

Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа

Смирнова О.М.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Метформин является основным антигипергликемическим препаратом при лечении сахарного диабета 2 типа. Дается анализ механизма его действия. Описаны кардиопротективные и антионкологические свойства. Приводятся данные многоцентровых исследований с использованием метформина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, лактатацидоз, хроническая сердечная недостаточность, антионкогенное действие

The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus

Smirnova O.M.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Metformin is a major antihyperglycemic agent used for the treatment of DM2. Analysis of the mechanism of its action is presented. Cardioprotective and anticancer activities of metformin are discussed. Results of multicentre studied of metformin are described.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, lactacidosis, chronic cardiac failure, antioncogenic activity

Бигуаниды используются в медицинской практике более 50 лет. Профессор Лефевр П. пишет, что сегодня мы можем лечить, но не излечивать сахарный диабет (СД). СД 2 типа (СД2) составляет основную форму заболевания. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. количество пациентов, страдающих СД, превысит 380 млн человек. Ведущие медицинские организации рекомендуют сегодня начинать лечение СД2 с комбинации изменения образа жизни и назначения метформина. В связи с этим представляют особый интерес новые результаты, касающиеся вновь открытых свойств метформина [1].



Рис. 1. Антигипергликемическое действие метформина

Метформин был введен в клиническую практику для лечения СД2 в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США. В настоящее время метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом в Европе, США и других странах [2]. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина β-клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие. Он вызывает:

- снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- повышение превращения глюкозы в лактат в ЖКТ;
- усиление связывания инсулина с рецепторами;
- экспрессию гена транспортера ГЛЮТ 1 (секреция);
- усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;
- перемещение (транслокацию) ГЛЮТ 1 и ГЛЮТ 4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- снижение глюконеогенеза;
- снижение гликогенолиза;
- снижение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- повышение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (рис. 1).

Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается мышечной и печеночной ткани (табл. 1).

Метформин повышает текучесть плазматических мембран у человека. Физиологические функции плазматической мембраны за-

Таблица 1

Потенциальные клинические механизмы антигипергликемического действия метформина [3]

Механизм действия	Уровень доказательности	Комментарии
Снижение печеночной продукции глюкозы	Подтверждено в клинических исследованиях	Вероятно, основной клинический механизм действия метформина
Усиление периферического действия инсулина	Наблюдается часто (но данные клиники переменны)	Вероятно, способствует действию метформина в клинически значимой степени
Снижение липолиза в адипоцитах	Наблюдается при сахарном диабете 2 типа	Доказательная база слабее, чем у первых двух эффектов
Повышение утилизации глюкозы в кишечнике	Экспериментальные данные	Экспериментальные данные доказывают статистически значимое участие этого механизма
Улучшение работы β-клеток	Долгосрочные эффекты (по данным UKPDS)	Клиническая значимость отсутствует

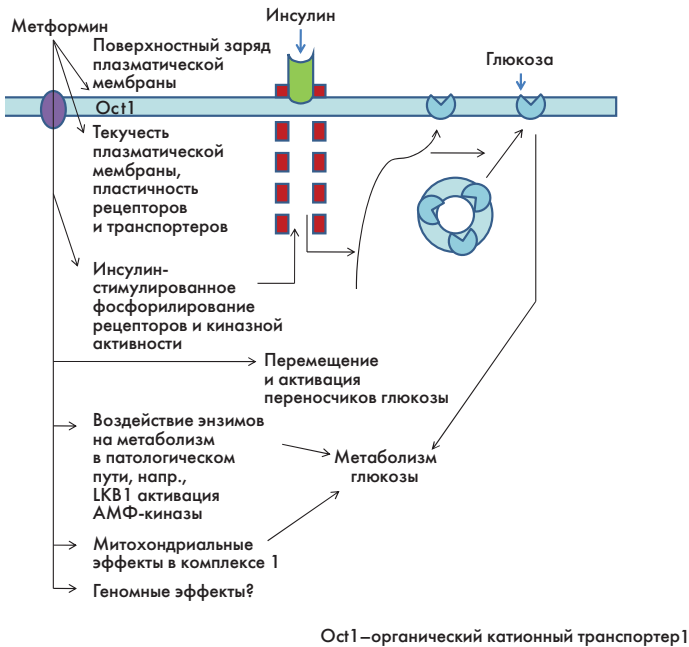


Рис. 2. Влияние метформина на плазматическую мембрану и ее компоненты

висят от способности их протеиновых компонентов свободно двигаться в пределах фосфолипидного бислоя. Снижение текучести мембраны (повышение ригидности или вязкости) часто наблюдается при экспериментальном и клиническом СД, что приводит к развитию осложнений. Отмечены малые изменения свойств эритроцитов у лиц, предварительно получавших метформин [4]. Схематическое действие метформина на мембрану и их компоненты представлены на рисунке 2.

Опубликован ряд клинических исследований с разным дизайном, подтвердивший действие метформина на печеночный метаболизм глюкозы [5]. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования представлены на рисунке 3.

