

# Метформин в терапии и профилактике внутренних заболеваний

Сегодня более 120 млн человек в мире принимают метформин (МФ). 30-летняя история его применения является гарантией безопасности препарата. Помимо гипогликемизирующего эффекта, проведенные исследования выявили у МФ способность корректировать атерогенную дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и лиц с ожирением, наличие антиоксидантной, противовоспалительной и противоопухолевой активности, терапевтическое действие при атеросклерозе, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, неалкогольном стеатогепатите, хронической болезни почек и синдроме склерозированных яичников. Ввиду такого широкого спектра терапевтических эффектов дебатруется вопрос о целесообразности применения МФ в качестве средства профилактики распространенных внутренних заболеваний у лиц с ожирением, высоким риском развития СД2, осложнений атеросклероза и гипертензии (инфаркта и инсульта), сердечной недостаточности, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома склерозированных яичников и др.

## Ключевые слова:

метформин, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность.

Синтропия внутренней патологии, связанная с ведущей ролью системного воспаления (СВ) и инсулинорезистентности (ИР), особенно четко проявляется при анализе эффектов метформина (МФ) как у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), так и лиц с нормогликемией [3].

Снижение уровня глюкозы в крови при употреблении продуктов гуанидиновой природы из растения *Galega officinalis* было известно еще в начале XX ст. [22], но триумфальное внедрение МФ в терапию началось только на пороге XXI ст. после опубликования результатов проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [26], показавшего, что интенсивный контроль гликемии МФ снижает риск связанных с диабетом осложнений и смерти у пациентов с избыточной массой тела на 42 %, общей смертности — на 36 %, ассоциируется со снижением или отсутствием прибавки массы тела и гипогликемии по сравнению с инсулином и препаратами сульфонилмочевины. В дальнейшем более 30 клинических исследований и их мета-анализы подтвердили, что МФ превосходит все другие пероральные антидиабетические средства по безопасности, снижению общей и сердечно-сосудистой смертности и влиянию на коморбидные состояния [5], при этом ретроспективными наблюдениями было показано, что масса тела больных, принимавших МФ, за 10 лет не отличалась от группы диетической терапии, а у принимавших препараты сульфонилмочевины, увеличилась на 3 кг, при инсулинотерапии — на 6 кг [15]. Помимо гипогликемизирующего эффекта, проведенные исследования выявили у МФ свойства корректировать атерогенную дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, свойственные больным СД2 и



**М.С. Расин**

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»,  
Полтава

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Расин Михайло Сахнович**  
д. мед. н., проф. кафедри  
внутрішніх хвороб № 3

36023, м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23  
Тел. (053) 256-50-04  
E-mail: profrasin@gmail.com

Стаття надійшла до редакції  
29 квітня 2015 р.

лицам с ожирением [15], а также наличие антиоксидантной, противовоспалительной и противоопухоловой [6] активности, терапевтический эффект при атеросклерозе, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности [15], неалкогольной жировой болезни печени [17], хронической болезни почек [20] и синдроме склерозированных яичников [19]. Такой широкий спектр терапевтического потенциала указывает на синтропию внутренней патологии и влияние МФ на начальное звено патогенеза всех указанных (и не указанных) заболеваний. Что же общего у этой патологии? Многие ученые считают, что она связана с дисбалансом энергии, приводящим организм к СВ низкой интенсивности и ИР [2, 20].

### **Энергетический дисбаланс, воспаление и инсулинорезистентность — основа распространенных внутренних заболеваний**

Баланс между поступлением и использованием энергии является основой гомеостаза живого организма. Условия эволюции живых организмов на Земле привели к развитию системы запаса энергии в форме углеводов (крахмал, гликоген) и жиров (преимущественно триглицеридов (ТГ)). Жирные кислоты (ЖК) оказались для эукариотов оптимальным резервом энергии, содержащим в 1 г более чем в 2 раза больше энергии, чем углеводы. Человек массой 70 кг имеет 135 000 ккал в форме ЖК и только 80 ккал в форме глюкозы, и 760 ккал в форме гликогена [21]. Нарушения энергетического гомеостаза в сторону преобладания поступления энергетических субстратов при низкой физической активности и в условиях стресса приводят к развитию ожирения и СВ [22]. Установлено, что липиды: насыщенные и n-6-полиненасыщенные, окисленные и нитрированные ЖК являются медиаторами СВ [26]. СВ индуцирует ИР путем блокирования основного пути влияния инсулина на метаболизм: через субстраты инсулинового рецептора 1 и 2 (IRS 1 и 2), протеинкиназу B (Akt), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и ингибицию Foxo, при сохраненной активности АМПК-сигнального пути, проводящего эффекты инсулина, как фактора роста [9]. ИР длительно (десятилетиями) и бессимптомно компенсируется повышенной секрецией инсулина. При этом развивается гиперинсулинемия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром склерозированных яичников, многие формы рака и другие хронические болезни [10]. Снижение компенсаторных возможностей бета-клеток приво-

