin cambios en niveles de lactato

Saperstein S. Coch Datab Syst Rev. 2010.

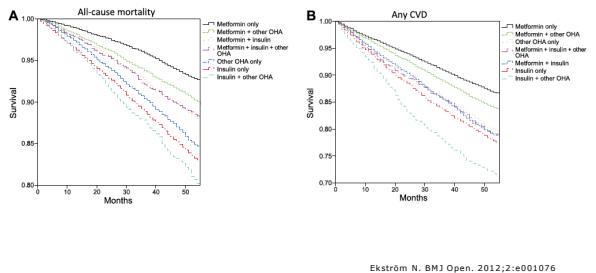
Metformin y mortalidad en REACH



Metformin y mortalidad en REACH



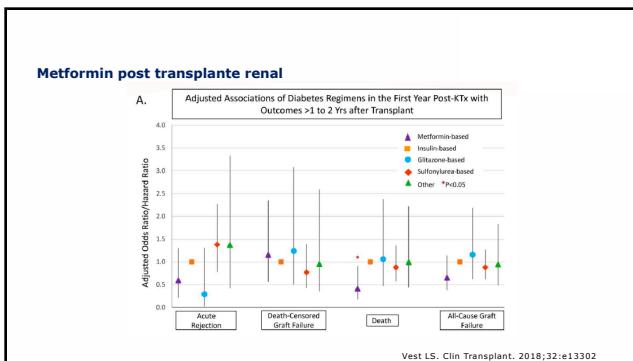
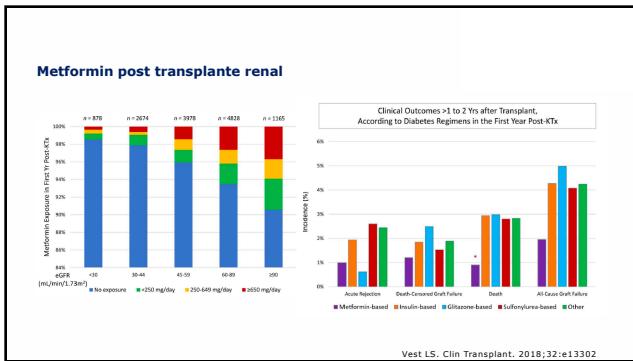
National Diabetes Registry en Suecia



Metformin vs otros agentes según función renal

	30x eGFR <45	45x eGFR >60	eGFR ≥60	All patients
	Events (% of total)	Events (% of total)	Events (% of total)	Events (% of total)
Any CVD				
Metformin	670 (55.4)	210 (30.7)	1,050 (53.8)	3839 (57.7)
Insulin	1180 (62.3)	474 (69.2)	1,300 (1.02)	3201 (48.1)
Other OHA	702 (37.1)	241 (35.2)	1,103 (0.46)	2450 (36.8)
Total in group	1994	685	1,050	6500
Any adhesion/serious infection				
Metformin	665 (33.9)	143 (28.4)	0.98 (0.79)	4000 (57.5)
Insulin	1302 (63.7)	366 (76.6)	1,034 (1.06)	3406 (48.9)
Other OHA	738 (36.1)	166 (32.9)	1	2555 (36.7)
Total in group	2044	560	1	6866
All-cause mortality				
Metformin	715 (33.3)	179 (27)	1,07 (0.78)	4079 (56.8)
Insulin	1386 (64.6)	468 (70.5)	1,116 (0.91)	3590 (49.5)
Other OHA	706 (35.7)	222 (33.4)	1,01 (1.47)	2026 (36.6)
Total in group	2146	664	1	7177

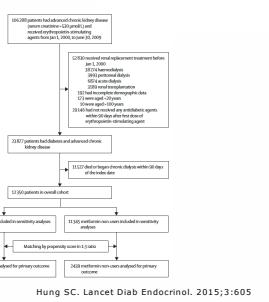
Ekström N. BMJ Open. 2012;2:e001076



Metformin y desenlaces duros en insuficiencia renal: la otra cara de la moneda

Metformin e IRC

- En Taiwan no hubo restricción de prescripción de metformin por IRC hasta el año 2009
- Estudio cohorte nacional en Taiwan del Sistema nacional de salud que incluye al 99% de los habitantes de la isla
- Mayoría en estadio V (creat >6 mg/dl)
- AEC promedio 10 cc/min en hombres y 7 cc/min en mujeres