В данном исследовании получена достоверная разница между группами, доказывающая подавление продукции глюкозы печенью при добавлении метформина.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании при сравнении продукции глюкозы печенью при использовании метформина и росиглитазона в условиях контролируемой

гиперинсулинемии было доказано, что метформин достоверно подавляет продукцию глюкозы печенью по сравнению с росиглитазоном (рис. 4) [6].

Клинические эффекты метформина, помимо его антигипергликемических свойств, достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г., показавшим, что терапия метформинном у тучных лиц снижает риск осложнений:

- сосудистых осложнений – 32%;
- смертность от диабета – 42%;
- общую смертность – 36%;
- инфаркта миокарда – 39%.

Эти данные были настолько убедительны, что метформин был полностью реабилитирован как безопасный и полезный сахаропонижающий препарат.

В дальнейшем были доказаны многочисленные кардиопротективные свойства метформина (табл. 2).

Полагают, что именно наличием этих свойств объясняется дополнительный позитивный и профилактический эффект метформина при СД2.

Основные выводы исследований последнего десятилетия

Глюкофаж (метформин) обладает прямыми ангиопротекторными свойствами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта препарата. Эти эффекты уникальны.

Двойное действие Глюкофажа объясняет результаты по снижению смертности, которые были получены в UKPDS.

Полученные в последующие годы данные подтвердили позитивное влияние метформина в ряде исследований. Так, лечение метформинном в сравнении с любым другим лечением было ассоциировано с более низкой смертностью от всех причин, инфарктом миокарда, симптомами стенокардии или любого случая сердечно-сосудистого проявления по сравнению с лицами, получавшими другое лечение [7] (рис. 5).

Одним из актуальных разделов дискуссий об эффективности современных направлений в лечении СД2 являются вопросы безопасности как отдельных сахароснижающих препаратов, так и их комбинаций. Рассматривались разные схемы терапии, одной из которых являлся согласованный алгоритм Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD), представленный на рисунке 6.

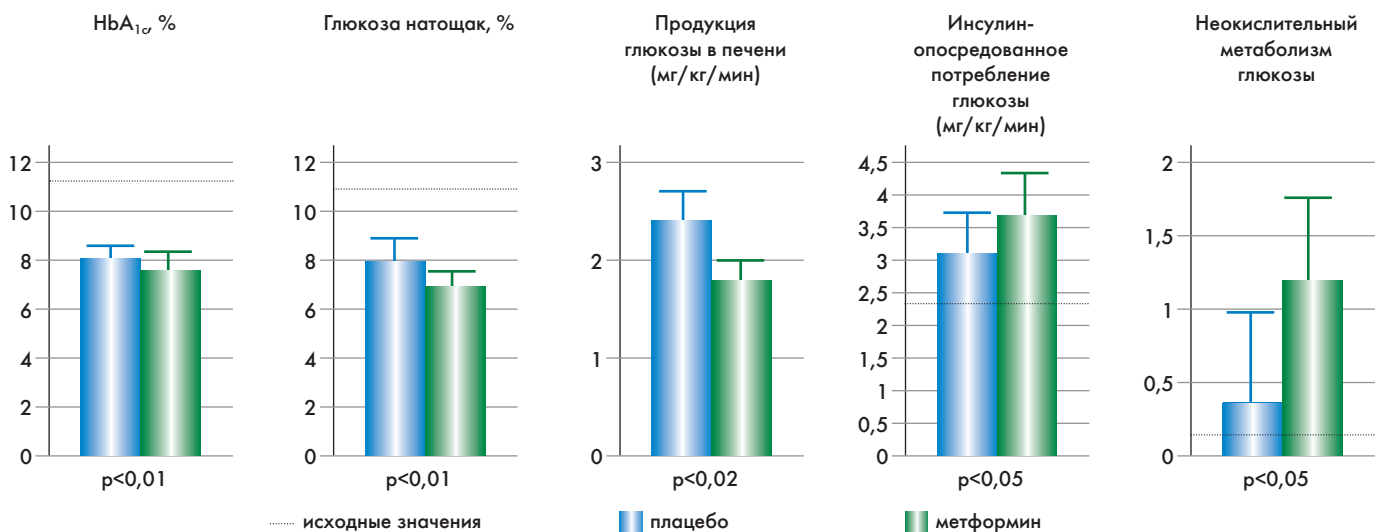


Рис. 3. Влияние метформина и плацебо на гликемию и отдельные показатели метаболизма глюкозы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование) [5]

