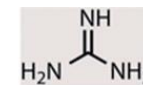
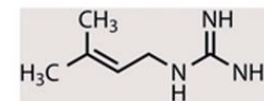


# METFORMINA:

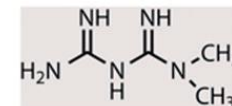
# MAGICZNY LEK W DIABETOLOGII



Guanidine



Galegine



Metformin  
(1,1-diméthylbiguanide)

Czy czas jej działania ma znaczenie?



Mariusz Dąbrowski

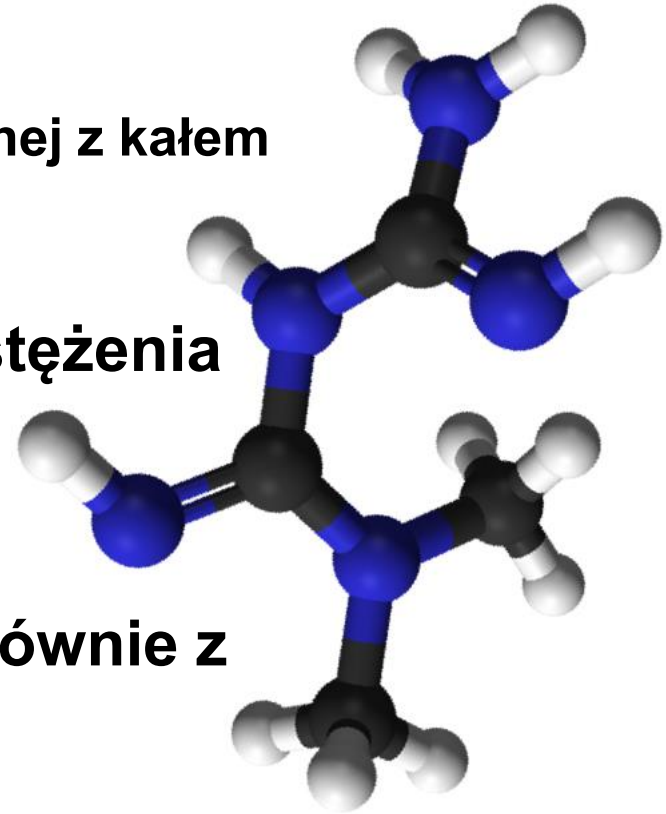
 Uniwersytet Rzeszowski

Poradnia Diabetologiczna

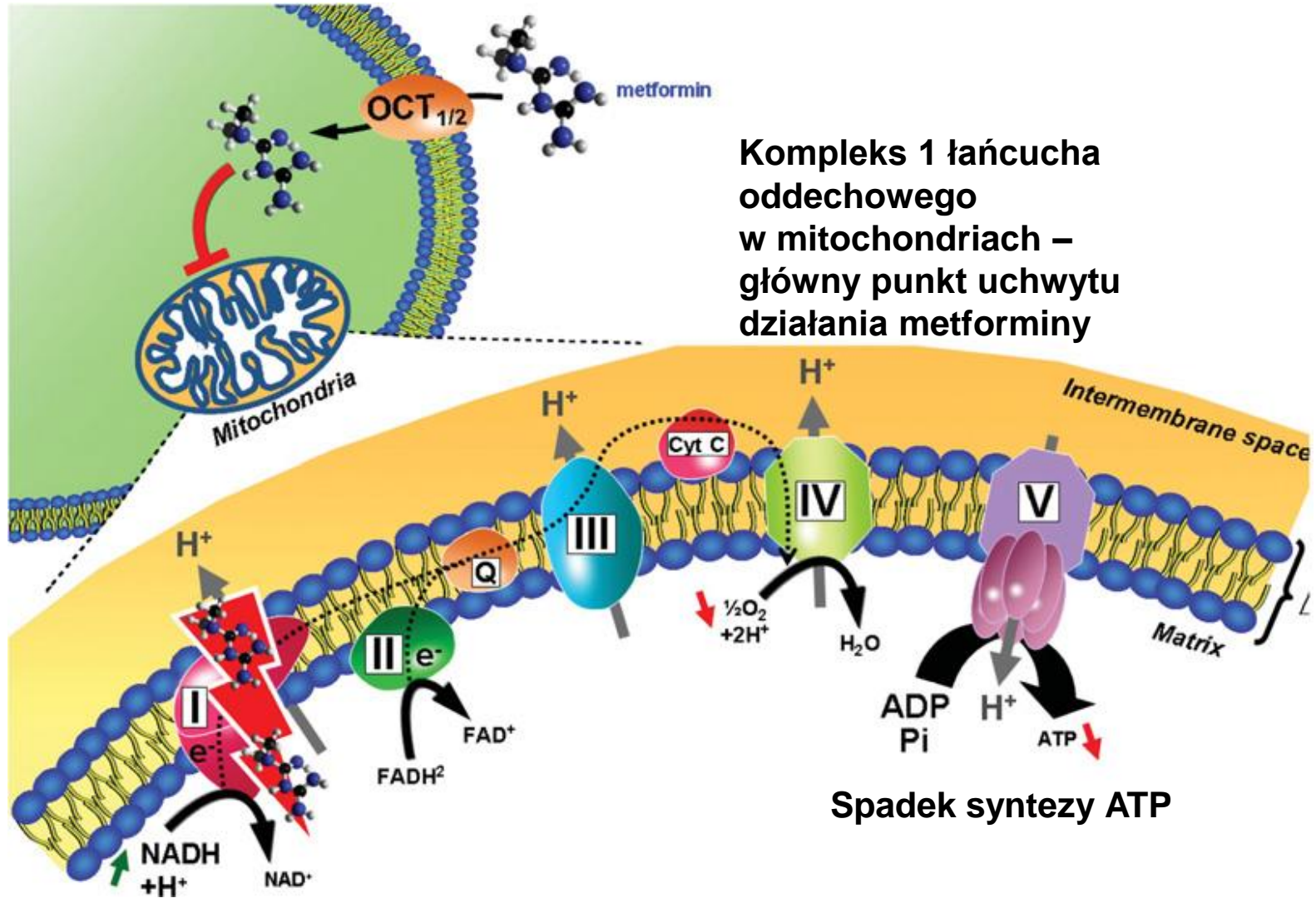
NZOZ „beta-Med” Rzeszów

# Farmakokinetyka i farmakodynamika

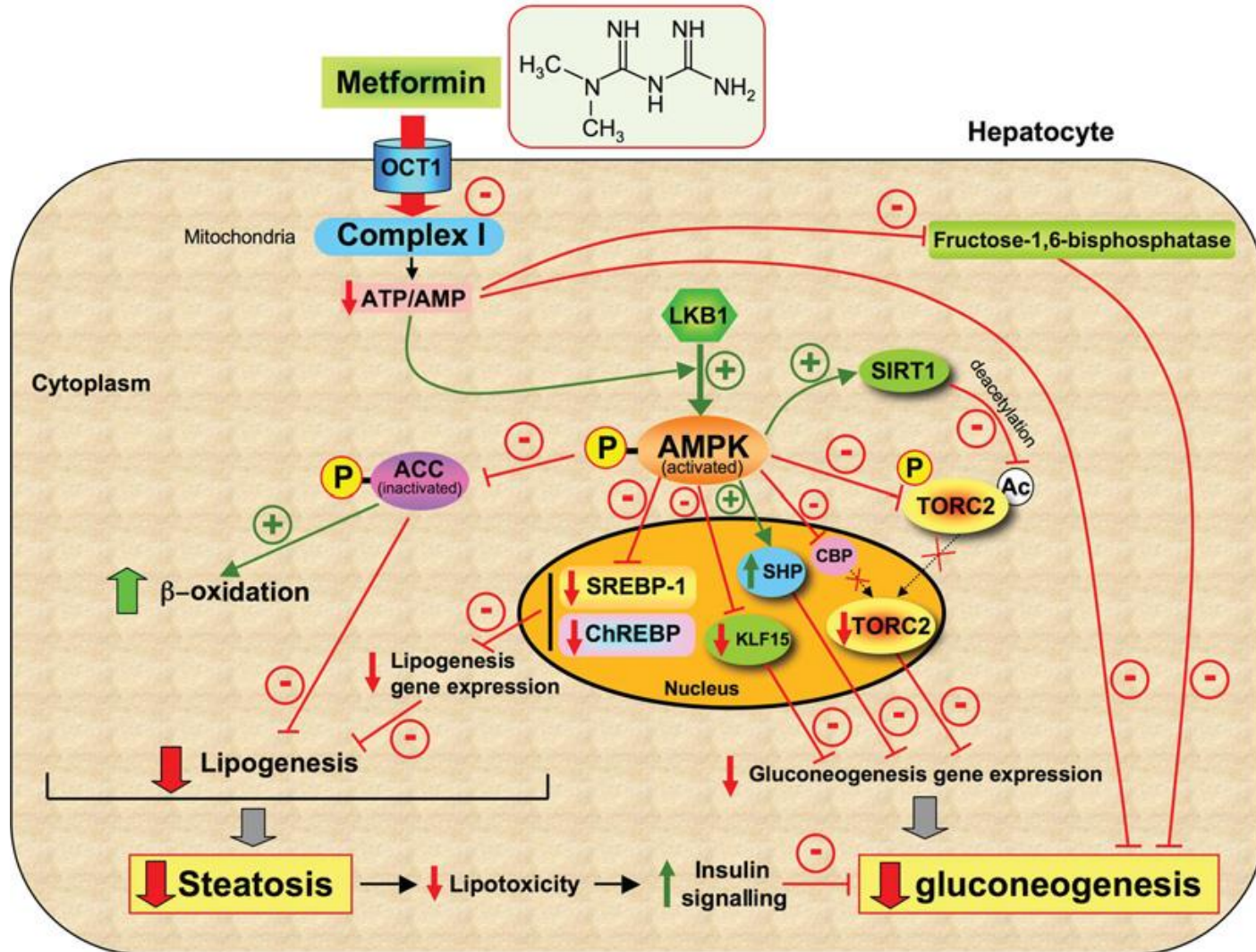
- **Wysoka rozpuszczalność w wodzie**
- **Biodostępność to 40-60% dawki p.o.**
  - 20-30% jest wydalane w formie niezmienionej z kałem
- **Nie wiąże się z białkami osocza**
- **Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy 2 – 3,3 h**
- **$T_{1/2}$  w surowicy: ok. 5 h (forma IR)**
- **Nie jest metabolizowana, wydalana głównie z moczem (90% w ciągu 12 h)**



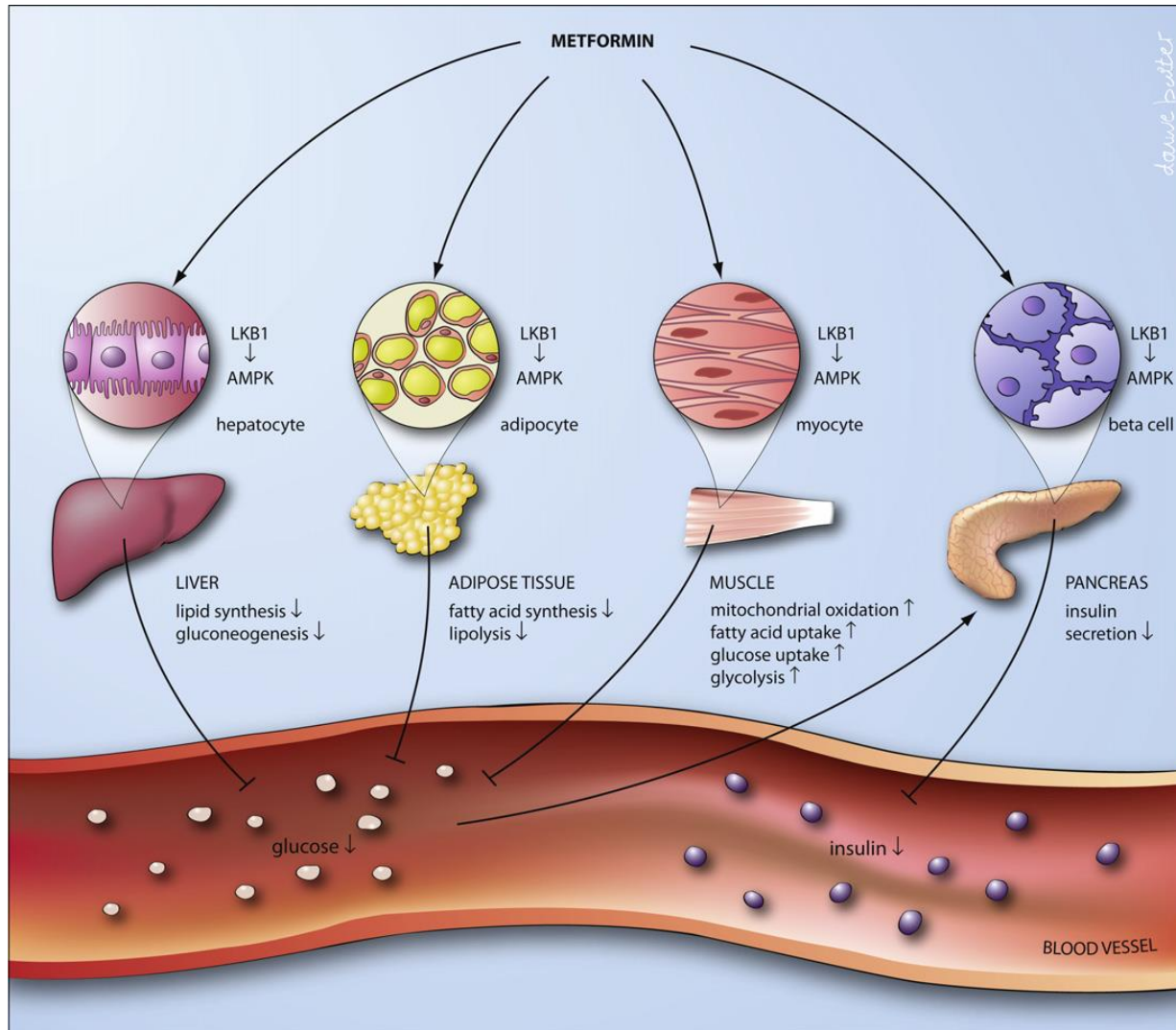
# Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview



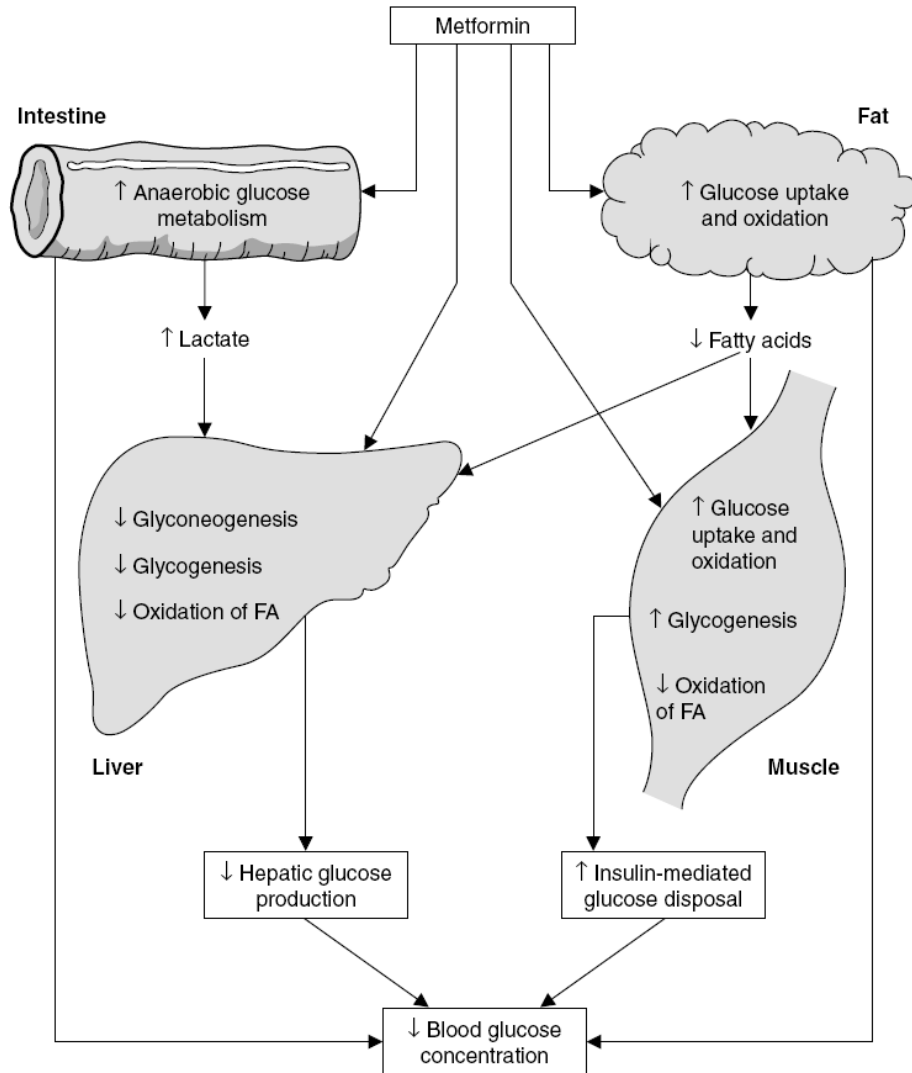
# Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview



# Mechanizm i efekty działania metforminy



# Mechanizm i efekty działania metforminy



**Table V.** Metabolic and vascular effects of metformin

## Anti-hyperglycaemic action

- suppresses hepatic glucose output
- increases insulin-mediated glucose utilisation
- decreases fatty acid oxidation
- increases splanchnic glucose turnover

## Weight stabilisation or reduction

### Improves lipid profile

- reduces hypertriglyceridaemia
- lowers plasma fatty acids and LDL-cholesterol; raises HDL-cholesterol in some patients

## No risk of serious hypoglycaemia

## Counters insulin resistance

- decreases endogenous or exogenous insulin requirements
- reduces basal plasma insulin concentrations