дит к развитию скрытого, а затем и явного СД2 [24]. Следовательно, то, что мы называем коморбидностью, во многих случаях является проявлениями СВ и ИР, что следовало бы, с нашей точки зрения, выделить в нозологическую форму (не синдром), назвав ее, например, иммунометаболической болезнью. МФ, по современным данным, одно из немногих средств, эффективно снижающих СВ и ИР [1,2].

### **Молекулярный механизм действия метморфина на метаболизм, воспаление и опухолевый рост**

В 2000 г. было установлено, что МФ ингибирует респираторный комплекс 1 дыхательной цепи, снижая образование энергии в форме АТФ в клетке на 40 % [22]. Это ведет к образованию относительного избытка АМФ (увеличению соотношения АМФ/АТФ), что возбуждает основной энергетический сенсор клетки: активируемую АМФ протеинкиназу (АМПК) через ее активатор LKB1 [22]. АМПК переводит клетку в состояние катаболизма, препятствуя повреждающему действию избытка энергии в виде гипергликемии, гипертриглицеридемии, оксидативного стресса, СВ и ИР [21].

### **Подавление метморфином системного воспаления**

Метморфин подавляет СВ: снижает уровень СРБ, интерлейкина-6 (ИЛ-6) у лиц с компенсированным СД2 и умеренно выраженным метаболическим синдромом [5], ингибитора фактора миграции макрофагов [22], ингибирует ядерный транскрипционный фактор κB (NFκB) — основной индуктор воспаления [1, 29]. АМПК действует противовоспалительно несамостоятельно, а путем активации группы транскрипционных факторов: SIRT1, PGC-1α, p53 и торможения активности Forkhead box O. АМПК активирует энергетический метаболизм и подавляет воспаление при хроническом стрессе: оксидативном стрессе и стрессе эндоплазматического ретикулума, то есть в условиях избыточного питания и в процессе старения [4]. Активация АМПК подавляет воспаление и создает ситуацию псевдоголода [24]. АМПК ингибирует сигнальный путь NFκB [17].

### **Механизм гипогликемизирующего действия метморфина у больных сахарным диабетом 2 типа**

Считают, что снижение уровня глюкозы в крови у больных СД2 при приеме МФ связано, в основном, с подавлением глюконеогенеза (ГНГ) в печени и, в меньшей степени, с увели-

**Таблица 1.** Сведения о молекулярных механизмах фармакокинетики и фармакодинамики метформина

	Источник
МФ поступает в эпителий кишечника путем активного транспорта с помощью переносчиков органических катионов	21
Основным местом действия МФ является печень	21
МФ мягко ингибирует респираторный комплекс 1 дыхательной цепи митохондрий, в результате — снижается концентрация АТФ и увеличивается АДФ и АМФ	7
Увеличение концентрации АМФ ингибирует ключевой фермент ГНГ: фруктозо-1,6-бифосфатаза, препятствует действию глюкагона, что снижает продукцию глюкозы печенью	7
Увеличение концентрации АМФ препятствует действию глюкагона путем ингибции аденилатциклазы — эффектора глюкагона, что снижает продукцию глюкозы печенью	7
Увеличение концентрации АМФ активирует LKB1/АМПК	21
АМПК ингибирует глюконеогенез, активирует гликолиз и поглощение глюкозы печенью и мышцами	21
АМПК ингибирует синтез ТГ и холестерина и ускоряет бета-окисление ЖК	7
АМПК путем активации факторов транскрипции: SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , p53 и торможения — Forkhead box O, ингибирует NF $\kappa$ B и оказывает противовоспалительный эффект	28
Снижение уровня активности НАДФ-оксидазы в подоцитах нефронов является основой позитивного влияния МФ на течение хронической болезни почек у больных СД2	19, 23
Снижение уровня свободных ЖК, ТГ и цитокинов воспаления в печени — основа протективного и лечебного влияния МФ при неалкогольной жировой болезни печени	16
Снижение уровня системного воспаления и синтеза андрогенов в яичниках оказывает протективный и лечебный эффект при синдроме склерозированных яичников	18
МФ ингибирует рост опухолей путем активации АМПК, обладающей антипролиферативной активностью, а также путем снижения гликемии, инсулинемии и уровня инсулинового фактора роста	5