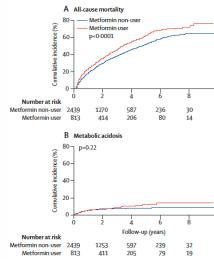


Hung SC. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:605

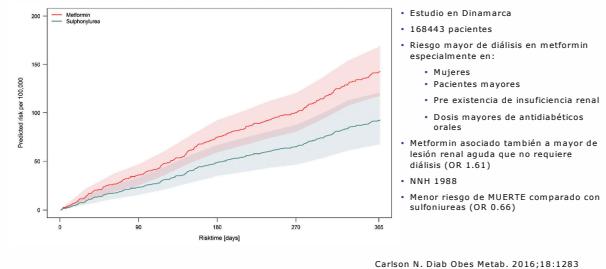
Metformin e IRC y mortalidad

	All-cause mortality			Metabolic acidosis				
	Non-users (n/N)	Incidence (per 100 patient years)	Crude hazard ratio n/r* (95% CI)	Non-users (n/N)	Incidence (per 100 patient years)	Crude hazard ratio n/r* (95% CI)	Adjusted hazard ratio** (95% CI)	
Matched cohort								
Non-users	100/2409	15.8	1.00	80/2409	2.1	1.00	1.00 (0.88-1.93)	
User	456/813	3.2 (1.0-4.4)	1.9 (1.20-1.51)	546/813	3.6	1.2 (1.08-1.88)	1.9 (0.88-3.93)	
Defined daily dose								
<1500	129/212	16.7	1.21 (0.85-1.52)	146/212	1.7	1.10 (0.93-1.42)	1.9 (0.85-2.71)	
1500-2000	142/219	12.0	1.20 (0.92-1.42)	131/219	1.3	1.10 (0.93-1.32)	1.8 (0.85-2.29)	
>=2000	164/291	28.7	1.32 (1.21-1.76)	158 (0.95-1.81)	1.5	1.30 (0.89-2.28)	1.9 (0.85-2.34)	
p for trend	—	0.044	—	—	—	—	—	
Potential daily dose								
<500 mg/day	93/335	15.1	1.30 (0.85-1.40)	114/335	1.8	1.12 (0.93-1.38)	1.35 (0.97-1.87)	
500-1000 mg/day	129/355	17.2	1.23 (0.87-1.37)	130/355	1.45	1.22 (0.95-1.45)	1.27 (0.96-1.70)	
>=1000 mg/day	212/365	28.2	1.52 (1.38-1.77)	157 (0.99-1.83)	24/365	1.5	1.27 (0.98-1.44)	1.29 (0.96-1.58)
p for trend	—	0.054	—	—	—	—	—	

Hung SC. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:605



Metformin y riesgo de diálisis



Recomendaciones de agencias

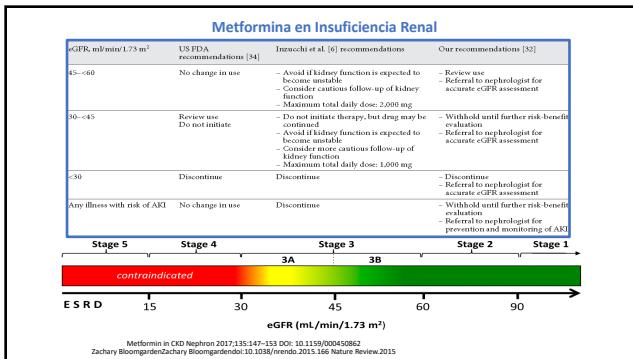
- EMA: contraindicado con <60 cc/min
- Canadian Diabetes Association:
 - <60 cc/min: dosis máxima 1700 mg por día
 - 30-60 cc/min: dosis máxima 850 mg por día
- NICE
 - Revisar dosificación si creatinina >1.5 mg/dl ó AEC <60 cc/min
 - Parar metformin si creatinina >1.7 mg/dl ó AEC <30 cc/min
- KDIGO: valorar seguridad de metformin en pacientes con IRC estadio 4 o 5