## Vascular effects

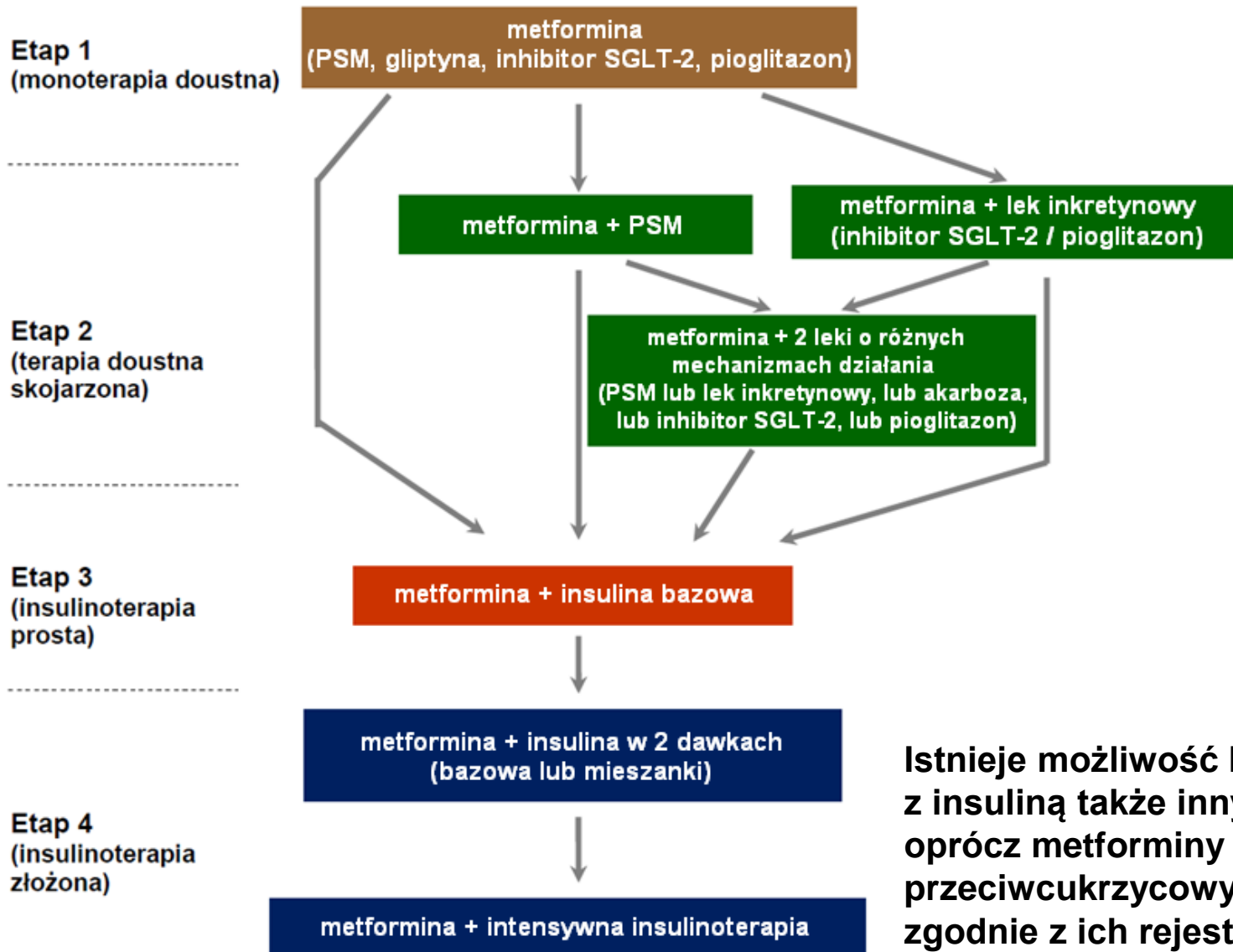
- increased fibrinolysis
- decreases PAI-1 levels
- improved endothelial function

**HDL** = high-density lipoprotein; **LDL** = low-density lipoprotein;  
**PAI-1** = plasminogen activator inhibitor-1.

# Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg PTD 2016



**Na każdym etapie terapia behawioralna**



**Istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych - oprócz metforminy - leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją**

# UKPDS 34:

## Korzyści z zastosowania metforminy

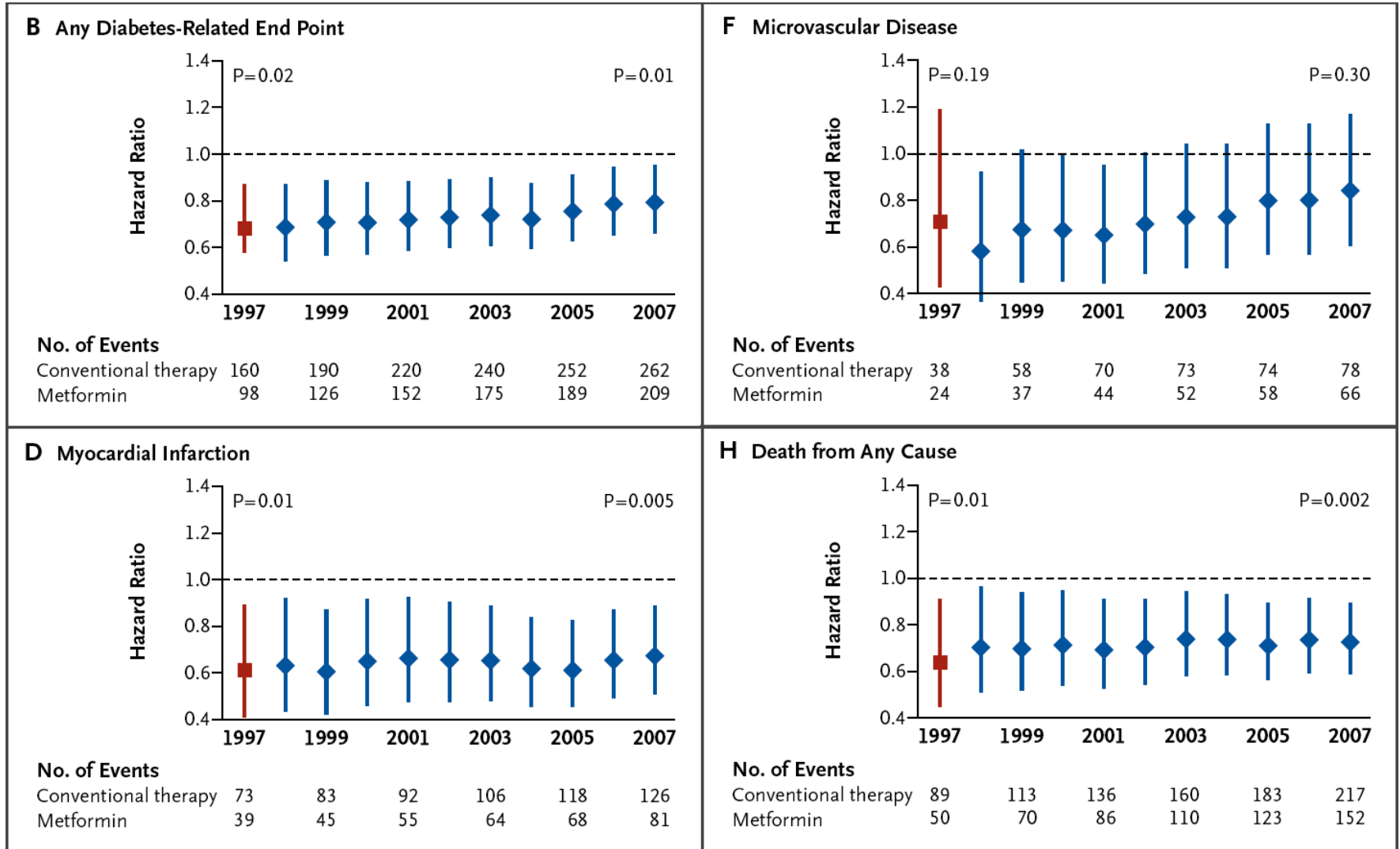
	<b>Metformina Intensive (n=342)</b>		<b>SM / Insulin Intensive (n=951)</b>	
	<b>Zmiana ryzyka*</b>	<b>P</b>	<b>Zmiana ryzyka*</b>	<b>P</b>
Zgony związane z cukrzycą	↓ <b>42%</b>	<b>0.017</b>	↓ 20%	0.19
Zgony ogółem	↓ <b>36%</b>	<b>0.011</b>	↓ 8%	0.49
Jakikolwiek związany z DM punkt końcowy	↓ <b>32%</b>	<b>0.0023</b>	↓ 7%	0.46
Zawał serca	↓ <b>39%</b>	<b>0.01</b>	↓ 21%	0.11
Udar mózgu	↓ <b>41%</b>	<b>0.13</b>	↑ 14%	0.60

\* W porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (pacjenci otyli)

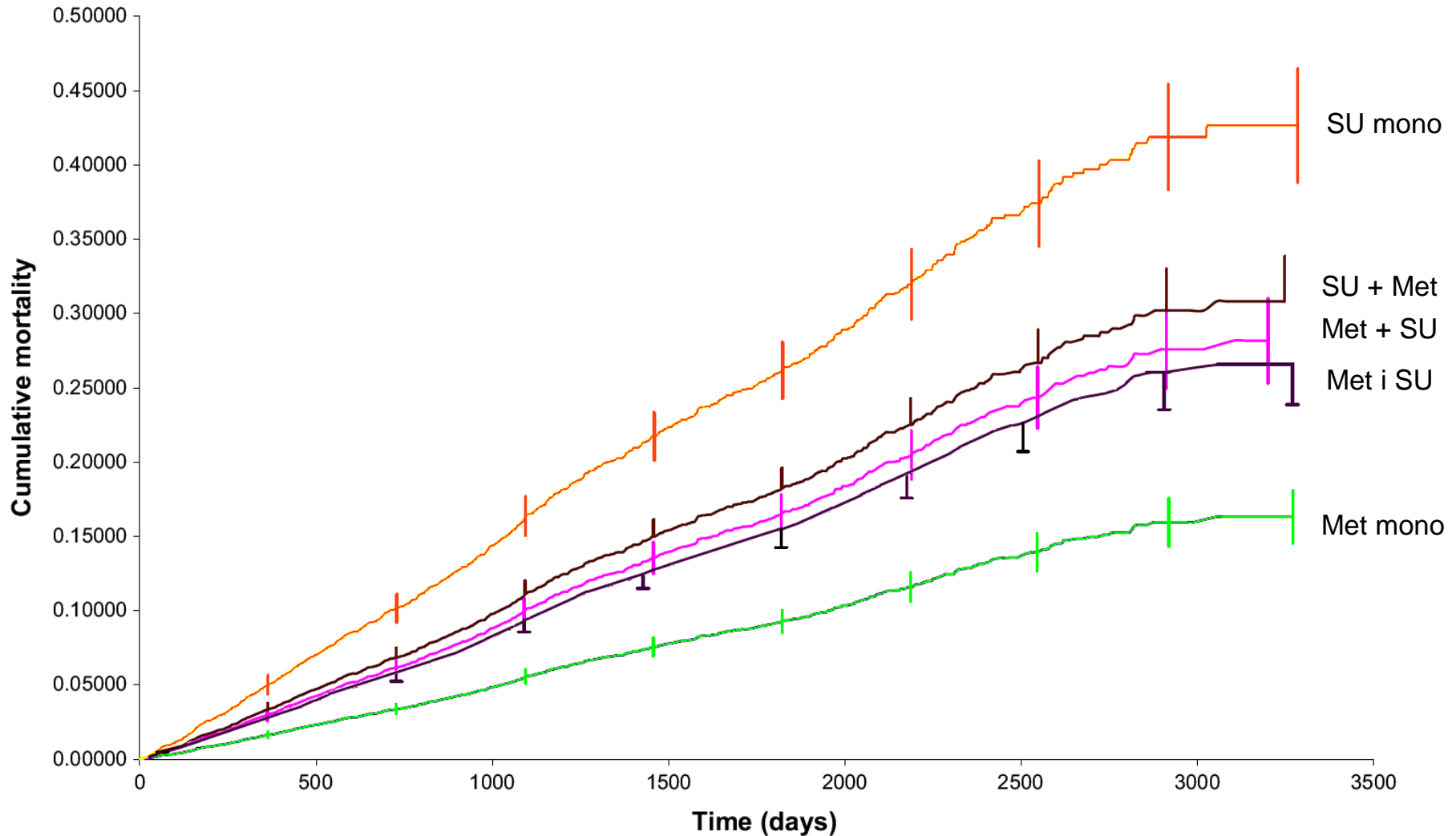
## Dawka 3 x 850 mg metforminy IR



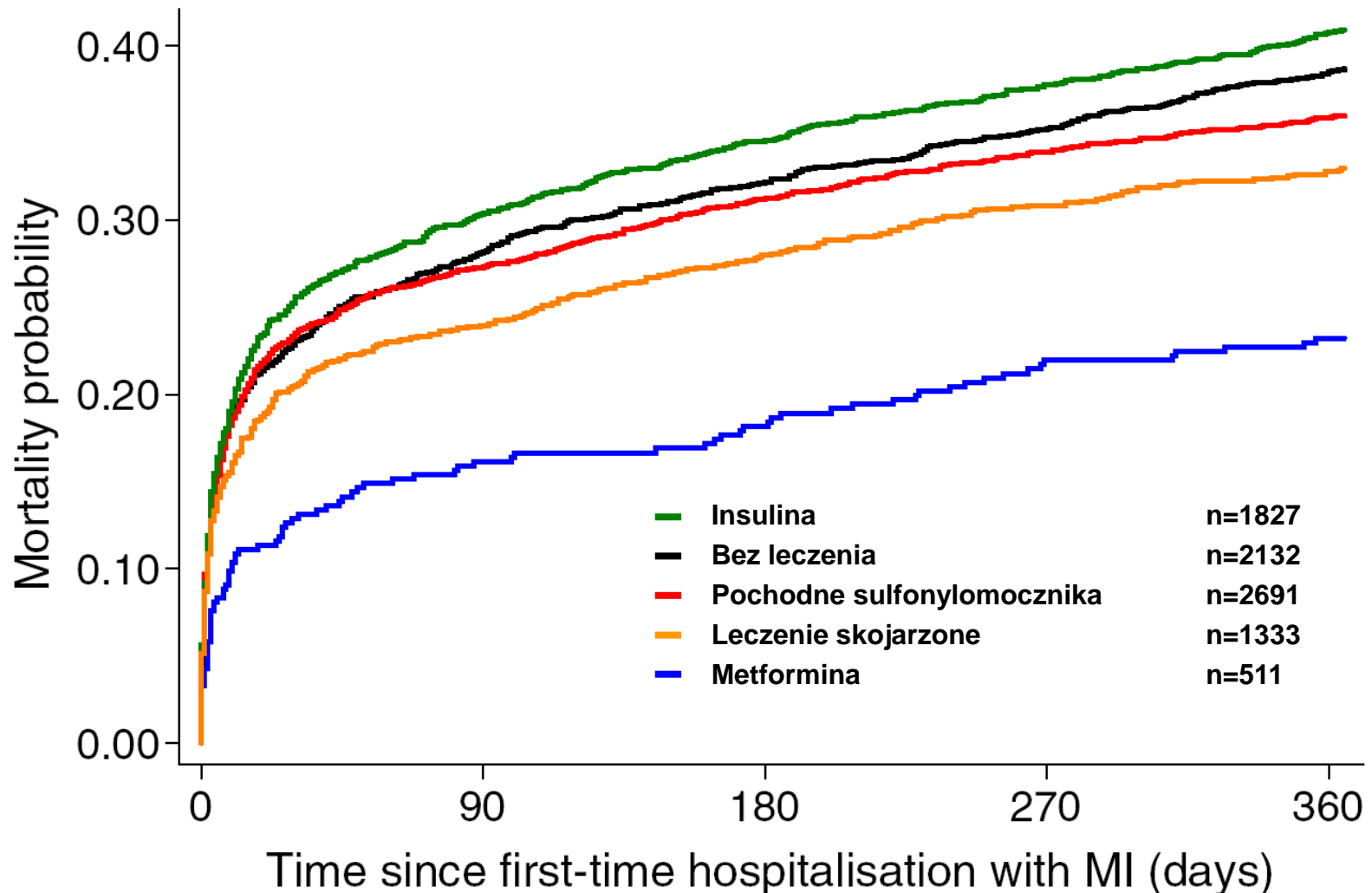
# Metformina w UKPDS – follow-up



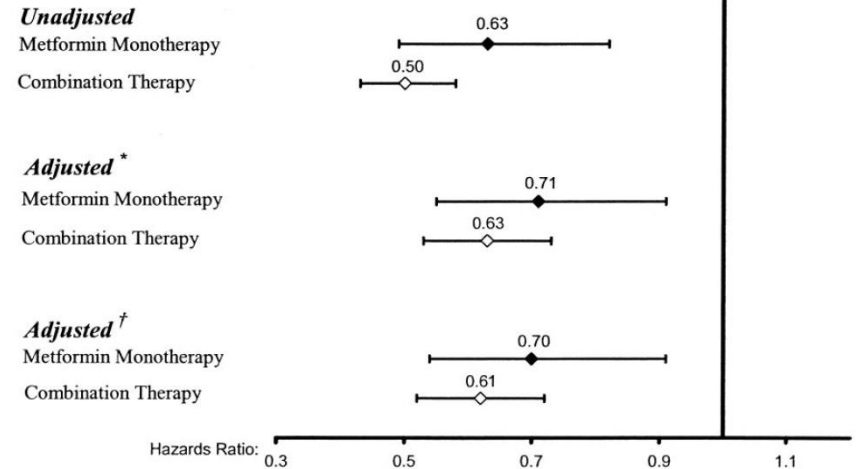
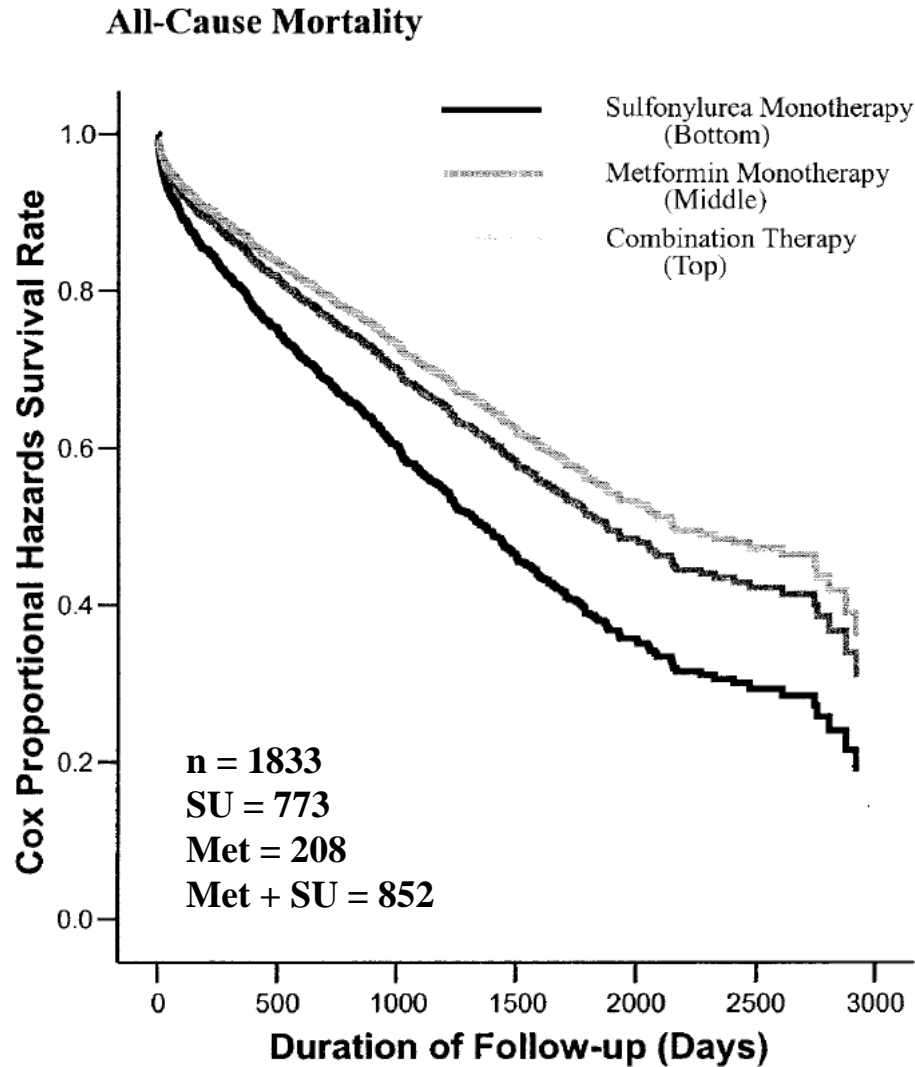
# Skumulowana umieralność w zależności od zastosowanego sposobu leczenia cukrzycy



# Ryzyko zgonu w ciągu roku po zawale serca w zależności od sposobu leczenia



# Improved Clinical Outcomes Associated With Metformin in Patients With Diabetes and Heart Failure



**CONCLUSIONS** — Metformin, alone or in combination, in subjects with heart failure and type 2 diabetes was associated with lower morbidity and mortality compared with sulfonylurea monotherapy.

