

# Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

© Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

*В современных алгоритмах лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) метформин позиционируется как препарат первой линии, который при прогрессировании заболевания универсально комбинируется со всеми группами сахароснижающих препаратов, включая инсулин. В обзоре литературы доказательно анализируются многоплановые эффекты метформина в сочетании с его эффективностью и расширением диапазона безопасности, позволяющие препарату участвовать не только в гликемическом контроле, но и в управлении кардиоваскулярными факторами риска. Представлена ретроспектива формирования мнения о необходимости оценки кардиобезопасности сахароснижающих препаратов, на основании которой сформировано представление об «уязвимом пациенте» при наличии СД и постулирована необходимость совместного ведения таких пациентов эндокринологом и кардиологом. Анализируются механизмы макрососудистой протекции препарата, продемонстрированной в UKPDS с феноменом «метаболической памяти», с обсуждением в современных аналитических обзорах гиполипидемического и антисклеротического действий. Рассматриваются особенности действия пролонгированной формы препарата (Глюкофаж Лонг). Обсуждаются плеiotропные возможности метформина, расширение настоящих показаний и перспективы применения, а также новые гипотезы о механизме его действия. Дано представление о влиянии препарата на компоненты оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень», представлены эффекты метформина на гомеостаз, обусловленные влиянием на микробиоту.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет; метформин; Глюкофаж Лонг

## Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes

© Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitry S. Ruyatkin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

*In modern algorithms for the treatment of type 2 diabetes, metformin is positioned as a first-line drug, which, when the disease progresses, is universally combined with other groups of hypoglycemic drugs, including insulin. Review of literature demonstrates the multifaceted effects of metformin with its efficacy and extensive safety range, allowing the drug to be used not only for glycemic control but also for the management of cardiovascular risk factors. Here we present a retrospective study of whether cardiovascular safety of hypoglycemic drugs should be assessed, on the basis of which the idea of a “vulnerable patient” in the presence of diabetes can be formulated, and the necessity of joint management of such patients by an endocrinologist and cardiologist can be postulated. The mechanisms of macrovascular protection by the drug demonstrated in the UKPDS with the phenomenon of “metabolic memory” are analysed along with a discussion regarding their lipid-lowering and antisclerotic effects using modern analytical reviews. The features of the action of long form of the drug (Glucophage Long) are considered. The pleiotropic possibilities of metformin, the expansion of the present indications and the prospects of application as well as new hypotheses about its mechanism of action are discussed. The possible effects of the drug on the components of the “gastro-intestinal tract—brain—liver” axis are discussed, and the effects of metformin on homeostasis due to the effect on the microbiota are presented.*

**Keywords:** diabetes mellitus; Metformin; Glucophage Long

**В** современных алгоритмах антигипергликемизирующей терапии при сахарном диабете 2 типа (СД2) метформин занимает лидирующие позиции [1]. Этому предшествовала своеобразная драма в конце XX в., когда стало ясно, что разные группы сахароснижающих препаратов могут противоположно влиять на риск сердечно-сосудистых событий (ССС). Так, вследствие негативного влияния на него первая генерация производных сульфонилмочевины (СМ) ушла из клинической практики, тогда как для препаратов

второй генерации такие эффекты не были характерны, что убедительно продемонстрировано в UKPDS, так же, как и для глимепирида — производного СМ третьей генерации [2]. На основании данных о повышении сердечно-сосудистого риска из медицинской практики ушли бигуаниды [3] за исключением метформина, не только полностью реабилитированного в рамках UKPDS [4], но и занявшего особое положение на долгие годы в качестве своеобразного эталона макрососудистых протективных эффектов сахароснижающего препарата [5].

То есть, на рубеже веков на основании результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) изменились цели в управлении СД: не только интенсивное лечение для достижения целевых уровней гликемии, но и контроль сердечно-сосудистого риска, в том числе для сахароснижающих препаратов [6]. Важно, что UKPDS только для подгруппы метформина у больных СД2 с ожирением показало снижение риска инфаркта миокарда (ИМ) на 39% по сравнению с пациентами на диетотерапии; риск всех ССС снижался на 30% [4].

В то же время результаты первой, основной части UKPDS значительно поколебали не вызывавшее сомнений до окончания исследования в 1998 г. стойкое убеждение в том, что «компенсация» диабета решает проблемы сосудистого риска. Препараты СМ и инсулина с их мощным сахароснижающим эффектом, как оказалось, не имеют подобной доказательной базы. В период некоторого разочарования сугубо «диабетологическим» подходом к проблеме СД все более прочные позиции занимает «кардиологический» с убедительными доказательными данными протекции для антигипертензивной терапии.

Параллельно UKPDS в течение 11 лет проводилось проспективное популяционное исследование Diabetes Intervention Study (DIS) у пациентов с впервые выявленным СД2. Как оказалось, хороший контроль не только гликемии, но особенно АД, а также уровней триглицеридов ассоциировался с более низкой заболеваемостью ИБС и смертностью; при этом основное влияние на риск ИМ оказывали возраст, АД и курение, но не гликемия [7].

Особое внимание в этом плане привлекают результаты Hypertension in Diabetes Study (HDS), проводимого в рамках UKPDS, показавшего, что, в отличие от эффекта «метаболической памяти» у сахароснижающей терапии после 30 лет наблюдения [8], антигипертензивная терапия не обладает эффектом памяти или наследования ("legacy effect"), и для ее протективного эффекта прием препаратов для контроля АД должен быть ранним, адекватным и постоянным; протективный эффект прекращается сразу после отмены препаратов [9].

Одновременно с UKPDS проводились DIGAMI-1 и DIGAMI-2, целью которых было определить оптимальные схемы сахароснижающей терапии относительно влияния на прогноз острого коронарного синдрома (ОКС) [10]. При обсуждении их итогов сравнивали инсулинотерапию и пероральные сахароснижающие препараты арсенала тех лет. Поскольку в сравниваемых группах пациентов показатели клинического состояния, углеводного обмена и сердечно-сосудистая терапия были практически идентичными, различия результатов в показателях кардиологического прогноза могли быть обусловлены только различной тактикой сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ. В итоге DIGAMI-2 не показало улучшения выживаемости больных СД2 с использованием инсулинотерапии по сравнению с традиционным лечением при достижении аналогичных уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН) и не подтвердило снижение числа повторных ИМ и нарушений мозгового кровообращения.

