

METABOLIC EFFECTS OF METFORMIN IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS ARE MEDIATED BY GUT INCRETIN RELEASE

RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED CROSS-OVER STUDY

Melenovský V., Stoláriková E., Bělinová L., Velebova K., Segetová M., Kuda O., Kopecký J., Pelikánová T.

*Klinika kardiologie, IKEM, Praha, Klinika diabetologie, IKEM, Praha,
Fyziologický Ústav, Akademie věd ČR, Praha*



Metformin a chronické srdeční selhání

Metformin (MET) je lék 1. volby terapie DM 2 typu

V retrospektivních analýzách a v databázích, DM pacienti s ChSS
léčení MET mají menší mortalitu než ti léčení jinými PAD či inzulinem

Eurich, DT, Circ Heart Fail. 2013;6:395-402

Masoudi FA, Circulation. 2005;111:583-90

Potvrzena bezpečnost použití MET u pacientů s ChSS, léky první volby
i u diabetiků s ChSS

Mechanismus kardioprotektivního účinku není přesně znám
efekt na myokard ? vlastnosti cév ? zánět ?

80% MET se neresorbuje, může působit lokálně ve střevě
na mikrobiom, na střevem vylučované inkretiny (PYY, GLP-1)

Cíl práce

Randomizovaná cross-over studie porovnávající 3 měsíční léčbu MET proti placebo u pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním a neléčeným DM 2 typu (HgbA1C 40-60 mmol/mol).

Zdokumentovat efekt MET:

na kardiovaskulární funkce (pVO₂, echo)

metabolické parametry (OGTT, lipidový profil, meal test)

hladinu TMAO (trimethylamin *N*-oxid) – amin který vzniká ve střevě působením střevního mikrobiomu a jeho hladiny jsou spojeny se zvýšením rizikem KV úmrtí
V obecné populaci i u pacientů s ChSS

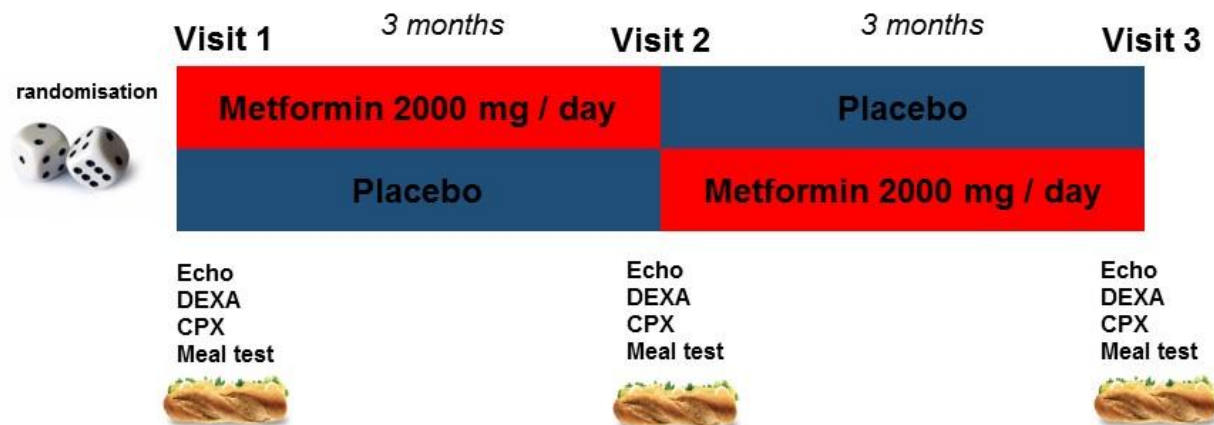
Tang WL, J Am Coll Cardiol. 2014;64(18):1908-14

Střevem produkované inkretiny GLP-1 a peptid YY (PYY)

Metody

40 pacientů se stabilním chronickým HFrEF (LV EF 32±9%, věk: 59±9 let, 90% mužů) a neléčeným DM2 typu (HbA1C%: 46±8 mmol/mol) podstoupilo randomizovaný, dvojitě zaslepený cross-over protokol.