# INNE ZASTOSOWANIA METFORMINY

---

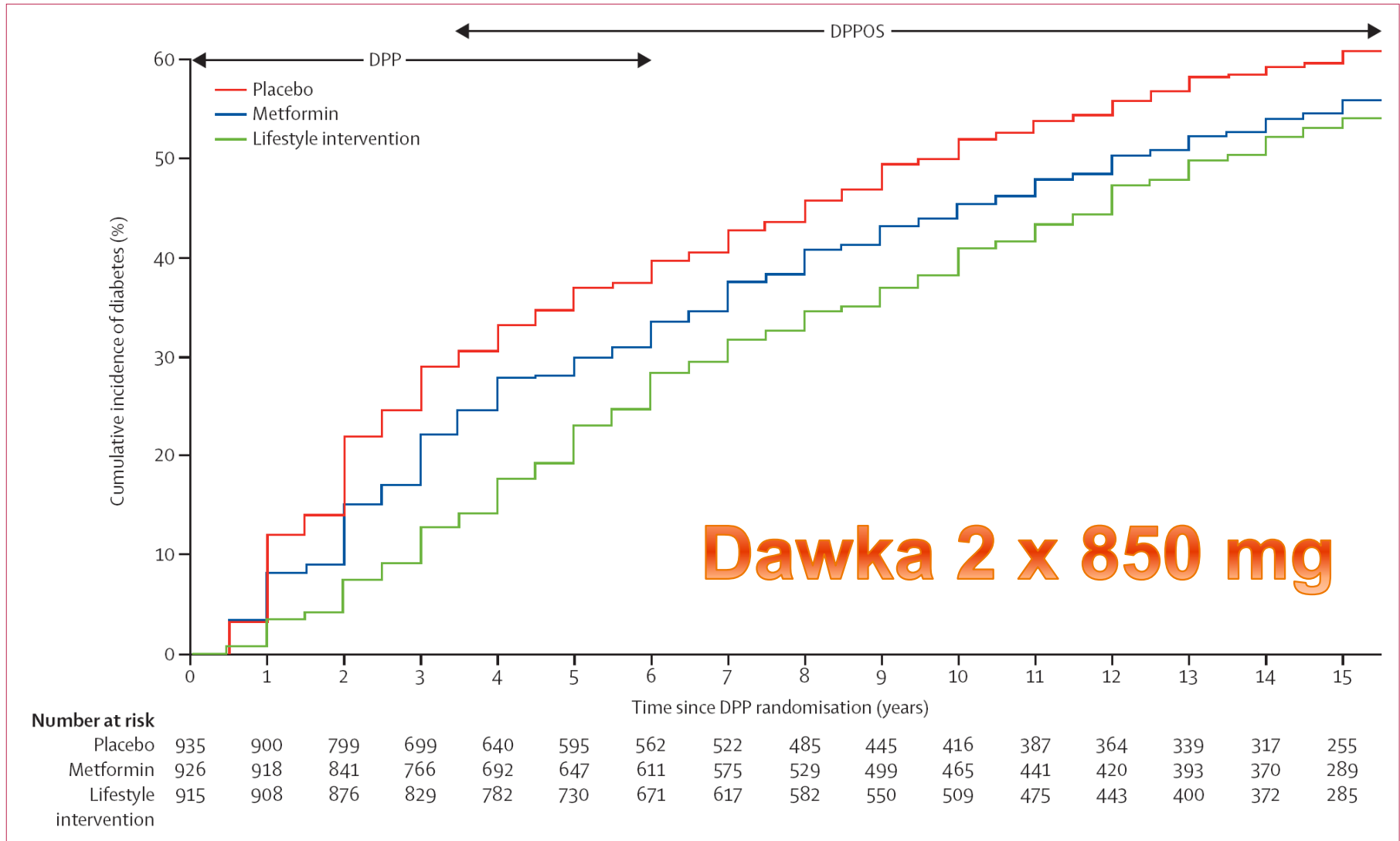
**Prediabetes**

**Cukrzyca typu 1**

**PCOS**

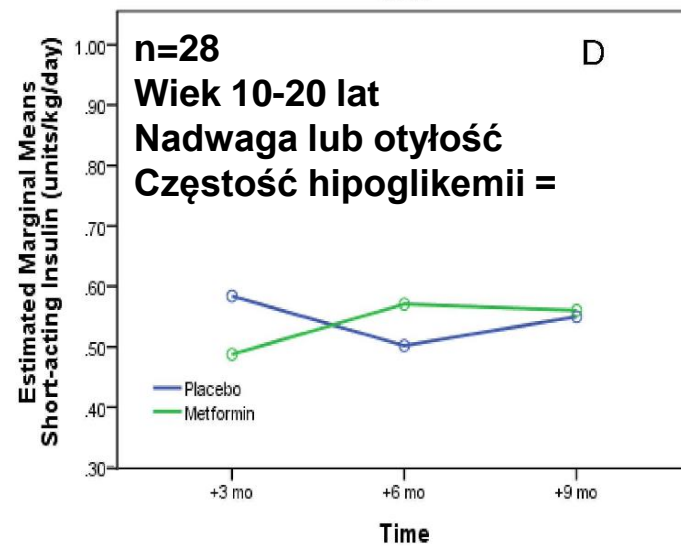
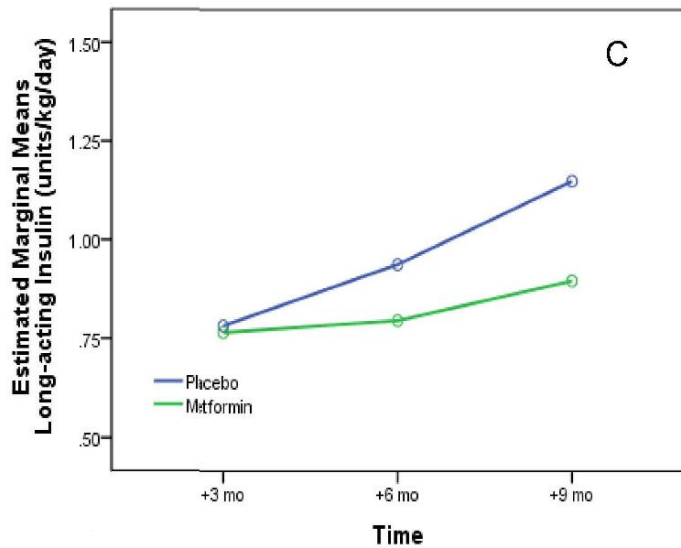
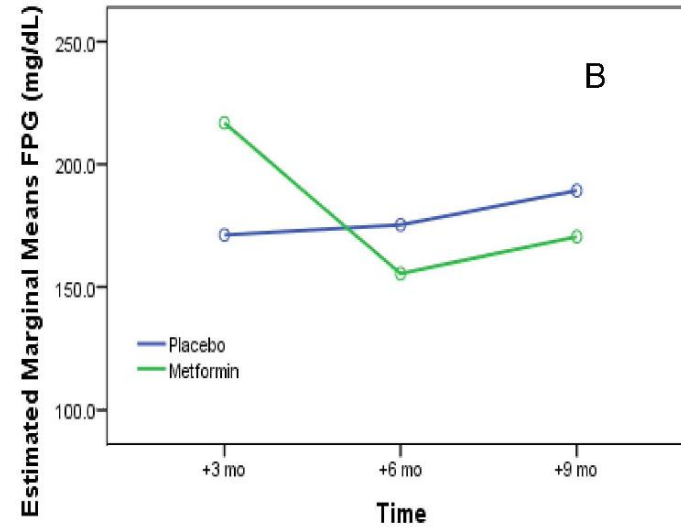
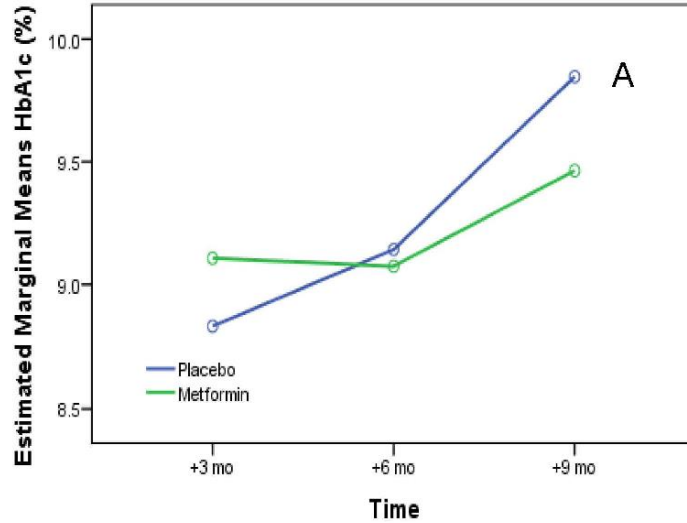
**Nowotwory**

# Inne zastosowania metforminy: Prediabetes (badanie DPP i DPPOS)



# Inne zastosowania metforminy:

## Cukrzyca typu 1



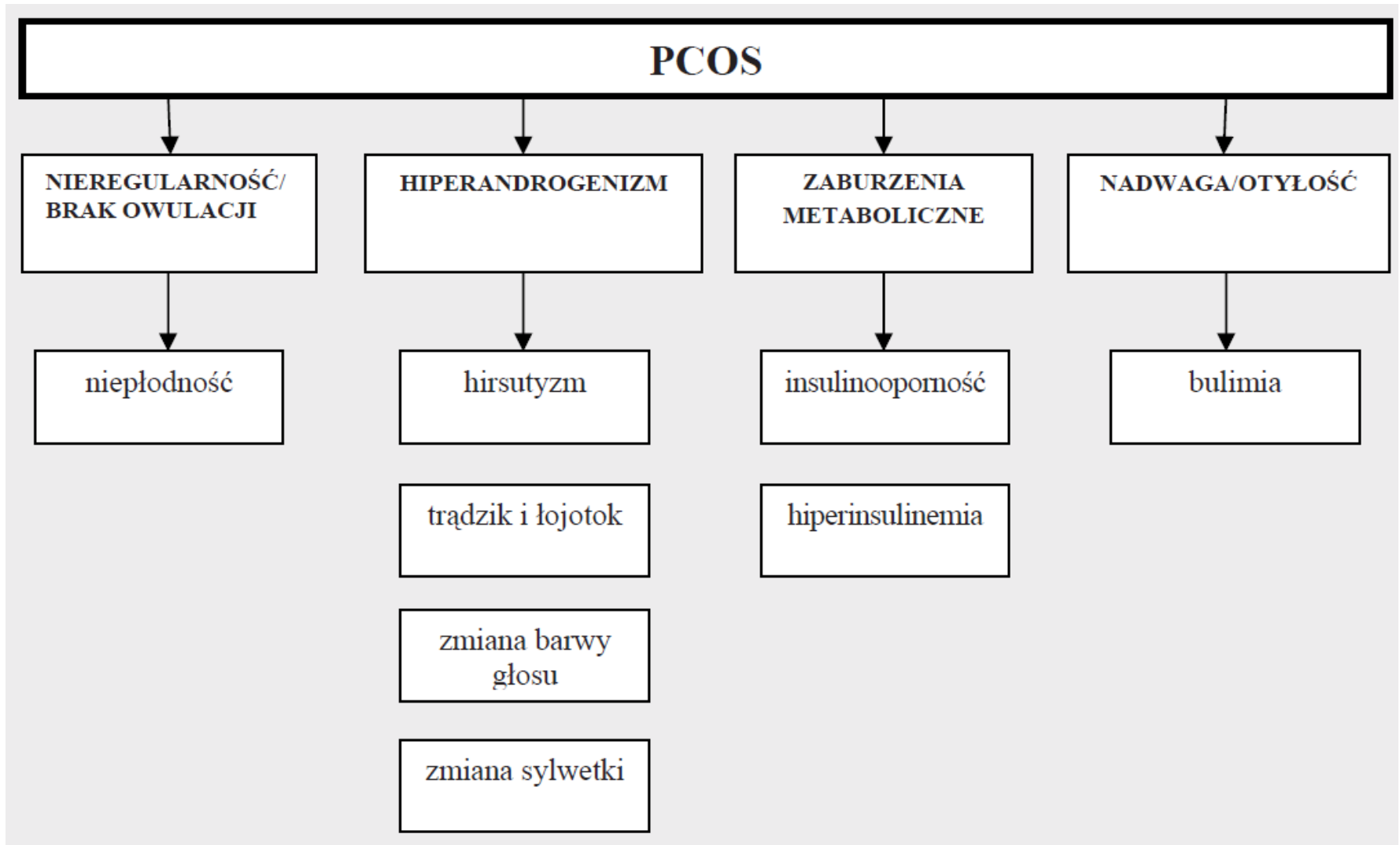
# Metformina w cukrzycy typu 1

## Potencjalne korzyści:

- **Redukcja / utrzymanie masy ciała**
- **Poprawa kontroli metabolicznej (HbA<sub>1c</sub>, FPG)**
- **Zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę (głównie bazową)**



# Metformina i PCOS



# Hormonalne i metaboliczne skutki PCOS

## Parametry hormonalne

- **Czynnościowy hiperandrogenizm jajnikowy**
  - ↑ Testosteron
  - ↑ Androstenedion
- **Czynnościowy hiperandrogenizm nadnerczowy**
  - ↑ DHEA-S
- ↓ SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)
- ↑ stosunek LH / FSH
- ↑ prolaktyna

## Parametry metaboliczne

- ↑ Triglicerydy
- ↓ HDL-cholesterol
- ↑ kwas moczowy
- **Zaburzony OGTT**
  - ↑ stężenie insulin i C-peptydu na czczo
- ↓ adiponektyna
- ↑ PAI-1 i Endotelina-1 (markery zaburzonej reaktywności naczyń)
- ↑ hs-CRP

# Zdrowotne skutki PCOS

## Reprodukcja

- **Bezpłodność**
- **↑ ryzyko poronień**
- **↑ ryzyko GDM / preeclampsia**
- **↑ ryzyko raka endometrium (RR 3.1)**
- **Psychosocjalne**
- **Depresja i lęk**
- **Defekt kosmetyczny (hiperandrogenizm)**

## Kardiometaboliczne

- **↑ ryzyko cukrzycy typu 2**
- **Nadciśnienie**
- **Dyslipidemia**
- **Zapalenie**
- **↑ ryzyko chorób sercowo-naczyniowych**
- **Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)**
- **Bezdech senny**

# PCOS a nowotwory



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Steroids

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/steroids](http://www.elsevier.com/locate/steroids)



Cancer risk and PCOS ☆

Daniel A. Dumesic<sup>a,\*</sup>, Rogerio A. Lobo<sup>b</sup>

- **2,7 x większe ryzyko raka endometrium**
- **2,5 x większe ryzyko raka jajnika**
- **Ryzyko raka piersi podobne, jak u kobiet bez PCOS**

# Działanie metforminy w PCOS

## Metabolizm

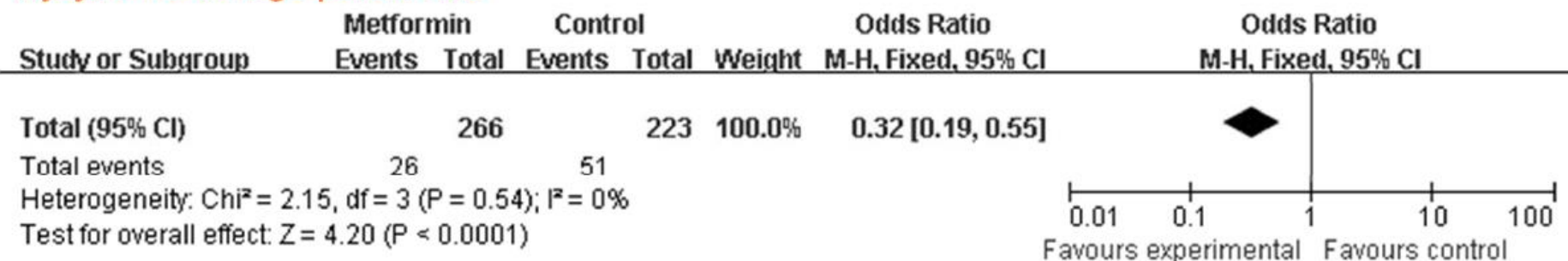
- Redukcja masy ciała
- ↓ ciśnienia tętniczego
- ↓ triglicerydów i LDL-cholesterolu ↑ HDL-cholesterolu
- ↓ trombofilii
- ↓ ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2
- ↓ sztywność naczyń i poprawa funkcji śródbłonna