При этом крайне интересным оказался факт, мало обсуждаемый при анализе полученных данных. Так, метформин, не показанный в современных инструкциях к применению при ОКС, в DIGAMI-2 при госпитализации принимали около 25% пациентов; при выписке из стационара в группах 1–3 – соответственно 5,8; 24,9 и 22,1% [10]. Также отметим, что у пациентов с СД2, принимавших метформин, риск повторного острого инфаркта миокарда (ОИМ) снижался в 4 раза [11]; а фибринолиз при ОКС оказался более эффективным за счет образования более тонких нитей фибрина [12].

Позднее были сделаны пилотные попытки обосновать целесообразность применения метформина при ОКС. Целью РКИ, включившего 380 пациентов с ОИМ с подъемом ST без СД, подвергнутых чрескожной коронароангиопластике (ЧТКА) (GIPS-III), было оценить динамику фракции выброса левого желудочка и уровней мозгового натрийуретического пептида после 4-месячного приема 500 мг дважды в день метформина/плацебо [13]. Полученные результаты в обеих группах были сравнимы, что не подтверждает целесообразность назначения метформина у данной группы пациентов с целью улучшения сократительной функции левого желудочка. В то же время определенный интерес представляет стабильность уровней мозгового натрийуретического пептида и отсутствие лактацидоза.

Признавая роль метформина в качестве «золотого стандарта» терапии СД2, в отдельных публикациях авторы призывают к уточнению его сердечно-сосудистых преимуществ/риска [14]. Акцентируя внимание на метформине как препарате первой линии в терапии пациентов с СД2 в сочетании с избыточным весом, авторы отмечают повышение смертности на фоне двухкомпонентной терапии метформином и СМ на основании мета-анализов при их известных ограничениях. Подобный акцент вновь привлекает внимание к препаратам СМ, что подробно анализируется в ряде современных обзоров [2, 15], а также определяет целесообразность использования у пациентов с сердечно-сосудистым риском комбинаций метформина с препаратами, доказавшими свою кардиобезопасность.

В попытке понять и уточнить подходы к контролю именно углеводного обмена анализируются и сопоставляются термины «сахароснижающая» или «антигипергликемическая» терапия, что привлекает внимание к двум ведущим звеньям патогенеза: инсулиностимуляции или инсулинорезистентности (ИР). Одновременно в ряде исследований пытались ответить на вопрос, уже поставленный в UKPDS: «интенсивный или традиционный подход?», который тесно связан с опасностью гипогликемий [16].

Тема гипогликемического риска сахароснижающих препаратов в негативном сердечно-сосудистом прогнозе детализирована в зарубежных и отечественных публикациях [17, 18]. Появление систем CGMS уточнило риск гипогликемий у мощных секретогогов, приближающийся к таковому при инсулинотерапии. В этом плане метформин является эталонным препаратом с характеристи-

кой низкого риска гипогликемических состояний [19], что значимо определяет его универсальность в различных комбинациях, включая инсулинотерапию [1].

Ключевой проблемой в терапии СД является выбор параметров гликемии для мониторинга. В рутинной клинической практике наиболее используемым тестом является глюкоза крови/плазмы натощак (ГПН); она вносит максимальный вклад в уровни  $HbA_{1c}$  при их показателях свыше 8,4% [20]. Традиционно эндокринологи начинают подбор препаратов для контроля углеводного обмена именно с показателя ГПН. Метформин как препарат первой линии полностью отвечает подобным требованиям с его антигипергликемическим эффектом и назначением, в первую очередь, в вечернее время.

Однако важно расширить контроль на все показатели базальной гликемии в течение суток: не только ГПН, но также препрандиальную. В этом плане имеет преимущества продленная форма метформина, Глюкофаж Лонг (Metformin XR). Специальный дизайн новой лекарственной формы создан с использованием новой технологии – диффузионной системы GelShield Diffusion System (своеобразный «гель внутри геля»), особенностью которой является двойной гидрофильный полимерный матрикс. Наружный плотный гидрофильный полимерный матрикс не содержит метформина, в нем распределены гранулы матрикса внутренней фазы (содержащей гранулы полимера, связанного с молекулами метформина). После приема препарата полимеры наружного плотного слоя гидратируются, и таблетка Глюкофаж Лонг превращается в гелеподобную массу, увеличиваясь в размерах.

Такая трансформация способствует замедлению эвакуации через привратник и увеличивает время нахождения препарата в желудке. Препарат, высвобождаясь для абсорбции из внутреннего слоя, диффундирует через внешний полимерный матрикс. Высвобождение 90% содержащегося лекарственного вещества при этом занимает около 10 ч, в отличие от традиционной формы, когда 90% метформина высвобождается в течение 30 мин. Это обеспечивает более медленное, ровное и длительное поступление препарата без начального быстрого подъема концентрации в плазме, кроме того, замедляется достижение пиковой концентрации. Время достижения максимальной концентрации метформина в плазме ( $T_{max}$ ) составляет у Глюкофаж Лонг 7 ч, что приводит к улучшению переносимости препарата, а также позволяет принимать всю суточную дозу однократно.

Эффективность влияния метформина XR на уровни  $HbA_{1c}$  сравнимы с метформином обычного высвобождения при использовании препарата в дозе 1500 мг в сутки, однако при повышении дозы продленной формы до 2000 мг в сутки достигается достоверно более значимое снижение [22] при улучшении переносимости в отношении гастроинтестинальных побочных эффектов [23].

В то же время в результате 20-летней дискуссии определился взгляд на постпрандиальную гликемию (ППГ) как более важный по сравнению с ГПН показатель по влиянию на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность [24]. Прямолинейный взгляд на проблему

обнаруживает несоответствие этой позиции макрососудистой протекции метформина, действующего именно на ГПН при отсутствии четкого анализа о кратности приема метформина обычной длительности.