Inzucchi SE. JAMA. 2014;312:2668

Precauciones

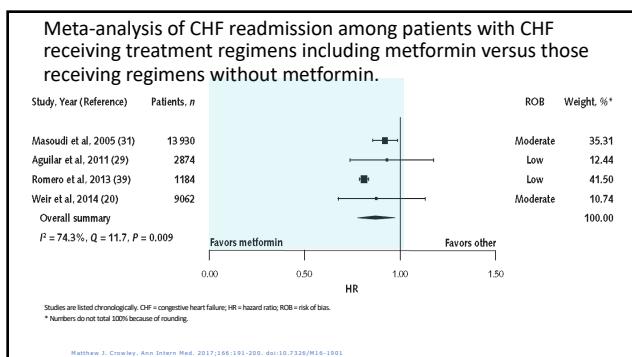
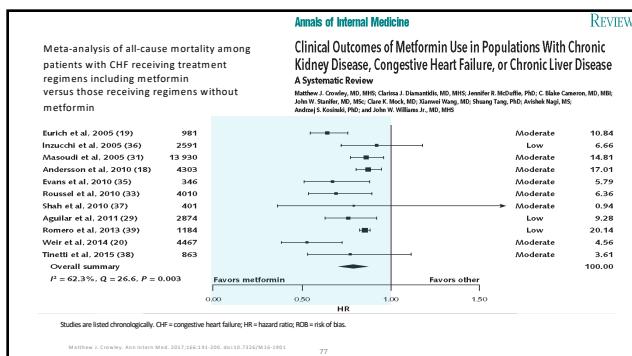
- La mayoría de las acidosis láctica tienen una causa precipitante
- Recordar suspender metformin cuando:
 - Caída aguda de la función renal
 - Sepsis/shock
 - IAM
 - Uso de medios de contraste
- Pacientes con <60 cc/min deberían suspender metformin cuando tienen depleción de volumen por cualquier causa
- Evitarlo en pacientes hospitalizados, sobre todo si tiene alguna de las condiciones anteriores

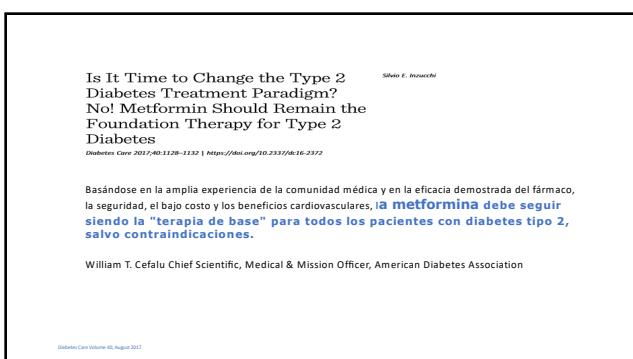
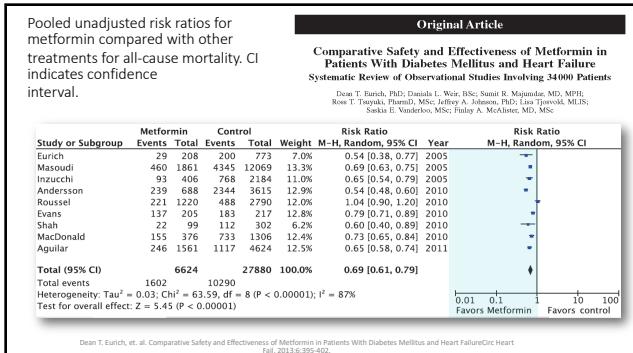
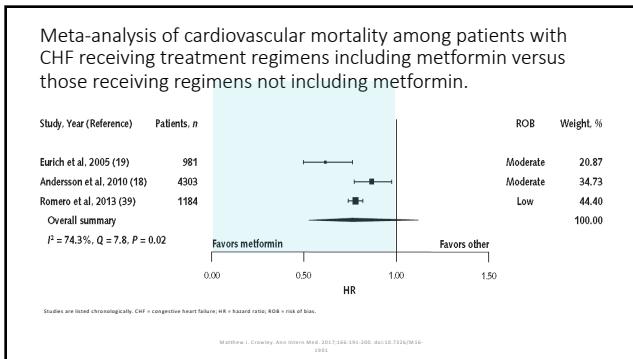
Bakris GL. Diabetes Care. 2016;39:1287



