



# Метформин как ключевой компонент профилактики развития сахарного диабета 2 типа

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Метформин как ключевой компонент профилактики развития сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (31): 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-31-12-17

*Преиабет значительно повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, а также сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, у лиц с преиабетом чаще, чем в популяции, встречаются другие компоненты метаболического синдрома. Поэтому необходим комплексный подход, обеспечивающий влияние на патогенетическую основу развития метаболического синдрома и СД 2 типа. Метформин улучшает чувствительность клеток к инсулину и снижает гиперинсулинемию, а следовательно, способствует уменьшению риска развития СД 2 типа у лиц с преиабетом. В настоящее время широко изучаются плейотропные эффекты метформина. Метформин действует на ключевые механизмы старения, замедляя его на клеточном уровне. Снижение риска возникновения СД 2 типа, потенциальное кардиопротективное действие, возможная роль в снижении риска развития некоторых видов рака, а также системного воспаления, позитивное влияние на состав кишечной микробиоты делают метформин ключевым компонентом профилактики метаболических нарушений при преиабете.*

**Ключевые слова:** преиабет, метформин, сенесцентные клетки, микробиота кишечника

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа является серьезным социально значимым заболеванием, что обусловлено его высокой распространенностью и повышенными рисками инвалидизации и ранней смерти пациентов. В настоящее время по существу он приравнен к кардиоренальному синдрому, так как у большинства пациентов с СД 2 типа развивается сердечно-сосудистая и почечная патология.

К сожалению, пока не удается сдерживать темпы заболеваемости СД 2 типа. Эксперты Международной диабетической федерации делают неутешительные прогнозы на будущее. Если сейчас, согласно расчетам, в мире сахарным диабетом болеют около 537 млн (10,5% взрослого населения), при этом более 90% из них – СД 2 типа, то к 2045 г. их число увеличится до 732 млн (12,2% взрослого населения) [1]. Такая высокая распространенность обусловлена большим числом лиц с ожирением, которое предрасполагает к развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, что уже само по себе является основой развития метаболического синдрома, помимо СД 2 типа повышает риск развития артериальной гипертензии, дислипидемии и гиперурикемии.

Нарушения углеводного обмена в большинстве случаев проходят стадию преиабета. Эпидемиологические данные убеждают, что у большинства лиц с преиабетом развивается СД 2 типа [2]. Однако эта стадия уникальна тем, что именно на ней процесс прогрессирования нарушений метаболизма можно остановить или существенно замедлить. Что это может значить для конкретного пациента? Возможно, активная профилактическая стратегия защитит его от инфаркта миокарда, инсульта, развития слепоты или потери нижней конечности. Это дает шанс прожить более полноценную, активную жизнь без необходимости в сложной многокомпонентной сахароснижающей терапии, включая инсулин. К сожалению, этим шансом удастся воспользоваться далеко не всем.

Для успешной реализации программы профилактики развития СД 2 типа у лиц с преиабетом необходимо соблюдение двух условий:

- 1) активный скрининг на ранние нарушения углеводного обмена (РНУО);
- 2) эффективная стратегия предотвращения развития СД 2 типа.



К сожалению, довольно часто при выявлении РНУО даются рекомендации общего характера, касающиеся соблюдения определенной диеты и расширения физической активности. Иногда врач даже успокаивает пациента, говоря, что по результатам анализов у него нет СД 2 типа, а есть незначительное повышение уровня глюкозы в крови относительно нормальных значений. В этом случае уникальная возможность не допустить развития СД 2 типа будет упущена, и через три-четыре года, а может и раньше, может быть установлен диагноз СД 2 типа. Более того, накапливается все больше свидетельств того, что граница по уровню гликемии между предиабетом и СД 2 типа достаточно произвольная, так как не является отправной точкой для развития поздних осложнений [3]. Известно, что риск развития микро- и макрососудистых осложнений начинает повышаться уже на стадии РНУО, образуя континуум сосудистых поражений [4]. Кроме того, обычно уже на стадии предиабета отмечаются и другие компоненты метаболического синдрома, включая висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, малоградиентное системное воспаление. Поэтому активная тактика, включая медикаментозные вмешательства, необходима уже на стадии предиабета для предупреждения развития не только СД 2 типа, но и других хронических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма. Эффективность вмешательства по предотвращению возникновения СД 2 типа и снижению сердечно-сосудистых рисков определяется выбором правильной тактики ведения конкретного пациента на основании знаний патогенеза РНУО.