## Reprodukcja

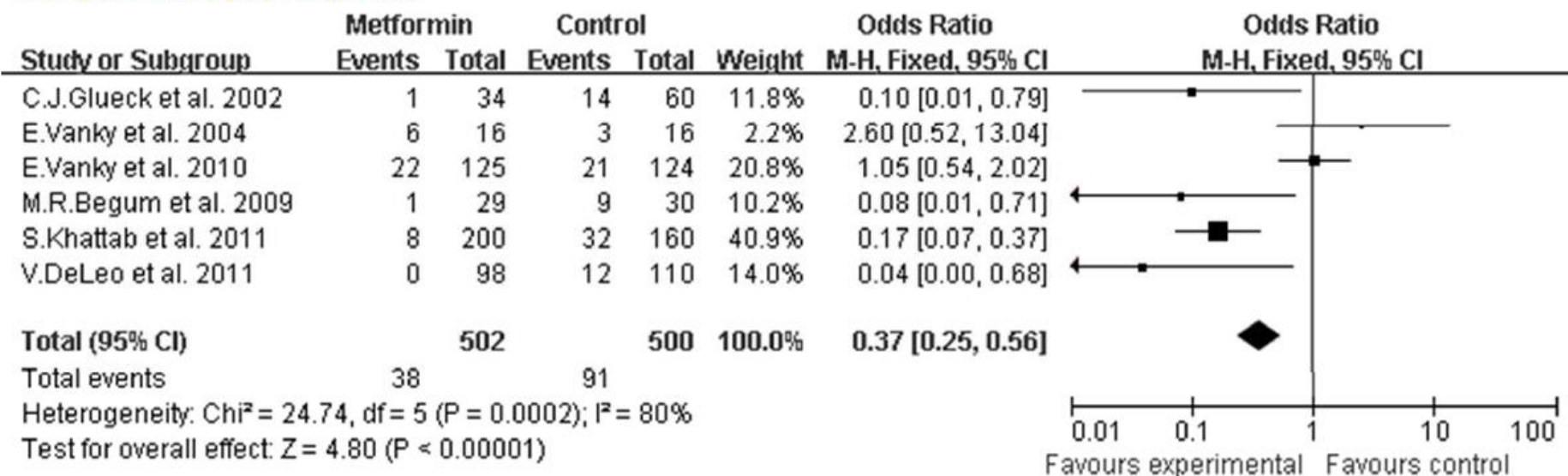
- >50% przywrócenie cyklu miesięczkowego
- Indukcja owulacji (w monoterapii lub w połączeniu z cytrynianem kломifenu)
- ↓ ryzyka hiperstymulacji jajników przez gonadotropiny
- ↑ odsetka ciąż
- ↓ ryzyka poronień
- ↓ ryzyka GDM
- Kategoria B w ciąży

# Metformina w ciąży u kobiet z PCOS

## Ryzyko wczesnego poronienia

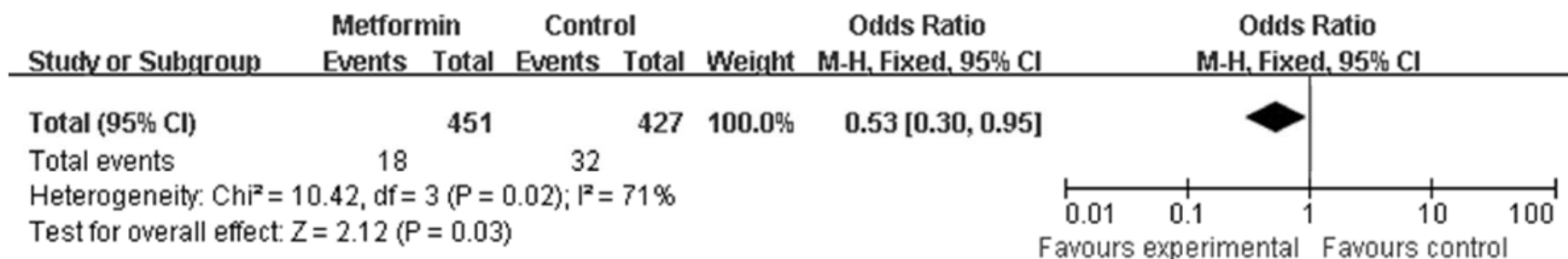


## Ryzyko cukrzycy ciążowej

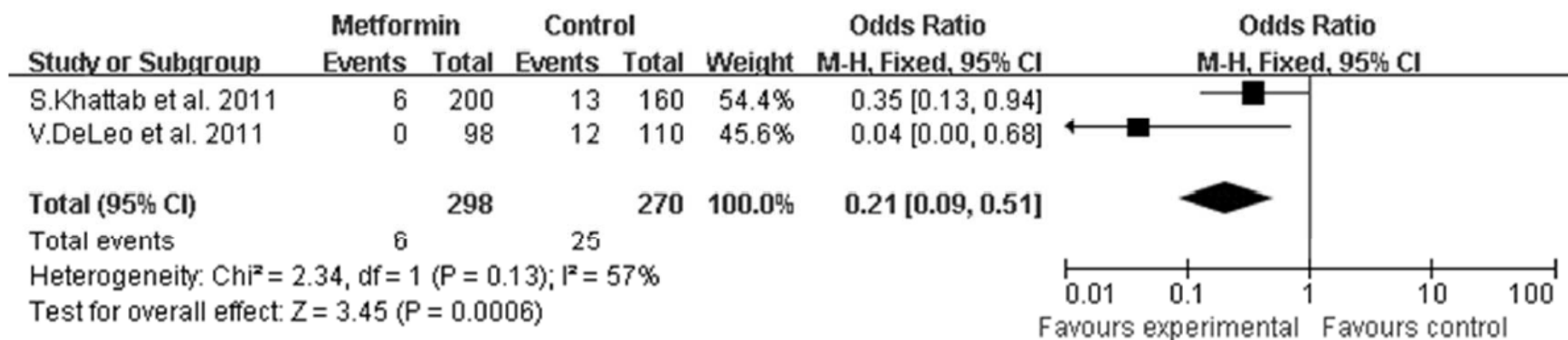


# Metformina w ciąży u kobiet z PCOS

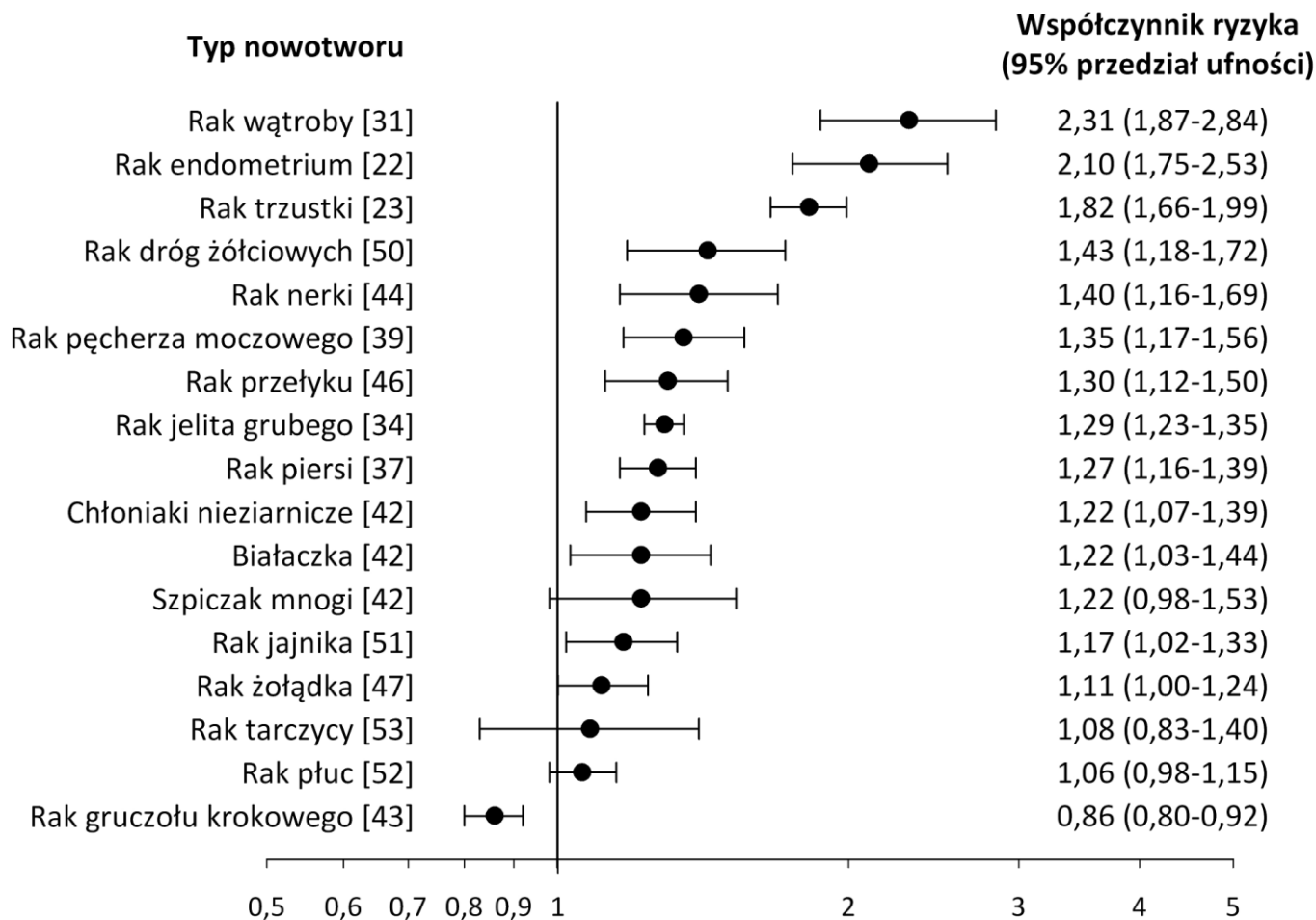
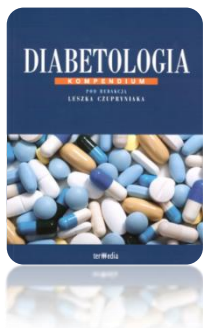
## Preeclampsia



## Poród przedwczesny

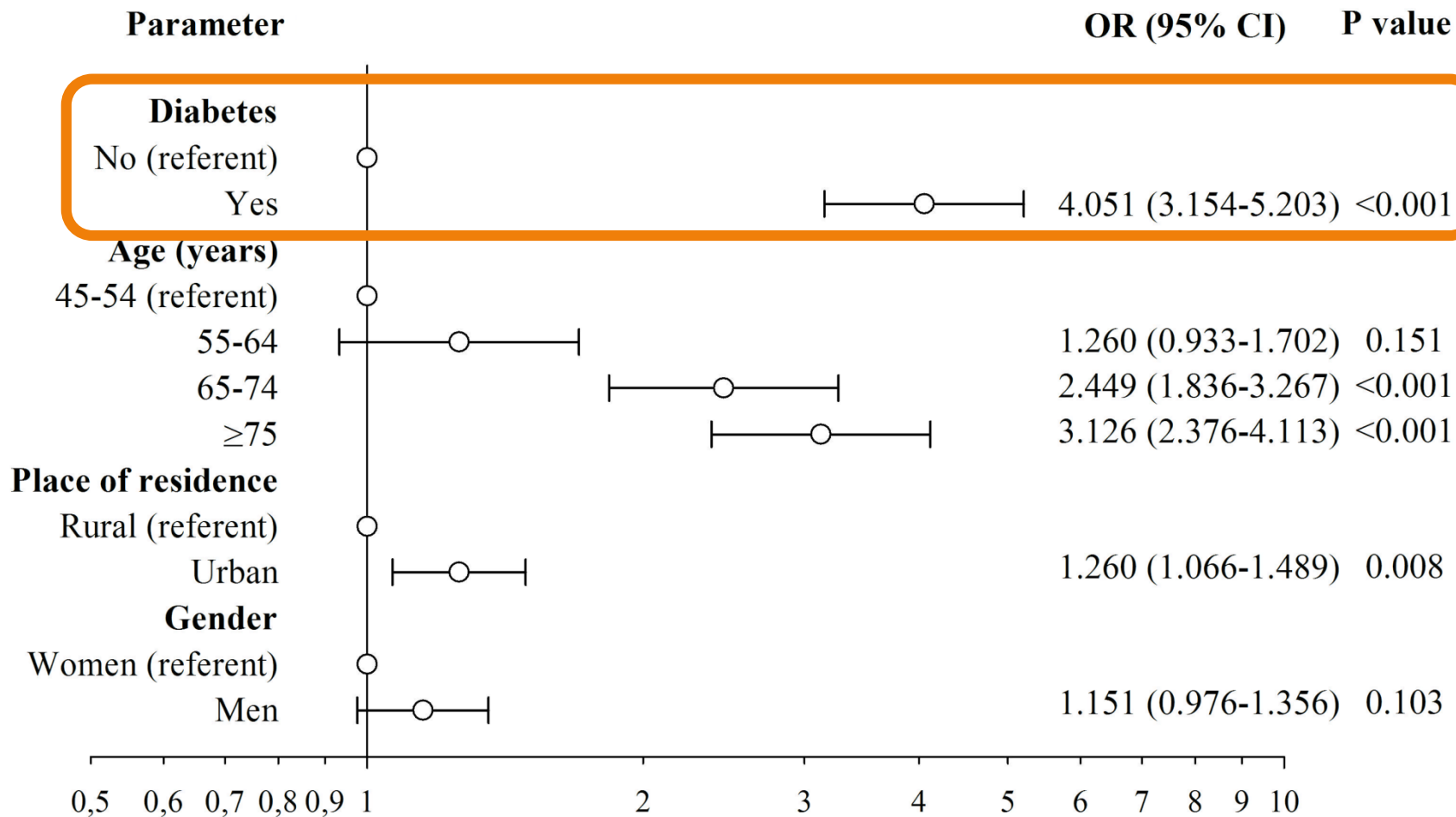


# Cukrzyca jako czynnik ryzyka zapadalności na różne typy nowotworów

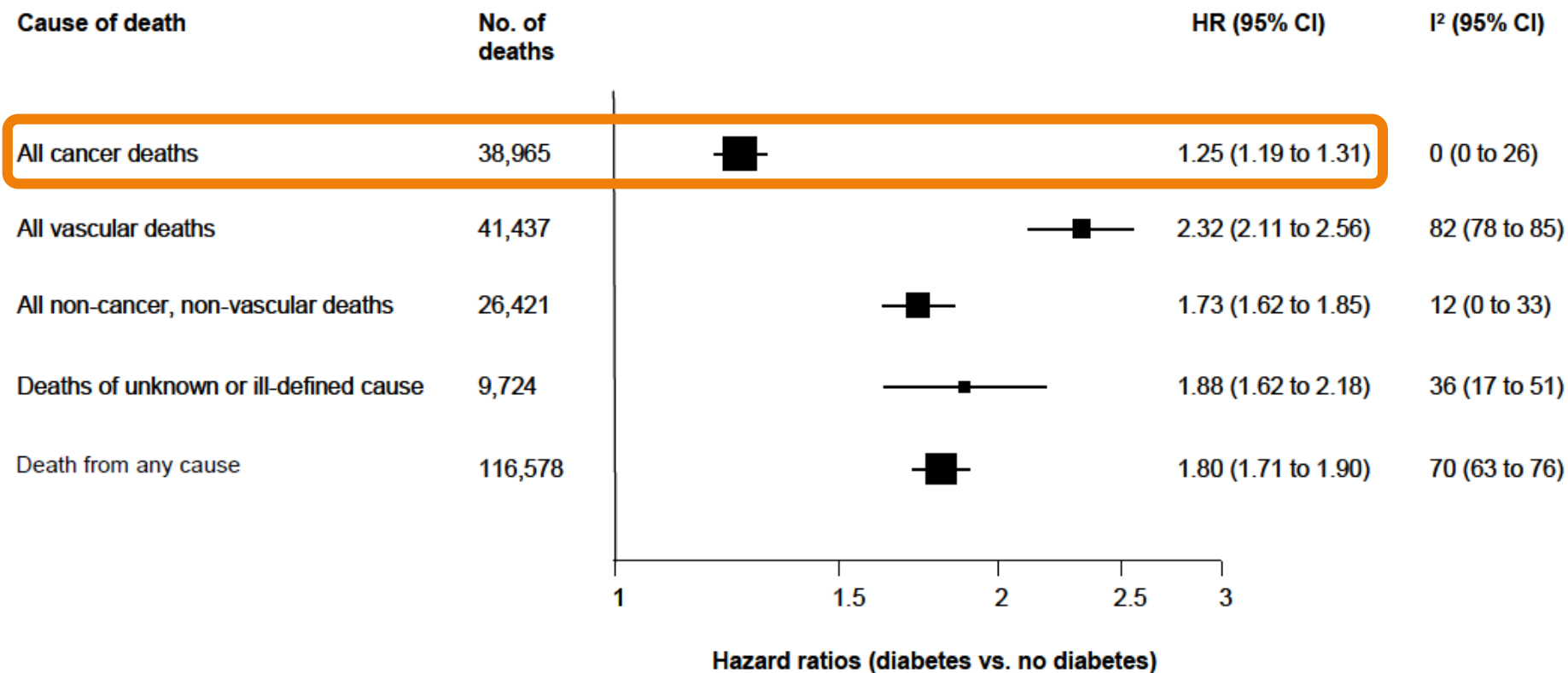




# Cukrzyca jako czynnik ryzyka hospitalizacji w oddziale chirurgii z powodu nowotworów



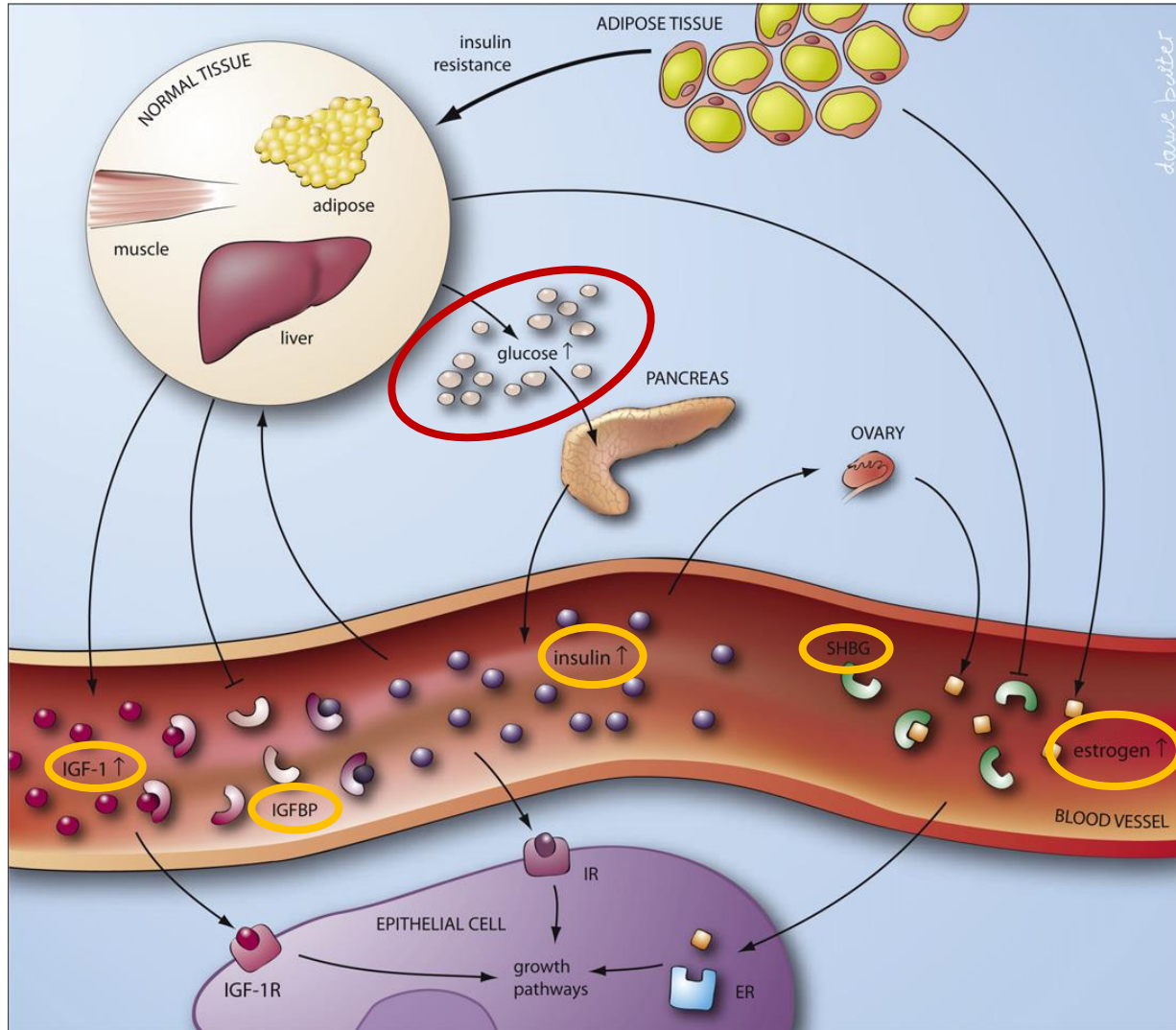
# Związane z cukrzycą ryzyko zgonu z powodu nowotworu