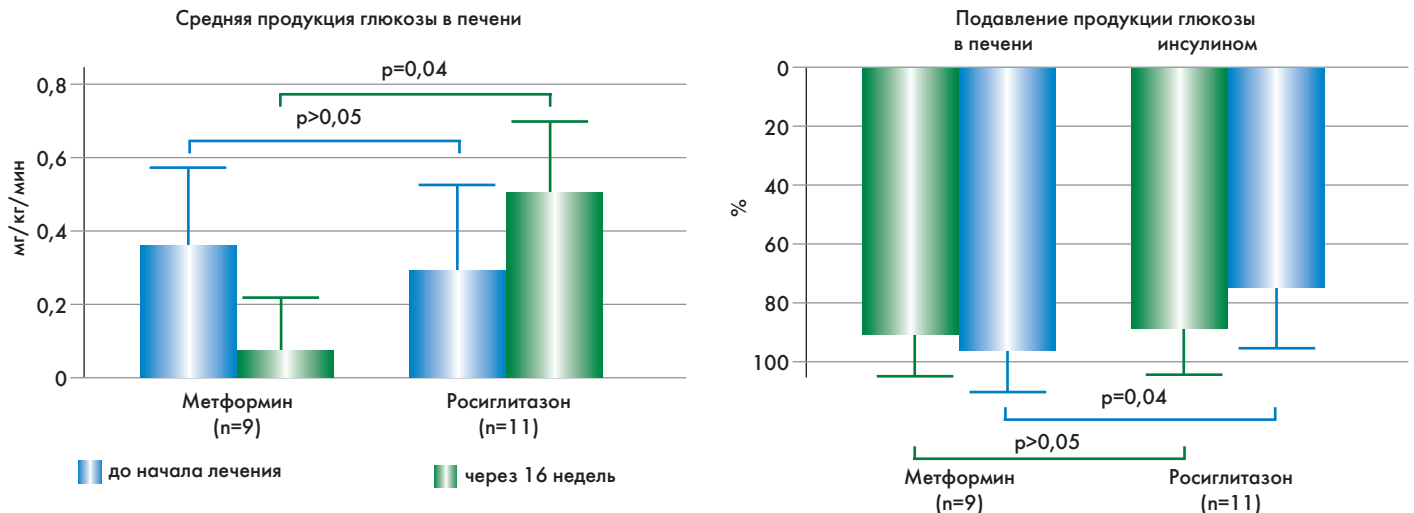


Рис. 4. Подавление печеночной продукции глюкозы метформином при контролируемой гиперинсулинемии (двойное слепое рандомизированное исследование) [6]

Таблица 2

Кардиопротективные свойства метформина	
Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ Сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ Снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ Атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ Висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоз эндотелиальных клеток ↓ Повреждение компонентов клетки
Действие метформина	↓ Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ Сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ Снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ Атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ Висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоз эндотелиальных клеток ↓ Повреждение компонентов клетки
Нейтрализация конечных продуктов гликирования	↓ Степени повреждения ключевых ферментов и тканей ↓ Оксидативного стресса и апоптоза
Снижение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах	↓ Адгезии лейкоцитов к эндотелию ↓ Атеросклероз
Снижение процессов дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	↓ Атеросклероз
Снижение поглощения липидов макрофагами	↓ Атеросклероз
Улучшение микроциркуляции	↓ Кровотока и снабжение питательными субстратами тканей

На представленном рисунке мы видим, что метформин присутствует при всех вариантах терапии. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о показаниях и противопоказаниях к использованию метформина, исходя из имеющихся современных данных.

Во-первых, необходимо ответить на вопрос, почему лечение метформином следует начинать прямо с момента установления диагноза, одновременно с мерами по изменению образа жизни? Потому что у большинства лиц с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению или поддержанию целевых уровней гликемии, что может быть связано со следующими факторами:

- неэффективность мер по снижению массы тела;
- повторный набор массы тела;
- прогрессирование заболевания;
- сочетание указанных факторов.

Помимо того, что у части больных отмечается непереносимость препарата (по данным разных авторов – от 10 до 20%), имеются и четкие противопоказания к назначению метформина.

Противопоказания к приему метформина

- Острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, сердечная или легочная недостаточность, инфаркт миокарда, шок).
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин).
- Острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств).

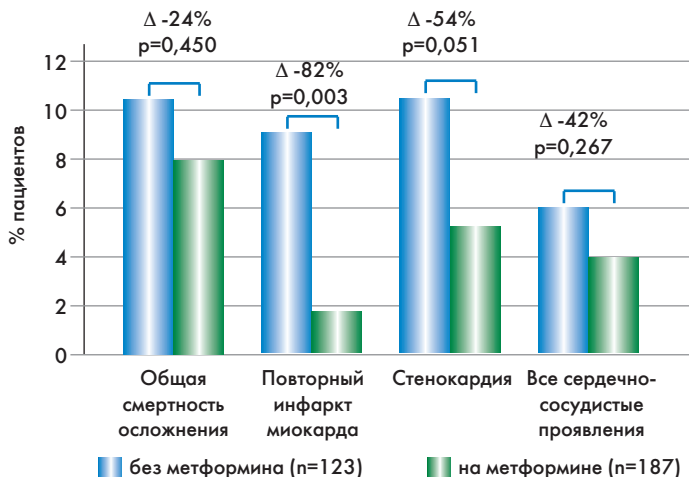


Рис. 5. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3-х лет наблюдения [7]