### Факторы риска метаболических нарушений

Метаболический синдром и нарушения углеводного обмена развиваются в результате сочетания неправильного образа жизни, включая нерациональное питание и низкий уровень физической активности, воздействия негативных факторов окружающей среды и генетической обусловленности. Высокая калорийность рациона, недостаток пищевых волокон [5], высокая степень предварительной обработки пищи [6], высокий процент трансжиров и свободных сахаров в продуктах являются основными факторами питания, предрасполагающими к развитию СД 2 типа. Низкий уровень физической активности и значительное время, проведенное сидя, также повышают риск возникновения СД 2 типа [7]. Ухудшение качества и уменьшение количества ночного сна (менее шести часов) являются факторами, которые повышают риск развития ожирения и СД 2 типа, однако часто не принимаются во внимание при разработке программ по профилактике СД 2 типа [8]. Важный вклад в развитие нарушений метаболизма, в частности СД 2 типа, вносят психологические факторы, такие как депрессия, тревога и хронический стресс, нарушение функций, имеющих решающее значение для выживания. У лиц, находящихся в состоянии хронического стресса, отмечается нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, что

приводит к повышенному выбросу глюкокортикостероидов и катехоламинов. Повышенная секреция глюкокортикостероидов влияет на метаболизм глюкозы, стимулируя глюконеогенез в печени, подавляя поглощение глюкозы адипоцитами и скелетными мышцами, стимулируя липолиз в адипоцитах, подавляя секрецию инсулина, повышая инсулинорезистентность и выраженность системного воспаления [9]. Эти изменения также способствуют развитию СД 2 типа.

Метаболические нарушения развиваются задолго до манифестации СД 2 типа и, как правило, обусловлены увеличением массы висцерального жира, развитием инсулинорезистентности. Снижение чувствительности клеток к инсулину вызывает повышенную секрецию инсулина для поддержания уровня глюкозы в крови на уровне, близком к нормальному, несмотря на одновременное прогрессирующее снижение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. При присоединении к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы гликемия повышается сначала до уровня, характерного для РНУО, затем изменения прогрессируют и манифестирует СД 2 типа.

### Предиабет и клеточное старение

Уже на стадии предиабета запускается механизм ускоренного старения. Клеточное старение представляет собой четко определенный приобретенный фенотип, характеризующийся длительной остановкой клеточного роста, экспрессией антипролиферативных молекул и активацией сигнальных путей, чувствительных к повреждению, – так называемый секреторный фенотип, связанный со старением (СФСС) [10]. Клеточное старение наиболее известно как внутренний клеточный механизм предотвращения неопластической трансформации, в том числе за счет усиления местного противоопухолевого иммунитета. Таким образом, клеточное старение приносит определенную пользу организму. Однако избыточное накопление сенесцентных клеток с возрастом оказывает токсичное действие на организм, проявляющееся в сниженной способности восстанавливаться после повреждений и повышенной восприимчивости к некоторым возрастным заболеваниям. Старение клеток происходит неравномерно, наибольший пул стареющих клеток отмечен среди Т-клеток,  $\beta$ -клеток, а также клеток жировой ткани и почек. Обилие стареющих клеток увеличивается не только с возрастом, но и при стресс-индуцированном преждевременном старении. К стрессовым факторам, провоцирующим появление сенесцентных клеток, относят окислительный стресс, метаболическую дисфункцию, эпигенетические изменения, радиацию, стресс эндоплазматического ретикулума. Появление сенесцентных клеток в жировой ткани характеризуется усилением ее дисфункции, нарастанием воспаления, снижением чувствительности к инсулину и накоплением липидов. Накопление стареющих клеток и секреция провоспалительных факторов в эндотелии сосудов могут приводить



к изменению вазодилатации, хроническому воспалительному ответу и патологическому ремоделированию внеклеточного матрикса, что вызывает эндотелиальную дисфункцию и развитие возрастных заболеваний [11].