Intervence: coated tablety 2000 mg 1xdenně, SIOFOR, Berlin Chemie AG, nebo placebo. Přidané k běžné stálé medikaci ChSS.



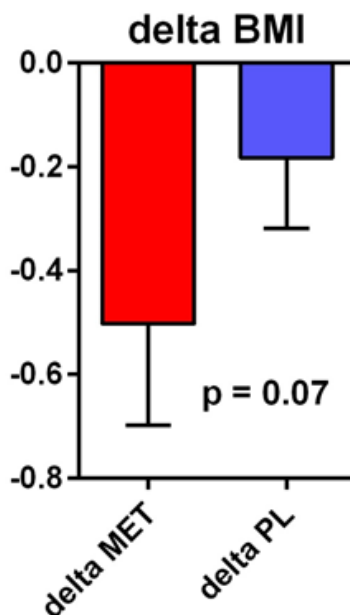
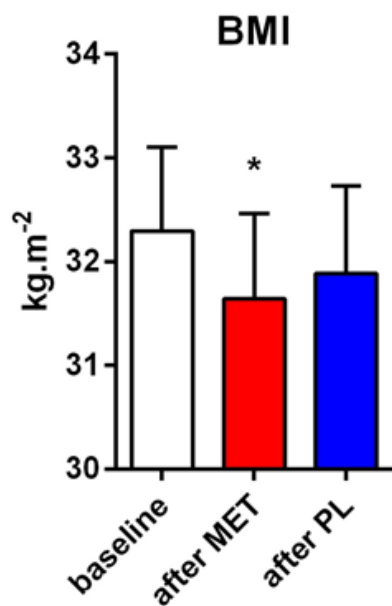
Vyšetření

echocardiografie (Vivid 9, GE, USA), spiroergometrie (CPX Encore Vmax29), DEXA- body composition (Dual X-ray absorptiometry, GE), euglykemický clamp test k určení inzul. rezistence.

Hladina TMAO v plasmě: tandem mass spectrometry (FGU AV ČR)

Hladina Glucagone-like peptide 1 (GLP-1) a peptide YY (PYY) (HMHEMAG-34K Multiplex Assay (Millipore, Merck) **na lačno a po standardizovaném jídle: bageta Sýrový mlsnoun**, fy Corcodile, (450 kcal, 39% tuk, 7% protein, 44% cukry)