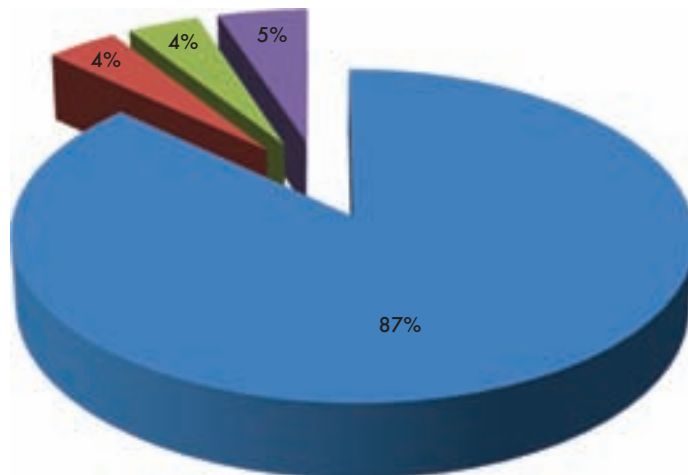


Рис. 7. Частота противопоказаний к назначению метформина у пациентов с СД2 в Тайсайте, Шотландия (1993-1995 гг.) [9]

о Лактация, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам (табл. 3).

Частота противопоказаний к назначению метформина, по данным разных авторов, существенно отличается. Так, по данным [9], представленным на рисунке 7, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) составляет 87% (рис. 7).

Одной из главных причин опасений при назначении метформина является риск развития лактатацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактатацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет, по данным разных авторов, 3 случая на 100 000 пациенто-лет, леченных метформином.

Лактатацидоз клинически очень опасен. Исследование, проведенное Stacpool P.W. с соавт. [10], было выполнено путем обследования и лечения 126 пациентов, помещенных в отделение интенсивной терапии, имевших уровень лактата ≥ 5 ммоль/л, в артериальной крови $\text{pH} \geq 7,35$ или дефицит оснований > 6 ммоль/л. При госпитализации у 80% этих больных диагностирован циркуляторный шок. Сепсис, печеночная недостаточность и заболевания органов дыхания были главными факторами, приведшими к развитию лактатацидоза. Выживаемость через 24 часа составила 59%, через 3 дня – 41% и 17% через 30 дней.

Случаи лактатацидоза, ассоциированного с приемом бигуанидов, детально изучены. Достоверно установлено, что риск

Уровень 1:

убедительно обоснованные вмешательства

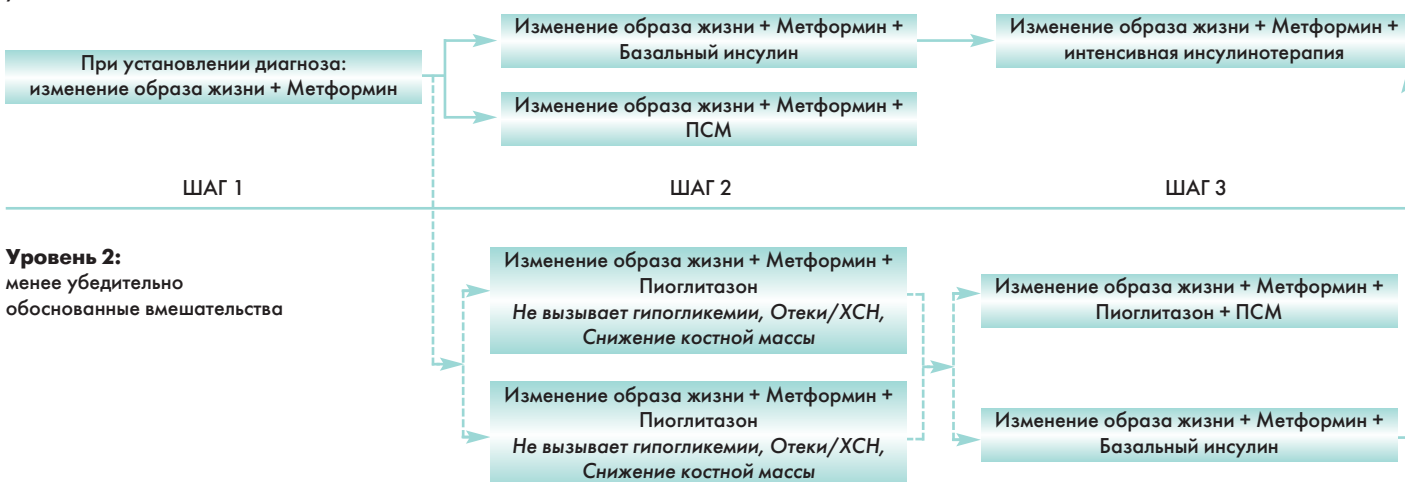


Рис. 6. Согласованный алгоритм ADA/EASD

Таблица 3

Особые указания при приеме метформина	
Факторы риска	Профилактические рекомендации
Лактат-ацидоз	Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией)
Функция почек	Измерение креатинина до начала и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2-4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)
Рентгеноконтрастные вещества	Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч. после нее при нормальной работе почек
Хирургические вмешательства	Отмена метформина за 48 ч. до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее
Дети и подростки	Подтвердить диагноз СД2 до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10-12 лет
Другие	Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и ЛС, стимулирующими выработку инсулина