чением поступления глюкозы в мышечную ткань. ГНГ увеличен у больных СД2 в три раза по сравнению со здоровыми людьми. Это связано с нарушением при ИР ингибиторного влияния на ГНГ инсулина и преобладанием эффекта глюкагона. Первоначально считали, что этот эффект связан с активацией АМПК, переводящей при увеличении соотношения АМФ/АТФ клетку в состояние катаболизма: стимуляцию гликолиза и торможения ГНГ. Позднее выяснилось, что повышение концентрации АМФ в гепатоцитах само по себе тормозит один из ключевых ферментов ГНГ — фруктозо-1,6-бифосфатазу. Одновременно АМФ конкурентно снижает активность аденилатциклазы — эффектора глюкагона, и образование циклической АМФ [7]. Прямое торможение ГНГ и препятствование действию глюкагона снижает продукцию глюкозы печенью. В мышечной ткани, ответственной за 80 % потребления глюкозы из кровотока, МФ путем активации АМПК и протеинкиназы С увеличивает поглощение глюкозы [25]. В результате содержание глюкозы в крови у больных СД2 снижается. Монотерапия СД2 МФ не всегда приводит к полной компенсации диабета без соблюдения диеты и режима физических нагрузок. Многие больные, особенно принимавшие ранее инсулин или препараты сульфонилмочевины, находятся на комбинированной терапии. Метаанализ 29 клинических иссле-

ований показал, что монотерапия МФ превосходит все остальные пероральные антидиабетические средства у больных с избыточной массой тела или ожирением в отношении снижения гликемии, общей и сердечно-сосудистой смертности и других плейотропных эффектов [5]. Безопасность МФ подтверждена 30 годами его использования. Гипогликемия и лактацидоз могут развиваться только при приеме алкоголя и больших доз препарата (более 5 г), что позволяет применять его у женщин с синдромом склерозированных яичников без СД2 [5].

#### **Влияние на липидный обмен, воспаление и инсулинорезистентность — основа плейотропного действия метформина**

Активация МФ LKB1/АМПК сигнального пути ингибирует ключевые ферменты синтеза ТГ, холестерина, перекисное окисление липидов и ускоряет бета-окисление. Это приводит к снижению поступления свободных ЖК и ЛПНП в кровотоки, с чем связано снижение темпов развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности при лечении МФ [8]. Снижение уровня СВ и образования свободных радикалов — также следствие ингибирования МФ респираторного комплекса 1 дыхательной цепи и обратного тока электронов по дыхательной цепи [5]. Это увеличивает устойчивость миокарда к ишемии (прекондициониро-

**Таблица 2.** Метаболические и клинические эффекты метформина

Эффект	Источник
Снижение уровня глюкозы в крови у больных СД2	25
Снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности больных СД2	25
Отсутствие прибавки массы тела по сравнению с препаратами сульфонилмочевины и инсулином	25
Превосходит все другие антидиабетические средства по безопасности	13
Снижает содержание свободных ЖК, ТГ и ЛПНП в крови	5
Снижает продукцию эндотелина 1 и повышает — оксида азота в эндотелии сосудов	21
Снижает системное воспаление и инсулинорезистентность	21
Обладает противоопухолевой активностью	13
Оказывает терапевтический эффект при атеросклерозе и ишемической болезни сердца	13
Профилактический и лечебный эффект при синдроме склерозированных яичников	18
Профилактический и лечебный эффект при сердечной недостаточности	5
Профилактический и лечебный эффект при стеатогепатите	16
Профилактический и лечебный эффект при хронической болезни почек	19

вание миокарда) и снижает размер зоны некроза при инфаркте миокарда [12]. Увеличение функциональной способности сердца (фракции выброса) указывает на возможность применения МФ для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности [29].