Полагаем, что проблема этой взаимосвязи шире. Дальнейшие исследования с помощью технологии непрерывного мониторинга глюкозы (CGM) показывают важность еще одного параметра – вариабельности гликемии (ВГ). Ее рассматривают как показатель качества гликемического контроля (оценка диапазона повышения ППГ) и риска осложнений [25]; имеются данные о связи ВГ с исходом кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с СД. Подчеркнем, что снижение вариабельности базальной гликемии в течение суток с ключевой ролью метформина в этом процессе тесно связано с ограничением таковой и у ППГ. Показано, что метформин обычно снижает ГПН и ППГ примерно на 25% более чем у 90% пациентов [26].

Для оценки ВГ при использовании CGM наиболее часто используют показатель MAGE – «среднюю амплитуду колебаний гликемии». Показано, что уровни MAGE  $>3,94$  ммоль/л у пожилых пациентов при дебюте ОИМ на фоне дисгликемии является более мощным по сравнению с  $HbA_{1c}$  ( $<6,5\%$  и  $\geq 6,5\%$ ) предиктором риска ( $p=0,004$ ) неблагоприятных ССС в течение первого года [27].

Исследования последних лет углубили понимание связи ВГ с прогнозом ОКС. В проспективном исследовании у пациентов с первым эпизодом ОКС ( $n=46$ ) без известного СД выполняли оптическую когерентную томографию и CGM [28] с целью оценить связь между ВГ и уязвимостью коронарных бляшек в ОКС-неассоциированных сосудах. Высокий MAGE, измеренный в ранние сроки после первого эпизода ОКС, коррелировал с наименьшей толщиной фиброзной капсулы в ОКС-неассоциированных сосудах. При этом MAGE не зависел от коронарных факторов риска, индекса НОМА и  $HbA_{1c}$ . Представленные данные особенно важны для понимания особенностей течения ОКС у пациентов с дисгликемией, поскольку именно состав и уязвимость бляшки, а не ее объем и величина стеноза обуславливают исходы ОКС. Также выявлено, что ВГ предсказывает быстрое прогрессирование ОКС-неассоциированных повреждений у пациентов с ОКС [29].

Представленные данные обосновывают наши размышления по поводу важности приема метформина у пожилых пациентов при известных ограничениях в этом плане. О срочной необходимости переоценки противопоказаний к назначению метформина на основе современных данных заявили в 2013 г. Scheep A.J. и Raquot N. [30]. Они акцентировали внимание не только на ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), почечной и печеночной дисфункциях, но даже на инфаркте миокарда.

Многолетние исследования позволили расширить диапазон безопасности метформина, что отражено в инструкции к его оригинальному препарату, Глюкофажу,

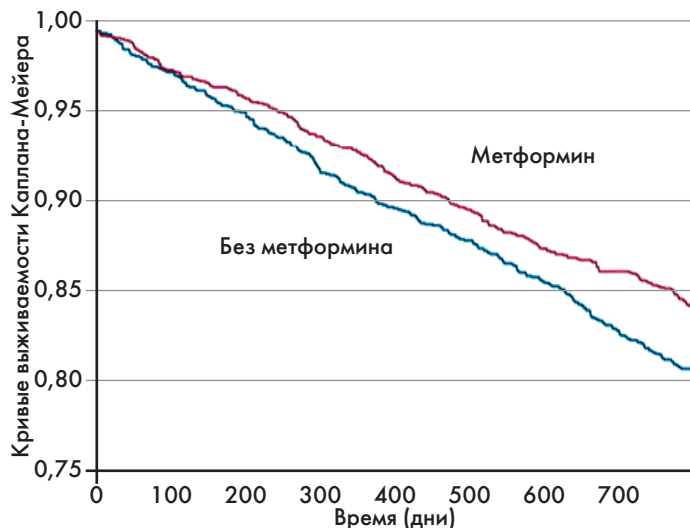


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от лечения метформином (адаптировано [32]).

Примечания: р-значение = 0,01 (лог-ранговый).

в июле 2016 г. вслед за соответствующим решением FDA [31]. Так, в противопоказаниях отражена ХСН с нестабильными показателями гемодинамики без указания степени по NYHA; в разделе «с осторожностью» уточнены использование метформина у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (в связи с риском лактацидоза), и клиренс креатинина менее 45 мл/мин (ранее было противопоказанием).

Выбор антигипергликемических препаратов у пациентов с ХСН — один из наиболее обсуждаемых вопросов относительно кардиоваскулярного риска у пациентов с СД2. Так, Aguilar D. и соавт. (2011) в рамках проспективного двухлетнего исследования изучали исходы (госпитализация по сердечной недостаточности, всем причинам и смертность) у 6185 пациентов с СД2 в сочетании с диагностированной ХСН в зависимости от терапии метформином [32]. Были показаны достоверно лучшие результаты в группе пациентов, получавших метформин, относительно группы сравнения: 15,8% и 25,5% соответственно (рис. 1). Эти данные «звучат» в унисон с обзором большого количества исследований, в которых показано снижение числа новых случаев ХСН и повышение выживаемости пациентов, уже имеющих ХСН на фоне терапии метформином [33].

В гайдлайнах многих стран сформировалось мнение, что метформин у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью в сочетании с СД без других противопоказаний является безопасным и целесообразным вариантом лечения [34]. Метформин, если нет противопоказаний, является эффективной стратегией лечения, поскольку она имеет лучшую эффективность, связана с меньшим количеством побочных эффектов и дешевле, чем большинство других пероральных препаратов [35]. Обсуждение безопасности антигипергликемических препаратов в отношении сердечной недостаточности продолжается с акцентом на безопасность метформина и глифлозинов [36].

