

Metformin
Modedroge ?
Oder was kann es wirklich ?

Thomas C Wascher

1. Med. Abt. des HKH
Fachbereich Diabetes und Stoffwechsel

DIABETES MELLITUS

medikamentöse Therapie

in der Pipeline

Glukokinase-Aktivatoren
11- β -HSD1-Inhibitoren
GIP-Antagonisten
GPR-Agonisten
PPAR-Agonisten
Glukagon-Rezeptor-Antagonisten

2013

SGLT2-Hemmer (Gliflozine)

2006

DPP-4-Hemmer

2005

GLP-1-Analoga

1997

Glitazone
Glinide

1995

α -Glukosidase-Hemmer

1957

Biguanide

1946

Sulfonylharnstoffe

1922

Insulin

1920

2010

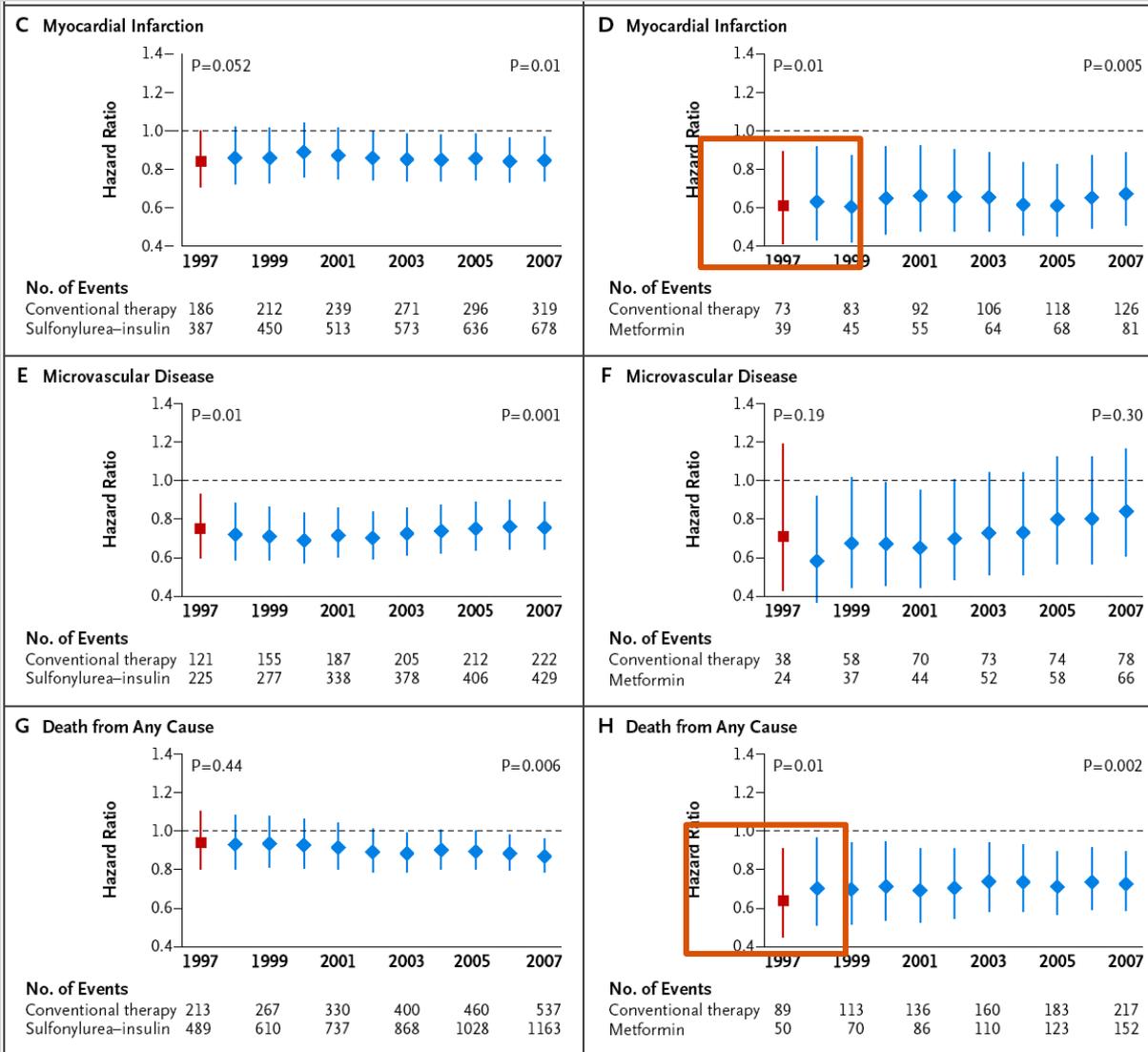
2020



- **Metformin bei Diabetes / Prädiabetes**
- **Metformin und Tumorerkrankungen**
- **Metformin und Lebensspanne**

- Typ-2 Diabetes, neu diagnostiziert, n=5102, 53 Jahre alt, Follow-up 14 Jahre
- HbA1c Standard oder intensiviert gesenkt
 - Mittleres HbA1c 7,0 versus 7,9%
- Therapieschemata (primäre Therapie)
 - Insulin
 - Metformin (adipöse Subgruppe)
 - Sulfonylharnstoff
- Endpunkte: mikro- und makrovaskuläre Gefäßerkrankungen

