

Н.М. Жердьова, к.м.н., кафедра діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

## Чому метформін залишається препаратом першого ряду в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Наразі метформін залишається препаратом першого ряду в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1]. Метформін є найбільш призначуваним пероральним протидіабетичним препаратом у світі: його щороку приймають 150 млн осіб [2].

Окрім терапевтичної дії, пов'язаної зі зниженням рівня глюкози та підвищенням чутливості до інсуліну, бігуаніди зменшують продукцію глюкози в печінці та збільшують її поглинання скелетною мускулатурою [2-4]. Також з'ясувалося, що ця група препаратів має додаткові плейотропні ефекти.

### Антиоксидантний ефект метформіну

У декількох дослідженнях вказували на антиоксидантний ефект метформіну. Відомо, що за наявності ЦД підвищений рівень глюкози зумовлює оксидативний стрес, тобто дисбаланс між продукцією окислювачів, особливо вільних радикалів кисню, й антиоксидантними системами захисту. Це може частково пояснити підвищений рівень розвитку ускладнень у хворих на ЦД [5]. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* продемонстровано кілька антиоксидантних властивостей метформіну, як-от інгібування утворення кінцевих продуктів неензиматичного глікування (AGE) [6, 7], що вважаються однією з патогенетичних ланок розвитку ускладнень ЦД 2 типу. Метформін покращує антиоксидантний потенціал печінки в щурів, які отримували харчування з високим вмістом фруктози [8, 9]. Було показано, що введення метформіну у хворих на ЦД покращує антиоксидантний статус [8]. Також спільна інкубація ендотеліальних клітин (виращених в умовах гіперглікемії) з метформіном сприяла збільшенню активності каталази як в еулікемічному, так і в гіперглікемічному стані [10]. Було продемонстровано, що порівняно з модифікацією способу життя терапія метформіном у пацієнтів з уперше виявленим ЦД ефективніше знижувала оксидативний стрес [11].

### Антионкогенний ефект метформіну

Нещодавні епідеміологічні та лабораторні дослідження показали, що метформін запобігає прогресуванню раку. В одному з досліджень було встановлено, що в людських ракових клітинах метформін пригнічує активність мітохондріального комплексу I (NADH-дегідрогенази) і клітинного дихання. Метформін інгібував клітинну проліферацію в присутності глюкози, але індукував загибель клітин при депривації глюкози, вказуючи на те, що ракові клітини покладаються виключно на гліколіз для виживання в присутності метформіну. Метформін також знижував гіпоксичну активацію гіпоксіндукованого фактора-1 (HIF-1), рівень якого зазвичай підвищений у ракових клітинах і який бере участь у розвитку та прогресуванні гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Таким чином, дослідники продемонстрували інгібуючий вплив метформіну на прогресування онкопатології, що пояснюється його здатністю пригнічувати мітохондріальний комплекс I [12].

Результати ще одного дослідження показали, що метформін інгібує індуковане гіпоксією накопичення HIF-1 $\alpha$ . Більш того, це зниження накопичення HIF-1 $\alpha$  супроводжувалося просуванням деструкції білка HIF-1 $\alpha$ . Поряд із цим метформін значно знизив споживання кисню, що в кінцевому підсумку забезпечило підвищення внутрішньоклітинної напруги кисню. Дослідження *in vivo* продемонстрували, що метформін затримує ріст пухлини і послаблює експресію HIF-1 $\alpha$  у ксенотрансплантатах пухлини ГЦК (рис. 1). Разом ці результати свідчать про те, що метформін знижує індуковане

гіпоксією накопичення HIF-1 $\alpha$  шляхом активного пригнічення мітохондріального споживання кисню і підвищення здатності до клітинної оксигенації, забезпечуючи фундаментальний механізм активності метформіну проти ГЦК [13]. Вплив на HIF-1 $\alpha$  через гіперглікемію є причиною зниження цитотоксичної ефективності метформіну в ракових клітинах яєчників людини [14].

Нині тривають дослідження з вивчення впливу метформіну на різні види ракових клітин. Одне з них – Metformin in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Effect on Tissue Oxygenation (HEAD-MET) – має на меті вивчити вплив метформіну на плоскоклітинний рак голови та шиї; це дослідження закінчиться у 2020 р. [15].