### Этиология и патогенез ранних нарушений углеводного обмена

Эффективная программа профилактики развития СД 2 типа и прогрессирования других метаболических нарушений у лиц с предиабетом должна быть построена на глубоком знании этиологии и патогенеза различных вариантов РНУО. В настоящее время выделяют следующие РНУО:

- нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышение уровня глюкозы натощак выше нормальных значений, но ниже характерных для СД 2 типа;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышение уровня глюкозы через два часа после нагрузки 75 г глюкозы.

Некоторые авторы также выделяют сочетание НТГ и НГН. Данное нарушение характеризуется повышением гликемии натощак и глюкозы во второй точке при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Согласно современной классификации, сочетание НТГ и НГН выносится в диагноз как НТГ [12]. Патогенез НТГ и НГН несколько различен, что очень важно при выборе стратегии и тактики профилактики развития СД 2 типа. НГН характеризуется снижением чувствительности к инсулину печени, гиперпродукцией глюкозы печенью в ночные часы, дисфункцией  $\beta$ -клеток и/или малой массой  $\beta$ -клеток, изменением секреции глюкагоноподобного пептида 1 и неадекватным повышением секреции глюкагона. Для НТГ свойственны снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, прогрессирующая утрата функции  $\beta$ -клетками, снижение секреции глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида и неадекватное повышение секреции глюкагона. При этом сохраняется чувствительность к инсулину на уровне печени [13]. Сочетание НТГ и НГН является серьезным дефектом чувствительности к инсулину как на уровне периферических тканей, так и на уровне печени (гепатоциты). Лучшее понимание этиологии и патофизиологии предиабета может дать основу для разработки индивидуальных стратегий профилактики развития СД 2 типа.

В нескольких исследованиях изучались механизмы и потенциальные этиологические факторы, ведущие к развитию различных вариантов РНУО.

Обнаружены следующие особенности этиологии НТГ и НГН.

Так, НГН преимущественно связана:

- с генетическими факторами;
- курением (изменение состава тела, нарушение как секреции инсулина, так и чувствительности к инсулину из-за повреждения, вызванного активными формами кислорода, нарушение липидного обмена);
- мужским полом.

НТГ в большей степени ассоциирована:

- с гиподинамией, которая способствует нарушению утилизации глюкозы периферическими тканями;
- нездоровым питанием;
- невысоким ростом (невысокий рост ассоциирован с малым весом при рождении).

### Модификация образа жизни

Основой профилактики возникновения СД 2 типа является изменение образа жизни.

В ряде исследований подтверждено значимое снижение риска развития СД 2 типа при кардинальном изменении питания и увеличении физической активности. Вместе с тем эффективность подобных вмешательств отмечена не у всех лиц с РНУО. Согласно результатам исследования, проведенного в Японии, вследствие интенсивной модификации образа жизни снижение риска развития СД 2 типа на 68% было отмечено только в группе НТГ [14]. В группе НГН риск возникновения СД 2 типа на фоне данного вмешательства не снизился. Это диктует необходимость поиска дополнительных эффективных профилактических средств у пациентов с НГН. Не секрет, что кардинальное изменение пищевых предпочтений, расширение физической активности трудно провести у достаточно большой части лиц с РНУО. Это требует материальных и временных затрат, а главное – стойкой мотивации со стороны пациента.

### Метформин

В настоящее время важнейшим компонентом профилактики развития СД 2 типа является медикаментозная терапия. Она позволяет предотвратить или отсрочить развитие СД 2 типа. Единственным препаратом, который включен в большинство национальных и международных алгоритмов по профилактике СД 2 типа, является метформин. Препаратом первой линии терапии СД 2 типа он стал благодаря высокой эффективности и хорошему профилю безопасности, в частности низкому риску гипогликемий, подтвержденных надежными долгосрочными наблюдениями, кардиопротективному действию, синергетическим эффектам при комбинировании с другими сахароснижающими препаратами, низкой стоимости и широкой доступности [15].