**820.900 osób, 123.205 zgonów w 97 prospektywnych badaniach klinicznych**

# Cukrzyca i nowotwory:

## Dlaczego w cukrzycy ryzyko nowotworów wzrasta?



# Metformina a ryzyko nowotworów

Downloaded from [bmj.com](http://bmj.com) on 21/01/2015

Papers

11 876 osób z cukrzycą  
 u 923 rozpoznano nowotwór złośliwy  
 metformina zmniejszyła ryzyko nowotworu o 21 %, a u leczonych >5 lat, o 38 %

**RESEARCH POINTERS**

**Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients**

Josie M M Evans, Louise A Donnelly, Alistair M Emslie-Smith, Dario R Alessi, Andrew D Morris

Metformin, widely given to patients with type 2 diabetes, works by targeting the enzyme AMPK (AMP activated protein kinase), which induces muscles to take up glucose from the blood. A recent breakthrough has found the upstream regulator of AMPK to be a protein kinase known as LKB1.<sup>1,4</sup> LKB1 is a well recognised tumour suppressor. Activation of AMPK by metformin requires LKB1, and exercise requires LKB1, and exercise is beneficial to patients with type 2 diabetes.

**What this paper suggests**

Metformin may reduce the risk of cancer in patients with type 2 diabetes

Josie M M Evans, Louise A Donnelly, Alistair M Emslie-Smith, Dario R Alessi, Andrew D Morris

**BMJ 2005;330:1304-1305**

Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research

**ORIGINAL ARTICLE**

**Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin**

SAMANTHA L. BOWKER, MSc<sup>1,2</sup>  
 SUMIT R. MAJUMDAR, MD, MPH<sup>1,3</sup>

PAUL VEUGELERS, PhD<sup>2</sup>  
 JEFFREY A. JOHNSON, PhD<sup>1,2</sup>

**OBJECTIVE** — Numerous studies have identified an association between type 2 diabetes and cancer. We explored the association between type 2 diabetes and cancer in patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.

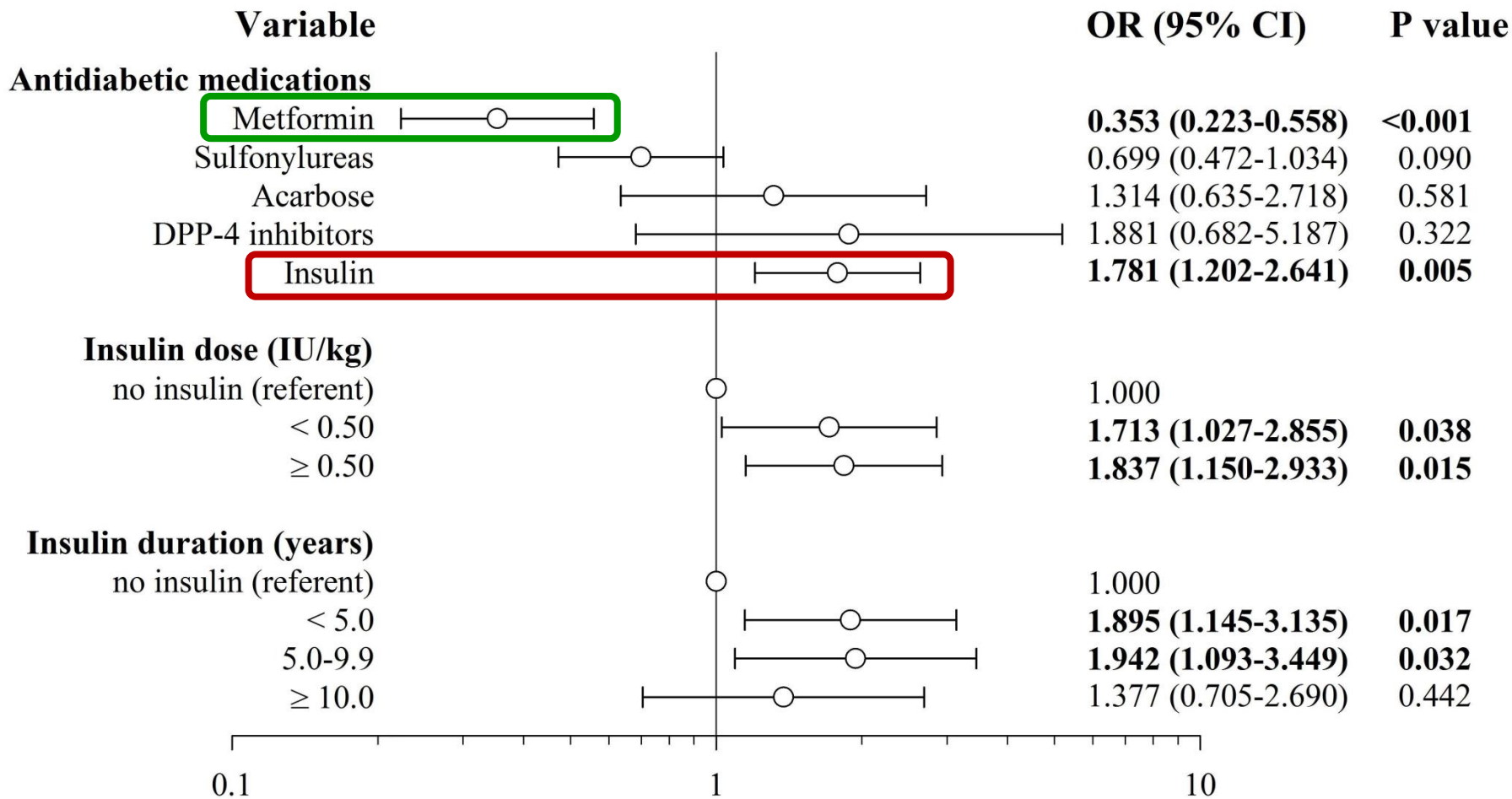
**10 309 osób z cukrzycą leczonych metforminą lub SU**  
**Częstość zgonów z powodu raka**  
 • 3,5 % metformina  
 • 4,9 % SU  
 • 5,8 % insulina

**CONCLUSIONS** — Patients with type 2 diabetes exposed to sulfonylureas and exogenous insulin had a significantly increased risk of cancer-related mortality compared with patients exposed to metformin.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** — This was a population-based retrospective cohort study using the administrative databases of Saskatchewan Health. These databases include information on 99% of residents of the province of Saskatchewan (population 1,030,000) from 1980 to 2000. We identified 10 309 patients with type 2 diabetes who were prescribed metformin, sulfonylureas, or exogenous insulin between 1980 and 2000. We used multivariate logistic regression to estimate the risk of cancer-related mortality in patients with type 2 diabetes who used metformin, sulfonylureas, or exogenous insulin compared with those taking sulfonylureas. Given the aforementioned epidemiologic links between cancer and diabetes and the presence of a biologically plausible mechanism whereby metformin might reduce the risk of cancer in patients with type 2 diabetes, we hypothesized that patients with type 2 diabetes taking metformin compared with those taking sulfonylureas or insulin would be at a lower risk of cancer-related mortality. We hypothesized that patients with type 2 diabetes taking metformin compared with those taking sulfonylureas or insulin would be at a lower risk of cancer-related mortality.

**SAMANTHA L. BOWKER, PAUL VEUGELERS, SUMIT R. MAJUMDAR, JEFFREY A. JOHNSON**  
**Diabetes Care 29:254–258, 2006**

# Leki przeciwcukrzycowe a ryzyko nowotworów: analiza jednoczynnikowa



# Leki przeciwcukrzycowe a ryzyko nowotworów: regresja logistyczna

**Table 2.** Adjusted risk of malignancy associated with antidiabetic medications, use vs. non-use.

Antidiabetic medication	OR <sup>a</sup> (95% CI)	P value	OR <sup>b</sup> (95% CI)	P value	OR <sup>c</sup> (95% CI)	P value
Metformin	<b>0.294</b> (0.182-0.478)	<0.001	<b>0.318</b> (0.193-0.523)	<0.001	<b>0.310</b> (0.183-0.525)	<0.001
Sulfonylurea	0.735 (0.493-1.094)	0.129	0.859 (0.547-1.349)	0.508	0.906 (0.563-1.456)	0.683
Acarbose	1.333 (0.640-2.776)	0.443	1.372 (0.635-2.967)	0.421	1.245 (0.564-2.747)	0.587
DPP-4 inhibitors	1.954 (0.698-5.468)	0.202	2.809 (0.947-8.331)	0.063	<b>3.468</b> (1.082-11.112)	<b>0.036</b>
Insulin	<b>1.964</b> (1.227-3.144)	<b>0.005</b>	1.509 (0.879-2.588)	0.135	1.735 (0.986-3.053)	0.056

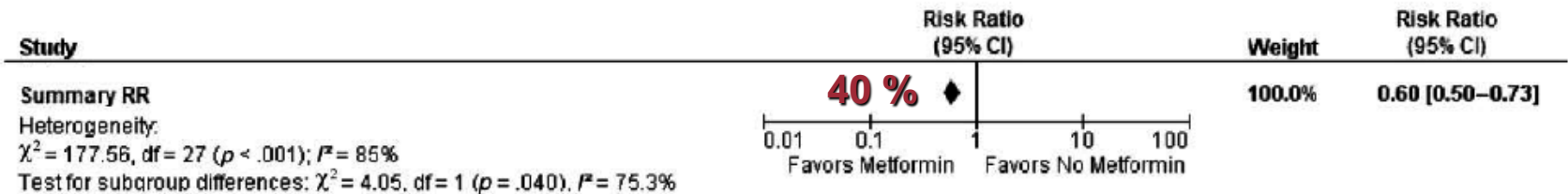
<sup>a</sup> adjusted for BMI, diabetes duration and metabolic control

<sup>b</sup> adjusted for BMI, diabetes duration, metabolic control and antidiabetic medications use

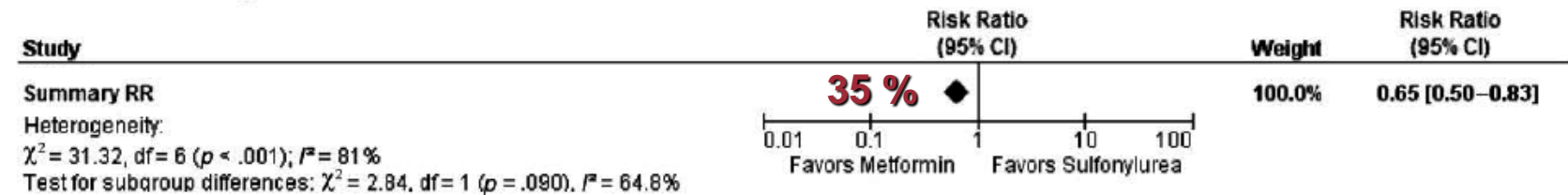
<sup>c</sup> adjusted for BMI, diabetes duration, metabolic control, antidiabetic medications use, smoking history, place of residence, presence of comorbidities and aspirin use

## Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis

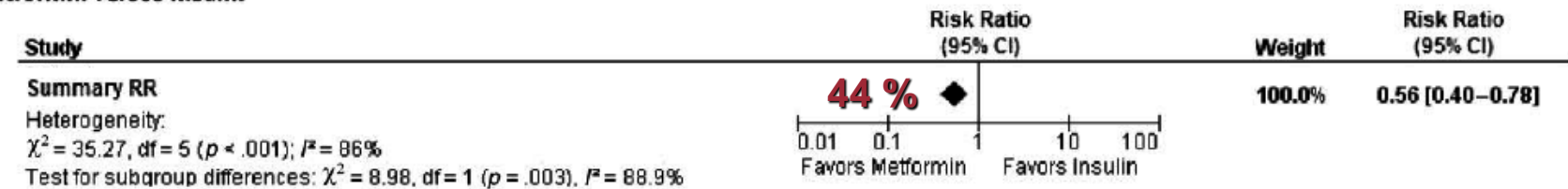
### Metformin versus No Metformin



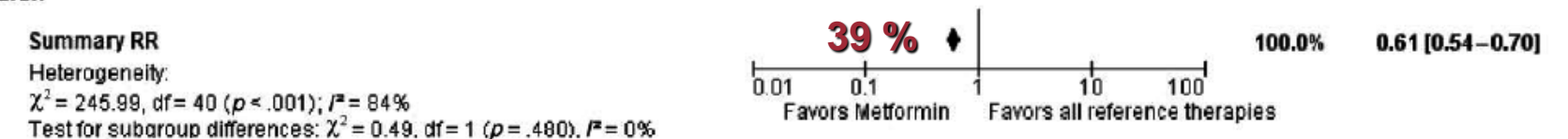
### Metformin versus Sulfonylurea



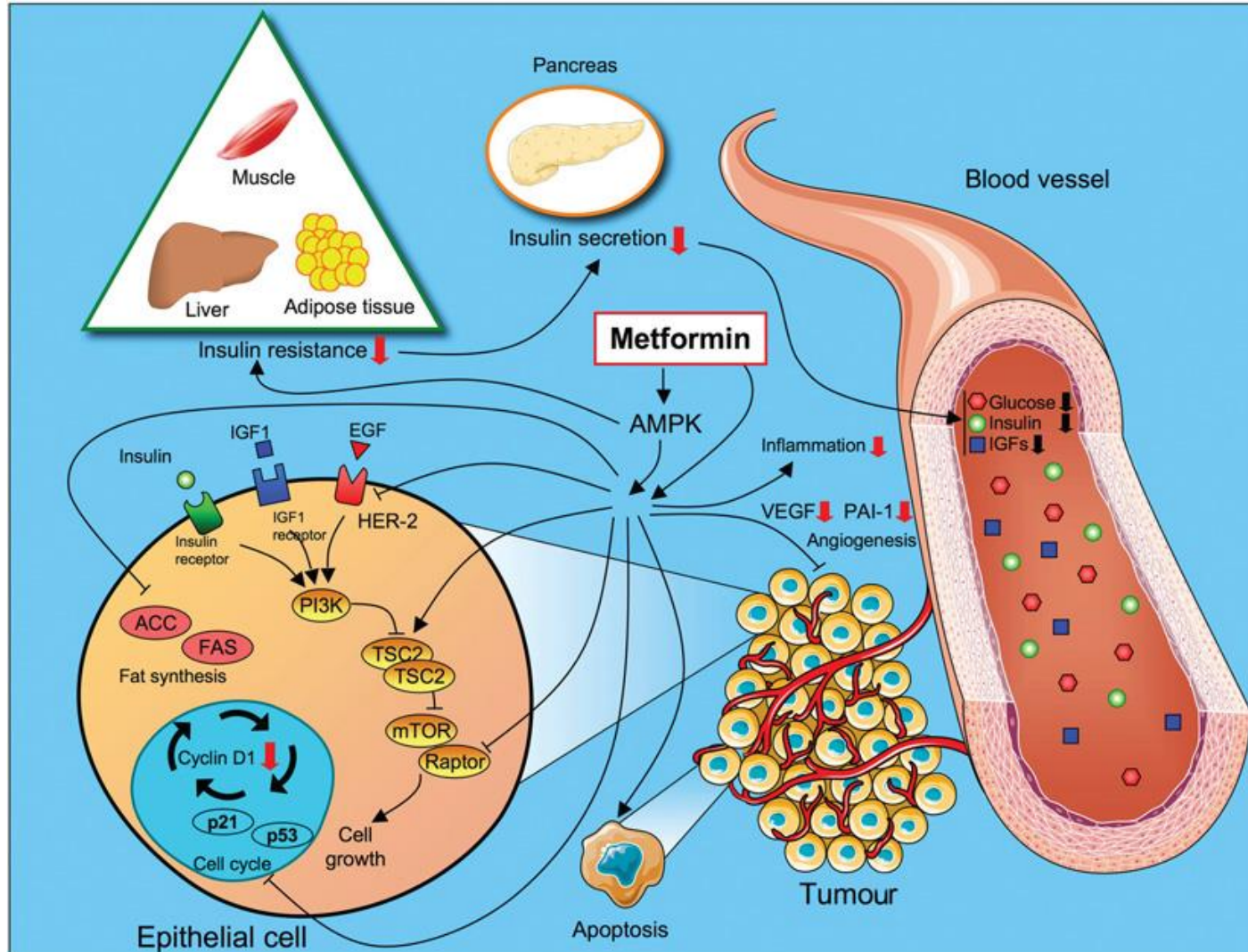
### Metformin versus Insulin



### Overall



# Mechanizmy przeciwnowotworowego działania metforminy





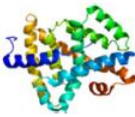
# ŻEBY METFORMINA MOGŁA ZADZIAŁAĆ, MUSIMY JĄ NAJPIERW POŁKNAĆ...