### Метформін і когнітивна функція

Нещодавні дослідження показали, що метформін може проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, захищаючи нейрони від запалення і поліпшуючи енергетичний обмін мозку [16-19]. Доведено, що на тлі застосування метформіну відмічається збільшення нейротрофічних факторів у головному мозку, а інтенсивність нейрогенезу в гіпокампі зростає удвічі (рис. 2) [19]. Нейропротекторна роль метформіну, як було продемонстровано в дослідженнях, пов'язана зі зниженням активності АФК і підсиленням експресії мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у чорній субстанції [20]. Результати досліджень на мишах показали, що тварини, які отримували метформін у дозі 2,8 мг/добу, мали значно вищі рівні BDNF [20, 21].

На сьогодні BDNF вважається одним з найбільш перспективних нейротрофічних

факторів у розвитку та виживанні нейронів. Група дослідників з використанням диференційованої нейрональної клітинної лінії, представленої хронічною гіперінсулінемією (Neuro-2a, клітинна лінія нейробластоми), з'ясувала, що метформін може знижувати розвиток і накопичення  $\beta$ -амілоїду та гіперфосфорилювання тау-білка [22].

### Вплив метформіну на мікробіоту

Нещодавні дослідження показали, що кишкові бактерії відіграють фундаментальну роль у розвитку таких захворювань, як ожиріння, діабет і серцево-судинна патологія. Дані, накопичені в моделях на тваринах, дозволяють припустити, що ожиріння та ЦД 2 типу пов'язані з глибоким дисбіозом. Дослідження першої асоціації з людськими метабеномами продемонстрували високі кореляції між специфічними кишковими бактеріями, певними бактеріальними генами і відповідними метаболічними шляхами та ЦД 2 типу. Важливо, що концентрації в кишечнику бактерій, особливо тих, які продукують бутирати, наприклад *Roseburia intestinalis* і *Faecalibacterium prausnitzii*, у суб'єктів із ЦД 2 типу були нижчими. Усе більше доказів на користь того, що бутират й інші коротколанцюгові жирні кислоти здатні чинити суттєві імуні-метаболічні ефекти [23].

Дисбіоз кишечника нещодавно був асоційований із виникненням ЦД 2 типу. На додачу до цього все більше досліджень, проведених за останні 5 років, показали, що лікування метформіном зумовлює зміни в складі бактеріальної флори кишечника у хворих на ЦД. У дослідженнях за участю людей

і в експериментальних тваринних моделях продемонстровано, що метформін змінює склад мікробіоти кишечника, збільшуючи ріст деяких бактерій, таких як *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia spp.*, *Lactobacillus*, натомість зменшуючи рівні інших, як-от *Intestinibacter*. Дослідження *in vitro* також продемонстрували пряму дію метформіну на ріст *A. muciniphila* і *Bifidobacterium adolescentis*. Додатково виявили, що в кишечнику метформін не тільки покращує поглинання глюкози, а й сприяє продукції коротколанцюгових жирних кислот, захищає кишковий бар'єр і регулює секрецію пептидів кишечника [24].

Ще в одному дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу (n=28, з них 14 отримували метформін) та осіб контрольної групи (n=84) виявили зв'язок між діабетом і мікробіотою кишечника. Результати цього дослідження підтвердили гіпотезу про те, що метформін змінює склад мікробіоти кишечника шляхом збільшення кількості муциндеградуючих *A. muciniphila*, а також декількох мікроорганізмів, що продукують коротколанцюгові вільні жирні кислоти [25]. У невеликому дослідженні (12 пацієнтів із ЦД 2 типу) було показано, що припинення лікування метформіном уже через 7 днів призвело до змін у мікробіоті кишечника та рівні глюкозоподібного пептиду-1 (ГПП-1) [26]. Також було встановлено, що метформін підсилює як загальний, так і активний ГПП-1 завдяки впливу на бактерії, які продукують коротколанцюгові вільні жирні кислоти, тобто шляхом модифікації стану мікробіоти кишечника [26-29].

Висунуто гіпотезу, що метформін змінює метаболізм глюкози через вплив на секрецію жовчних кислот. Мікробіота кишечника вважається метаболічним органом, який не тільки полегшує отримання поживних речовин та енергії з їжі, а й виробляє численні метаболіти, що через споріднені рецептори передають сигнали для регулювання метаболізму людини. Один з таких класів метаболітів, жовчні кислоти, продукується в печінці з холестерину і метаболізується в кишечнику мікробіотою. І навпаки, жовчні кислоти можуть модулювати мікробну композицію кишечника як безпосередньо, так й опосередковано через активацію вроджених імунних генів у тонкому кишечнику. Таким чином, вплив на метаболізм людини може досягатися за рахунок модифікації жовчних кислот мікробіотою, яка, своєю чергою, призводить до змін у сигнальних властивостях рецепторів жовчних кислот і змін мікробної композиції [30].

