

## **Conferencias y Simposios**

### **SIMPOSIO 19: Tratamiento farmacológico: ¿qué hay de nuevo?**

Coordinador: Dr. Guillermo Alzueta

#### **Insulinosensibilizadores: metformina y TZD**

Dr. Luis De Loredo

Médico Diabetólogo, Jefe del Servicio de Diabetes y Nutrición, Hospital Privado Córdoba, Córdoba, Argentina

La metformina representa un ejemplo llamativo de una "némesis histórica" de una droga. Hoy en día, a pesar de la llegada de nuevos fármacos innovadores, metformina todavía persiste como un fármaco de primera elección en diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

A la metformina se le atribuyen múltiples efectos, además de su acción hipoglucemiante, disminución de peso, protección CV, protección renal, acción beneficiosa sobre diferentes tipos de cáncer, disminución de hepatopatías, acción sobre disminución de envejecimiento, etc. Es un fármaco multifacético, con múltiples mecanismos de acción y moleculares. Inhibe el complejo mitocondrial I, que conduce a la activación de AMPK; también disminuye los niveles de glucosa a través del aumento de GLUT4. Es uno de los pocos agentes orales que previene el aumento de peso o incluso favorece la pérdida de peso en pacientes con DM2 por la modificación del microbioma intestinal y la modulación de los centros reguladores del apetito hipotalámico. También estimula la termogénesis

Asimismo la metformina tiene resultados significativos en la reducción de eventos cardiovasculares y la mortalidad relacionada con la diabetes. Estos beneficios son apoyados por UKPDS 34, donde mostró una reducción del riesgo del 39% para el infarto de miocardio no mortal, del 42% para la muerte relacionada con la diabetes y del 36% para la mortalidad por todas las causas, en comparación con las medidas dietéticas convencionales

Los estudios mostraron que la administración oral diaria de metformina podría mejorar la fibrosis renal y normalizar la estructura y función renal; estos efectos pueden ser mediados por la vía de señalización AMPK.

Metformina inhibe el crecimiento, la supervivencia y la metástasis de diferentes tipos de células tumorales, incluidas las de cáncer de mama, hígado, hueso, páncreas, endometrio, colorrectal, renal y pulmonar. P53 se considera como un gen supresor tumoral crítico en cánceres humanos.

Los estudios mostraron que la metformina es segura en pacientes con cirrosis y disminuyó el riesgo de muerte en un 57%. En pacientes diabéticos, la metformina causó una reducción del 50% en la incidencia del hepatocarcinoma.

Al inhibir el complejo mitocondrial I, la metformina reduce la producción endógena de ROS y posteriormente disminuye el daño del ADN, resultando en la supresión de la inflamación y la autofagia que es beneficioso para el proceso de envejecimiento.

Podemos concluir que la metformina debe ser la opción de tratamiento preferida para la DM2, incluso en pacientes de edad avanzada; puede representar una oportunidad terapéutica incluso para sujetos con prediabetes y una precaución excesiva debido al temor a efectos secundarios (es decir, acidosis láctica) puede privar a un número sustancial de personas diabéticas de sus amplios beneficios potenciales.

*Trabajo reciente en prensa. Muy actualizado en esta pandemia*

*Metformin use un associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes*

Estudio retrospectivo sobre 25,326 sujetos testeados por COVID-19 entre Febr/20 y Jun/20 en University of Alabama. El OR para contraer COVID-19 fue desproporcionalmente alto en afro americanos, OR 2.6; obesidad OR 1.93, HTA OR 2.46, DM OR 2.11. DM aumento la mortalidad OR 3.62. Interesantemente se encontró que el tratamiento con metformina tuvo significativa reducción en la mortalidad por COVID-19, OR 0.33 Mientras DM es un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID 19, la metformina podría tener un efecto protector en esa población de alto riesgo