На первый взгляд парадоксально, что информацию к размышлению в отношении кардиоваскулярных эффек-

тов метформина предоставляют нам результаты EXAMINE, где показана кардиологическая безопасность алоглиптина у больных с СД2, перенесших ОКС, то есть у пациентов с самым высоким риском ССС [37, 38]. В этом исследовании особый интерес представляют результаты субанализа в отдельных группах пациентов с СД2 [39]. Так, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже в следующих группах: женщин (ОР=0,60, 95% ДИ 0,40–0,91); пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 60 мл/мин (ОР 0,67, 95% ДИ 0,46–0,98) и пациентов с длительностью СД2 <5 лет (ОР=0,61, 95% ДИ 0,37–1,00). Важно отметить, что этот риск был ниже у тех, кто до ОКС принимал бигуаниды (ОР=0,71, 95% ДИ 0,50–1,0). Последнее обстоятельство интересно как дополнение к дискуссии относительно метформина и прогноза ОКС у больных СД2, а также служит неожиданным, но возможным обоснованием рациональной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов в этом плане. В то же время остальные итоги субанализа по своим направлениям, крайне актуальным в плане вторичной профилактики, позволяют рассматривать возможности метформина.

Так, полученные результаты привлекают наше внимание к проблеме гендерных различий при СД2. Согласно результатам эпидемиологических исследований, его распространенность выше среди женщин, вероятно, в связи с большей средней продолжительностью жизни [40]. Также у женщин с СД2 относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше в сравнении с мужчинами одной возрастной когорты, несмотря на сопоставимый гликемический контроль; этот факт предполагает отличие патофизиологических механизмов, что определяет разные подходы к диагностике и терапии [41]. Известно, что эстрогены обладают протективным действием на секрецию инсулина [42]. Показано, что уровень эстрогенов у пациенток с СД2 снижается еще до наступления менопаузы [41]. Роль эстрогеновых рецепторов, особенно альфа, как ключевой молекулы глюкозного и липидного метаболизма, играющего важную роль в секреции инсулина, известна. В свою очередь, дисфункция альфа-эстрогенового рецептора может приводить к ИР в печени и мышцах, внося вклад в развитие СД2 [43].

Именно с влиянием на ИР в печени путем подавления глюконеогенеза, ответственного за повышенную продукцию глюкозы натощак и постпрандиально, связан один из основных механизмов действия метформина [21]. Отметим, что метформин снижает проявления стеатогепатоза [44]. Сформулирована концепция подавления продукции глюкозы в печени с помощью метформина через ось желудочно-кишечный тракт — головной мозг — печень (gut — brain — liver) [45]. Суть концепции: метформин через активацию АМР-киназы в *duodeni* индуцирует в энтеро-эндокринных К-клетках высвобождение ГПП-1, который через *n. vagus* служит триггером оси для регуляции продукции глюкозы печенью (рис. 2). Участие метформина в высвобождении ГПП-1 частично объясняет и низкую вариабельность гликемии на фоне его приема.

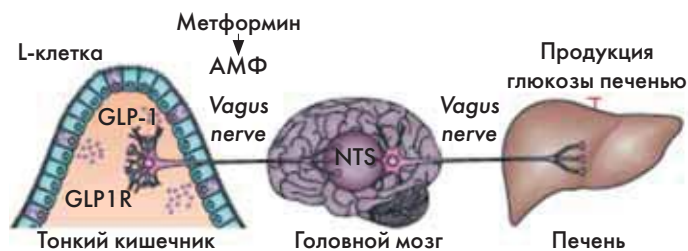


Рис. 2. Представление об оси желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень (gut – brain – liver) (адаптировано [45]).

Успешность применения метформина у женщин фертильного возраста связывают с коррекцией ИР при различных состояниях: субфертильности, гиперандрогении, синдроме поликистозных яичников, хотя и не в качестве препарата первой линии, а в соответствующих схемах лечения. Накапливается информация о безопасности его применения при беременности и, возможно, в качестве противоопухолевого препарата [46]. Появились пилотные исследования о различном кардиопротективном эффекте метформина в зависимости от пола: секс-специфичный ответ метаболизма миокарда и его диастолической функции на различные режимы терапии, в том числе метформином [47].

Вернемся к итогам EXAMINE, которые с позиций ОКС через результаты субанализа акцентируют необходимость раннего адекватного контроля СД2. Тесная связь ССС и функции почек при СД2 не вызывает сомнений. В рамках исследования RIACE ( $n=15733$ ) метформин был независимо ассоциирован с более низкими показателями распространенности ССС для любой возрастной категории и СКФ, чем все другие виды лечения [48] – инсулин, СМ, глитазоны и глиниды. Подчеркнем, что расширение диапазона СКФ в показаниях к назначению метформина проводилось на основании многих РКИ с учетом почечного пути метаболизма препарата. На основании результатов когортной оценки пациентов с СД2, принимающих метформин, в Дании ( $n=22\,728$ ) и Великобритании ( $n=101\,992$ ) сообщают, что при СКФ  $>30$ , но  $<60$  мл/мин не отмечалось снижения СКФ и не требовалось снижения дозы препарата [49].

Длительность СД2 является одним из наиболее важных показателей наличия осложнений СД, поскольку тесно связана со скоростью прогрессирования атеросклероза [50], вновь акцентируя внимание на эффекте «метаболической памяти». И здесь важно понимать, что именно метформин обосновал целое направление современной диабетологии: влияние сахароснижающей терапии не только путем контроля гликемии, но и за его пределами [6].

Среди других эффектов метформина: улучшение функции эндотелия, влияние на гемостаз, окислительный стресс, гликозилирование белков и другие клеточные процессы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза [11]. Исследования последних лет детализируют механизмы этих эффектов. Cameron A.R. и соавт. (2016), продемонстрировав в эксперименте на молекулярном уровне противовоспалительные эффекты метформина,

заключили, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо интенсифицировать проведение исследований в этом направлении, независимо от наличия СД [51]. Chang S.H. и соавт. (2014) провели анализ данных Национальной программы медицинского страхования Тайваня с 1999 по 2010 гг., наблюдали 645 710 пациентов с впервые выявленным СД2 в зависимости от терапии метформином [52]. В группе пациентов, принимавших препарат, зарегистрирована значительно более низкая частота фибрилляции предсердий в отличие от группы сравнения ( $p<0,001$ ), независимо от возрастных, гендерных и коморбидных характеристик. На культуре предсердных миоцитов авторы продемонстрировали влияние метформина на предотвращение тахикардия-индуцированного окислительного стресса и снижение степени клеточного ремоделирования.