UKPDS - 10 Jahres Follow-up nach Ende der randomisierten Studie



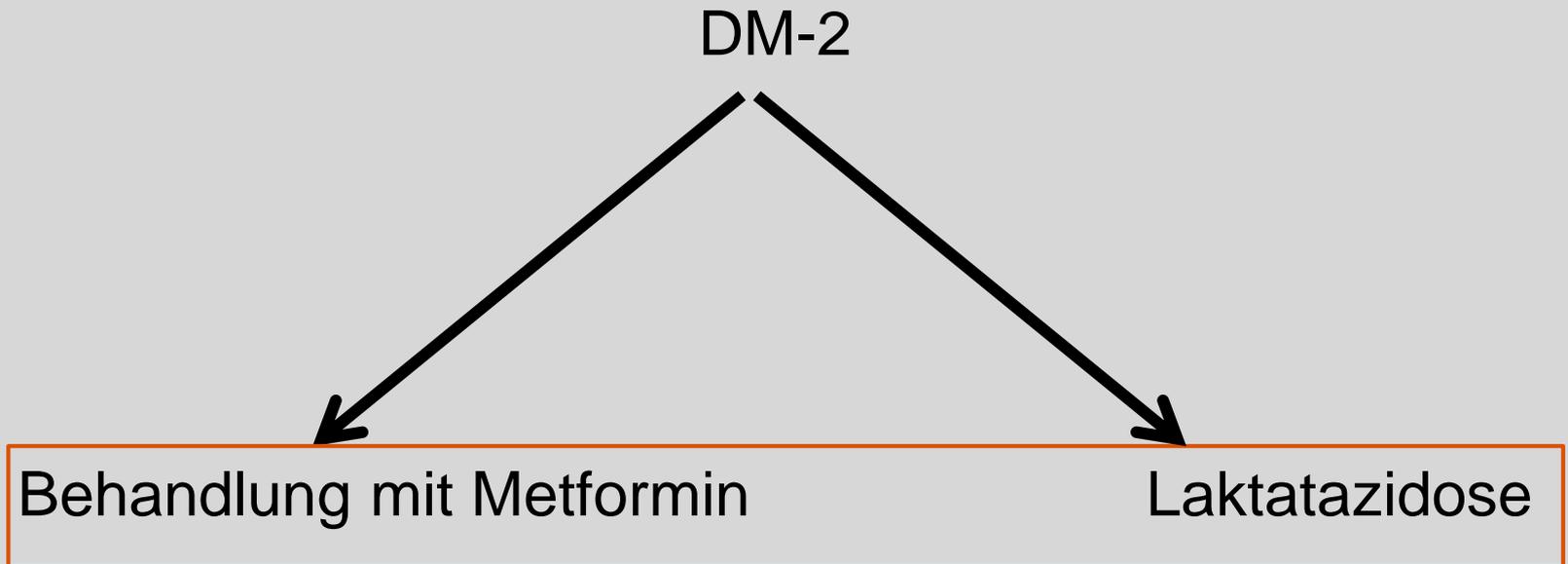
DM-2



Behandlung mit Metformin



Laktatazidose



Metformin und Laktatazidosen I

Evidenz

- Evidenz aus randomisierten klinischen Studien
- Metformin: 4,3 / 100.000 PJ
- Vergleichssubstanz (Placebo, aktiv): 5,4 / 100.000 PJ

Metformin und Laktatazidosen II

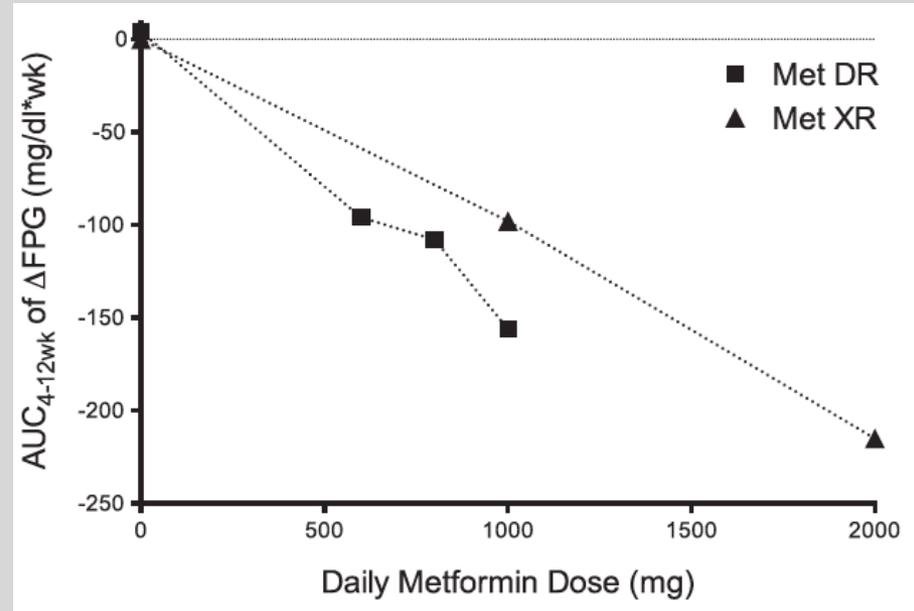
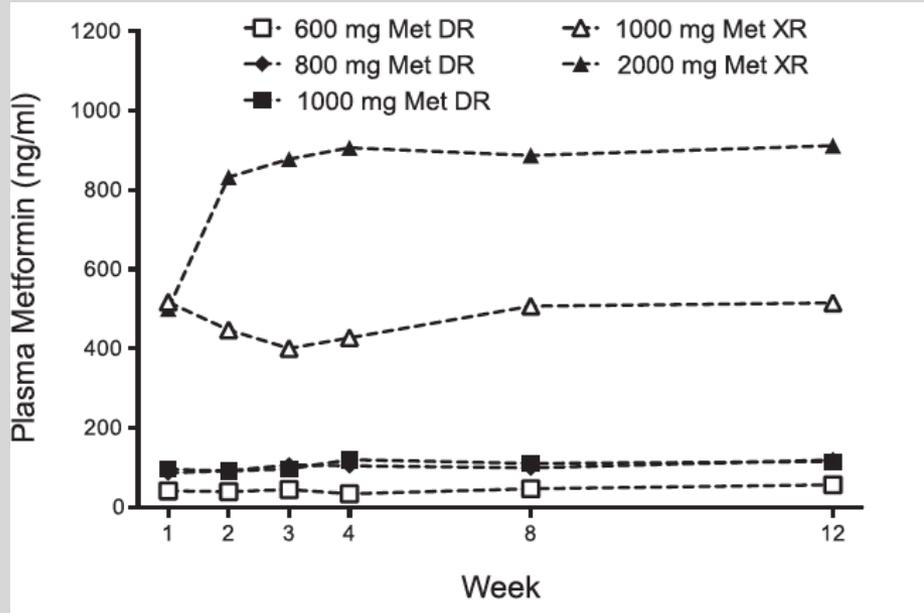
Evidenz