Целый ряд исследований подтвердил эффективность метформина в предотвращении или замедлении развития СД 2 типа у лиц с РНУО. Метформин снижал трехлетний риск развития диабета на 31% в рандомизированной фазе Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program – DPP) [16]. При этом наибольшую эффективность данный препарат продемонстрировал у лиц с НТГ более молодого возраста. Протективный эффект метформина в отношении развития СД 2 типа сохранялся и по завершении DPP в эпидемиологическом наблюдательном исследовании DPPOS. Он отмечен через десять и 15 лет, а также через 22 года. В обеих группах также фиксировалась долгосрочная потеря массы



тела. Анализ подгрупп исследований DPP/DPPOS продемонстрировал более выраженный протективный эффект метформина у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе и большее снижение уровня кальция в коронарных артериях у мужчин, что может свидетельствовать о кардиопротективном действии препарата [17].

На клеточном уровне эффект метформина опосредован активацией аденозинмонофосфата (АМФ) активируемой протеинкиназы (АМПК) за счет блокады митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к увеличению соотношения аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (АТФ). АМПК признана ключевым регулятором энергетического баланса как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма [18]. АМПК является своеобразным переключателем для перехода клеток из анаболического состояния (потребление энергии) в катаболическое (производство энергии), что приводит к восстановлению энергетического баланса клетки. Основным сахароснижающим механизмом действия метформина заключается в подавлении избыточной продукции глюкозы в печени через влияние на митохондрии в гепатоцитах. Метформин ингибирует комплекс I митохондриальной дыхательной цепи, что способствует умеренному снижению синтеза АТФ за счет митохондриального окислительного фосфорилирования и увеличению соотношения АМФ/АТФ в гепатоцитах. Снижения клеточного энергетического заряда достаточно, чтобы уменьшить глюконеогенез в печени, так как глюконеогенез является затратным процессом в плане расходования АТФ. Кроме того, умеренное повышение внутриклеточного уровня АМФ, вызванное приемом метформина, приводит к ингибированию регулируемых АМФ ферментов, участвующих в печеночном глюконеогенезе (фруктозо-1,6-бисфосфатазы и аденилатциклазы), что способствует снижению продукции глюкозы в печени и активации клеточного датчика энергии АМПК.

Исходя из указанных механизмов действия, назначение метформина патогенетически оправданно при предиабете, особенно у пациентов с НГН и сочетанием НГН и НТГ, у которых наблюдается избыточная продукция глюкозы печенью в ночные часы и обычные мероприятия по изменению образа жизни могут оказаться недостаточно эффективными.

Помимо доказательства сахароснижающего действия накоплен огромный экспериментальный и достаточный клинический материал, свидетельствующий о плейотропных свойствах метформина. В ряде крупномасштабных обсервационных и когортных исследований продемонстрировано, что метформин связан со снижением риска развития некоторых видов рака. Противоопухолевый эффект метформина может быть опосредован его ролью в активации АМПК, которая в свою очередь ингибирует мишень рапамицина. Метформин может снижать риск развития рака независимо от активации от АМПК – за счет уменьшения гиперинсулинемии, уровня инсулиноподобного фактора роста 1, лептина, увеличе-

ния уровня адипонектина, изменяя вклад этих факторов в онкогенез [19].

Большой интерес представляют исследования последних лет, направленные на оценку влияния метформина на сенесцентные клетки, что потенциально делает его препаратом, препятствующим клеточному старению. С учетом большого вклада сенесцентных клеток в развитие хронических заболеваний и ускорение старения идет активный поиск препаратов сенотерапевтического действия.

Сенотерапевтические средства, направленные на замедление процесса старения, можно разделить на две категории: сенолитики и сеноморфики. Сенолитики индуцируют апоптоз и избирательно уничтожают стареющие клетки, тогда как сеноморфики модулируют секрецию СФСС стареющими клетками, тем самым улучшая клеточные функции. Метформин оказывает сеноморфное воздействие, о чем свидетельствует его способность подавлять секрецию сенесцентных клеток в фибробластах [20], бронхиально-альвеолярных эпителиальных клетках [21] и эпителиальных клетках хрусталика [22]. Метформин защищает эндотелий в моделях старения, индуцированного высоким содержанием глюкозы [23]. В экспериментальной модели на животных метформин предотвращал старение сосудов, а также уменьшал накопление связанных со старением секреторных факторов в сосудистой стенке [24].