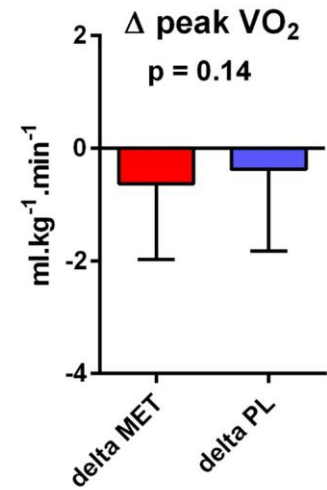
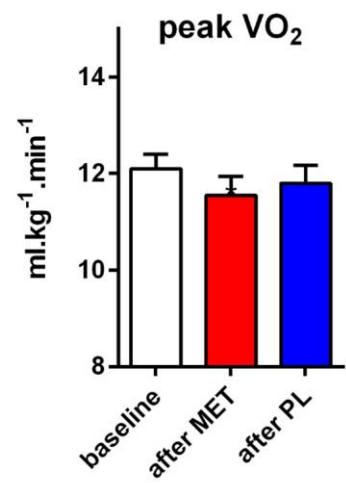
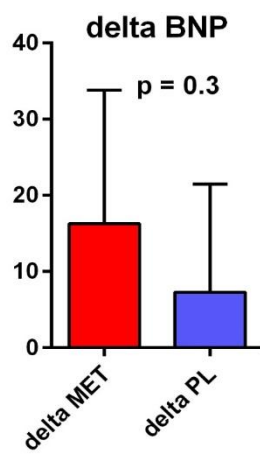
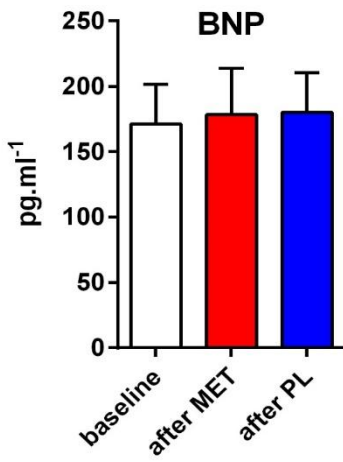
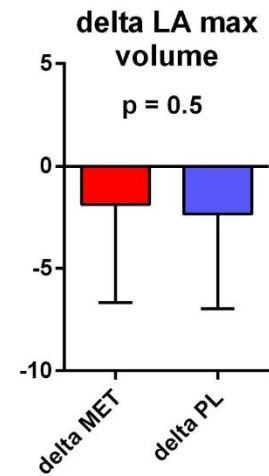
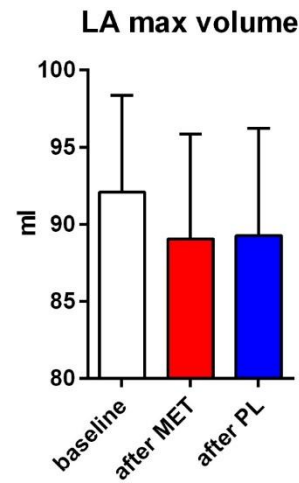
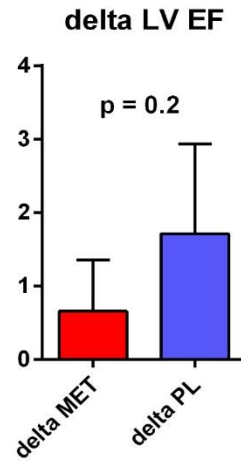
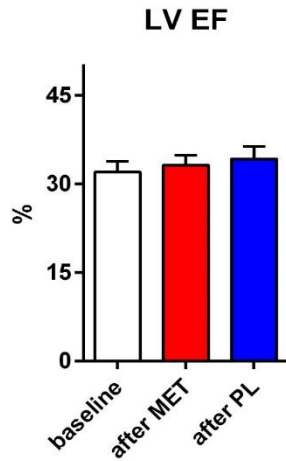
Výsledky: efekt na BMI a složení těla



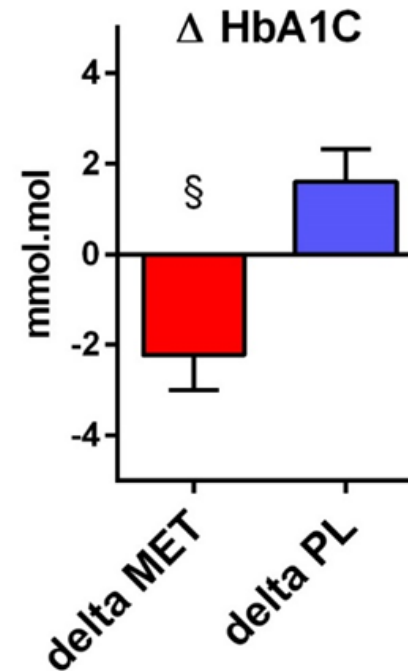
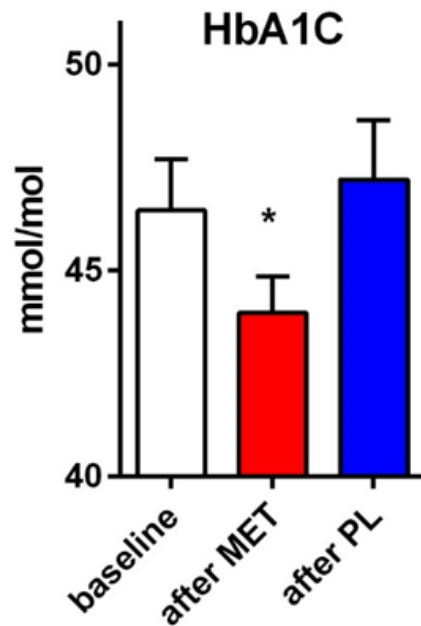
Pacienti měli po MET trend k nižšímu BMI.