Lactate ≥ 2.0
163 LA cases

Description of

Lactate $\geq 2,0$	Cases	Controls
All	(n=163)	(n=3,834)
Age, median (IQR)	74 (66 - 82)	74 (66 - 81)
Gender		
Male	84 (51.5%)	1,992 (52.0%)
Female	79 (48.5%)	1,842 (48.0%)
Use of metformin		
No use	78 (47.9%)	1,744 (45.5%)
Current use	69 (42.3%)	1,872 (48.8%)
Charlson index		
0	44 (27.0%)	2,364 (61.7%)
1	15 (9.2%)	523 (13.6%)
≥ 2	104 (63.8%)	947 (24.7%)
Lab values		
eGFR, mean (SD)	68.4 (32.0)	71.1 (24.2)
HbA1c, mean (SD)	7.0 (1.3)	7.0 (1.1)

The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies



- Metformin reduziert die Progression von gestörter Glukosetoleranz zu manifestem Diabetes
- Metformin ist und bleibt die Firstline-Therapie bei Typ-2 Diabetes
- Metformin reduziert kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit Typ-2 Diabetes
- Metformin verursacht keine Laktatazidosen
- Wir kennen den eigentlichen Wirkmechanismus von Metformin immer noch nicht

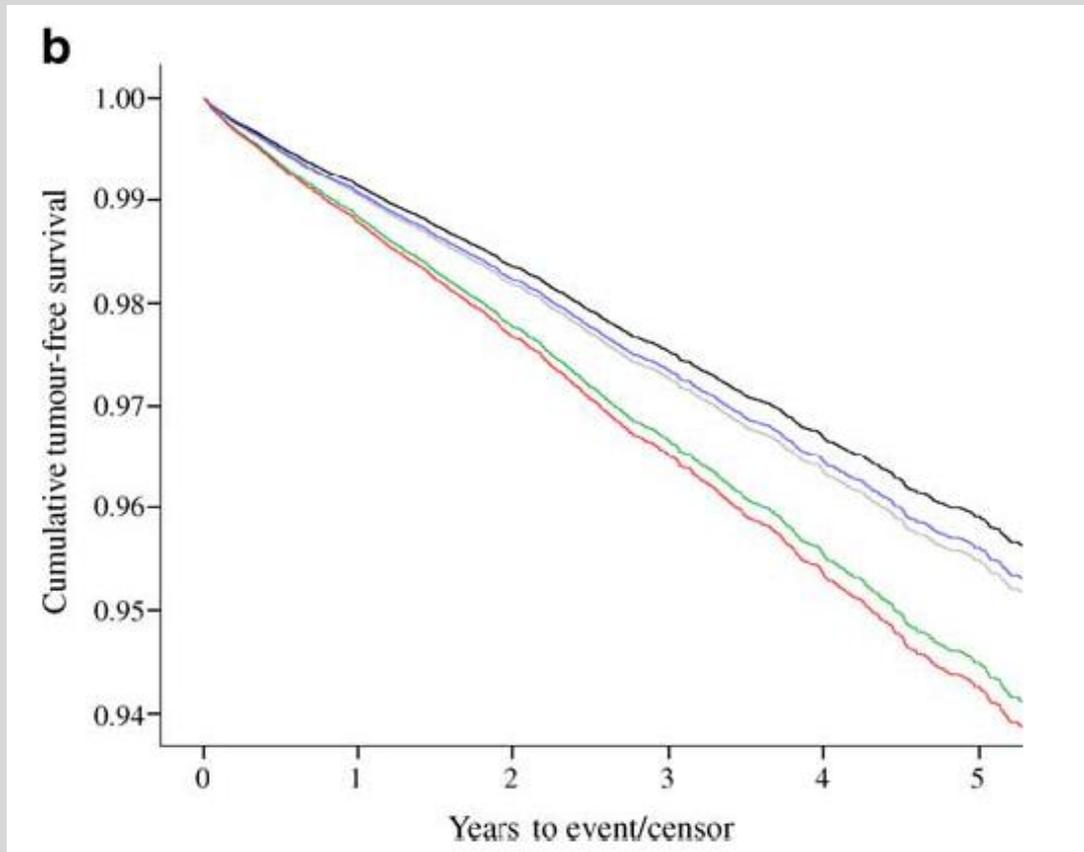
Maligne Erkrankungen bei Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2 Diabetes

- Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2 Diabetes sind mit einer erhöhten Inzidenz maligner Tumore assoziiert
 - Mamma, Endometrium, Ovarien
 - Prostata
 - Colon, Pancreas, Leber, Ösophagus
- Typ-2 Diabetes ist mit einer schnelleren Progression und schlechteren Prognose bei manifester Erkrankung assoziiert