#### *Efectos beneficiosos de la TZD en diabéticos*

- 1) Mejora la sensibilidad a la insulina (25 a 68% dependiendo del estudio y la técnica utilizada)
- 2) Efectos sobre el tejido adiposo:
  - Aumenta la masa de tejido adiposo subcutáneo aproximadamente 3,5%
  - Poco efecto sobre la masa de tejido adiposo visceral
- 3) Efectos sobre la dislipidemia:
  - Disminuye los ácidos grasos libres de plasma de 25 a 35%.
  - Aumento del HDL 10 a 20%.
  - Disminución de triglicéridos.
  - Partículas LDL densas se convierten en grandes partículas de LDL.
  - Aumenta la adiponectina.
- 4) Disminución de la concentración de triglicéridos hepáticos (esteatosis hepática)
- 5) Efectos sobre el endotelio:
  - Aumenta vasodilatación.
  - Disminuye presión arterial sistólica y diastólica 4 a 5 mmHg
  - La producción de moléculas de adhesión (VCAM 1, ICAM 1) se reduce.
  - La proliferación vascular de células musculares lisas se inhibe.
  - La proliferación de tejido neointimal después de la implantación de stent coronario en la diabetes tipo 2 se reduce 50-70%.
- 6) Efectos sobre la inflamación:
  - Reduce la proteína C reactiva 25-30%.
- 7) Efectos sobre el estado procoagulante:
  - Reduce el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) 25%.
  - Reduce el fibrinógeno plasmático.
- 8) Efecto sobre el control glucémico:
  - Reduce hemoglobina glicada (HbA1c) (resulta de disminuciones tanto en ayunas como en hiperglucemia postprandial).
  - La magnitud de la disminución de HbA1c es una función de la magnitud de la mejora de la resistencia y la extensión de la secreción residual de insulina.
- 9) Efecto en la preservación de la función de célula beta:
  - Rosiglitazona (en DREAM) y pioglitazona (en ACT NOW) disminuyeron la progresión de la prediabetes a la diabetes en un 60% y un 72%, respectivamente, después de un tratamiento medio de 3,0 y 2,4 años.
  - La disminución de la progresión de la prediabetes a la diabetes en ambos ensayos se asoció más estrechamente con la preservación de la función secretora de la insulina de células beta.

Palabras clave: metformina; tiazolidinedionas.

#### **Bibliografía**

- Ziquan LV, Yajle G. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Review article. Front. Endocrinol 2020; 11:191
- Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformine use is associated with reduced mortality in a diverse populaion with COVID-19 and diabetes. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164020>

- Lebovitz HE.1 Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Current Diabetes Reports (2019) 19:151.<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y>.

## **SYMPOSIUM 19: Drug Treatment: What's New?**

Coordinator: Dr. Guillermo Alzueta

### **Insulinosensitizers: metformin and TZD**

Dr. Luis De Loredo

Diabetologist, Head of the Diabetes and Nutrition Service, Hospital Privado Córdoba, Córdoba, Argentina

Metformin represents a striking example of “historical nemesis” of a drug. Currently, despite the arrival of new innovative drugs, metformin still stands as a first choice drug for T2D.

Several effects are attributed to metformin, apart from hypoglycemic action, weight loss, cardiovascular and kidney protection, beneficial actions over different types of cancer, decrease of liver diseases, actions to reduce aging effects, etc.

Metformin is a multifaceted drug, with multiple action and molecular mechanisms.

It inhibits the mitochondrial complex I, which leads to AMPK activation. It also reduces glucose levels through GLUT-4 increase.

It is one of the few oral agents that prevents weight increase or even favors weight loss in patients with T2D, because of the gut flora modification and the modulation of the hypothalamic appetite regulation. It also stimulates thermogenesis.

It has meaningful results in the reduction of cardiovascular events and mortality related to diabetes. These benefits are supported by UKPDS 34, where it was showed a risk reduction of 39% in non-fatal myocardial infarction, of 42% for death related to diabetes and of 36% in mortality for every cause, compared to conventional diabetic measures.