Длительность наблюдения составила 9 лет (1991 – 1999 гг.). Летальные исходы среди лиц, получавших: СМ – 404 (52%), метформин – 69 (33%), комбинированную терапию – 263 случая (31%). Смертность от всех причин спустя 1 год составила у лиц, получавших СМ, – 200 чел. (26%), у лиц, получавших метформин, – 29 чел. (14%), на комбинированной терапии – 97 (11%). Был сделан вывод о том, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии связан с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД2 по сравнению с СМ.

В Британское исследование 2010 г. [12] были включены 8 404 пациента с впервые выявленным СД2 и впервые выявленной сердечной недостаточностью (период с 1988 по 2007 г.). Проводился сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1 633 случая смерти в каждой). Согласно полученным результатам сделан вывод, что при сравнении лиц, не получавших противодиабетических препаратов, использование метформина ассоциировалось с более низким риском смертности по сравнению с другими антидиабетическими препаратами, включая даже такие потенциально неблагоприятные факторы, как плохой гликемический контроль, снижение функции почек, избыточный вес и артериальная гипертензия. Эти данные согласуются с предшествующими работами, в которых было показано, что у лиц с ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты.

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение роста онкологических заболеваний среди пациентов, применяющих метформин. Одно из них популяционное ретроспективное когортное исследование с ис-

пользованием базы данных штата Саскачеван, Канада, 1995–2006 г. [13]. Целью исследования было изучение смертности от рака и взаимосвязь с антидиабетической терапией при СД2. Обследовали 10 309 пациентов с СД2 с впервые назначенными метформином, производными сульфонилмочевины (СМ) и инсулином. Средний возраст больных составил 63,4±13,3 года, среди них было 55% мужчин. Метформин назначен 1 229 больным в виде монотерапии, СМ – 3 340 больным в виде монотерапии, комбинированная терапия – 5 740, 1 443 добавлен инсулин. Длительность наблюдения – 5,4±1,9 года.

Всего смертность от рака составила 4,9% (162 из 3 340) у лиц, получавших СМ, 3,5% (245 из 6 969) – метформин и 5,8% (84 из 1 443) – инсулин. Данные, представленные Bowker, демонстрируют двукратное увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний в группе пациентов на инсулинотерапии относительно группы метформина 1,9 (95% ДИ 1,5-2,4, p<0,0001). В группе пациентов, находящихся на терапии препаратами СМ, риск возникновения раковых опухолей был также значительно выше показателей в группе метформина и составлял 1,3 (95% ДИ 1,1-1,6, p=0,012) [13].

Curtie C.J. и соавт. [14] также изучали риск развития злокачественных образований у больных СД2 в зависимости от вида проводимой терапии. В исследование было включено 62 809 пациентов с СД2 старше 40 лет, которые были разделены на четыре терапевтические группы: монотерапия метформином или СМ, комбинированная терапия метформином и СМ и инсулинотерапия. Группа пациентов, получающих инсулин, была разделена на подклассы: монотерапия инсулином гларгин, НПХ инсулином, двухфазным инсулином. Также оценивались данные о манифестации или прогрессировании за период лечения (инсулинотерапия с 2000 г.) любых злокачественных образований; отдельное внимание уделялось раку молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной и предстательной желез.