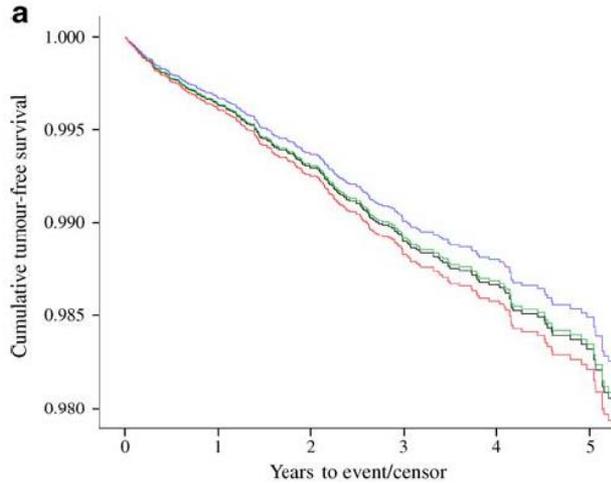
- Retrospektive Analyse, Großbritannien, 62.809 Patienten, 152.065 Personenjahre, 2106 Tumorfälle

Covariate	HR	95% CI for HR		<i>p</i> value
		Lower	Upper	
No diabetes medications (Cohort 0) vs				
Metformin (Cohort 1)	0.90	0.79	1.03	0.12
Sulfonylureas (Cohort 2)	1.23	1.06	1.42	0.01
Metformin plus sulfonylureas (Cohort 3)	0.97	0.85	1.12	0.69
Insulin-based therapies (Cohort 4)	1.28	1.11	1.47	0.001
Sex (female vs male)	0.86	0.79	0.93	<0.001
Age at insulin initiation (years)	1.04	1.04	1.05	<0.001
Smoking status (ever vs never)	1.27	1.16	1.39	<0.001
Prior solid tumour (yes vs no)	3.95	3.57	4.38	<0.001

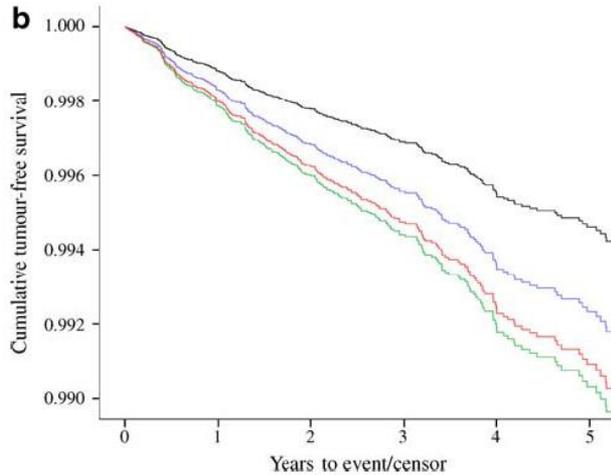
- Retrospektive Analyse, Großbritannien, 62.809 Patienten, 152.065 Personenjahre, 2106 Tumorfälle



