

Метформин – коррекция инсулинорезистентности и не только

С.В.Подачина

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Сахарный диабет (СД) типа 2 и ожирение – заболевания, которые имеют эпидемиологическую распространенность в экономически развитых странах. Эти заболевания часто осложняются сердечно-сосудистыми проблемами, легочной недостаточностью, патологией суставов, онкологическими заболеваниями и др.

В основе СД типа 2 лежат два патогенетических механизма – это **инсулинорезистентность (ИР)** и **дисфункция β-клеток**. Нельзя однозначно сказать, какой из этих двух факторов является ведущим. На фоне прогрессирующей ИР постепенно нарушается, а затем и снижается функция β-клеток. В 1995 г. были опубликованы результаты 6-летнего клинического исследования, проводившегося в Великобритании, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Пациентам с СД типа 2 проводилась терапия разными сахароснижающими препаратами с целью добиться удовлетворительного гликемического контроля для предотвращения или снижения проявлений диабетических осложнений [14]. В отчете по исследованию, помимо результатов, касающихся снижения распространенности осложнений, были данные, которые оказали существенное влияние на понимание патофизиологии СД типа 2. По результатам этого исследования впервые было показано (с помощью индекса НОМА – суррогатная оценка функции β-клеток на основе измерений гликемии натощак и концентрации инсулина в крови натощак) [10], что к моменту постановки диагноза СД типа 2 функция β-клеток уже значительно снижена. В результате измерений индекса НОМА исследователи пришли к выводу, что секреция инсулина у больных СД типа 2 постепенно угасает по сравнению с пациентами без СД или с пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). В течение всех лет исследования также было показано, что на фоне лечения СД с течением времени возникает необходимость в интенсификации терапии, что позволило авторам сделать вывод о «постепенном увеличении гипергликемии, связанном со снижением функции β-клеток».

Индекс НОМА использовался для оценки изменений функции β-клеток с течением времени у пациентов с СД типа 2 в исследовании ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [1, 9]. Пациентам проводилась монотерапия росиглитазоном, метформином или глибенкламидом. Основным выводом ADOPT было, что хотя три препарата отличались по длительности терапии (монотерапии) – это не предотвращало снижение функции β-клеток. Данные согласуются с результатами UKPDS. Если в начале лечения отмечалось улучшение гликемического контроля, то в дальнейшем следовали постепенное увеличение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и необходимость в интенсификации терапии.

Интересные данные приведены в статье G.Reaven (2009 г.) [23], в которой он доказательно опровергает возможность использования индекса НОМА для оценки функции β-клеток у больных СД, так как при повышении уровня глюкозы крови не может быть дана объективная оценка функции β-клеток. В другой статье описывается, как по-разному откликается β-клетка выработкой инсулина на нагрузку глюкозой у здоровых людей [7]. Таким

образом, функциональные возможности β-клеток индивидуальны и определяются степенью ИР.

В патогенезе СД типа 2 обязательно участвуют оба фактора: и ИР, и нарушение функции β-клеток. Соотношение этих двух компонентов патогенеза СД типа 2 различно как в отдельных популяциях, так и у конкретных больных в одной популяции. До конца не удается определить, какой же из этих двух дефектов является первичным. Так, у индейцев племени пима ИР предшествует СД типа 2. И при проведении глюкозотолерантного теста и нормальных показателях глюкозы при проведении теста имеет место гиперинсулинемия [7, 22]. У родственников больных СД типа 2 также отмечается повышение уровня инсулина на нагрузку глюкозой, что явно свидетельствует об имеющейся сниженной чувствительности тканей (печень, мышцы) к инсулину. ИР – это своего рода экзамен для β-клеток. Манифестация СД типа 2 развивается при неспособности β-клеток преодолеть постепенно нарастающую ИР.

ИР встречается не только при СД типа 2, но и при других заболеваниях/состояниях. Считается, что у 25% здоровых людей имеет место ИР, сопоставимая с больными СД типа 2. Изучение с помощью биостатора распространенности ИР у больных с НТГ, СД типа 2, дислипидемией, гиперурикемией и артериальной гипертензией показало, что ИР встречается у 84% больных СД типа 2, у 66% – с НТГ, при гиперхолестеринемии – у 55%, при гипертриглицеридемии – у 84%, при снижении уровня липопротеидов высокой плотности – у 88%, при гиперурикемии – у 62% и при гипертензии – у 58% больных [1, 4].

Причины и последствия ИР при СД типа 2

Причины ИР гетерогенны и до конца в настоящее время не изучены. В развитии ИР четко прослеживаются два фактора: генетический и приобретенный. Родственники 1-й степени родства с нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную ИР по сравнению с лицами контрольной группы, гомозиготные близнецы заболевают СД типа 2 в 100% случаев.