Moon J.S. и соавт. (2017) убедительно продемонстрировали, что метформин защищает  $\beta$ -клетки поджелудочной железы от апоптоза в условиях глюкозотоксичности, в основном за счет вмешательства в производство реактивных метаболитов кислорода, а также ингибирования CD36-опосредованного притока свободных жирных кислот [53]. То есть недавно открытый механизм – ингибирование CD36, транспортера жирных кислот, являющегося, по сути, ключевым звеном, через которое можно влиять на интенсивность апоптоза  $\beta$ -клеток, наряду с эзитимибом, селективным ингибитором абсорбции холестерина [54], имеет и метформин. Более того, метформин идет «в ногу» с современными кардиохирургическими вмешательствами. Так, показано, что метформин помогает выживанию при трансплантации *cardiosphere-derived cells* (CDCs), оказывающих протективный эффект при ИМ [55].

Еще до получения результатов UKPDS, обсуждая необходимость новых стратегий антиатеросклеротической терапии, предположили возможное применение в этом плане, среди прочих препаратов, метформина в связи с его влиянием на биосинтез липопротеинов в кишечнике [56]. В настоящее время среди плейотропных эффектов метформина описывают влияние на профиль липидов плазмы, снижение окислительного стресса, увеличение фибринолитической активности плазмы [57].

Недавно в качестве ключевого фактора в развитии атеросклероза была идентифицирована киназа mTOR, существующая в двух разных мультипротеиновых комплексах, mTORC1 и mTORC2. Класс иммуносупрессивных препаратов, рапалог, с одной стороны, ингибируя эту киназу, способны предотвратить развитие атеросклеротических бляшек в эксперименте. Однако, с другой стороны, среди побочных эффектов выявлены дислипидемии и резистентность к инсулину, по сути, пусковые факторы атерогенеза. Оказалось, что комбинированная терапия статинами и метформином прочно ингибирует mTORC1, противодействует рапалог-опосредованному неблагоприятному воздействию [58].

Механизмы снижения сосудистого ремоделирования и выраженности атеросклероза обсуждают в аналитическом обзоре Luo F. и соавт. (2016), отмечая подтверждение

гиполипидемического эффекта метформина в серьезных мета-анализах [59]. Препарат снижает уровень маркеров воспаления у пациентов с высоким риском ССС и восстанавливает нарушенный HDL-опосредованный отток холестерина из макрофагов. Чрезмерное отложение холестерина в макрофагах играет ключевую роль в формировании атеросклеротических бляшек; таким образом, удаление избытка холестерина из макрофагов может ослаблять и даже вызывать регресс атеросклероза. Авторы детально обосновывают гипотезу о механизмах, с помощью которых метформин способствует оттоку холестерина из макрофагов, в результате чего уменьшаются атеросклеротические бляшки.

Поскольку метформин снижает риск развития ССС у пациентов с СД2, по-видимому, не путем снижения уровня глюкозы крови, обоснован вопрос: оказывает ли препарат кардиопротективный эффект при назначении эуликемическим пациентам из группы высокого кардиологического риска? По результатам плацебо-контролируемого РКИ, прием метформина в такой ситуации не оказывал влияния на показатель толщины интимедиа (ТИМ) сонных артерий и практически не влиял на ряд суррогатных маркеров ССЗ [60]. Эти данные соотносятся с приведенными выше результатами пилотного применения метформина при ОКС [13].

Ryug R. и Cabreiro F. (2015) обоснованно в обзорной статье назвали метформин старым препаратом с новыми трюками в кармане [61]. Авторы считают, что новые данные о механизмах действия метформина, наряду с его доказанной безопасностью и стоимостью, укладываются в современную стратегию перепрофилирования существующих препаратов, применяемых для лечения других заболеваний. Так, помимо рассмотренных выше эффектов метформина, в экспериментах описано улучшение течения диабетической кардиомиопатии, уменьшение размеров ИМ при введении препарата в первые 15 минут реперфузии.

В последнее время активно обсуждается возможность онкопротективного эффекта метформина у пациентов с СД2. Так, в 2010 г. Jalving M. и соавт. опубликовали обзор с интригующим названием «Метформин: отбирает сладкое у рака?», где фиксировался факт снижения заболеваемости раком и онкологической смертности. Были проанализированы возможные механизмы этого влияния (коррекция ИР, сигнальные пути инсулина и ИФР-1, эстрогеновых рецепторов, ингибирование синтеза протеинов и глюконеогенеза на клеточном уровне через АТФ-зависимую протеинкиназу), обосновывая применение метформина в качестве возможного нового противоопухолевого препарата [62].

В последующие годы эта проблема активно рассматривалась. При анализе семнадцати наблюдательных исследований (n=269 417) Du L. et al. (2017) показали, что метформин может модифицировать риск и выживание при колоректальном раке [63], хотя требуется уточнение клинических и молекулярных профилей пациентов. Мета-анализ 17 исследований в 10 публикациях показал, что применение метформина было в значительной сте-

пени связано с благоприятным исходом выживаемости больных раком легкого с диабетом, получавших химиотерапию, но не в сочетании с лучевой терапией [64]. Аналогичные данные получены по раку печени [65], урологической [66] и гинекологической [67] онкологии. Однако все авторы интерпретируют данные с осторожностью и обосновывают дальнейшие исследования в этом направлении.

Учитывая быстрорастущую распространенность ожирения у подростков со всеми вытекающими из него коморбидными состояниями: нарушения углеводного обмена, дислипидемии и гипертония, нарушение функции легких, стеатогепатоз, апноэ во сне, ортопедические осложнения, а также нарушение психосоциальной адаптации, привлекает к себе внимание возможность применения метформина в этой ситуации [68]. Безусловно, изменение образа жизни является краеугольным камнем в лечении, однако его долгосрочная эффективность вызывает сомнения.