Шестилетнее рандомизированное клиническое исследование TAME, охватившее 14 ведущих исследовательских институтов США и более 3000 человек в возрасте от 65 до 79 лет, должно помочь определить место метформина в защите от старения и развития хронических заболеваний, с ним связанных.

В последние годы появляется все больше доказательств, что метформин активно действует и в других органах, в том числе в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). С одной стороны, это способствует лучшему пониманию механизма сахароснижающего действия препарата, с другой – объясняет целую серию его плейотропных эффектов. Оказалось, что ЖКТ играет важную роль в гипогликемизирующем действии метформина. Уже стало привычным рассматривать ЖКТ как эндокринный орган, играющий важнейшую роль в метаболизме. Именно в ЖКТ происходят процессы абсорбции ингредиентов пищи, которые зависят от ферментных систем и наличия достаточного количества клеточных транспортеров. В настоящее время кишечная микробиота рассматривается как самостоятельный орган, во многом определяющий метаболическое здоровье. Метформин действует на клетки кишечника, а также на состав кишечной микробиоты. Концентрация метформина в кишечнике до 300 раз выше, чем в плазме крови и других тканях. Метформин снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике за счет уменьшения количества уровня натрий-глюкозных транспортеров 1 на апикальной мембране энтероцитов в тощей кишке, что может обуславливать определенное влияние на постпрандиальную гликемию [25].



Отдельного внимания заслуживает эффект метформина на кишечную микробиоту. На сегодняшний день в эксперименте на животных моделях и в некоторых клинических исследованиях раскрыты потенциальные механизмы влияния метформина на микробиом кишечника, включая регуляцию метаболизма глюкозы, увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот, усиление проницаемости кишечника для липополисахаридов, модулирование иммунного ответа и взаимодействие с желчными кислотами [26]. Изменение проницаемости кишечной стенки для микробных метаболитов, наблюдаемое на фоне приема метформина, может быть причиной снижения выраженности системного воспаления [27].

В то же время метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, способны влиять на эффективность лечения метформином и обуславливать межличностную вариабельность его сахароснижающего действия. Было обнаружено различие в уровне микробного метаболита имидазола пропионата у пациентов, принимавших метформин. Высокий уровень имидазола пропионата был ассоциирован с гипергликемией, низкий уровень – с более низкими показателями глюкозы в крови [28]. Имидазол пропионат ингибирует передачу сигналов АМРК в печени посредством р38γ-зависимого механизма и, возможно, препятствует действию метформина.

Кишечная микробиота все чаще признается потенциальным медиатором желудочно-кишечных побочных эффектов метформина. Распространенные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта после приема метформина были связаны с уровнем газов, продуцируемых микробиотой кишечника. Исследование, в котором сравнивался профиль микробиоты кишечника у пациентов, толерантных к метформину и не переносящих его, показало, что изменение в составе микробиоты кишечника может быть причиной непереносимости препарата. Использование модуляторов микробиоты, включая пробиотические, пребиотические и симбиотические добавки, способно улучшить переносимость метформина.

## Литература

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.
2. Beulens J., Rutters F., Ryden L., et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26 (2 Suppl.): 47–54.
3. Ghannam N., Alahmed S., Aldahash R., et al. Addressing the continuum of dysglycaemia and vascular complications in prediabetes and type 2 diabetes: need for early and intensive treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2023; 16: 105–115.
4. Alvarez S., Coffey R., Algotar A.M. *Prediabetes.* 2022.
5. Mathers J.C. Dietary fibre and health: the story so far. *Proc. Nutr. Soc.* 2023; 82 (2): 120–129.
6. Delpino F.M., Figueiredo L.M., Bielemann R.M., et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int. J. Epidemiol.* 2022; 51 (4): 1120–1141.
7. Patterson R., McNamara E., Tainio M., et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33 (9): 811–829.
8. Antza C., Kostopoulos G., Mostafa S., et al. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J. Endocrinol.* 2021; 252 (2): 125–141.
9. Sharma V.K., Singh T.G. Chronic stress and diabetes mellitus: interwoven pathologies. *Curr. Diabetes Rev.* 2020; 16 (6): 546–556.