Что касается приобретенной ИР, то механизмы ее развития гетерогенны и также недостаточно изучены. Несомненное значение в развитии ИР имеет ожирение, в частности абдоминальное ожирение. Жировая ткань является «хранилищем» запасов энергии в организме. Но этот тезис больше относится к периферическому жиру, тогда как абдоминальный тип ожирения, характеризующийся отложением жира в большом сальнике и ретроперитонеальном пространстве, является причиной множества метаболических нарушений. Абдоминальный тип ожирения сопровождается дислипидемией, сердечно-сосудистыми нарушениями, гипертензией. При этом типе ожирения в крови повышается уровень андрогенов (у женщин) и кортизола при снижении сексвязанного глобулина.

В абдоминальных жировых клетках скорость липолиза значительно выше, чем в подкожных адипоцитах, и свободные жирные кислоты (СЖК), которые освобождаются при липолизе по системе воротной вены, инфильтрируют печень, повышается синтез липопротеидов и активируются процессы атерогенеза. СЖК оказывают ингибирующее влияние на окисление глю-

козы (цикл Рэндалла) и участвуют в поддержании и усилении состояния ИР. Инфузия липидов здоровым добровольцам в течение 48 ч приводит к ИР, хронической гипергликемии, которая сопровождалась гиперинсулинемией [1, 2, 4, 26]. В эксперименте на модели ожирелых диабетических крыс (Zucker diabetic fatty rat) показано, что значительное повышение в плазме крови концентрации жирных кислот и триглицеридов в пре-диабетический период сочетается с резким увеличением содержания триглицеридов в островках поджелудочной железы. Такое влияние триглицеридов на β -клетки названо липотоксичностью [5]. Интересно, что диета с ограничением жиров, назначенная указанным экспериментальным животным, снижает гиперлипидемию, гипертриглицеридемию и накопление липидов в островках, что сопровождается улучшением функции β -клеток. Липотоксичность или длительное влияние повышенных концентраций СЖК на снижение функции β -клеток опосредуется нарушением регуляции индуцируемой NO-синтазы и повышенным образованием NO и усилением процессов оксидации и цитотоксичности. Кроме того, аккумуляция жирных кислот в островковых клетках приводит к ускорению апоптоза β -клеток [8]. Результатом повреждения β -клеток становится снижение их функциональных свойств, что наблюдается при СД типа 2. Нарушение пульсирующей секреции инсулина и влияния инсулина на распределение глюкозы в организме также являются факторами, способствующими ИР.

Биологическое действие инсулина основано на стимуляции поглощения глюкозы периферическими тканями, опосредуется инсулиновыми рецепторами. Комплексирование инсулина с рецептором является триггером образования вторичных мессенджеров и активации ферментных систем, участвующих в реализации биологического действия инсулина и, в частности, двух основных ферментов – гликогенсинтазы (контроль образования гликогена) и пируватдегидрогеназы (регуляция окисления глюкозы) [1].

При СД типа 2 возможны как снижение количества и аффинности рецепторов к инсулину, так и нарушение инсулино-рецепторного взаимодействия, что сопровождается усилением клинических проявлений ИР и восстановлением этих нарушений почти до нормы при снижении массы тела. Помимо рецепторных изменений, известно значительное число и пострецепторных механизмов, участвующих как в генезе ИР, так и в механизмах развития СД. Инициация передачи гормонального сигнала инсулина начинается с фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Фосфорилирование инсулинового рецептора позволяет передавать сигналы инсулина в клетку и активизировать глюкозные транспортеры (ГЛЮТ), наиболее важным из которых является ГЛЮТ-4. Этот транспортер экспрессируется в мышцах, мышце сердца и жировой ткани. Нарушение функций ГЛЮТ-4 сопровождается ИР [22].

Скорость образования глюкозы печенью является основным фактором, поддерживающим гомеостаз глюкозы в организме. Этот процесс поддерживается содержанием инсулина и глюкагона в крови. Поступающий в печень глюкагон повышает распад гликогена и стимулирует процессы глюконеогенеза, тогда как инсулин ингибирует как гликогенолиз, так и глюконеогенез. Помимо прямого влияния на скорость продукции глюкозы печенью, инсулин оказывает и опосредованное действие. На уровне α -клеток островков Лангерганса инсулин ингибирует секрецию глюкагона. В жировой ткани инсулин угнетает липолиз и, соответственно, концентрацию СЖК в крови. Перечисленные процессы нарушаются в условиях ИР [8].