MET neměl efekt na žádný parametry složení těla měřený Pomocí DEXA.

Efekt na kardiovaskulární funkce

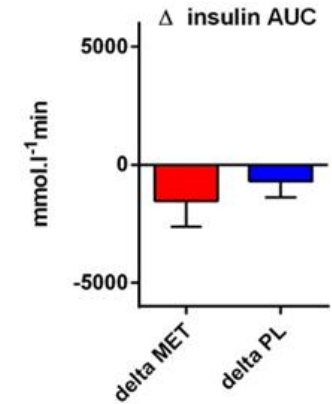
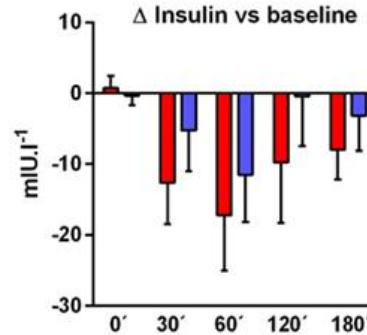
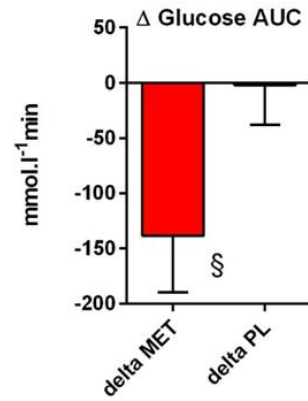
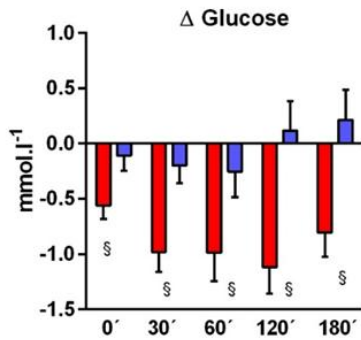
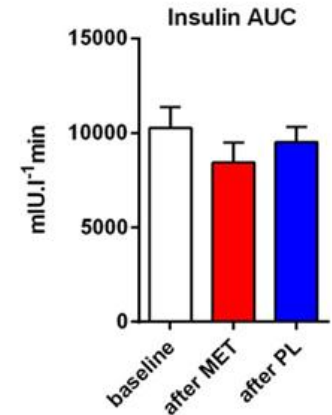
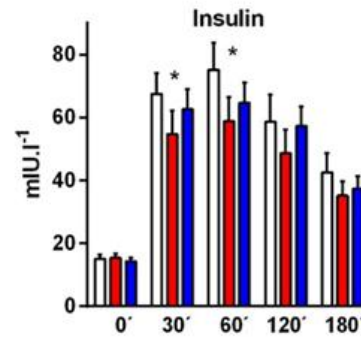
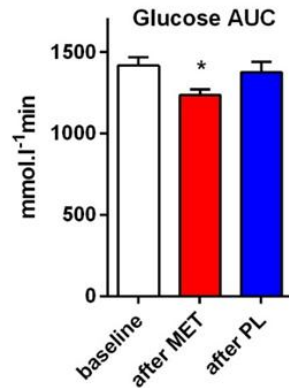
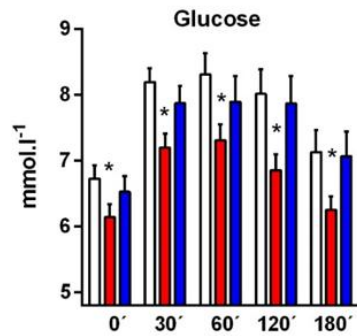