Недавно были получены данные о положительном влиянии метформина на течение еще одного широко распространенного хронического заболевания, а именно остеоартроза. Метформин может быть эффективен в отношении предотвращения или отсрочки его развития. В ряде исследований на фоне терапии метформином ослабевала дегенерация хряща. Толщина кальцифицированного хряща уменьшилась, а толщина гиалинового хряща увеличилась, возросла экспрессия коллагена II [29].

Согласно Алгоритмам специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом, применение метформина может быть рассмотрено у лиц с предиабетом, особенно моложе 60 лет, лиц с индексом массы тела 35 кг/м<sup>2</sup> и более, у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе.

Метформин назначается в дозе 500–850 мг два раза в сутки, метформин с пролонгированным высвобождением – в дозе 500–750 мг по две таблетки один раз в день (в зависимости от переносимости).

Длительность медикаментозной терапии определяется индивидуально. При длительном приеме следует учитывать возможность развития дефицита витамина В<sub>12</sub>.

## Заключение

Очевидно, что роль метформина в лечении пациентов с предиабетом выходит далеко за рамки коррекции гликемии. Улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии, умеренное улучшение липидного профиля, уменьшение выраженности системного воспаления, антитромботический и антиатеросклеротический эффекты обеспечивают кардиопротективный потенциал метформина. Возможная роль в снижении риска развития некоторых видов рака, возрастных дегенеративных заболеваний суставов и защите от клеточного старения, которому в большей степени подвержены лица с РНУО, делает метформин (Сиофор) ключевым компонентом профилактики метаболических нарушений.



10. He S., Sharpless N.E. Senescence in health and disease. *Cell*. 2017; 169 (6): 1000–1011.
11. Ya J., Kadir R.R.A., Bayraktutan U. Delay of endothelial cell senescence protects cerebral barrier against age-related dysfunction: role of senolytics and senomorphics. *Tissue Barriers*. 2023; 11 (3): 2103353.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
13. Faerch K., Borch-Johnsen K., Holst J.J., Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1714–1723.
14. Saito T., Watanabe M., Nishida J., et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (15): 1352–1360.
15. Flory J., Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019; 321 (19): 1926–1927.
16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (6): 393–403.
17. Hostalek U., Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Curr. Med. Res. Opin.* 2021; 37 (10): 1705–1717.
18. Новикова Д.С., Гарабаджиу А.В., Мелино Дж. и др. АМПК: структура, функции и участие в патологических процессах. *Обзор. Биохимия*. 2015; 80 (2): 163–183.
19. Mallik R., Chowdhury T.A. Metformin in cancer. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 409–419.
20. Moiseeva O., Deschenes-Simard X., St-Germain E., et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- $\kappa$ B activation. *Aging Cell*. 2013; 12 (3): 489–498.
21. Hansel C., Barr S., Schemann A.V., et al. Metformin protects against radiation-induced acute effects by limiting senescence of bronchial-epithelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 7064.
22. Chen M., Fu Y., Wang X., et al. Metformin protects lens epithelial cells against senescence in a naturally aged mouse model. *Cell Death Discov.* 2022; 8 (1): 8.
23. Zhang E., Guo Q., Gao H., et al. Metformin and resveratrol inhibited high glucose-induced metabolic memory of endothelial senescence through SIRT1/p300/p53/p21 pathway. *PLoS One*. 2015; 10 (12): e0143814.
24. Tai S., Sun J., Zhou Y., et al. Metformin suppresses vascular smooth muscle cell senescence by promoting autophagic flux. *J. Adv. Res.* 2022; 41: 205–218.
25. Zubiaga L., Briand O., Auger F., et al. Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes. *iScience*. 2023; 26 (4): 106057.
26. Lee C.B., Chae S.U., Jo S.J., et al. The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3566.
27. Adeshirlarijaney A., Zou J., Tran H.Q., et al. Amelioration of metabolic syndrome by metformin associates with reduced indices of low-grade inflammation independently of the gut microbiota. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019; 317 (6): E1121–E1130.
28. Koh A., Mannerås-Holm L., Yunn N.O., et al. Microbial imidazole propionate affects responses to metformin through p38 $\gamma$ -dependent inhibitory AMPK phosphorylation. *Cell Metab.* 2020; 32 (4): 643–653.e4.
29. He M., Lu B., Opoku M., et al. Metformin prevents or delays the development and progression of osteoarthritis: new insight and mechanism of action. *Cells*. 2022; 11 (19): 3012.