Было показано, что метформин умеренно эффективен в снижении индекса массы тела (ИМТ) у подростков с ожирением с гиперинсулинемией. Однако данные о фармакокинетике и долгосрочной эффективности и безопасности, а также о режимах дозирования для этой возрастной группы отсутствуют [68]. Данные об умеренной эффективности метформина в снижении ИМТ и резистентности к инсулину в краткосрочной перспективе (менее 6 месяцев) подтверждают Hostalek U. и соавт. (2015), акцентируя, что подобные попытки основаны на результатах, наблюдаемых у взрослых [69]. Отметим, что стратегия применения в этом плане метформина, вытекающая из исследования DPP [70], нашла свое отражение в инструкции к Глюкофажу только в июле 2016 г.

Также эффективность метформина при добавлении к инсулинотерапии была оценена Khalifah R.A. и соавт. (2017) в аналитическом обзоре с включением мета-анализа РКИ и данных Кокрановского регистра CENTRAL у детей с СД 1 типа в возрасте от 6 до 19 лет для улучшения метаболических результатов [71]. Имеющиеся данные не поддерживают использование метформина при СД 1 типа у подростков для улучшения HbA<sub>1c</sub>. Однако метформин может обеспечить умеренное снижение ИМТ и суточной дозы инсулина.

Использование метформина при гестационном сахарном диабете (ГСД) в настоящее время продолжает дискутироваться. Данные РКИ показали, что показатели неонатального веса для гестационного возраста, а также частота кесарева сечения, неонатального респираторного дистресса и преждевременных родов были одинаковыми при использовании инсулина и метформина у женщин с ГСД [72]. Однако в группе метформина на 36–37-й неделе гестации HbA<sub>1c</sub> и материнское увеличение веса, а также осложнения артериальной гипертензии были достоверно ниже. Последнее обстоятельство объяснили уменьшением эндотелиальной дисфункции и материнской воспалительной реакции, обусловленным ИР. Хотя метформин может проникать через плаценту, он не стимулирует панкреатическую секрецию инсулина и, со-

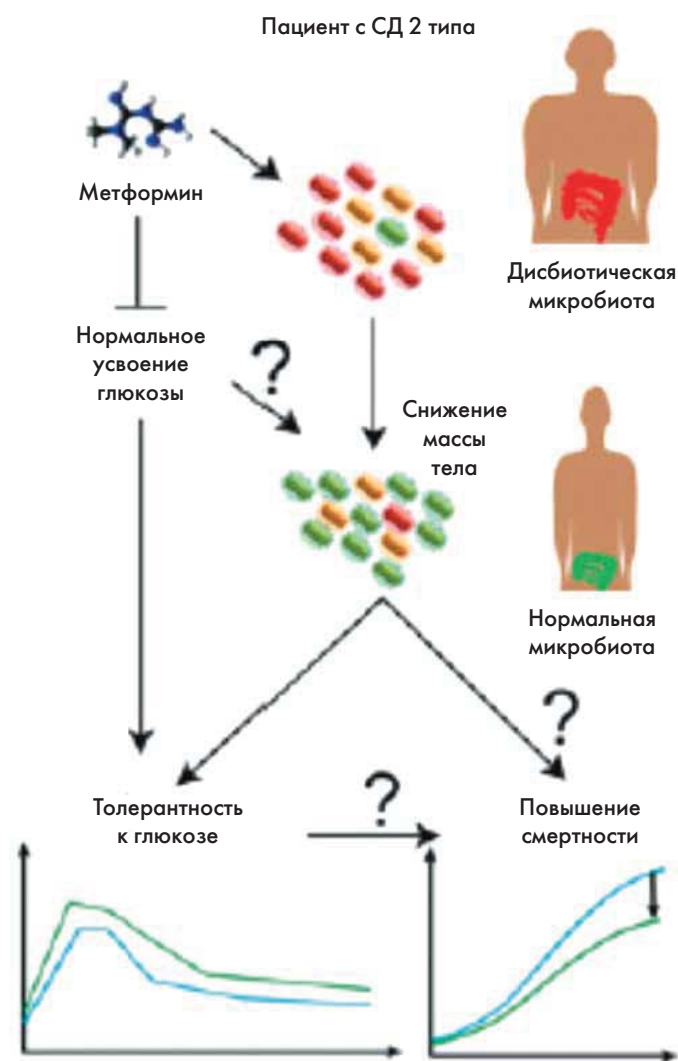


Рис. 3. Эффекты метформина на гомеостаз, обусловленные влиянием на микробиоту (адаптировано [61]).

ответственно, не повышает уровни циркулирующего инсулина, поэтому по сравнению с последним серьезные неонатальные гипогликемии маловероятны. По мнению большинства исследователей, метформин является эффективной и безопасной альтернативой инсулину для пациенток с ГСД [72].

Однако Gray S.G. и соавт. (2017), принимая во внимание краткосрочные данные о материнской и неонатальной безопасности, отмечают, что плацентарный перенос метформина и отсутствие долгосрочных результатов по безопасности у потомства обосновывают осторожность в использовании препарата при беременности [73]. Авторы соглашаются с благоприятным балансом доказательств, подтверждающих преимущества безопасности использования метформина для матери и ребенка при ГСД. Они также считают, что недавние исследования в отношении желудочно-кишечного эффекта метформина, как и его печеночная протекция, также важны в ситуации ГСД; а наличие формы препарата с замедленным высвобождением идеально подходит в этом отношении.

В последнее десятилетие установлена связь между СД2 и ожирением с микробиотой кишечника, что стало одним из основных направлений медико-биологических

исследований, которые демонстрируют основополагающую роль кишечной микрофлоры в регуляции и патогенезе нарушений обмена веществ [74]. Было введено понятие «микробиом» — совокупность не столько самих микробов, сколько всех микробных генов (коллективных геномов), оказывающих влияние на среду, в которой они существуют [75]. Предполагают, что гены микробиома могут кодировать функции переваривания сложных углеводов. Выявлена тесная связь ожирения и СД2 с конкретными кишечными бактериями и некоторыми бактериальными генами, на основании чего предложена концепция «метаболической инфекции» [76], где части кишечника микрофлоры могут повлиять на воспалительный процесс в жировой ткани. В подобной ситуации возникает вопрос клинической перспективы этих данных.