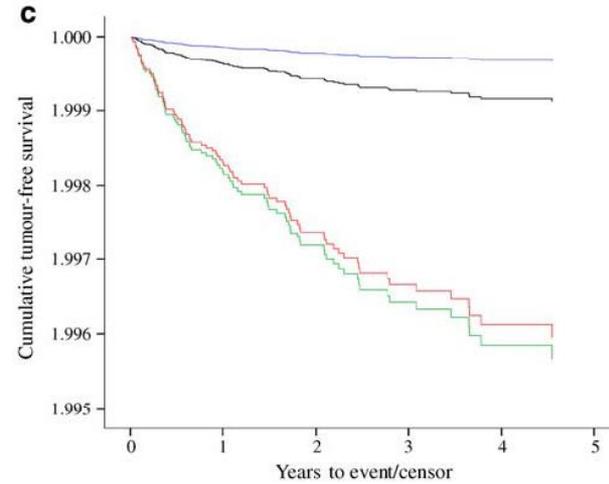
Mamma



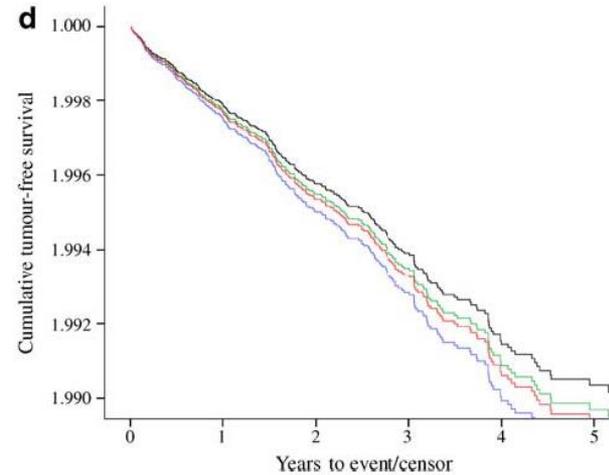
Colon



Pankreas

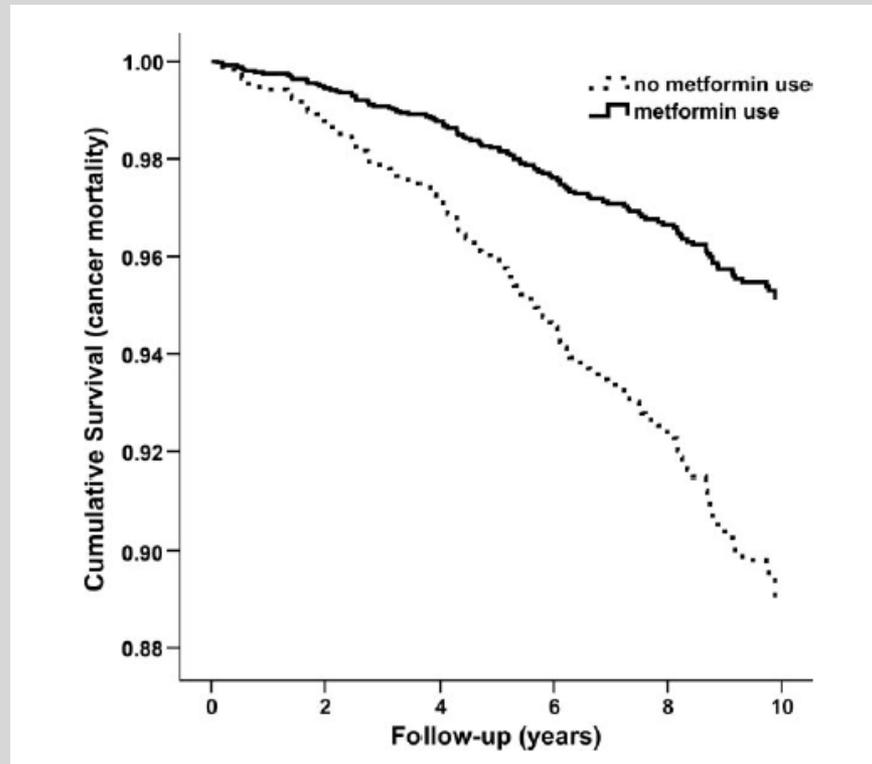


Prostata



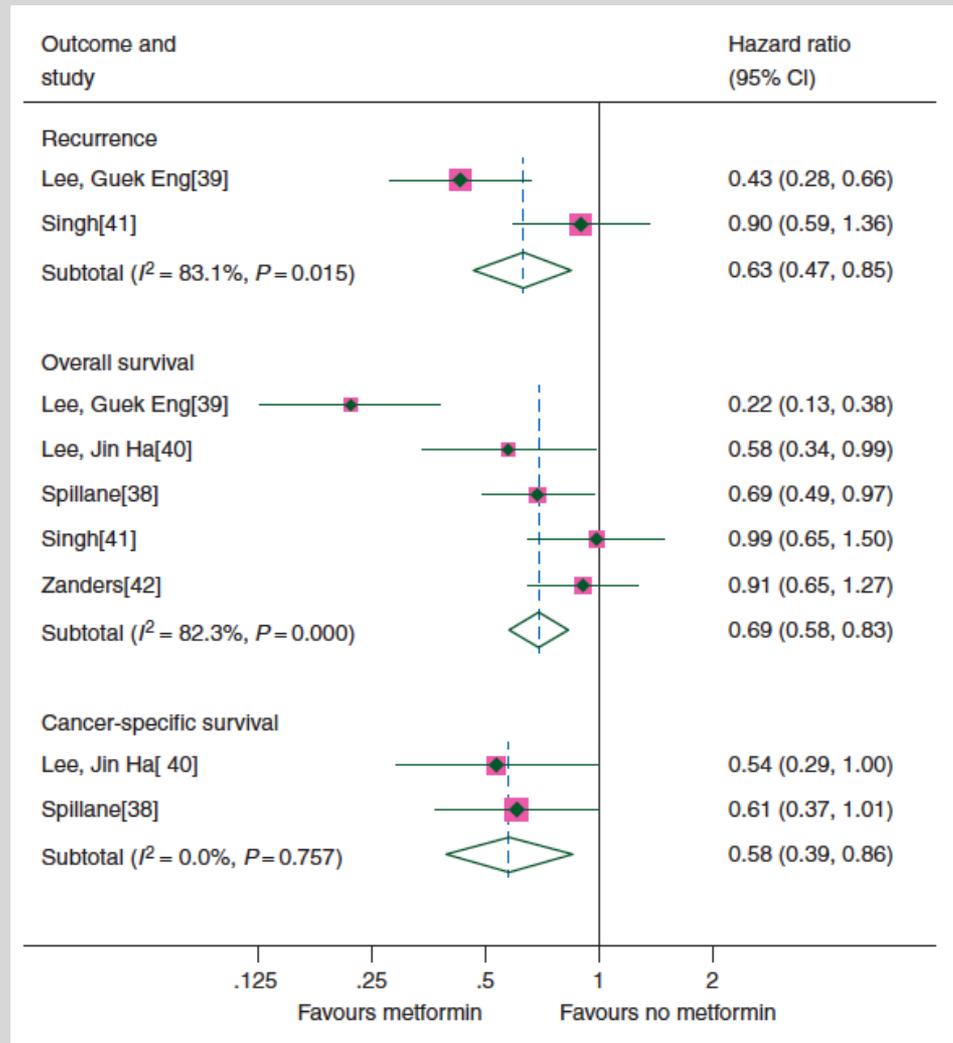
Metformintherapie ist mit reduzierter Tumormortalität assoziiert