## Metformin as the Key Component of Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

*Prediabetes significantly increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM), as well as cardiovascular pathology. In addition, in people with prediabetes, other components of the metabolic syndrome are more common than in the population. Therefore, the integrated approach is needed to ensure the influence on the pathogenetic basis of the development of metabolic syndrome and type 2 diabetes. Metformin improves the sensitivity of cells to insulin and reduces hyperinsulinemia, and therefore helps to reduce the risk of developing type 2 diabetes in people with prediabetes. Currently, the pleiotropic effects of metformin are being widely studied. Metformin influences the key mechanisms of aging, slowing down this process at the cellular level.*

*The reduction of the risk of type 2 diabetes, potential cardioprotective effect, possible role in reducing the risk of developing certain types of cancer, as well as systemic inflammation, positive effect on the composition of the intestinal microbiota make metformin a key component of the prevention of metabolic disorders in prediabetes.*

**Key words:** prediabetes, metformin, senescent cells, intestinal microbiota



# Глибенкламид: место в современной терапии сахарного диабета 2 типа

Т.Е. Чернышова, д.м.н., проф., С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Чернышова, tatyanchernyshova@bk.ru

Для цитирования: Чернышова Т.Е., Стяжкина С.Н. Глибенкламид: место в современной терапии сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (31): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-31-18-23

*Обсуждается место глибенкламида в терапии сахарного диабета 2 типа. Представлены данные о высокой сахароснижающей эффективности препарата и связанной с ней возможности развития гипогликемий, негативно влияющих на сердечно-сосудистую систему, что, однако, требует дальнейших исследований. Рассмотрены также внепанкреатические эффекты препарата. В частности, в ряде экспериментальных и клинических исследований оценивалась возможность применения глибенкламида при патологии почек, для профилактики ишемии и отека головного мозга, при черепно-мозговых травмах и острых нарушениях мозгового кровообращения, полинейропатии. Указывается, что препарат может быть перспективен при шоковом легком, остром и хроническом легочном сердце, повышении давления в малом круге кровообращения.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, глибенкламид, сахароснижающие и внепанкреатические эффекты терапии

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается актуальной проблемой современности, поскольку наносит значительный медицинский, социальный и экономический ущерб здравоохранению всех стран мира.

На сегодняшний день распространенность СД 2 типа приобрела характер неинфекционной эпидемии. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета (<https://www.diaregistry.ru/>), при одномоментном срезе на 1 января 2023 г. в 85 регионах страны на диспансерном учете состояло порядка 4,962 млн (3,31%) населения, из них с СД 2 типа – 4,580 млн (92,33%) [1].

Доступность и эффективность лечения сахарного диабета могут значительно увеличить как продолжительность, так и качество жизни пациентов, снижая риск развития опасных и поздних осложнений, раннего выхода на инвалидность и преждевременной смерти [2].

Лечение СД 2 типа предполагает изменение образа жизни, включая диету и физические упражне-

ния, мониторинг уровня глюкозы в крови и при их неэффективности назначение медикаментозной терапии, которая должна быть направлена не только на нормализацию уровня глюкозы в крови, но и на коррекцию других факторов риска [3–6].

Арсенал пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), применяемых при СД 2 типа, за последние 20–30 лет значительно расширился. После десятилетий лекарственной стагнации, использования бигуанидов и производных сульфонилмочевины произошел колоссальный прорыв в терапии заболевания [7, 8]. Механизм действия ПССП различен, что позволяет комбинировать их для достижения нужного эффекта. Речь, в частности, идет о секретагогах – стимуляторах секреции инсулина поджелудочной железой, периферических инсулиновых сенситайзерах (метформине, тиазолидиндионах), конкурентных ингибиторах кишечных ферментов, гидролизующих углеводы пищи и препятствующих всасы-