Efekt na glukózovou toleranci



Efekt na inzulínou senzitivitu stanovenou clampem nebyl významný

Efekt na glykémie a inzulin během OGTT



□ baseline
 ■ after MET
 ■ after PL

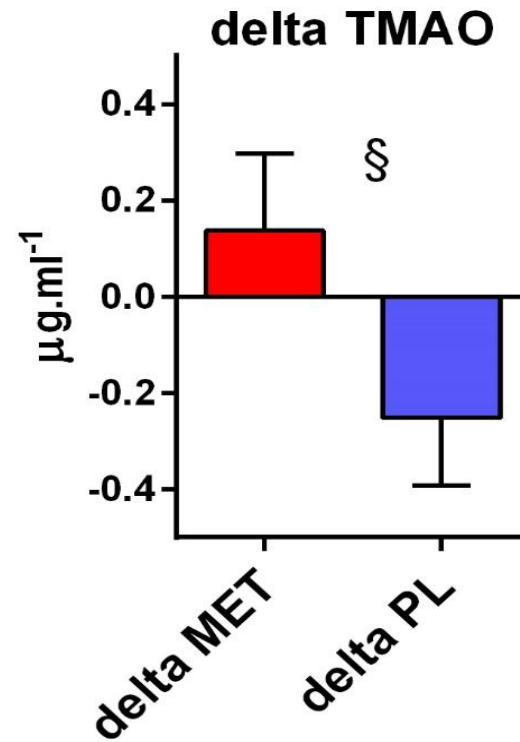
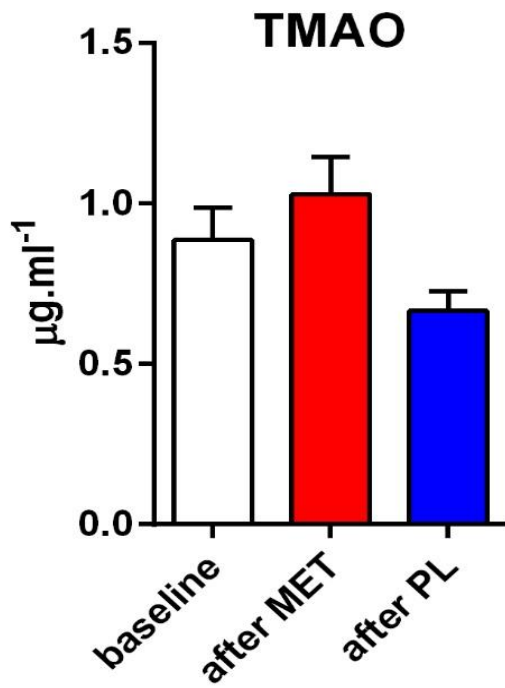
* p < 0.05 vs baseline
 § p < 0.05 delta MET vs delta PL