---

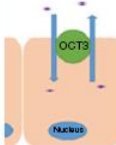
**Czyli co się dzieje  
z metforminą, jak  
już ją połkniemy?**



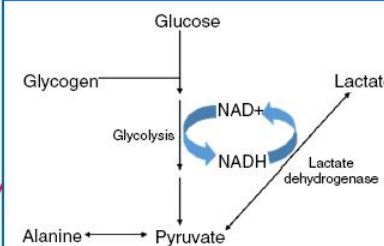
# Metformina w przewodzie pokarmowym




Alters the bile acid pool, and may activate bile acid receptors (e.g. FXR, TGR5)



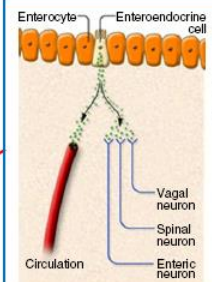
Secreted in saliva via OCT3 in salivary glands, causes dysgeusia



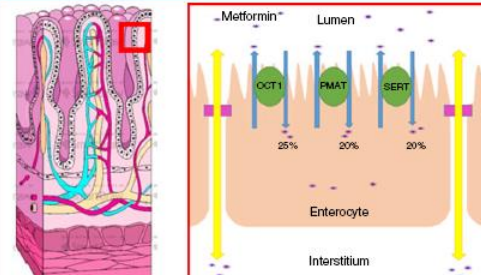
↑ Anaerobic glucose utilisation and ↑ lactic acid production in the small intestine by ≈10%



↑ Glucose utilisation, as demonstrated by diffusely ↑<sup>18</sup>F-FDG uptake along the large bowel on PET-CT




- ↑ Total and active GLP1
- May ↓ DPP-4
- Effects are via direct or indirect pathways, e.g. neurohormonal, or via bile acid alteration



• Oral bioavailability is 40–60%

• Majority absorbed in the small intestine via organic cation transporters OCT1, PMAT and SERT

• Transporters are polyspecific; drug–drug interactions may cause metformin intolerance



Alters the microbiome, e.g. ↑ *Akkermansia muciniphila*

# Metformina w przewodzie pokarmowym

The diagram illustrates the absorption and effects of metformin in the small intestine. On the left, a histological cross-section of the intestinal mucosa shows the villi and crypts. A red box highlights the crypt region, which is magnified in the central diagram. This central diagram shows metformin molecules in the lumen being transported into the enterocyte by OCT1 (25%), PMAT (20%), and SERT (20%). Metformin is also shown being secreted into the lumen via OCT3 in salivary cells. On the right, a metabolic pathway shows glucose being converted to pyruvate via glycolysis, which produces NADH from NAD+. Pyruvate can be converted to lactate by lactate dehydrogenase or to alanine. This leads to increased anaerobic glucose utilization and lactic acid production in the small intestine by approximately 10%. Below this, a diagram shows the interaction of metformin with enteroendocrine cells, leading to increased total and active GLP1, which may decrease DPP-4 activity. The effects are mediated through direct or indirect pathways, such as neurohormonal (via vagal and spinal neurons) or bile acid alteration. Finally, a micrograph shows purple Akkermansia muciniphila bacteria, indicating that metformin alters the microbiome and increases the levels of this species.

Secreted in saliva via OCT3 in salivary

Metformin Lumen

OCT1 25% PMAT 20% SERT 20%

Enterocyte Interstitium

Glucose  
Glycogen  
Glycolysis  
NAD+  
NADH  
Lactate  
Lactate dehydrogenase  
Pyruvate  
Alanine

↑ Anaerobic glucose utilisation and  
↑ lactic acid production in the small intestine by ≈10%

Enterocyte Enteroendocrine cell

- ↑ Total and active GLP1
- May ↓ DPP-4
- Effects are via direct or indirect pathways, e.g. neurohormonal, or via bile acid alteration

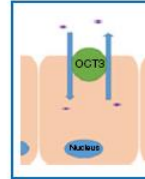
Vagal neuron  
Spinal neuron  
Enteric neuron  
Circulation

Alters the microbiome, e.g.  
↑ *Akkermansia muciniphila*

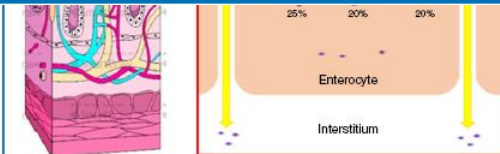
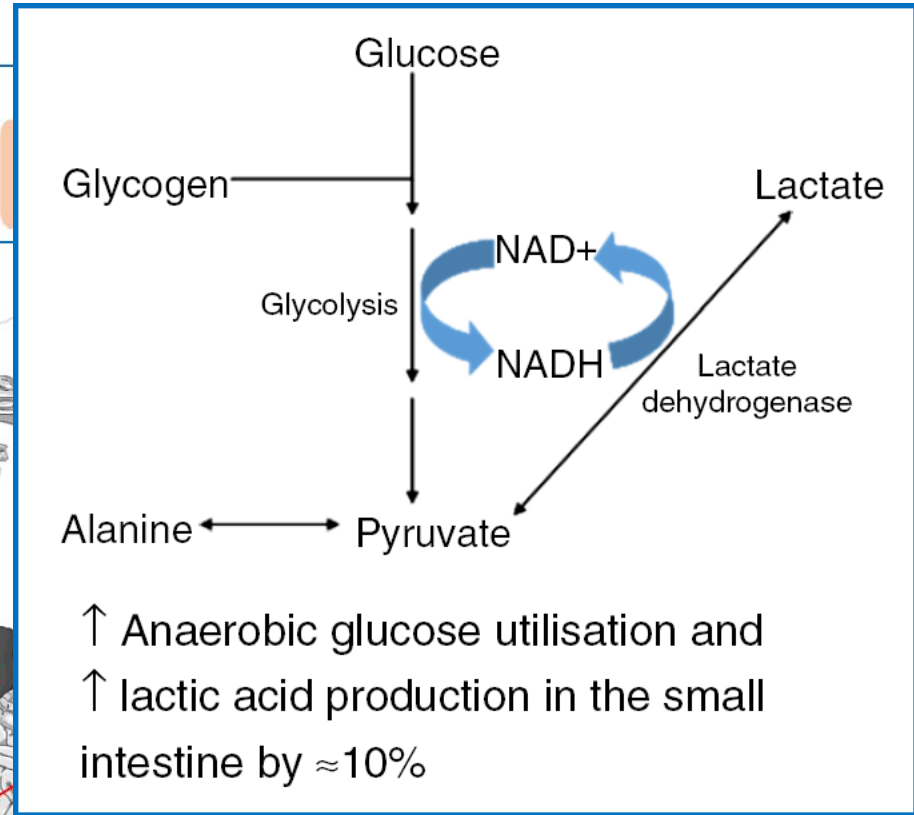
- Oral bioavailability is 40–60%
- Majority absorbed in the small intestine via organic cation transporters OCT1, PMAT and SERT
- Transporters are polyspecific; drug–drug interactions may cause metformin intolerance

# Metformina w przewodzie pokarmowym

Alters the bile acid pool, and



↑ Glucose utilisation, as demonstrated by diffusely ↑ <sup>18</sup>F-FDG uptake along the large bowel on PET-CT

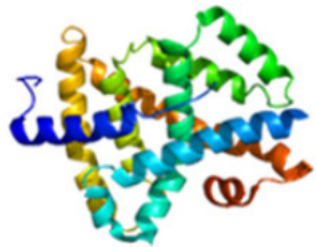


- Oral bioavailability is 40–60%
- Majority absorbed in the small intestine via organic cation transporters OCT1, PMAT and SERT
- Transporters are polyspecific; drug–drug interactions may cause metformin intolerance

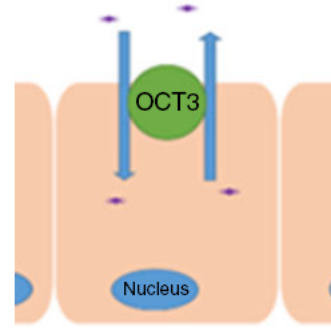


Alters the microbiome, e.g. ↑ *Akkermansia muciniphila*

# Metformina w przewodzie pokarmowym



Alters the bile acid pool, and may activate bile acid receptors (e.g. FXR, TGR5)

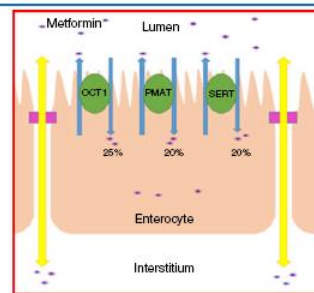


Secreted in saliva via OCT3 in salivary glands, causes dysgeusia

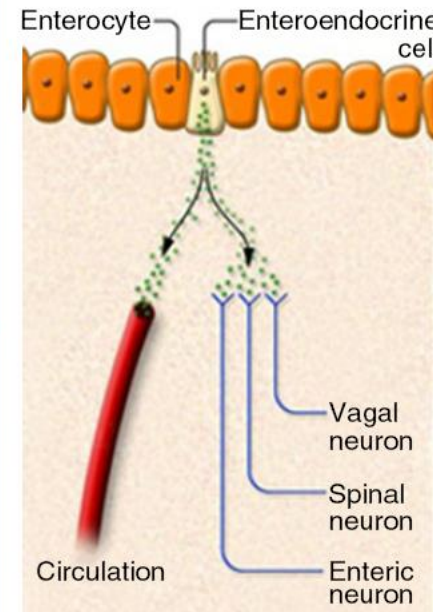
Lactate  
Lactate hydrogenase  
and small



...demonstrated by diffusely ↑<sup>18</sup>F-FDG uptake along the large bowel on PET-CT

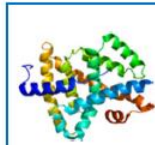


- Oral bioavailability is 40–60%
- Majority absorbed in the small intestine via organic cation transporters OCT1, PMAT and SERT
- Transporters are polyspecific; drug–drug interactions may cause metformin intolerance



- ↑ Total and active GLP1
- May ↓ DPP-4
- Effects are via direct or indirect pathways, e.g. neurohormonal, or via bile acid alteration

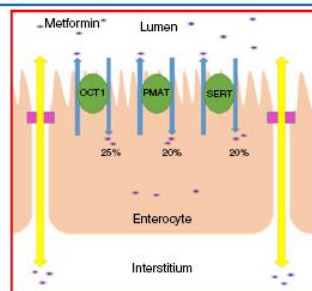
# Metformina w przewodzie pokarmowym



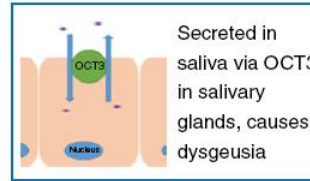
Alters the bile acid pool, and may activate bile acid receptors (e.g. FXR, TGR5)



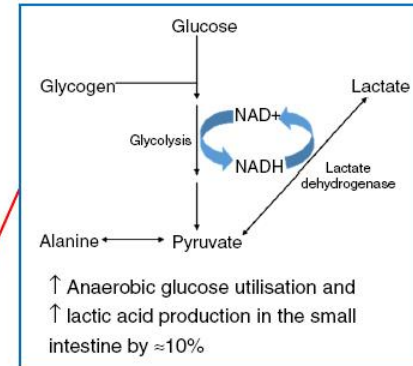
↑ Glucose utilisation, as demonstrated by diffusely ↑<sup>18</sup>F-FDG uptake along the large bowel on PET-CT



- Oral bioavailability is 40–60%
- Majority absorbed in the small intestine via organic cation transporters OCT1, PMAT and SERT
- Transporters are polyspecific; drug–drug interactions may cause metformin intolerance

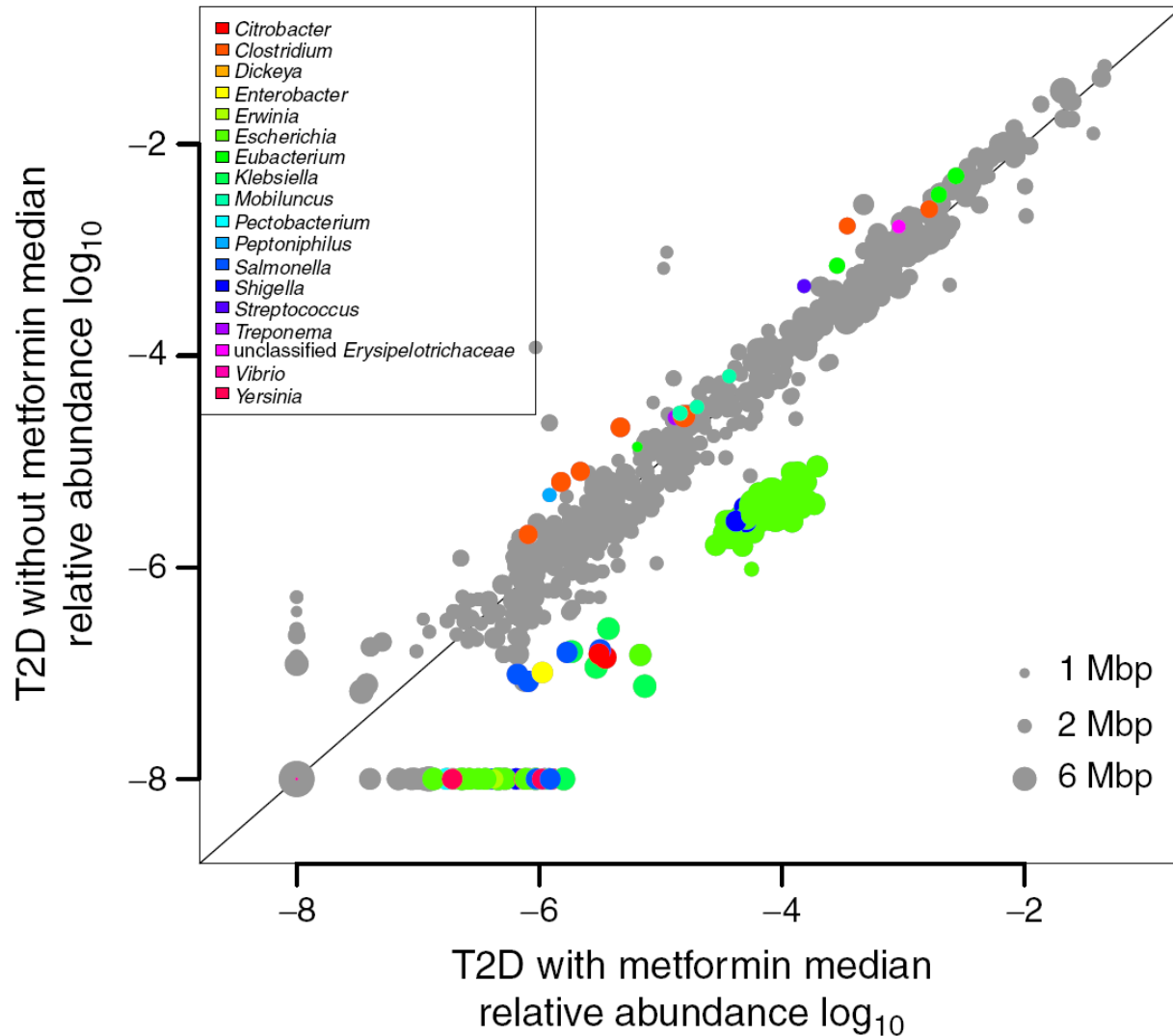


Secreted in saliva via OCT3 in salivary glands, causes dysgeusia



Alters the microbiome, e.g.  
↑ *Akkermansia muciniphila*

# Metformina w przewodzie pokarmowym



# Metformina w przewodzie pokarmowym

- **Wychwyt metforminy jest zależny od jej dawki i podlega regulacji w mechanizmie zależnym głównie od wysycenia transportera.**
  - **Genetycznie uwarunkowana zmienność transporterów lub leki blokujące te transportery mogą zaburzać wchłanianie metforminy i wpływać na jej tolerancję**
- **Metformina zwiększa wychwyt glukozy w jelitach powodując przy tym wzrost stężenia mleczanu wewnątrz enterocytów.**
  - **Może to wiązać się z nietolerancją metforminy**



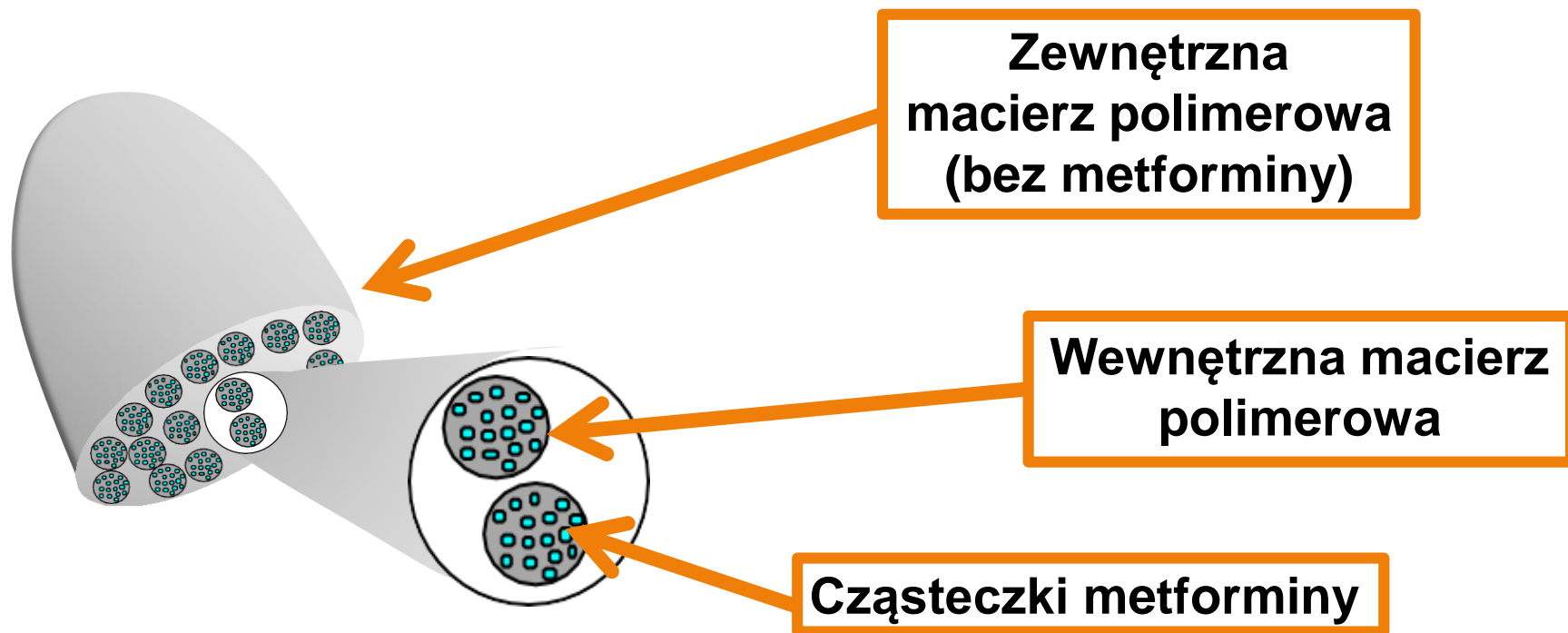
# Metformina w przewodzie pokarmowym

- **Metformina zwiększa stężenie GLP-1 w surowicy, chociaż mechanizm ten jest nie do końca jasny.**
  - **Może on być bezpośredni lub pośredni.**
  - **Wpływ metforminy na aktywność DPP-4 jest prawdopodobnie niewielki**
- **Dla wywarcia swojego efektu farmakodynamicznego, metformina może, przynajmniej w części, korzystać z osi jelita-mózg-wątroba**
- **Metformina zwiększa pulę kwasów żółciowych w jelicie, co może wpływać na konsystencję stolca, wydzielanie GLP-1, stężenie cholesterolu i florę jelitową**
  - **Metformina zmienia mikroflorę jelit, co może poprawiać kontrolę glikemii, ale może też zaburzać tolerancję leku**