Лечение СД типа 2 – это комплексная задача, она включает следующие компоненты: диета, физические



нагрузки, лекарственные препараты, обучение больного и самоконтроль [5, 13]. Лечение больных СД направлено на достижение компенсации углеводного обмена. Понятие компенсации СД в последние годы изменилось для российских врачей. И если раньше мы стремились к нормальным показателям глюкозы крови и HbA_{1c}, то современный подход предполагает оценку возраста пациента, возможность развития гипогликемических состояний, степень выраженности осложнений СД и сопутствующих заболеваний (см. рисунок) [2]. При СД типа 2 нарушение углеводного обмена сочетается с выраженными изменениями жирового обмена. При рассмотрении компенсации метаболических нарушений следует учитывать показатели липидного обмена как фактор риска развития сосудистых осложнений.

Адекватность терапии СД остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Строгой компенсацией диабета в течение длительного времени удается предотвратить развитие его поздних осложнений.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), **метформин** – первый препарат, рекомендованный к использованию у больных СД типа 2. Многочисленные клинические исследования позволили оценить его терапевтическую значимость и спектр показаний для назначения метформина, который постоянно расширяется. Точкой приложения метформина является печень и в меньшей степени мышцы и жировая ткань. Повышая чувствительность печени к эндогенному инсулину, метформин не влияет на функцию β -клеток [13]. Повышение чувствительности периферических тканей опосредованно благоприятно влияет на β -клетки. При повышении чувствительности тканей к инсулину улучшается инсулинопосредованная утилизация глюкозы тканями и, соответственно, снижается глюкозотоксичность в отношении β -клеток. На фоне уменьшения ИР снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови, нормализуется соотношение инсулин/проинсулин. У больных СД типа 2 нормализация гликемии происходит без опасности гипогликемии. Метформин абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Биодоступность метформина составляет 50–60%. Всасывание метформина в тонком кишечнике контролируется его концентрацией в кишечной стенке, таким образом всасывание метформина ограничивается его концентрацией в стенке тонкой кишки. Прием препарата 2–3 раза в сутки позволяет контролировать его уровень в крови, не допуская передозировки препарата [13].

В настоящее время назначение сахароснижающего лекарственного препарата должно быть с учетом воз-

возможного сердечно-сосудистого риска. В 2008 г. Американской администрацией по контролю за лекарствами и продуктами питания (Food and Drug Administration – FDA) выдвинуты требования для всех лекарственных препаратов для лечения СД [26]. Кроме того, назначение антидиабетических препаратов должно учитывать возраст больного, почечную функцию, длительность заболевания, возможность гипогликемических состояний. Метформин более 50 лет применяется для лечения больных СД, является препаратом 1-й линии лечения. Не обладает гипогликемизирующим действием, а действует как антигипергликемический препарат с минимальным риском гипогликемий. Исследование UKPDS показало, что при лечении метформином больных с избыточной массой тела отмечалось снижение риска инфаркта миокарда на 39%, любой конечной точки, связанной с диабетом, – на 32%, смерти, связанной с диабетом, – на 42%, смерти от всех причин – на 36% [14]. Метформин способствует уменьшению ИР, гиперинсулинемии и глюкозотоксичности, снижению уровня липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и незначительно – холестерина, в сочетании с повышением липопротеидов высокой плотности. Метформин повышает фибринолитическую активность крови, улучшая тем самым микроциркуляцию, протективно влияет на сердечно-сосудистые риски. Метформин снижает массу тела, снижает активность оксидативного стресса и апоптоза, нейтрализует конечные продукты гликирования [24].

В Швеции с 2004 по 2010 г. проводилось исследование эффективности и безопасности метформина у больных СД. В исследовании принимали участие 51 675 больных с разной степенью почечной недостаточности. Средний период наблюдения составил 3,9 года [25]. В результате исследования были четко сформулированы показания метформина для больных с нарушением функции почек. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60–89 мл/мин на 1,73 м² рекомендованная доза метформина 2000 мг/сут; 45–59 мл/мин на 1,73 м² – 1000 мг/сут; 30–44 мл/мин на 1,73 м² – 500 мг/сут.

Метформин снижает концентрацию глюкозы в крови путем угнетения глюконеогенеза в печени [16]. У больного СД типа 2 скорость глюконеогенеза в 3 раза выше нормы. Метформин снижает этот показатель более чем на 1/3 [17]. Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) — фермент печени, который играет важную роль в инсулиновой сигнализации, во всем энергетическом балансе организма и метаболизме глюкозы и жиров [18]. Активация АМФК необходима для ингибирующего эффекта метформина на глюконеогенез в печени [19]. В исследовании, опубликованном в 2008 г., механизм действия метформина был подробно описан. Оно показало, что активация АМФК необходима для увеличения экспрессии белка SHP (англ. – Small heterodimer partner), который, в свою очередь, подавляет экспрессию фосфоенолпируват-карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, участвующих в глюконеогенезе [20]. Механизм, посредством которого метформин активирует АМФК, остается непонятным, однако исследования показывают, что метформин увеличивает количество цитозольного АМФ.

Согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов (2011 г.), подбор сахароснижающей терапии должен быть индивидуальным и безопасным. Метформин отвечает этим требованиям абсолютно. Вследствие проводимых долгосрочных исследований доказаны безопасность препарата в отношении сердечно-сосудистой системы, влияния на массу тела и минимальный риск гипогликемических состояний. Метформин является препаратом 1-го ряда выбора в начале терапии, а также в комплексе с любым другим сахаросни-

жающим препаратом на любом этапе лечения при отсутствии противопоказаний.

Среди всех препаратов метформина наиболее востребованным и заслуживающим внимания является Метфогамма® («Вёрваг Фарма», Германия). Терапия препаратом Метфогамма® позволяет эффективно контролировать нарушение углеводного и жирового обмена, уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений, уменьшать риск тромбообразования, улучшая реологические свойства крови. Метфогамма® помогает снижать массу тела. Среди показаний для применения Метфогаммы: метаболический инсулинорезистентный синдром и ожирение. Терапия Метфогаммой (метформин) – это безопасная терапия в отношении гипогликемии и лактацидоза, также при хронической болезни почек III стадии показана терапия в соответствующей дозировке. Противопоказанием для назначения метформина является СКФ < 30 мл/мин на 1,73 м² (хроническая болезнь почек IV стадии).

Эффективность и безопасность препарата Метфогамма® подтверждены клиническими исследованиями [27, 28].

Метфогамма® выпускается в разных дозировках – 500, 850, 1000 мг по 30 и 120 таблеток в упаковке, что удобно для пациентов.

Список использованной литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6. Российская ассоциация эндокринологов. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Информолитграф, 2013.
3. 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: 854–65.
4. Agren JJ, Valve R, Vidgren H et al. Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the acid-binding protein 2 gene. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1606–11.
5. Betteridge DL. Lipid-lowering trials in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12 (6): 619–23.
6. Hayakawa T, Nagami Y, Nabara E et al. Variation of the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with obesity and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism* 1999; 82: 655–9.
7. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169–71.
8. Boden G, Cheung P, Stein TP et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol* 2002; 283: E12–E19.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis Model Assessment (HOMA): insulin resistance and beta cell function from fasting

plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–19.

11. Peterson DT, Reaven GM. Evidence that glucose load is an important determinant of plasma insulin response in normal subjects. *Diabetes* 1971; 20: 729–33.

12. Reaven GM. Effect of metformin on various aspects of glucose, insulin and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with varying degrees of hyperglycemia. *Diab Metab Rev* 1995; 11: S97–S108.

13. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163 (21): 2594–602.

14. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16: overview of 6 years of therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–58.

15. Lissner L, Heitmann B. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 79–90.

16. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update (PDF). *Ann Intern Med* 2002; 137 (1): 25–33.

17. Hundal R, Krssak M, Dufour S et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes (PDF). *Diabetes* 2000; 49 (12): 2063–9. DOI:10.2337/diabetes.49.12.2063. PMID 11118008

18. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007; 100 (3): 328–41.

19. Schumamm W, Petersen K, Landau B, Shulman G. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes (PDF). *Diabetes* 2000; 49 (12): 2063–9. DOI:10.2337/diabetes.49.12.2063. PMID 11118008

20. Kim YD, Park KG, Lee YS et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008; 57 (2): 306–14. DOI:10.2337/db07-0381

21. Dandona P, Weinstock R, Thush S et al. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2907–20.

22. Jansen RC, Bogardus C, Takeda J et al. Linkage analysis of insulin secretion with GLUT 2 and glucokinase in Pima Indians and identification of a missense mutation in GLUT 2. *Diabetes* 1994; 43: 558–91.

23. Gerald M, Reaven. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? *Diabetes Vasc Dis Res* 2009; 6 (2): 133–8.

24. Wiernsperger NF. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 259–72.

25. Ekstrom N, Schwuler I, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; 2 (4).

26. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (Internet) 2008. Available from <http://www.dagor/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> en. 2012. Vol 2: e001076. Doi:10.1136

27. Мамедов М.Н., Косматова О.В. Опыт применения метформина у пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета. *Фарматека*. 2006; 9.

28. Шилов А.М., Авицалумов А.И. и др. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (13).