□ baseline
 ■ after MET
 ■ after PL

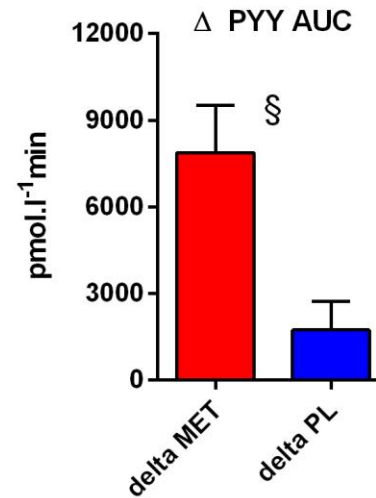
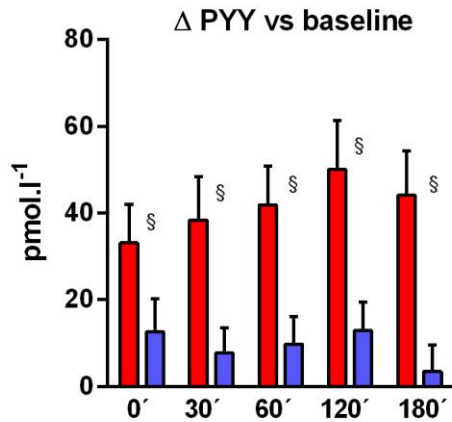
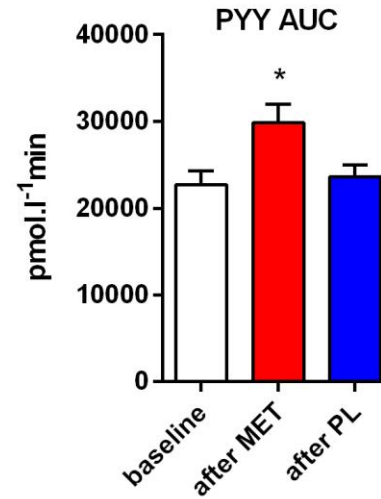
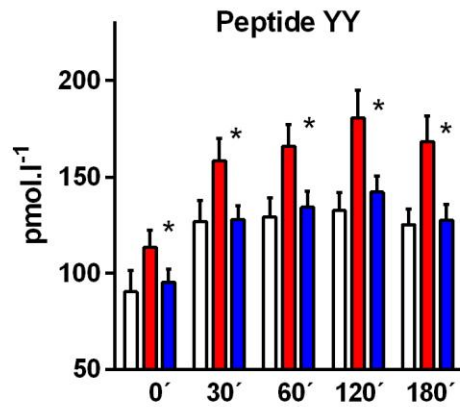
* p < 0.05 vs baseline
 § p < 0.05 delta MET vs delta PL

Ovlivnění glykémie, bez změny inzulinu ... efekt inkretinů ?