Metformin y falla cardíaca

76





Reflexiones finales

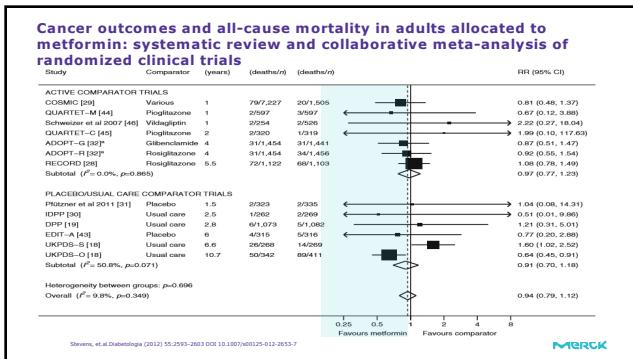
Metformin

- Es el fármaco oral en diabetes con mayor experiencia a nivel mundial, tal vez sólo superado por las insulinas humanas
- Mucha evidencia en diferentes líneas de investigación más allá de diabetes
- Se debe recordar que la aprobación y uso principal sigue siendo para tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
- 62 años de experiencia a nivel mundial tiene mucho peso!

Metformina y su uso clínico: nuevas ideas para un viejo fármaco en la práctica clínica

Anti-obesity effects:
• Decreased appetite
• Increased GLP-1 secretion
Anti-Hyperglycemia:
• Inhibition of intestinal carbohydrate absorption (decreased postprandial hyperglycemia)
• Inhibition of hepatic gluconeogenesis; inhibition of the Krebs cycle and/or oxidative phosphorylation by activation of AMPK
• Enhanced insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle; increased recruitment and activity of GLUT-4 and exercise-induced non-oxidative disposal into skeletal muscle
Anti-lipidemic effects:
• Increased free fatty acid esterification and inhibition of lipolysis in adipose tissue
Anti-diabetic protective effects:
• Protection of islets from glucose toxicity and lipotoxicity; protection of β -cell secretory capacity, prevention of acceleration of islet aging in diabetes
Hepatoprotective effects:
• Decreased hepatic insulin resistance and improved lipemia levels
Antineoplastic effects:
• Inhibitory effect via decreased insulin resistance and decreased IGF-1 levels
• Direct effect via oncogenic-related and AMPK-independent cellular pathways
Cardioprotective effects:
• Cumulative effects of decreased weight gain and better lipid profile provided by long-term use
• Undifferentiated serologic or endothelial factors such as PAI-1

GIP-1 = glucagon-like peptide-1; AMPK = AMP-activated protein kinase; GLUT-4 = glucose transporter type 4; IGF-1 = insulin-like growth factor 1; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor 1



Conclusiones

- Metformin sigue siendo por ahora la primera línea de tratamiento en todas las guías de tratamiento basado en:
 - Experiencial
 - Eficacia antihiperglícémica
 - Seguridad cardiovascular
 - Seguridad renal
- Todos los estudios más recientes son realizados en el paciente ya tomando metformin previamente
- Nuevos lineamientos para su uso en pacientes con insuficiencia renal y seguridad en falla cardíaca

Titel der Präsentation | DD.MM.YYYY

85

Puede descargar la presentación en:



www.EndoDrChen.com

Preguntas...

chenku2409@gmail.com