# Metformina IR vs. XR

- **Do czego są nam potrzebne leki o zmodyfikowanym (wydłużonym) wchłanianiu / działaniu?**
  - **Żeby wydłużyć czas efektywnego działania preparatów krótkodziałających i zmniejszyć częstość ich stosowania**
    - **Poprawa compliance / adherence**
  - **Żeby ograniczyć działania niepożądane związane ze zbyt dużym stężeniem leku (miejscowo lub w krążeniu)**
    - **Poprawa tolerancji**
  - **Żeby poprzez zmienioną formulację zmniejszyć dawkę substancji czynnej**
    - **Oba powyższe + oszczędność (np. gliklazyd MR)**

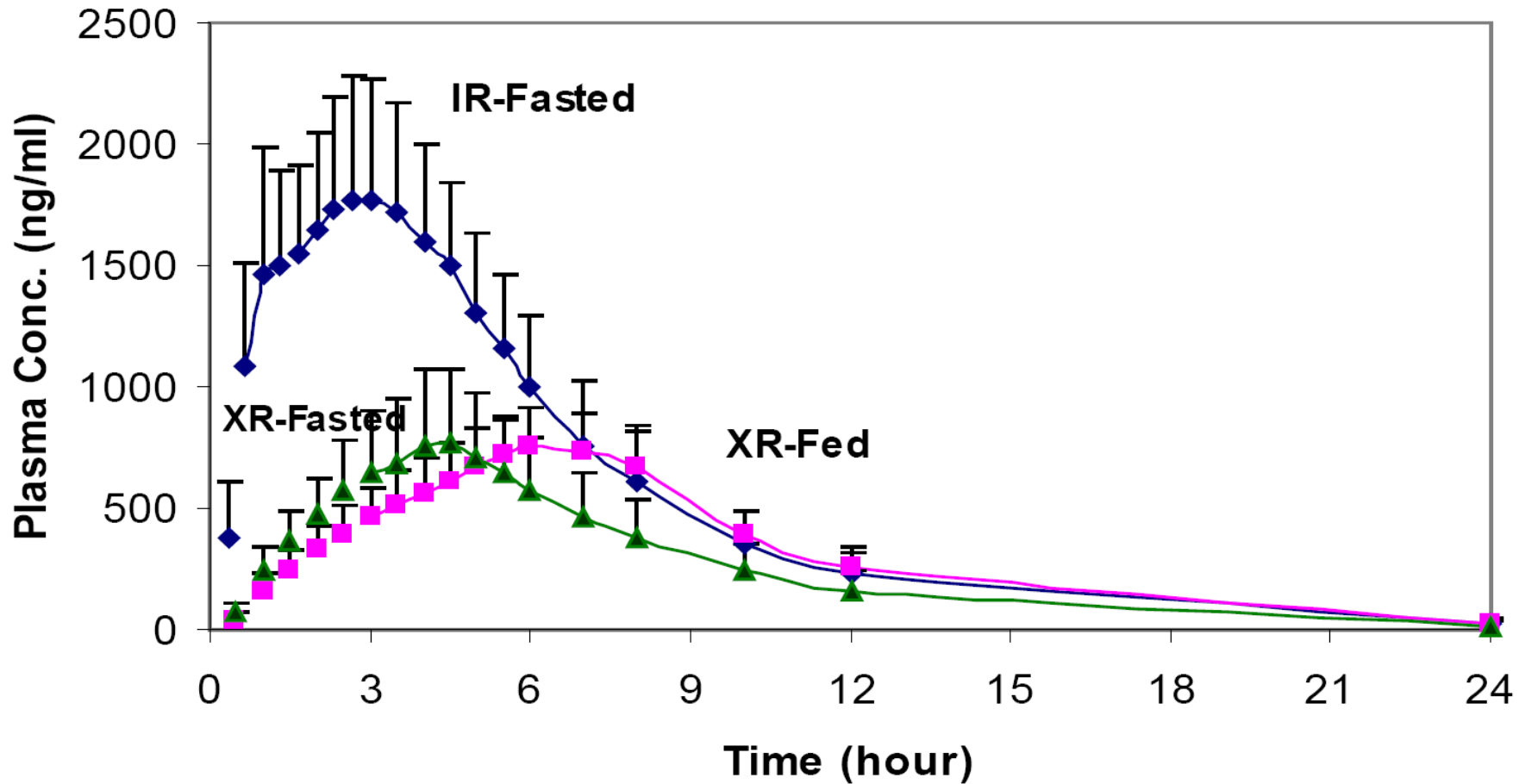
# Metformina XR – budowa preparatu



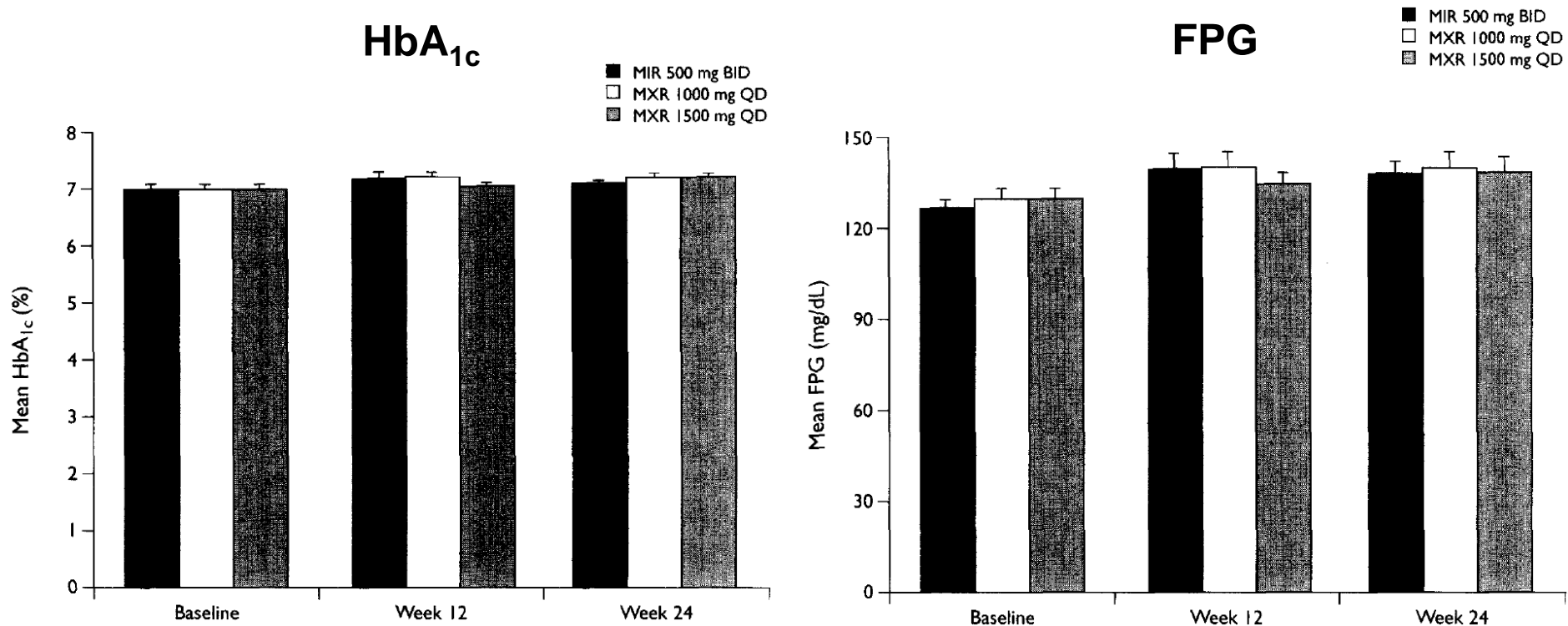
Po spożyciu tabletki wewnętrzna macierz polimerowa ulega hydratacji w przewodzie pokarmowym i stopniowo zwiększa swoją objętość, co skutkuje powolnym i równomiernym uwalnianiem leku

# Metformina IR vs. XR: Farkakokinetika

## Metformin Mean (SD) Plasma Concentrations



# Metformina IR vs. XR: HbA<sub>1c</sub> i FPG



**N=217 (ukończyło obserwację 191 osób),**

**42 ośrodki w USA**

**Wyjściowa HbA<sub>1c</sub> ≤8,5%**

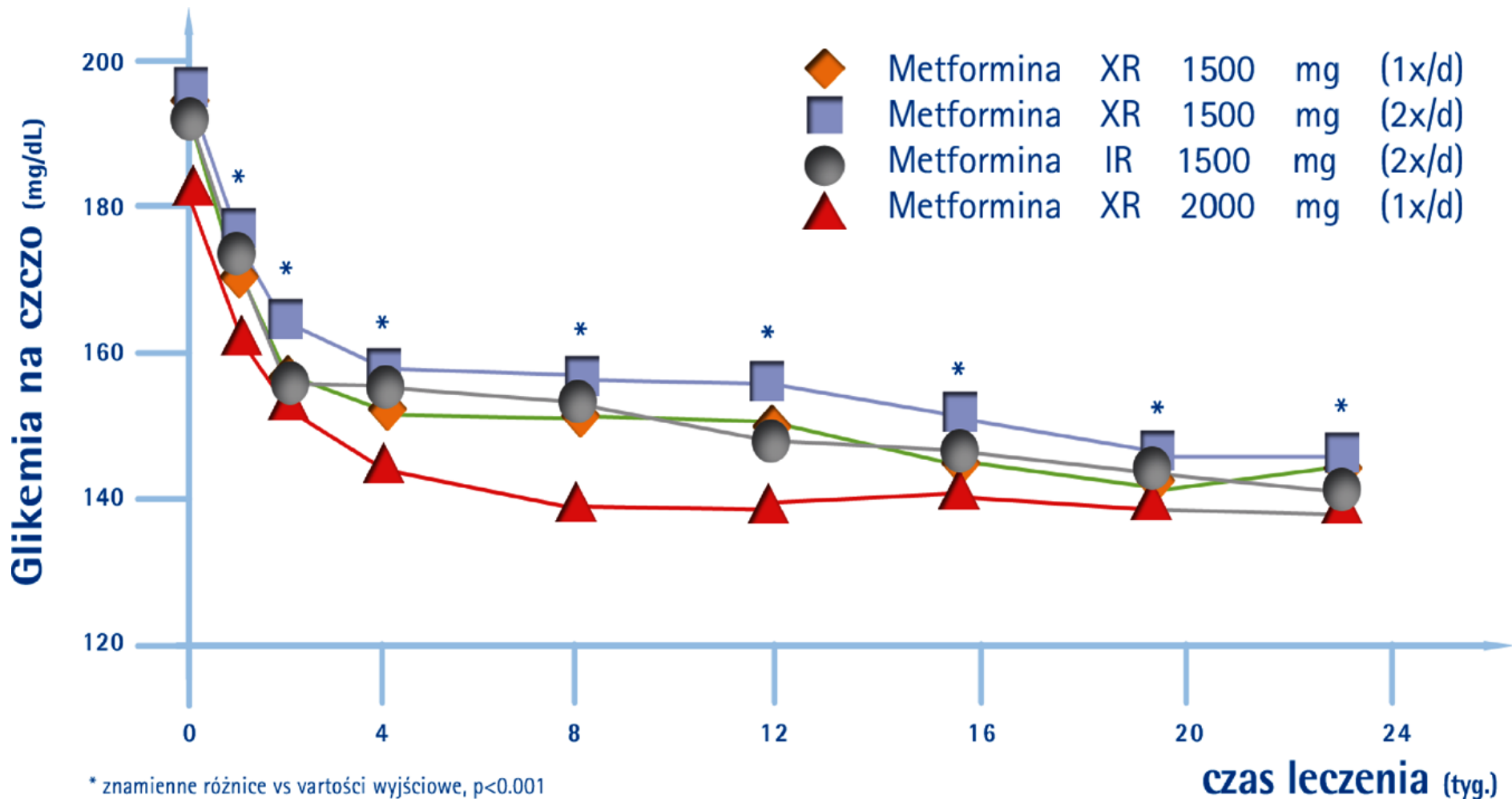
**Wyjściowa FPG ≤200 mg/dl**

# Metformina IR vs. XR

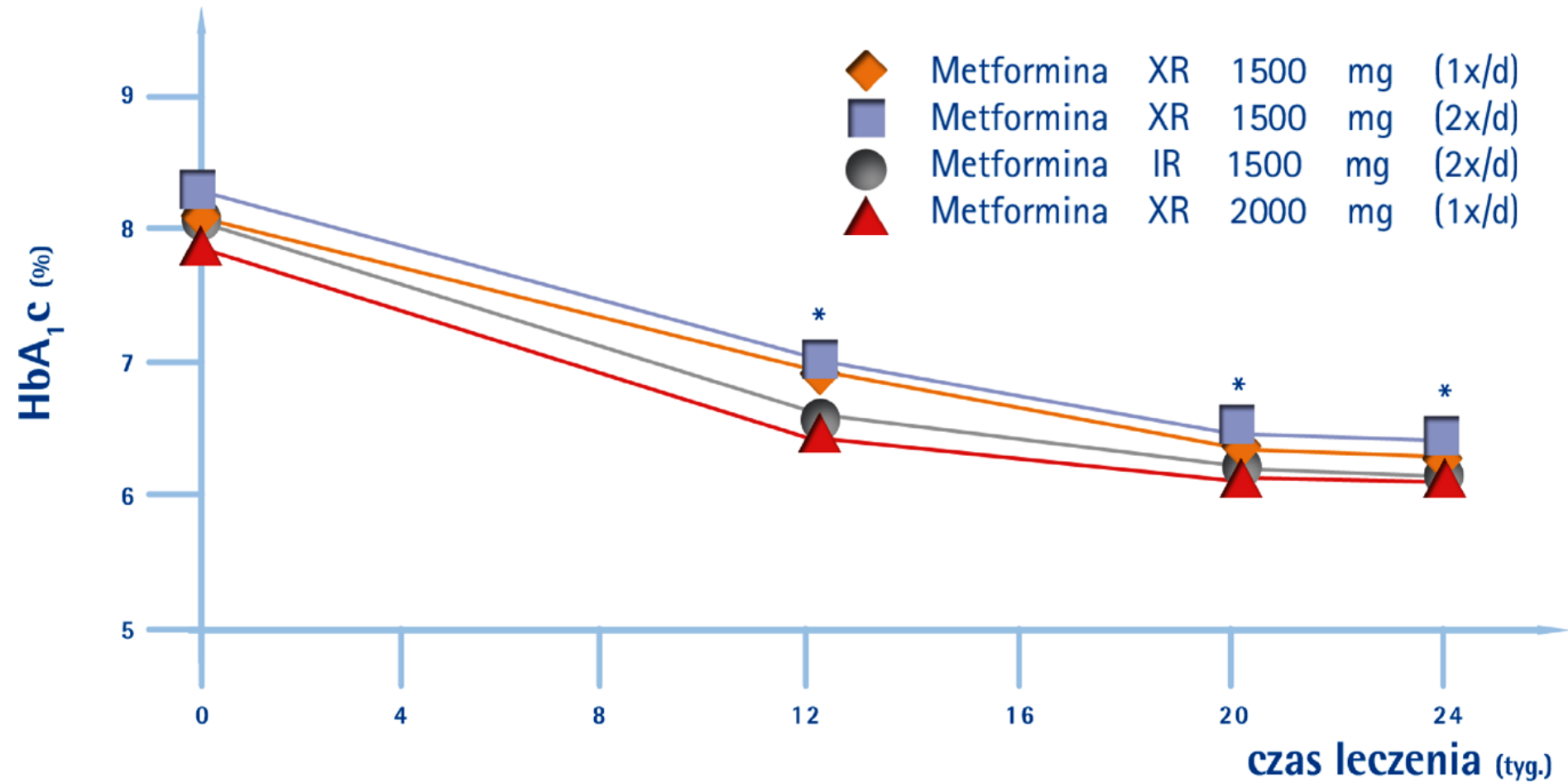
## **Efficacy, Tolerability, and Safety of a Novel Once-Daily Extended-Release Metformin in Patients With Type 2 Diabetes**

- 750 pacjentów włączonych do badania, ukończyło 529
- Wiek 18-79 lat
- HbA<sub>1c</sub> wyjściowo 7-12%