Efekt na TMAO



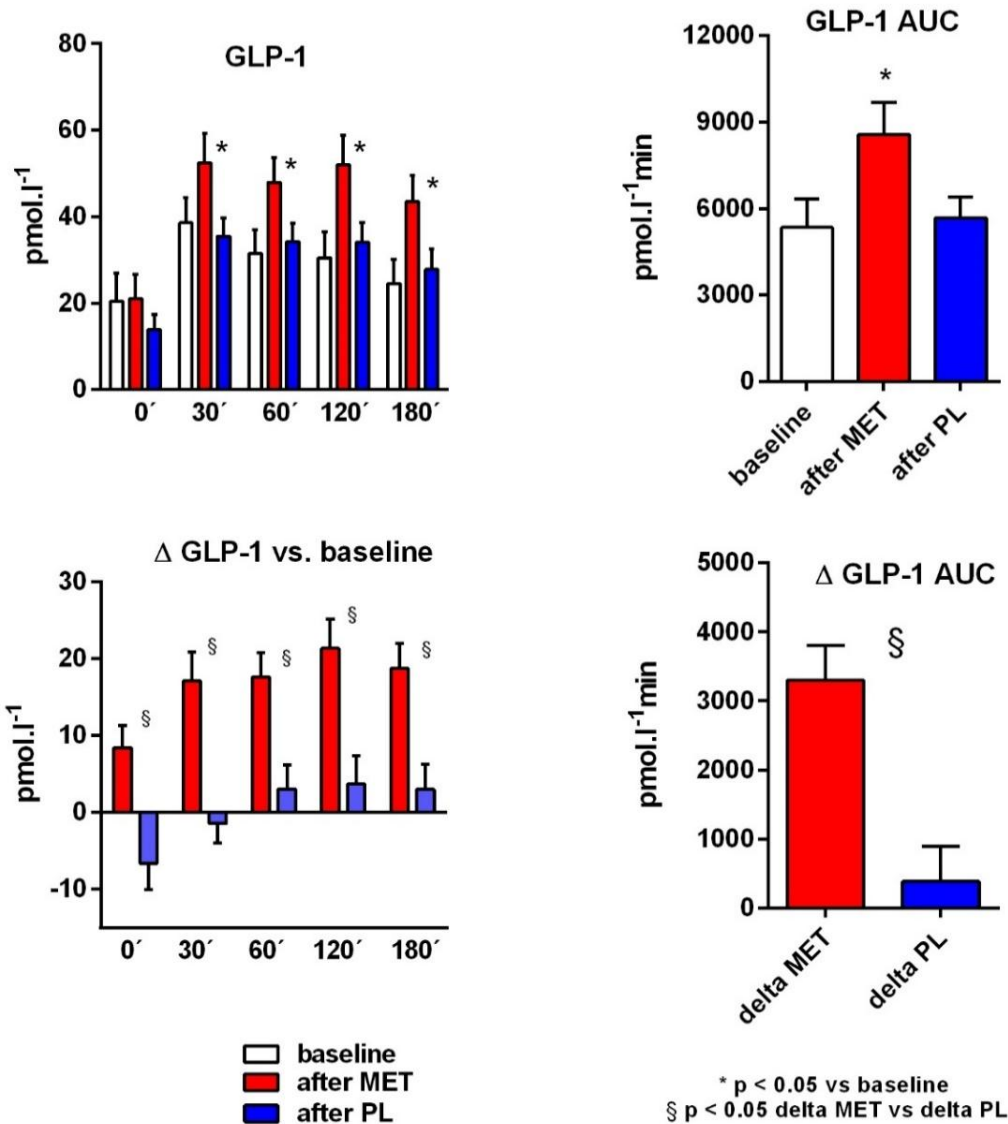
Efekt na peptid PYY



baseline
 after MET
 after PL

* p < 0.05 vs baseline
 § p < 0.05 delta MET vs delta PL

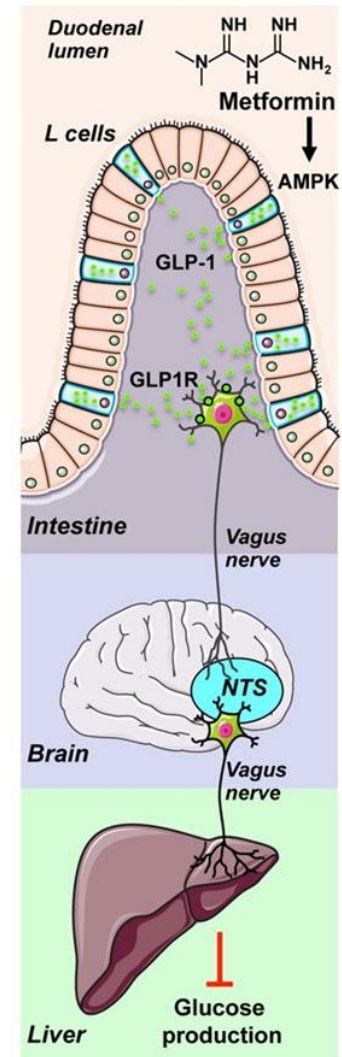
Efekt na glucagone-like peptide (GLP-1)



Závěry

Krátkodobá terapie MET u pacientů s ChSS a DM má neutrální efekt na kardiovaskulární funkce, ale příznivě modifikuje metabolismus.

Výsledky ukazují, že metabolické efekty MET jsou zprostředkovány zlepšením endokrinní funkcí střeva a mohou být podmíněny zvýšeným vylučováním GLP-1 a jím navozeným efektem na CNS a ostatní orgány.



Děkuji za pozornost

Vojtech.melenovsky@ikem.cz

Co definuje srdeční selhání ?

Co definuje srdeční selhání ?