- Prospektive Daten, 1353 Patienten, 9,6 Jahre FU, 122 Tumortodesfälle



Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis

Colorectal Cancer observational studies

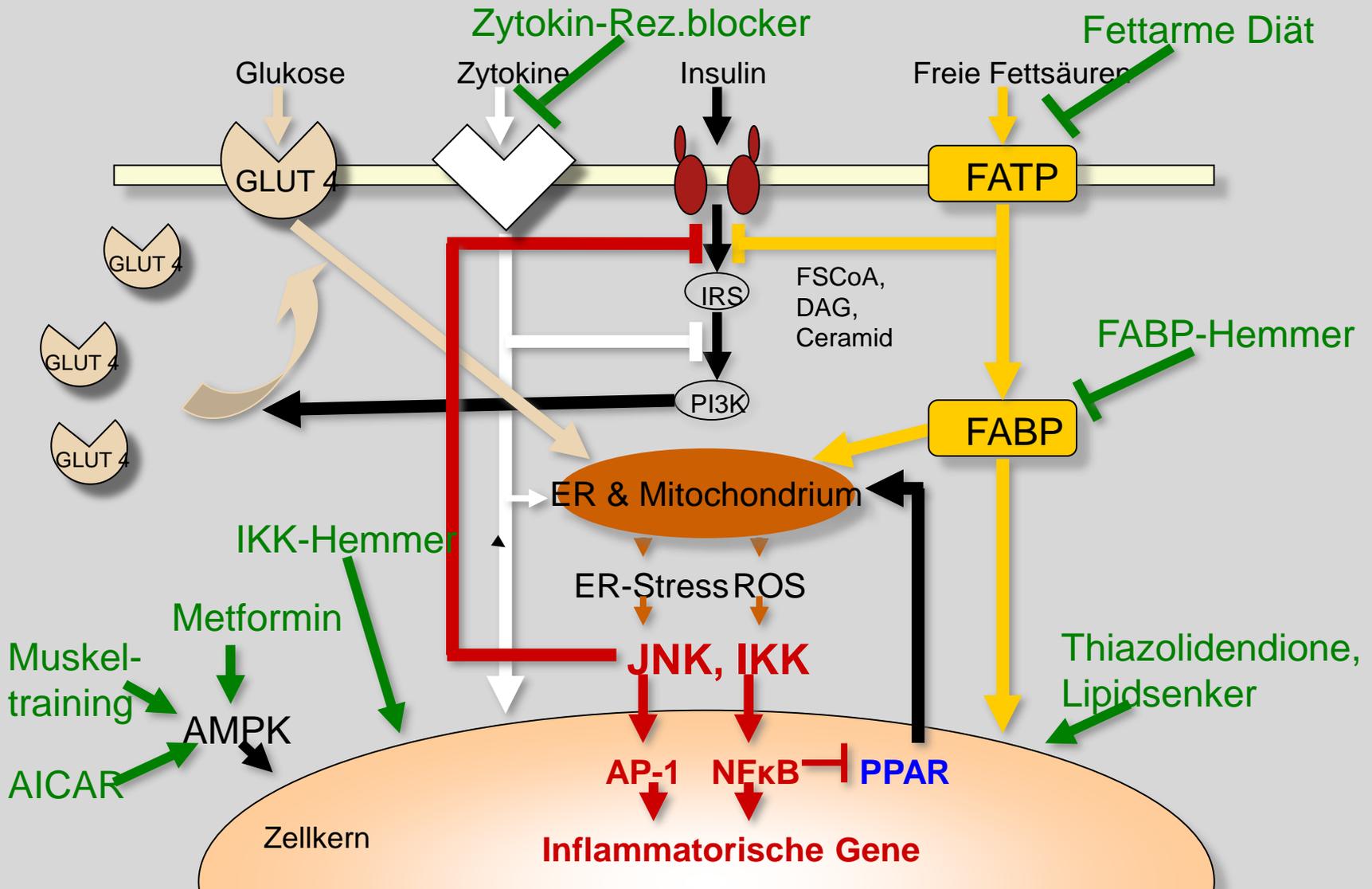


Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial

Findings Between Sept 1, 2011, and Dec 30, 2014, 498 patients who had had single or multiple colorectal adenomas resected by endoscopy were enrolled into the study. After exclusions for ineligibility, 151 patients underwent randomisation: 79 were assigned to the metformin group and 72 to the placebo group. 71 patients in the metformin group and 62 in the placebo group underwent 1-year follow-up colonoscopy. The prevalence of total polyps (hyperplastic polyps plus adenomas) and of adenomas in the metformin group was significantly lower than that in the placebo group (total polyps: metformin group 27 [38.0%; 95% CI 26.7–49.3] of 71 patients, placebo group 35 [56.5%; 95% CI 44.1–68.8] of 62; $p=0.034$, risk ratio [RR] 0.67 [95% CI 0.47–0.97]; adenomas: metformin group 22 [30.6%; 95% CI 19.9–41.2] of 71 patients, placebo group 32 [51.6%; 95% CI 39.2–64.1] of 62; $p=0.016$, RR 0.60 [95% CI 0.39–0.92]). The median number of polyps was zero (IQR 0–1) in the metformin group and one (0–1) in the placebo group ($p=0.041$). The median number of adenomas was zero (0–1) in the metformin group and zero (0–1) in the placebo group ($p=0.037$). 15 (11%) of patients had adverse events, all of which were grade 1. We recorded no serious adverse events during the 1-year trial.

Interpretation The administration of low-dose metformin for 1 year to patients without diabetes was safe. Low-dose metformin reduced the prevalence and number of metachronous adenomas or polyps after polypectomy. Metformin has a potential role in the chemoprevention of colorectal cancer. However, further large, long-term trials are needed to provide definitive conclusions.

- Manche maligne Tumorerkrankungen sind bei Menschen mit Adipositas und Typ-2 Diabetes häufiger
- Die Prognose ist jedenfalls bei Vorliegen eines Typ-2 Diabetes schlechter
- Eine Behandlung mit Metformin geht– im Vergleich mit anderen mit anderen Antidiabetika – mit einer besseren Prognose einher
- Erste RCTs weisen auf ein distinktes antiproliferatives Potential von Metformin hin



AMP Kinase: metabolische und andere Effekte



Aktivierung der AMP Kinase involviert in:

- Glukose / Lipidstoffwechsel
- Regulation von

Metabolische Effekte

- Atherogenese
- Tumorgenese
- Lebensspanne

Physiologisch aktiviert durch zelluläre AMP/ATP Ratio

Ebenfalls aktiviert durch:

Metformin, Adiponektin, Training

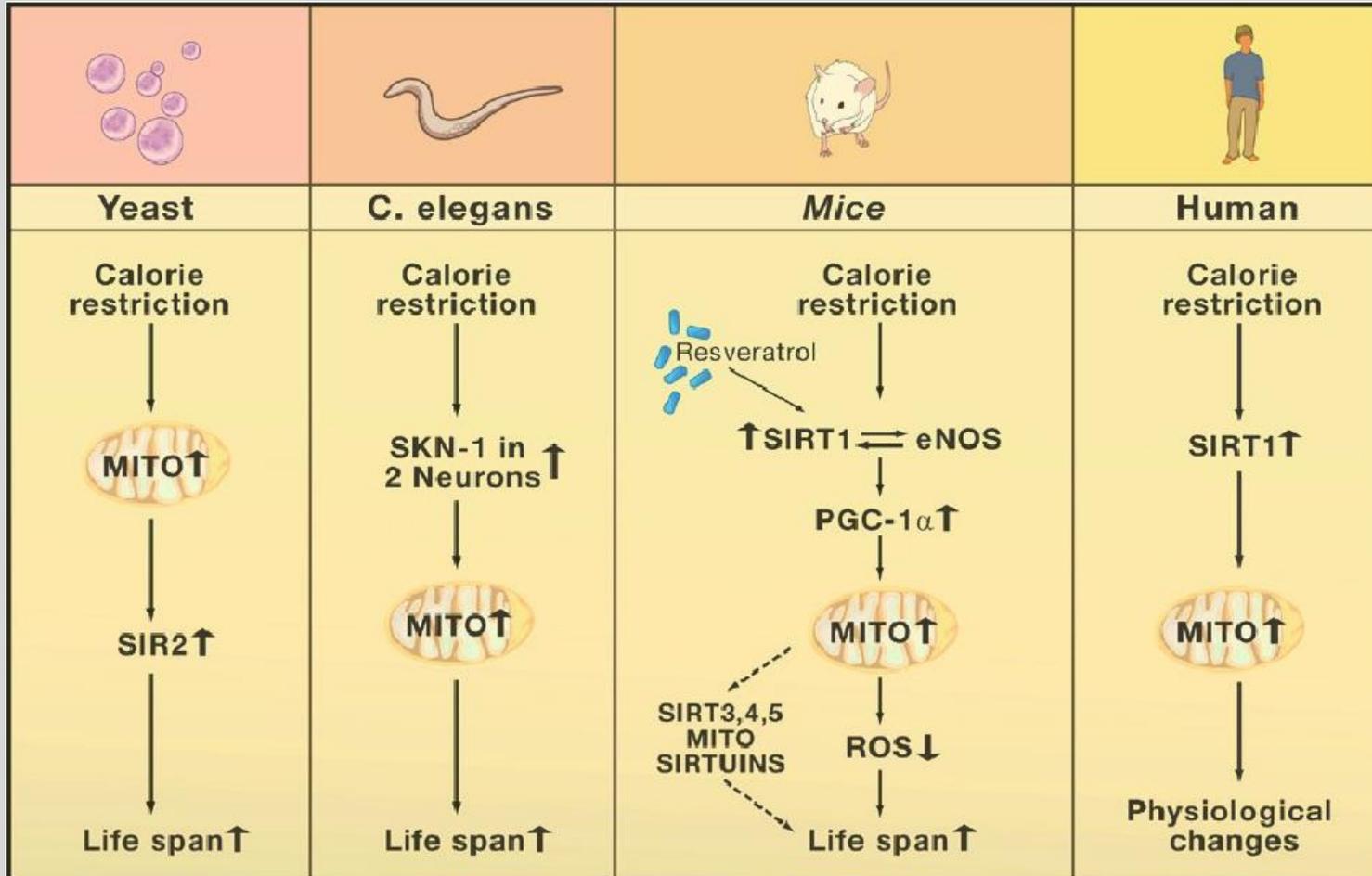
Weitere Effekte

Gesteigerte NO Biosynthese

Reduzierte Proteinbiosynthese

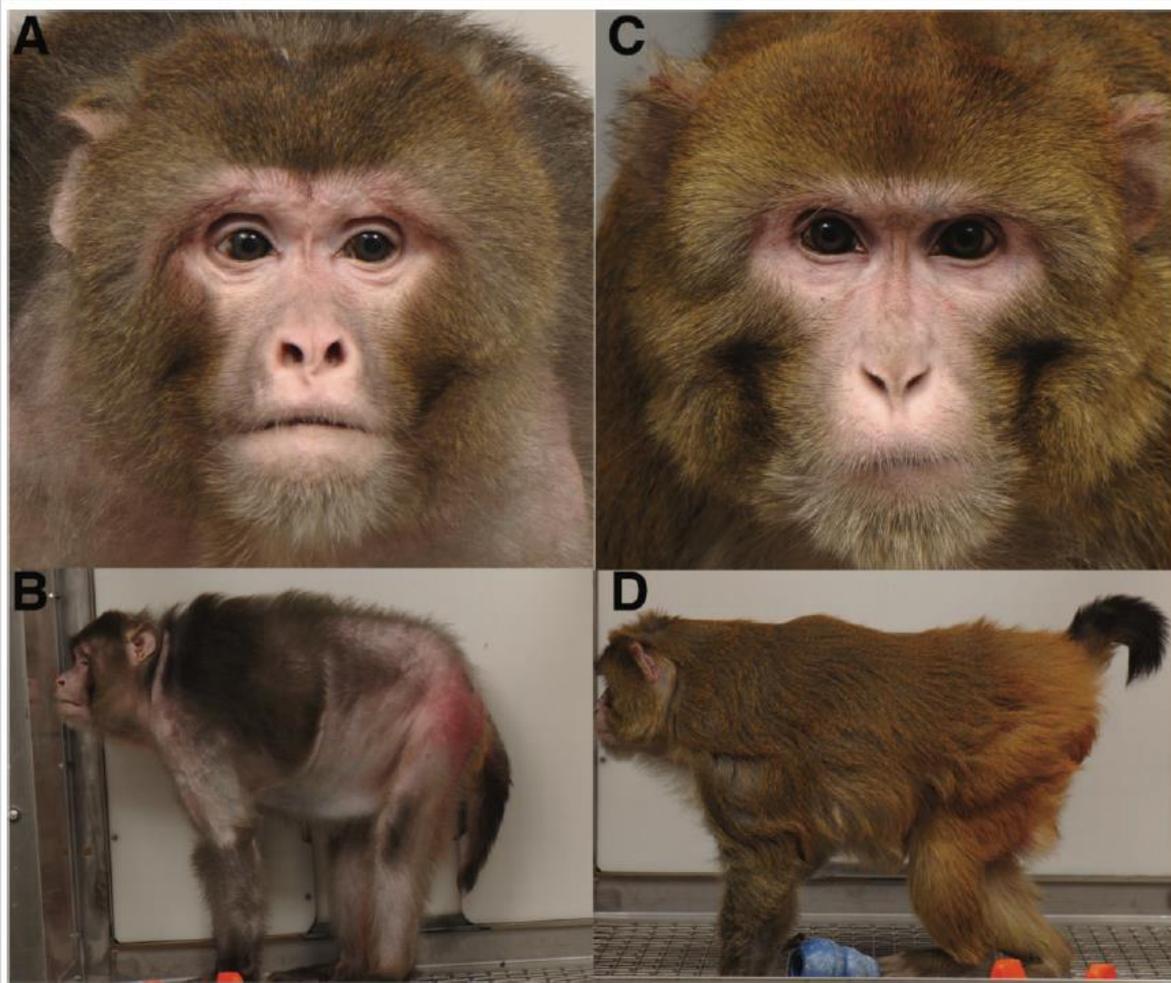
Reduzierte Zellproliferation

Mitochondria—A Nexus for Aging, Calorie Restriction, and Sirtuins?



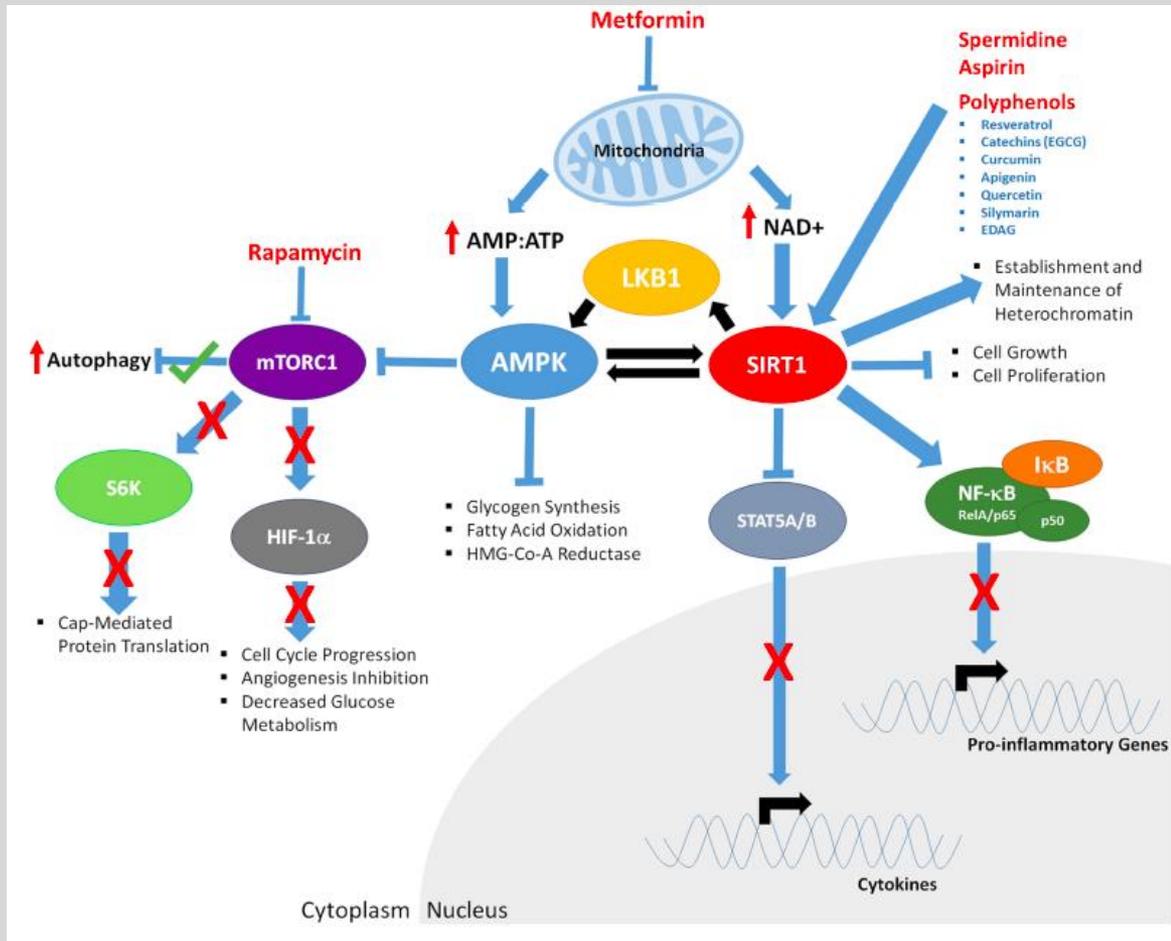
Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys

Normal fed
27yoa
FU: 20y



Caloric
restriction
27 yoa
FU: 20y

Better Living through Chemistry: Caloric Restriction (CR) and CR Mimetics Alter Genome Function to Promote Increased Health and Lifespan



- Kalorienrestriktion reduziert Morbidität und Mortalität von der Hefezelle bis zum Rhesusaffen
- Molekulare Targets dieser Intervention sind unter anderem mTOR und SIRT1
- Beide Pathways werden über die AMP Kinase reguliert
- Metformin wirkt unter anderem über eine Aktivierung der AMP Kinase
- Damit hat Metformin das Potential zum „Caloric Restriction Mimetic“

- Metformin bei Diabetes / Prädiabetes

- Metformin und Tumorerkrankungen

Metformin kann durchaus was

- Metformin und Lebensspanne