Studies have shown that daily oral administration of metformin could improve renal fibrosis and normalize renal structure and function. These effects can be measured with AMPK signaling pathway.

Metformin inhibits the growing, survival and metastasis of different types of tumor cells, including the breast, liver, bone, pancreas, endometrial, colorectal, kidney and lung cancer cells. P53 is considered a critical tumor suppressor gene in human cancers.

Studies have shown that metformin is safe for patients with cirrhosis and it decreased death risk in a 57%. In diabetic patients, metformin caused a reduction of a 50% in Hepatocellular Carcinoma incidence.

Because it inhibits mitochondrial complex I, metformin reduces endogenous ROS production and, subsequently, it also reduces DNA damage, which results in inflammation suppression and autophagy, which is beneficial for the aging process.

Conclusions: Metformin should be the preferred treatment option for T2D, even in patients of advanced age; it might represent a therapeutic opportunity even for individuals with prediabetes and an excessive precaution due to fear of side effects (meaning lactic acidosis) could prevent a substantial number of diabetic people from its extensive potential benefits.

*Recent Works, in press. Highly update during the pandemic.*

*Metformine use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes*

Retrospective study over 25,326 individuals tested for COVID-19 between February 2020 and June 2020. University of Alabama.

The OR for developing COVID-19 was disproportionately high in African Americans, OR 2.6; obesity OR 1.93, arterial hypertension OR 2.46, DM OR 2.11. DM increasing mortality OR 3.62

Interestingly, it was discovered that metformin treatment caused a meaningful reduction in mortality related to COVID-19, OR 0.33.

While DM is a risk factor independently of COVID-19 mortality, metformin could have a protective effect in that high risk population.

*Beneficial effects of TZD in diabetic people.*

1) It improves insulin sensitivity (between 25% and 68%, depending on the study and the used technique).

2) Effects in adipose tissue:

- It increases subcutaneous adipose tissue mass by approximately a 3.5%.
- Little effect in visceral adipose tissue mass.

3) Effects in dyslipidemia:

- It decreases plasma free fatty acids a 25%-35%.
- It increases HDL a 10%-20%.
- Triglycerides decrease.
- Dense LDL particles will turn into large LDL particles.
- Increase of adiponectin.

4) Decrease of hepatic triglyceride concentration (hepatic steatosis).

5) Effects in endothelium:

- It increases vasodilation.
- It reduces systolic and diastolic blood pressure between 4- 5 mmHg
- Adhesion molecules production (VCAM-1, ICAM-1) is reduced.
- It inhibits vascular smooth muscle cell proliferation.
- Neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in T2D is reduced in a 50%-70%.

6) Effects in inflammation:

- It reduces C-reactive protein a 25%-30%.

7) Effects in the procoagulant state:

- It reduces the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) by a 25%.
- It reduces the plasmatic fibrinogen

8) Effects in glycemic control:

- It reduces glycated haemoglobin (HbA1c) (caused by decreases both during fasting and postprandial hypoglycemia)
- The magnitude of the HbA1c decrease is a function of the magnitude of the resistance improvement and the extension of residual insulin secretion.

9) Effects in beta-cell function preservation:

- Rosiglitazone (in DREAM) and pioglitazone (in ACT NOW) decreased the progression of prediabetes to diabetes in a 60% and 72%, respectively, after a medium treatment of 3 and 2.4 years.

• The decrease in prediabetes to diabetes progression in both trials was associated more closely with the preservation of the insulin secretory function of the beta-cells.

Key words: metformin; thiazolidinediones.

**Bibliography**

- Ziquan LV, Yajle G. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Review article. Front. Endocrinol 2020; 11:191
- Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformine use is associated with reduced mortality in a diverse populaion with COVID-19 and diabetes. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164020>
- Lebovitz HE.1 Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Current Diabetes Reports (2019) 19:151.<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y>.