Отже, можемо підсумувати, що метформін обґрунтовано займає місце як препарат першої лінії для лікування ЦД 2 типу не тільки завдяки його цукрознижувальним властивостям, а й з огляду на наявність позитивних плейотропних ефектів. У цій статті ми показали лише деякі з них, а саме протизапальний, антионкогенний, нейропротекторний, пробіотичний.

Одним із препаратів метформіну є Метфогамма з варіабельністю дози 500, 850 та 1000 мг. Таблетка 1000 мг легко ділиться за рахунок технології snap-tab. Максимально допустима доза препарату – 3000 мг/добу. Дозовано прийом дітям з 10 років. Метфогамма – це препарат компанії «Вьорваг Фарма», що гарантує високу німецьку якість.

Список літератури знаходиться в редакції.

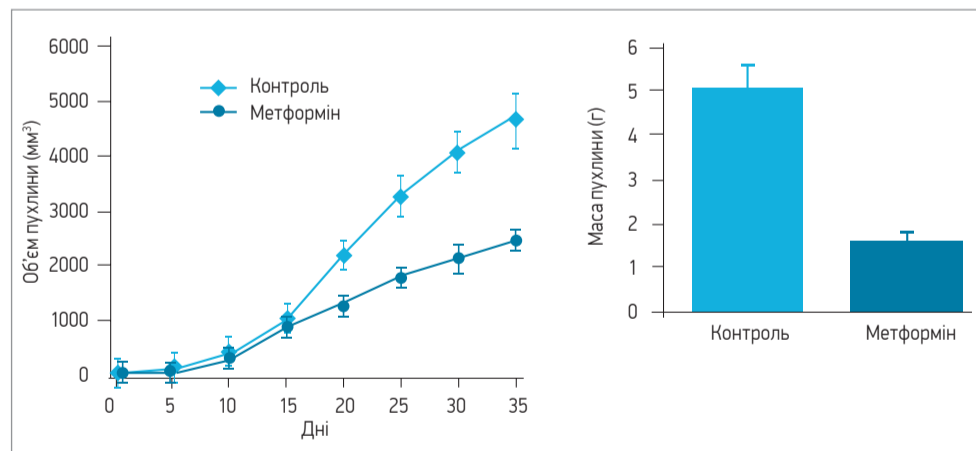


Рис. 1. Призначення метформіну пригнічує ріст ксенотрансплантату ГЦК

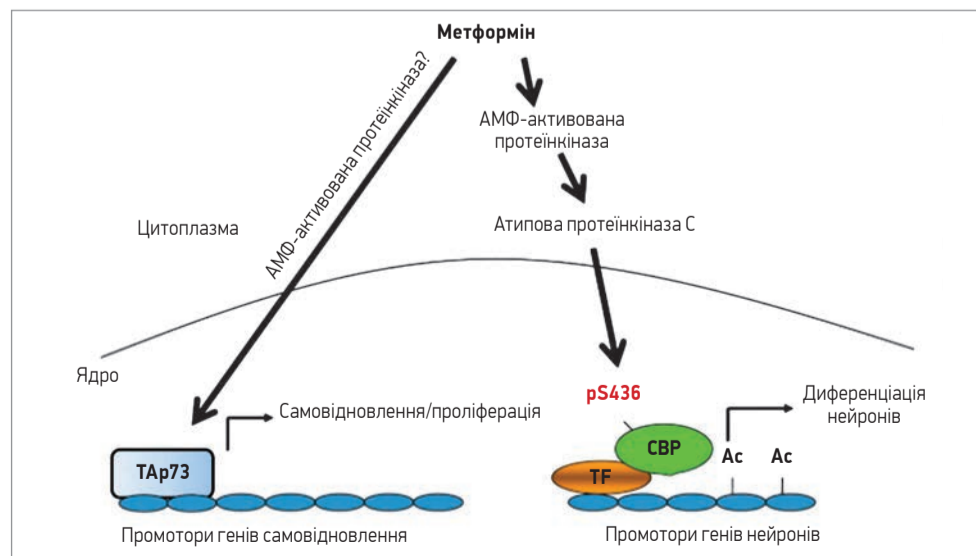


Рис. 2. Молекулярні шляхи, що регулюють метформін-індуковану проліферацію та диференціацію клітин-попередників нейронів