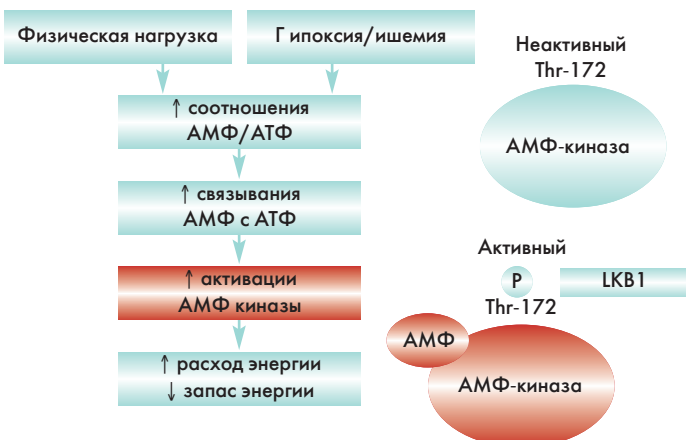


Рис. 8. Схема активации АМФК

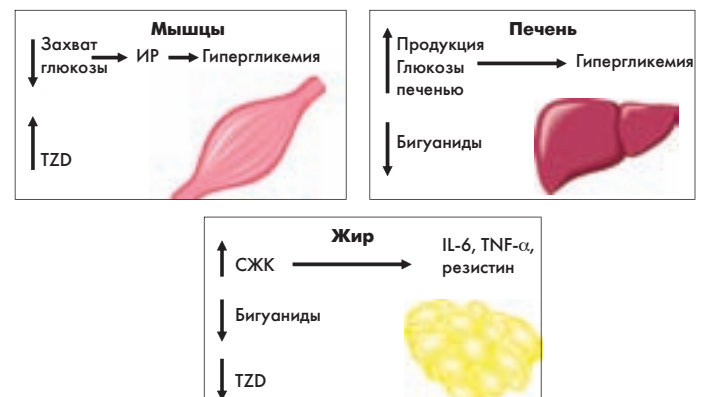


Рис. 9. Ткани-мишени для метформина и тиазолидиндионов

Таблица 4

Исследования эффективности метформина у больных с НАЖБП						
Автор	N	Сравнение	Пациенты	Длительность	Печеночн. ферменты	Гистология
Marchesini e.a.	14	нет	Взрослые Большинство без СД	4 мес.	улучшение	Не оценивали
Nair e.a.	15	нет	Без СД	12 мес.	улучшение	Улучшение воспал.
Uygun e.a.	36	Неэффективность диеты	Без СД	6 мес.	улучшение	Улучшение воспал.
Bugianesi e.a.	55	Неэффективность диеты	Без СД	12 мес.	улучшение	Улучшение стеатоза, воспал. и фиброза
Schwimmer e.a.	10	нет	Без СД	6 мес.	улучшение	Не оценивали
Loomba e.a.	14	нет	Без СД	48 нед.	улучшение	Улучшение стеатоза, воспал.
Nobili e.a.	57	антиоксиданты	Без СД	24 мес.	Без изменений	Нет отличий

При анализе полученных данных было выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстого кишечника и поджелудочной железы (однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез). Редуцирование роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформином составило 0,54 (95% ДИ 0,43-0,66). Даже в случае добавления к любой сахароснижающей терапии метформина риск малигнизации снижался до 0,54 (95% ДИ 0,43-0,66).

Результаты и заключение

Монотерапия метформином была связана с наименьшим риском развития рака. Для сравнения относительный риск (ОР) составили:

- для метформина + СМ – 1,08;
- для монотерапии СМ – 1,36;
- при применении инсулина – 1,42;
- добавление метформина к инсулину – 0,54;
- по сравнению с метформином инсулинотерапия повышала риск колоректального рака (ОР 1,69) и рака поджелудочной железы (ОР 4,63);
- инсулинотерапия не влияла на риски рака простаты и молочной железы.

Одним из последних опубликованных исследований является исследование ZODIAC-16 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), завершённое в Нидерландах и опубликованное в 2010 г. [15]. Целью исследования являлось изучение ассоциации между специфическим лечением СД2 и смертностью от рака. В данном случае изучали ассоциацию между использованием метформина и смертностью от рака в проспективной когорте. Набор пациентов проводился с 1998 по 1999 г. Было включено 1 353 пациента с СД2. Исследование завершено в 2009 г. Характеристика пациентов:

- на метформине – 289;
- без метформина – 1 064;
- средний возраст 67,8±11,7 лет;
- длительность СД – 6,0 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) – 28,9±4,8 кг/м²;
- HbA_{1c} – 7,5±1,2%;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 73,9±28,1 мл/мин;
- инсулинотерапия – 16,5%;
- СМ – 55,0%;
- диета (только) – 13,0%;
- исключены лица с активными формами рака, когнитивными расстройствами и очень маленькой предполагаемой продолжительностью жизни.

При оценке через 9,6 года умерло всего 570 пациентов (42%). Из них 122 (21%) умерли от рака, среди них 26 (21%) от рака легких, 21 (17%) от рака абдоминальной локализации, 238 больных

(41%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти 541 (94%) больного известны. У пациентов, получавших метформин, в сравнении с пациентами, не получавшими метформина, ОР смертности от рака составил 0,43 (95% СЛ 0,23-0,80). ОР повышался при увеличении дозы метформина. При добавлении каждого грамма метформина ОР был 0,58 (0,95% СЛ 0,36-0,93).

Стоит упомянуть, что назначение метформина при синдроме поликистозных яичников, характеризующимся инсулинорезистентностью (ИР) и выступающим в качестве фактора риска развития рака тела матки, также способствует нивелированию возможной атипической гиперплазии эндометрия.

Безусловный интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды наряду с гипополипидемическими препаратами и диетой назначались на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки, подвергавшимся оперативному лечению. В итоге к 3-7 годам наблюдения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, а также некоторое уменьшение частоты выявления первично-множественных опухолей и метакронных опухолей второй молочной железы [16].