# Metformina IR vs. XR: FPG



# Metformina IR vs. XR: HbA<sub>1c</sub>





# Metformina IR vs. XR:

## Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

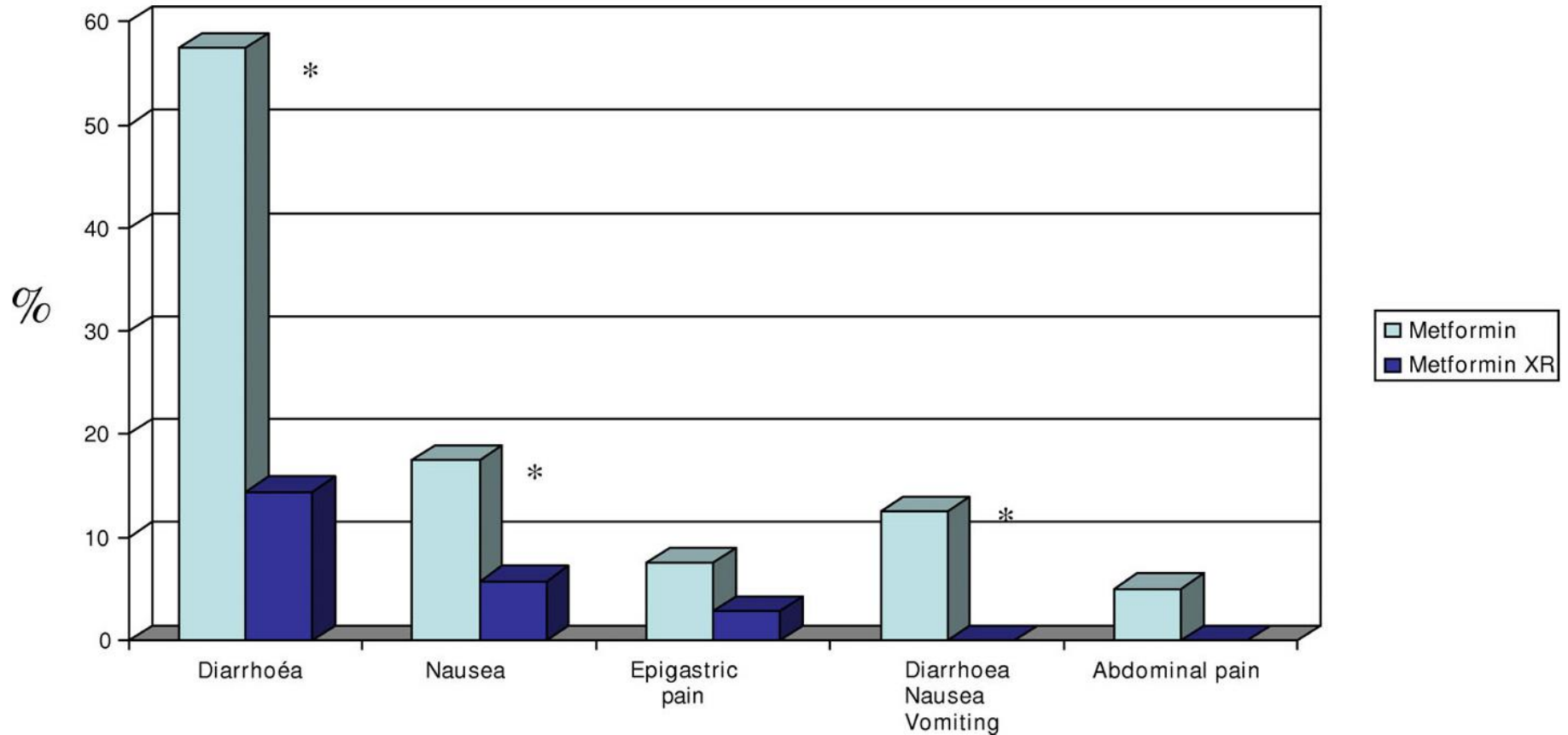
Table 3—Gastrointestinal adverse events

	Extended-release metformin			1,500 mg immediate-release metformin (AM/PM)
	1,500 mg q.d.	1,500 mg (AM/PM)	2,000 mg q.d.	
Gastrointestinal events during dosing at 1,000 mg q.d.				
Any gastrointestinal event	33 (18.9)	28 (15.5)	35 (20.7)	33 (19.3)
Diarrhea	12 (6.9)	15 (8.3)	15 (8.9)	18 (10.5)
Nausea	5 (2.9)	7 (3.9)	4 (2.4)	14 (8.2)*
Discontinuations due to gastrointestinal events during the 1st week of treatment				
Diarrhea	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.7)
Other gastrointestinal event	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.2)
Adverse events during entire study†				
Diarrhea	25 (14.2)	33 (18.2)	27 (15.8)	25 (14.4)
Nausea	17 (9.7)	14 (7.7)	14 (8.2)	19 (10.9)
Dyspepsia	9 (5.1)	5 (2.8)	8 (4.7)	10 (5.7)
Upper abdominal pain	9 (5.1)	6 (3.3)	4 (2.3)	4 (2.3)

Data are *n* (%). \*Significant difference among treatment groups ( $P = 0.050$ ). †Events reported for at least 5% of patients in any treatment group and considered possibly or probably related to study drug. AM/PM, morning and evening.

# Metformina IR vs. XR:

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego przed i po przestawieniu z metforminy IR na XR



**Figure 1** Incidence of Gastrointestinal side effects before and after switchover to extended release metformin XR in patients completing the 6 month study. \* vs metformin  $p = 0.013$ .

# Metformina IR vs. XR:

## Parametry metaboliczne przed i po przestawieniu z metforminy IR na XR

**Table 1 Clinical and laboratory data at baseline and 3 and 6 months of follow-up**

Variables	Baseline	Follow up (90 days)	Follow up (180 days)	p value
	80.78 ± 15.91	79.98 ± 14.98	80.52 ± 15.63	0.12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.18 ± 5.42	30.85 ± 5.09	31.03 ± 5.17	0.82
WHR (cm)	101.77 ± 11.24	100.67 ± 10.21	100.53 ± 10.71	0.12
HbA1c (%)	7.61 ± 1.53	7.58 ± 1.44	7.68 ± 1.50	0.713
Cholesterol (mg/dl)	189.33 ± 40.78	191.17 ± 38.39	190.03 ± 42.12	0.945
Triglycerides (mg/dl)	142.53 ± 75.12	186.17 ± 162.79	185.28 ± 139.27	0.088
LDL Chol (mg/dl)	114.59 ± 32.93	109.50 ± 31.18	109.19 ± 33.78	0.463
HDL Chol (mg/dl)	48.51 ± 10.39	48.83 ± 9.07	46.89 ± 10.24	0.242
Vitamin B12 (pg/dl)	293.91 ± 126.54	287.46 ± 122.65	291.57 ± 132.26	0.844
CRP (mg/dl)	0.352 ± 0.31	0.431 ± 0.28	0.372 ± 0.35	0.327
AER (mg/min)	21.04 ± 53.24	27.44 ± 77.76	27.36 ± 75.76	0.309

Data are presented as means ± standard deviation.

Abbreviations: BMI: Body mass index; WHR: Waist/hip ratio;

HbA1C: glycated haemoglobin; CRP: C-reactive protein; AER: Albumin Excretion rate

# Metformina IR vs. XR

## The metabolic effects of once daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre study

H. Gao,<sup>1\*</sup> W. Xiao,<sup>1\*</sup> C. Wang,<sup>1</sup> J. Zhang,<sup>2</sup> Y. Yang,<sup>3</sup> J. Yang,<sup>3</sup> W. Yang,<sup>2</sup> T. Hong<sup>1</sup>

- **150 pacjentów przydzielonych losowo do metforminy IR lub XR (po 75 osób)**
- **Wiek 30-70 lat**
- **BMI 19-35 kg/m<sup>2</sup>**
- **HbA<sub>1c</sub> wyjściowo  $\leq 7,5\%$**
- **Ocena HbA<sub>1c</sub>, FPG i glikemii postprandialnej (30, 60 i 120 min po posiłku testowym) + ocena HOMA-IR i HOMA-B**

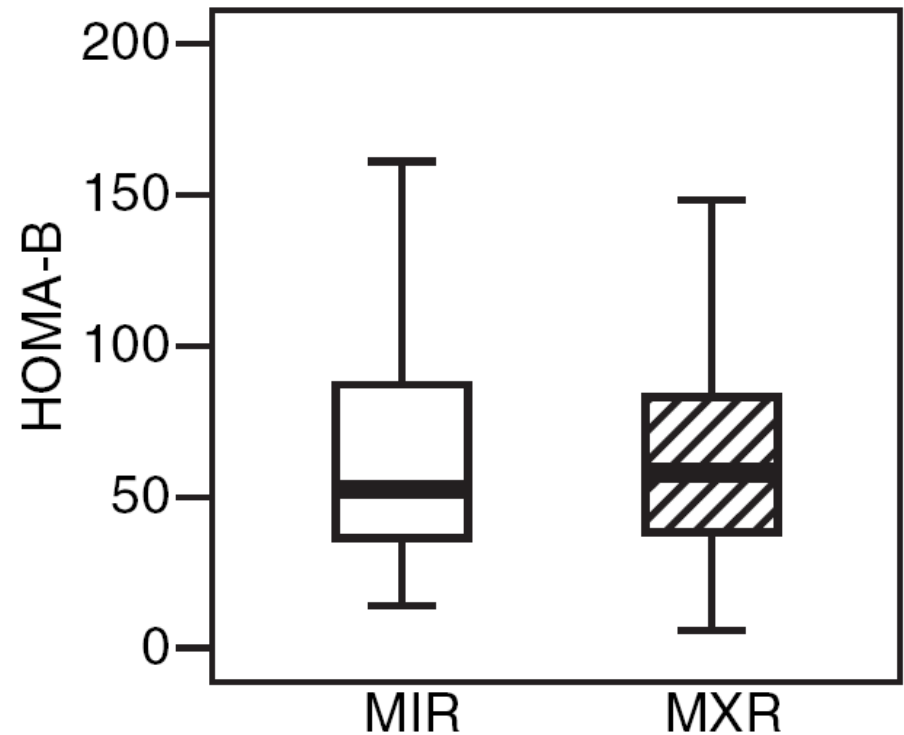
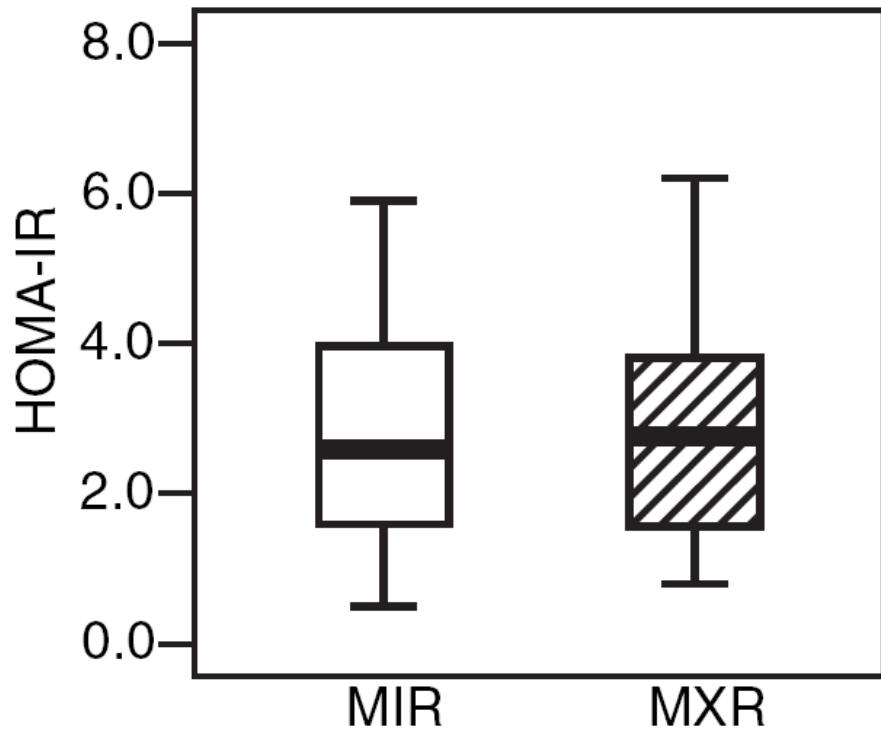
# Metformina IR vs. XR

**Table 2** Changes in metabolic parameters within or between two treatment groups

	MIR group (n = 71)		MXR group (n = 69)	
	Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 2.8	25.9 ± 2.7**	26.4 ± 3.2	25.9 ± 3.0*
HbA1c (%)	6.4 ± 0.9	6.1 ± 0.8**	6.5 ± 1.1	6.2 ± 0.8*
FPG (mmol/l)	6.9 ± 1.4	6.7 ± 1.1	6.8 ± 1.3	7.0 ± 1.3
PPG 120 min (mmol/l)	10.0 ± 2.8	9.7 ± 2.6	10.1 ± 3.1	11.0 ± 3.1*#
AUC of plasma glucose (mmol min/l)	1218 ± 260	1234 ± 304	1235 ± 274	1275 ± 261
Fasting insulin (mU/l)	10.3 (4.9–13.9)	8.1 (5.6–12.7)	8.8 (5.0–11.8)	9.2 (5.8–12.3)
Post-prandial insulin 120 min (mU/l)	33.0 (22.0–55.4)	43.3 (27.5–61.6)	36.3 (18.5–46.5)	36.1 (22.7–53.1)
AUC of serum insulin (mU min/l)	3822 (3356–5910)	4188 (3351–5469)	3402 (2611–5937)	3195 (2791–5598)
TC (mmol/l)	5.0 ± 0.8	5.0 ± 0.8	5.1 ± 0.9	5.2 ± 1.2
LDL-C (mmol/l)	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.8	3.0 ± 0.9
TG (mmol/l)	2.0 ± 1.2	1.9 ± 1.5	1.9 ± 1.4	2.1 ± 1.6
HDL-C (mmol/l)	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.4

Data are presented as mean ± SD, except for serum insulin levels in median (interquartile range). \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, compared with before therapy; #p < 0.01, compared with after therapy in MIR group. MIR, immediate-release metformin; MXR, extended-release metformin; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; PPG, post-prandial plasma glucose; AUC, area under curve; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

# Metformina IR vs. XR

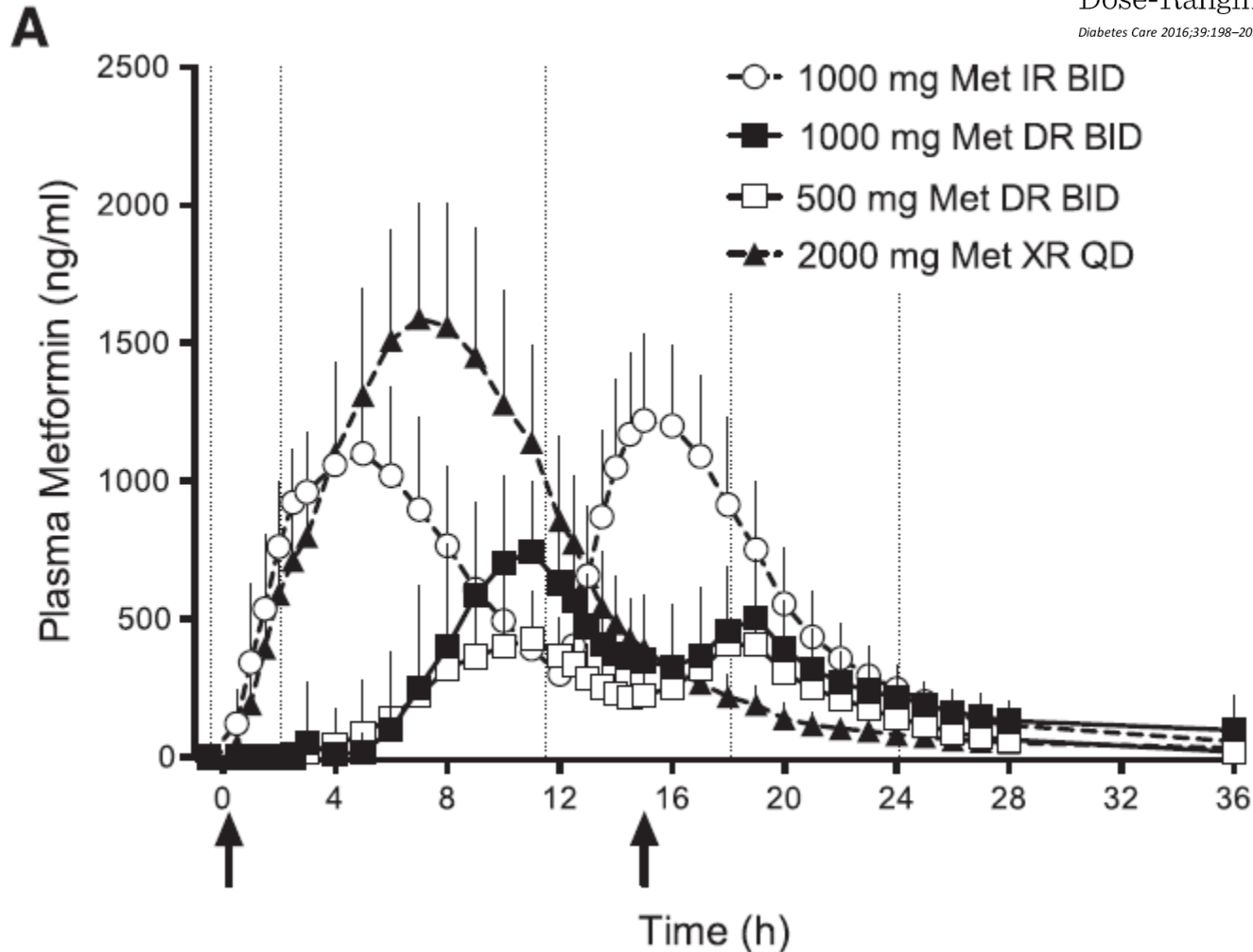


# A na horyzoncie już mamy nową metforminę: *delayed-release*



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

*Diabetes Care* 2016;39:198–205 | DOI: 10.2337/dc15-0488



# Podsumowanie

- **Wyniki obserwacji pacjentów uczestniczących w RCTs, jak też w badaniach obserwacyjnych prowadzonych przez ostatnie 60 lat wskazują, że metformina w formie IR istotnie redukuje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu, a korzyści wynikające z jej stosowania wykraczają poza wyrównanie parametrów gospodarki węglowodanowej**
- **Badania porównawcze pomiędzy obiema formami metforminy (IR i XR) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie FPG i HbA<sub>1c</sub>, natomiast metformina IR znamiennej skuteczniej kontrolowała glikemię poposiłkową**



# Podsumowanie

- **W badaniach porównawczych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości działań niepożądanych obu form metforminy w obrębie przewodu pokarmowego, a odsetek pacjentów przerywających z ich powodu leczenie był bardzo znikomy**
- **W polskich warunkach oba preparaty insuliny różnią się istotnie ceną (z wyjątkiem osób w wieku 75+)**
- **Otwartym pozostaje pytanie, czy przy inicjowaniu terapii metforminą celowym jest zaczynanie terapii od formy XR, czy raczej pozostawienie tej opcji terapeutycznej na wypadek ewentualnej nietolerancji metforminy IR?**



**Dziękuję za uwagę**