Снижение уровня СВ и ИР является основой позитивного влияния МФ на течение хронической болезни почек [20], что заставляет пересмотреть противопоказания к назначению МФ больным с начальными стадиями почечной недостаточности ( клубочковой фильтрацией менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [25]. Предлагается в случае сомнений ориентироваться на плазменную концентрацию МФ [5]. Эти же факторы и снижение липидемии играют основную роль в профилактике и лечении МФ неалкогольной жировой болезни печени [17]. Прекрасный клинический эффект МФ у женщин с ожирением, избыточной массой тела или СД2, страдающих синдромом склерозированных яичников, также связывают со снижением андростероидогенеза, вызываемого СВ, ИР и гиперинсулинемией, и прямым влиянием МФ на яичники [19]. Диссоциация между двумя сигнальными путями действия инсулина является стимулом опухолевой трансформации

и прогрессии. МФ вызывает торможение развития многих форм рака [28].

### Выводы

Ввиду такого широкого спектра терапевтических эффектов дебатруется вопрос о целесообразности применения МФ в качестве средства профилактики распространенных внутренних заболеваний у лиц с ожирением, высоким риском развития СД2, осложнений атеросклероза и гипертонии (инфаркта и инсульта), сердечной недостаточности, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома склерозированных яичников и др. В редакционном обзоре, основанном на последних мета-анализах и опубликованном в Британском медицинском журнале в феврале 2015 г. [11], приводятся данные в пользу такого подхода, особенно у лиц, не способных к модификации образа жизни, диеты и режима физических нагрузок. Вместе с тем, следует согласиться с мнением G. Musso и соавт. [16] о том, что для окончательных выводов в отношении влияния МФ на сердечно-сосудистую систему следует накапливать наблюдения.

Основные метаболические и клинические эффекты МФ приведены в табл. 1 и 2.

### Список литературы

1. Кайдашев И.П. Активация NF-κB при метаболическом синдроме // Физиологический журн.— 2012.— Т. 58.— № 1.— С. 93—101.
2. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза // Междунар. эндокринол. журн.— 2011.— № 3 (35).— С. 35—38.
3. Расин М.С., Кайдашев И.П. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы) // Укр. мед. журн.— 2014.— № 1 (99).
4. Antero Salminen, Juha M.T. Hyttinen, Kai Kaamiranta. AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan // J. Mol. Med.— 2011.— Vol. 89 (7).— P. 667—676.
5. Benoit Viollet, Bruno Guigas, Nieves Sanz Garcia et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // Clin. Sci. (Lond).— 2012.— Vol. 122 (6).— P. 253—270.
6. Bowker S.L., Yasui Y., Veugelers P., Johnson J.A. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure // Diabetologia.— 2010.— Vol. 53.— P. 1631—1637.
7. Foretz M., Hébrard S., Leclerc J. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state // J. Clin. Invest.— 2010.— Vol. 120.— P. 2355—2369.
8. Frid A., Sterner G.N., Londahl M. et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations // Diabetes Care.— 2010.— Vol. 33.— P. 1291—1293.
9. Guo Shaodong. Insulin signaling, resistance, and metabolic

- syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms // *J. Endocrinol.*— 2014.— Vol. 220.— T1—T23.
10. I-Min Lee, Shiroma E.J., Lobelo F. et al. Impact of Physical Inactivity on the World's Major Non-Communicable Diseases // *Lancet.*— 2012.— Vol. 380 (9838).— P. 219—229.
  11. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program // *BMJ.*— 2015.— Vol. 350.— h454.
  12. Kravchuk E., Grineva E., Bairamov A. et al. The Effect of Metformin on the Myocardial Tolerance to Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat Model of Diabetes Mellitus Type II // *Exp. Diabetes Res.*— 2011.— Vol. 2011.— P. 907496.
  13. Lamanna C., Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.*— 2011.— Vol. 13.— P. 221—228.
  14. Lin Hua V. Domenic Accili. Hormonal Regulation Of Hepatic Glucose Production In Health And Disease // *Cell Metab.*— 2011.— Vol. 14 (1).— P. 9—1.
  15. Luke A.J. O'Neill, D. Grahame Hardie. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation // *Nature.*— 2013.— Vol. 493.— P. 346—355.
  16. Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Diabetologia.*— 2012.— Vol. 55 (4).— P. 885—904.
  17. Nye H.J., Herrington W.G. Metformin: The Safest Hypoglycaemic Agent in Chronic Kidney Disease? // *Nephron. Clin. Pract.*— 2011.— Vol. 118.— P. c380—c383.
  18. Palomba S., Falbo A., Zullo F., Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // *Endocrinol. Rev.*— 2009.— Vol. 30.— P. 1—50.
  19. Piwkowska A., Rogacka D., Jankowski M. et al. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2010.— Vol. 393.— P. 268—273.
  20. Plutzky J., Daniel P. Kelly. The PPAR-RXR Transcriptional Complex in the Vasculature/ Energy in the Balance // *Circulation Research.*— 2011.— Vol. 108.— P. 1002—1016.
  21. Rena G., Ewan R. Pearson and Kei Sakamoto. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? // *Diabetologia.*— 2013.— Vol. 56 (9).— P. 1898—1906.
  22. Salminen A., Juha M.T. Hyttinen, Kai Kaarniranta. AMP-activated protein kinase inhibits NF- $\kappa$ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan // *J. Mol. Med.*— 2011.— Vol. 89 (7).— P. 667—676.
  23. Takiyama Y., Harumi T., Watanabe J. et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 $\alpha$  expression and oxygen metabolism // *Diabetes.*— 2011.— Vol. 60.— P. 981—992.
  24. Turban S., Stretton C., Drouin O. et al. Defining the Contribution of AMP-activated Protein Kinase (AMPK) and Protein Kinase C (PKC) in Regulation of Glucose Uptake by Metformin in Skeletal Muscle Cells // *The Journal of Biological Chemistry.*— 2012.— Vol. 287.— P. 20088—20099.
  25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.*— 1998.— Vol. 352 (9131).— P. 854—865.
  26. Wahli W., Michalik L.. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends in Endocrinology & Metabolism.*— 2012.— Vol. 23— N 7.— P. 351—363.
  27. Würth R., Barbieri F., Florio T. New Molecules and Old Drugs as Emerging Approaches to Selectively Target Human Glioblastoma Cancer Stem Cells // *BioMed. Research International.*— 2014.— Vol. 2014.— Article ID 126586.
  28. Yin M., van der Horst I.C., van Melle J.P. et al. Metformin improves cardiac function in a non-diabetic rat model of post-MI heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2011.— Vol. 301 (2).— P. H459—468.

## М.С. Расін

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

### Метформін в терапії й профілактиці внутрішніх захворювань

Сьогодні понад 120 млн людей у світі приймають метформін (МФ). 30-річна історія його застосування є гарантією безпеки препарату. Окрім гіпоглікемізуючого ефекту, проведені дослідження виявили у МФ здатність коригувати атерогенну дисліпідемію й ендотеліальну дисфункцію у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та осіб з ожирінням, наявність антиоксидантної, протизапальної та протиухлинної активності, терапевтичну дію при атеросклерозі, інфаркті міокарда та серцевій недостатності, неалкогольному стеатогепатиті, хронічній хворобі нирок і синдромі склерозованих яєчників. З огляду на такий широкий спектр терапевтичних ефектів, дебатуються питання про доцільність застосування МФ як засобу профілактики поширених внутрішніх захворювань у осіб з ожирінням та високим ризиком розвитку ЦД2 типу, ускладнень атеросклерозу і гіпертонії (інфаркту та інсульту), серцевої недостатності, неалкогольної жирової хвороби печінки, синдрому склерозованих яєчників та ін.

**Ключові слова:** метформін, хронічне системне запалення, інсулінорезистентність.

## M.S. Rasin

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

### Metformin in therapy and prevention of internal diseases

Currently, more than 120 million people are taking metformin (MF) in worldwide. 30-year history of its application is a guarantee of safety of the drug. Based on clinical trials, in addition to the hypoglycemic effect, MF revealed properties to correct atherogenic dyslipidemia and endothelial dysfunction, inherent to the patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and persons with obesity. MF possesses antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor activity, therapeutic effects at atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure, nonalcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease and polycystic ovarian disease. Because of this wide range of therapeutic effects, the question is debated regarding the use of MF in the programs of prevention of common internal diseases in individuals with obesity, high DM2 risk, atherosclerosis and hypertension complications, heart failure, non-alcoholic fatty liver disease and others.

**Key words:** metformine, low grade inflammation, insulin resistance.