Противоопухолевый эффект метформина

Очевидный противоопухолевый эффект метформина, скорее всего, связан с активацией циклической аденозин-монофосфат-зависимой протеинкиназы (АМФК (AMP-activated protein kinase)), которая контролирует обмен глюкозы и липидов. АМФК активирует путь АМФ/АТФ, играющий ключевую роль в энергетическом клеточном балансе за счет увеличения уровня АТФ. Активация АМФК в здоровой клетке вызывают различные метаболические процессы, такие как: гипоксия, гипогликемия, оксидативный и гиперосмолярный стресс, что позволяет считать активацию АМФК адаптивным процессом, сохраняющим энергетические запасы в клетке. АМФК – это гетеротримерный белок, состоящий в отсутствиеи цАМФ из каталитической α - и регуляторных β - и γ -единиц (рис. 8).

Известно, что многие метаболические эффекты метформина осуществляются в присутствии АМФК, в том числе ингибирование mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности клеток к инсулину и снижением гиперинсулинемии как фактора развития опухолей.

mTOR-киназы относятся к семейству фосфатидилинозитолкиназ (PI3K), их С-конец похож на каталитическую область фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), а N-конец связывает комплекс FKBP12 (рапамицин). Многочисленные работы показали, что mTOR играет ключевую роль в клеточном росте и энергетическом метаболизме клетки. mTOR-сигналинг состоит из двух ветвей, каждая из которых содержит специфический комплекс (mTORC1 или mTORC2). Чувствительный к рапамицину mTORC1 регулирует несколько путей, опреде-

Таблица 5

Области применения метформина в настоящем и будущем			
Заболевание	Современная доказательная база по приему метформина	Терапевтический статус метформина	Перспективы применения
СД2	50 лет использования в Европе и более 10 лет применения в США	Рекомендован в качестве начальной терапии или в комбинации с другими ПСП или инсулином согласно современным рекомендациям по СД2	Продолжить использовать в качестве основной терапии СД2 в т.ч. у детей и при прогрессировании СД. Разрабатываются новые лекарственные формы. Изучается использование новых антидиабетических ЛС в комбинации с метформином
Профилактика СД	Доказанная эффективность в крупных рандомизированных исследованиях	В большинстве стран пока нет показания	Эффективность в профилактике СД и хороший профиль безопасности могут привести к использованию метформина у пациентов группы риска по СД
СПКЯ	Эффективность показана в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализе	Показание не зарегистрировано. Рекомендован в руководстве по СПКЯ (NICE) совместно с кломифеном или в качестве препарата первой линии (AACE)	Использование согласно рекомендациям по СПКЯ
Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит	Первые рандомизированные исследования показали положительное влияние метформина при стеатозе печени/неалкогольном стеатогепатите	Показание не зарегистрировано. Особая осторожность при нарушении функции печени	Необходимо продолжить исследования, возможен дополнительный положительный эффект при сочетании СД2 и стеатоза печени/неалкогольного стеатогепатита
ВИЧ-ассоциированная липодистрофия	Рандомизированные исследования показали, что метформин снижает кардиометаболические факторы риска	Показание не зарегистрировано	Метформин может вносить свой вклад в коррекцию инсулинорезистентности и сочетанного кардиометаболического риска при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии
Рак	Обсервационные исследования показали противоопухолевое действие метформина	Лечение или профилактика рака, как показание, не зарегистрированы	Необходимо продолжить исследования, возможно дополнительный противоопухолевый эффект может улучшить исходы терапии метформином

ляющих размер клетки. Рапамицин-нечувствительный mTORC2 регулирует функции актинового скелета, определяя форму. Оба комплекса интегрируют различные сигналы для регуляции клеточного роста, главные из которых: ростовые факторы (инсулин/ИФР), энергетический статус, аминокислоты и стресс. Кроме того, mTOR регулирует многие аспекты клеточного метаболизма, в том числе биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, а также жировой обмен, играя существенную роль в адипогенезе и накоплении липидов. Таким образом, mTOR-киназа объединяет клеточные сигналы от факторов роста, питания и скорости метаболизма для регуляции синтеза белка и роста клеток.

Использование рапамицина, ингибитора mTOR и его производных при лечении некоторых онкологических заболеваний показало положительный эффект. В ходе проведения исследования среди больных раком предстательной железы были получены данные о наличии сильного антипролиферативного эффекта метформина. В данном случае воздействие препарата было связано в большей степени с замораживанием клеточного цикла на фазе G0/G1 и подавлением уровня циклина D1, то есть с угнетением клеточной пролиферации.

Активность фермента АМФК регулирует важный с биохимической точки зрения белок LKB1, известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака легких и толстого кишечника. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь между СД и раком. Метформин активизирует АМФК и воздействует на LKB1-зависимый туморогенез. Другой антионкогенный эффект метформина предположительно базируется на найденных в исследовании CD8+ Т-лимфоцитов, которые были лишены фактора б, ассоциированного

с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6) и не способны генерировать Т-клетки памяти. Эта недостаточность была связана с дефектом окисления жирных кислот. Метформин восстанавливал как метаболический дефект, так и генерацию Т-клеток памяти.

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей иного использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неалкогольная жировая болезнь печени – это распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя. НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД2, ожирения. НАЖБП может в литературе обозначаться разными названиями: неалкогольная болезнь Лаэннека, гепатит «жирной печени», диабетический гепатит, алкоголь-подобное заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит.