Ранее было показано, что кишечник играет значительную роль в сахароснижающем эффекте метформина, облегчая поглощение и метаболизм глюкозы. Концентрация метформина достигает более высокого уровня в слизистой оболочке кишечника по сравнению с другими тканями, что может объяснять побочные желудочно-кишечные эффекты метформина. Предполагается, что метаболические эффекты метформина связаны с изменениями в микрофлоре кишечника [76]. Так, препарат модулирует микробиоту: увеличивает концентрацию *Akkermansia muciniphila* и продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans*, под влиянием чего регулируются далее Т-клеточный и цитокиновый механизмы субклинического воспаления, тесно связанного с ИР [75]. Предполагается, что метформин снижает смертность, в том числе через механизм нормализации микробиоты (рис. 3). Этот механизм действия метформина в настоящее время рассматривается в качестве основного, наряду с повышением чувствительности к инсулину и влиянием на секрецию ГПП-1 [61].

Метформин продолжает удивлять клиницистов разнообразием плеiotропных эффектов, среди которых коррекция дементных расстройств, влияние на тиреоидную ось, продолжительность жизни и процессы старения [61, 77], что выходит за рамки данного обзора.

Итак, метформин выдержал испытание временем и остается начальным препаратом выбора, универсально сочетаясь практически со всеми другими группами сахароснижающих средств. Препарат идет в ногу со временем и новыми гипотезами, имея доказательные основания в отношении эффективности, безопасности, многоплановости эффектов. В настоящее время обоснованное мнение о том, что оптимальный подход к снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом должен быть направлен на агрессивное управление стандартными кардиоваскулярными факторами риска, а не просто на интенсивный гликемический контроль [78], сближает позиции эндокринолога и кардиолога. Именно метформин открыл среди сахароснижающих препаратов эру кардиопротекции; лишь спустя десятилетия в этом плане к нему присоединяются препараты из «новых» групп: глифлозины (эмпаглифлозин) и аналоги ГПП-1 (лираглутид).

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### Участие авторов

Ряуткина Л.А. — концепция и дизайн обзора литературы, выбор исследований и анализ полученных данных, написание статьи; Ряуткин Д.С. — выбор исследований и анализ полученных данных, написание статьи.

## Список литературы | References

- Inzucchi SE, Matthews DR. Response to Comments on Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(8):128-9. doi: 10.2337/dc15-0812.
- Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа. // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – № 2. – С. 26-35. [Nedosugova LV. Sulfonylureas and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2):26–35 (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-3753
- Pernicova I, Korbonits V. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143-56. doi: 10.1038/nrendo.2013.256
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- Batchuluun B, Sonoda N, Takayanagi R, Inoguchi T. The Cardiovascular Effects of Metformin: Conventional and New Insights. *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;2(2):1035.
- Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):6. doi: 10.1186/1758-5996-5-6.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39(12):1577-1583. doi: 10.1007/s001250050617
- Laakso M. Benefits of Strict Glucose and Blood Pressure Control in Type 2 Diabetes. Lessons From the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation*. 1999;99(4):461-462. doi: 10.1161/01.CIR.99.4.461
- Parati G, Bilo G, Ochoa JT. Benefits of Tight Blood Pressure Control in Diabetic Patients With Hypertension. *Diabetes Care*. 2011;34 suppl 2:S297-S303. doi: 10.2337/dc11-s243
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Овсянникова А.К. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром коронарном синдроме. // Медицинский совет. – 2016. – Т. 4. – №4. – С. 102-110. [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Ovsyannikova AK. Problems of hypoglycemic therapy in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Meditsinsky sovet*. 2016;4(4):102-110. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-100-109
- Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors. *Metformin the gold standard – a scientific handbook*. Birmingham: Wiley; 2007.
- Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2200-2207. doi: 10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68
- Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, Wieringa WG. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1526-35. doi: 10.1001/jama.2014.3315
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204. doi: 10.1371/journal.pmed.1001204.
- Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1001992. doi: 10.1371/journal.pmed.1001992. eCollection 2016.
- Roumie CL, Min JY, Greevy RF, et al. Risk of hypoglycemia following intensification of metformin treatment with insulin versus sulfonylurea. *CMAJ*. 2016;188(6):E104-112. doi: 10.1503/cmaj.150904
- Desouza C, Bolli G, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389-1394. doi: 10.2337/dc09-2082.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Березовская Г.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска. // Фарматека. – 2013. – № 6. – С. 15-21. [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Berезovskaya GA. Hypoglycemia in the pathogenesis of cardiovascular risk. *Pharmateca*. 2013;6:15-21. (in Russ.)]
- van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i3625. doi: 10.1136/bmj.i3625
- Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2508-2514. doi: 10.2337/dc11-0632
- Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1797-1805. doi: 10.1517/14656566.2012.705829
- Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):759-764. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1967
- Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2011;123(1):15-23. doi: 10.3810/pgm.2011.01.2241
- Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(7):453-6. doi: 10.1016/j.numecd.2006.05.006
- Климонтов В.В., Маякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 76-82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):76-82. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM2014276-82
- Kumar J, Kumar S, Vandana, et al. Compliance and efficacy of extended release Metformin and immediate release thrice daily Metformin in type-2 Diabetes Mellitus – A comparative study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014;13(7):19-22. doi: 10.9790/0853-13731922
- Su G, Mi S, Li Z, et al. Prognostic value of early in-hospital glycemic excursion in elderly patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:33. doi: 10.1186/1475-2840-12-33
- Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, et al. Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome – Optical Coherence Tomography Study. *Circ J*. 2015;80(1):202-210. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0790
- Asanuma H, Kitakaze M. Glycemic Variability Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2015;79(10):2114-2115. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0919
- Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):179-90. doi: 10.1016/j.diabet.2013.02.006
- Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200. doi: 10.7326/M16-1901
- Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients with Diabetes and Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):53–58. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556
- Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(1):1-8. doi: 10.1517/14656566.2012.638283
- Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776



35. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(4):279-290. doi: 10.7326/M16-1860
36. Frigy A, Germán-Salló M, Máthé L, Szabó M. The safety of anti-diabetic drugs in heart failure. *Orv Hetil.* 2017;158(5):163-171. doi: 10.1556/650.2017.30652
37. Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:129. doi: 10.1186/s12933-015-0294-0
38. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4 // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 25-31. [Petunina NA, Terekhova AL. Alogliptin – the new member of DPP-4 inhibitors class. *Obesity and metabolism.* 2014;11(4):25-31. (in Russ.)] doi: 10.14341/omf2014425-31
39. White WB, Kupfer S, Zannad F, et al. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1267–1273. doi: 10.2337/dc16-0303
40. Szalat A, Raz I. Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1135–1156. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00896.x
41. Maric C. Risk factors for cardiovascular disease in women with diabetes. *Gend Med.* 2010;7(6):551–556. doi: 10.1016/j.genm.2010.11.007
42. Yamabe N, Kang KS, Zhu BT. Beneficial effect of 17 $\beta$ -estradiol on hyperglycemia and islet  $\beta$ -cell functions in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;249(1):76-85. doi: 10.1016/j.taap.2010.08.020
43. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2):63-68. doi: 10.1016/j.mce.2009.02.016
44. Song YM, Lee YH, Kim JW, et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway. *Autophagy.* 2015;11(1):46-59. doi: 10.4161/15548627.2014.984271
45. Foretz M, Viollet B. Therapy: Metformin takes a new route to clinical efficacy. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(7):390-2. doi: 10.1038/nrendo.2015.85
46. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, et al. Metformin in Reproductive Health, Pregnancy and Gynaecological Cancer: Established and Emerging Indications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(6):853-868. doi: 10.1093/humupd/dmu037
47. Lyons MR, Peterson LR, McGill JB, et al. Impact of sex on the heart's metabolic and functional responses to diabetic therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(11):H1584-1591. doi: 10.1152/ajpheart.00420.2013
48. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(8):1253-1261. doi: 10.1111/jgs.12381
49. Christiansen CF, Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, et al. Metformin initiation and renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008531. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008531
50. Franch-Nadal J, Roura-Olmeda P, Benito-Badorrey B, et al. Metabolic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients according to diabetes duration. *Fam Pract.* 2015;32(1):27-34. doi: 10.1093/fampra/cmu048
51. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res.* 2016;119(5):652-665. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
52. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:123. doi: 10.1186/s12933-014-0123-x
53. Moon JS, Karunakaran U, Elumalai S, et al. Metformin prevents glucotoxicity by alleviating oxidative and ER stress-induced CD36 expression in pancreatic beta cells. *Diabetes Complications.* 2017;31(1):21-30. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.001
54. Yoon JS, Moon JS, Kim YW, et al. The Glucotoxicity Protecting Effect of Ezetimibe in Pancreatic Beta Cells via Inhibition of CD36. *Korean Med Sci.* 2016;31(4):547-552. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.547
55. Yue R, Fu W, Liao X, et al. Metformin promotes the survival of transplanted cardiosphere-derived cells thereby enhancing their therapeutic effect against myocardial infarction. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):17. doi: 10.1186/s13287-017-0476-7
56. Sirtori CR, Tremoli E, Paoletti R. New strategies in the development of anti-atherosclerotic drugs. *Artery.* 1980;8(6):507-518.
57. Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin – mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2011;65:277-285. doi: 10.5604/17322693.941655
58. Kurdi A, De Meyer GR, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(5):1267-1279. doi: 10.1111/bcp.12820
59. Luo F, Guo Y, Ruan G, Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Lipids Health Dis.* 2016;15:109. doi: 10.1186/s12944-016-0281-9
60. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):116-124. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70152-9
61. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015;471(3):307-322. doi: 10.1042/BJ20150497
62. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer.* 2010;46(13):2369-2380. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.012
63. Du L, Wang M, Kang Y, et al. Prognostic role of metformin intake in diabetic patients with colorectal cancer: An updated qualitative evidence of cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(16):26448-26459. doi: 10.18632/oncotarget.14688
64. Wan G, Yu X, Chen P, et al. Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes. *Oncotarget.* 2016;7(24):35437-35445. doi: 10.18632/oncotarget.8881
65. Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, et al. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(40):66202-66211. doi: 10.18632/oncotarget.11033
66. Sayyid RK, Flesher NE. Potential role for metformin in urologic oncology. *Investig Clin Urol.* 2016;57(3):157-64. doi: 10.4111/icu.2016.57.3.157
67. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, et al. Clinical benefits of metformin in gynecologic oncology. *Oncol Lett.* 2015;10(2):577-582. doi: 10.3892/ol.2015.3262
68. van der Aa MP, Elst MA, van Mil EG, et al. Metformin: an efficacy, safety and pharmacokinetic study on the short-term and long-term use in obese children and adolescents – study protocol of a randomized controlled study. *Trials.* 2014;15:207. doi: 10.1186/1745-6215-15-207
69. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8
70. Flórez H. Steps toward the primary prevention of type II diabetes mellitus. Various epidemiological considerations. *Invest Clin.* 1997;38(1):39-52.
71. Al Khalifah RA, Alnhdh A, Alghar H, et al. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* 2017 (in press). doi: 10.1111/pedi.12493
72. Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;30(15):1874-1881. doi: 10.1080/14767058.2016.1228061
73. Gray SG, McGuire T, Cohen N, Little PJ. The emerging role of Metformin in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):765-772. doi: 10.1111/dom.12893
74. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep.* 2016;49(10):536-541. doi: 10.5483/BMBRep.2016.49.10.144
75. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513-1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928
76. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):600–609. doi:10.1111/jdi.12328
77. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun.* 2013;4:2192. doi: 10.1038/ncomms3192.
78. Xu J, Rajaratnam R. Cardiovascular safety of non-insulin pharmacotherapy for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):18. doi: 10.1186/s12933-017-0499-5

**Информация об авторах [Authors Info]**

Рюаткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52, Krasnii prospect, Novosibirsk, 630091 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: [larut@list.ru](mailto:larut@list.ru).

Рюаткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н. [Dmitriy S. Ruyatkin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3431-5943>; eLibrary SPIN: 5433-3153; e-mail: [dr79@mail.ru](mailto:dr79@mail.ru).

**Цитировать:**

Рюаткина Л.А., Рюаткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 210-219. doi: 10.14341/DM2003458-64

**To cite this article:**

Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):210-219. doi: 10.14341/DM2003458-64