Стеатогепатит представляет собой стадию в развитии неалкогольной жировой болезни печени.

Диагноз «НАЖБП» ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, необъяснимого существования постоянной гепатомегалии, которая подтверждается при радиологическом исследовании при условии исключения всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.).

Единственным достоверным диагностическим критерием является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Диагноз может быть подтвержден следующими лабораторными данными: повышение уровня Аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня Аланинаминотрансферазы (АЛТ), по-

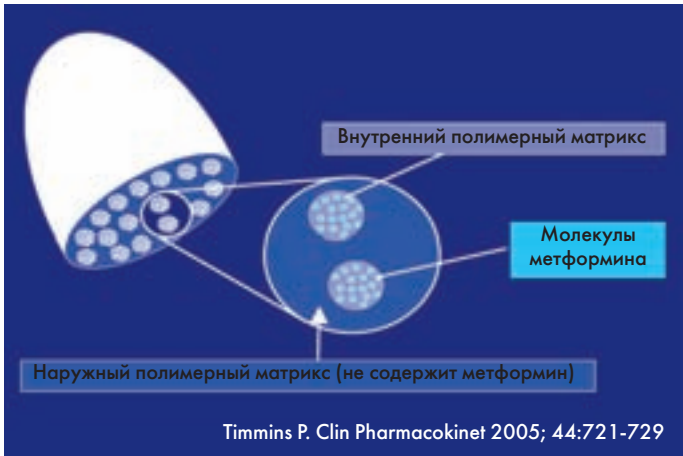


Рис. 10. Метформин медленного высвобождения, назначаемый один раз в сутки. Диффузионная система GelShield

вышение ферментов более чем в 4 раза. АЛТ>АСТ; щелочная фосфатаза повышается более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Течение НАЖБП может быть доброкачественным и злокачественным. Во втором случае отмечается исход в цирроз и печеночную недостаточность или в гепатоцеллюлярную карциному.

Установлено, что ткани-мишени для препаратов, уменьшающих резистентность периферических тканей к инсулину, различны. Так, тиазолидинионы (TZD) действуют в основном

на уровне мышечной и жировой ткани, а метформин в большей степени на уровне печени (рис. 9).

Поэтому для лечения НАЖБП в первую очередь целесообразно использовать метформин. Результаты использования метформина в ряде завершённых исследований у больных без СД представлены в таблице 4.

В заключение необходимо подвести итог той огромной работе, которая уже выполнена, и представить перспективы, которые для метформина могут быть определены сегодня (табл. 5).

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма метформина – Глюкофаж® Лонг (рис. 10).

Данная форма препарата пролонгированного действия предназначена для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции желудочно-кишечного тракта, упрощения схемы приема препарата для лиц пожилого возраста, для повышения комплаентности и сохранения эффективности проводимого лечения. Данный препарат уже с успехом применяется в Европейских странах и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран. Препарат прошел испытания в международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и безопасность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что метформин является одним из старейших препаратов, и многие его свойства достаточно хорошо изучены, однако данный препарат по праву занимает сегодня лидирующую позицию в лечении СД2. Клинические исследования продолжаются, и, возможно, будут открыты многие новые полезные его свойства.

Литература

1. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 1.
2. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 37.
3. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 77–88.
4. Muller S., Denet S., Candiloros H. Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity in vitro and in vivo // European Journal of Pharmacology. – 1997. – 337. – P. 103–110.
5. Jonson A.B., Webster J.M., SUM C.F. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients // Metabolism. – 1993. – 42. – P. 1217–1222.
6. Tiikkainen M., Hakkinen A.M., Korshennikova E., Nyman T. Effect of Rosiglitazone and Metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // Diabetes 2004. – 53. – P. 2169–2176.
7. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base to day // Diabetes and Metabolism. – 2003. – 29. – 6S36–6S43.
8. Bailey C.J., Howlett H.C.S. Defining patient populations not indicated for metformin. // Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 193–198.
9. Emsley-Smith A.M., Boyle D.I., Evance J.M., Sullivan F., Morris A.D. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines // Diabetic Medicine. – 2003. – 18. – P. 483–488.
10. Stacpoole P.W., Wright E.C., Baumgarten T.G. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group // The Am. Journal of Medicine. – 1992. – 97. – P. 47–54.
11. Eurich D.T., Majumdar S.R., Mc Alister F.A., Tsuyuki R.T., Johanson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // Diabetes care. – 2005. – 28. – P. 2345–2351.
12. Mc Donald A., Eurich D.T., Mayumidar S.R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database // Diabetes Care. – 2010. – 33. – P. 1210–1219.
13. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R., Jonson J.A. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonilureas or Insulin // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P. 254–258.
14. Currie C.J., Pool C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetology. DOI: 10.1007/s00125-009-1440-6.
15. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2010. – 33. – P. 322–326.
16. Бернштейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург // Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. – М., 2004. – С. 106–108.

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: dr_smr@mail.ru