

# Терапия с метформин: благоприятни ефекти отвъд гликемичния контрол

*Метформин редуцира макросъдовите усложнения на диабета чрез подобрене на ендотелните функции и редуциране на нивото на проинфламаторните цитокини и оксидативния стрес. Метформин може да редуцира сърдечно-съдовите инциденти при пациенти със захарен диабет тип 2, а така също намира място в терапията на множество други клинични състояния.*

Метформин е най-често предписваният орален противодиабетен медикамент в света. Той понижава плазменото ниво на глюкозата и предотвратява инсулиновата резистентност благодарение на хепатоселективното си, инсулин-сензитуращо действие.<sup>1</sup> На това се дължат благоприятните ефекти на метформин по отношение на макросъдовите усложнения. Метформин намира място и в терапията на много заболявания, освен захарния диабет тип 2. Той предлага много предимства пред останалите перорални хипогликемични медикаменти.

## МЕТФОРМИН ПРИ ДИАБЕТ ТИП 2

Метформин се смята за медикамент на първи избор в терапията на диабет тип 2. Той редуцира чернодробната глюконеогенеза, понижава продукцията на глюкоза в черния дроб и стимулира активността на инсулина в мускулната и мастната тъкан. Вече са потвърдени множество механизми на действие на медикамента, включително фосфорилиране на инсулиновия рецептор и инсулин-рецепторния субстрат-2 и активация на пируват-киназата. Терапията с метформин може да възстанови активността на ензимната система, включена в интрацелуларния сигнален път на инсулина. Наскоро бе доказано, че метформин стимулира АМФ-активираната протеин-киназа, която инхибира чернодробната продукция на глюкоза. Този ефект е свързан с понижаване на плазменото ниво на глюкоза-

та на гладно (с 50-70%), на индекса на телесната маса и на плазменото ниво на лептоните. Метформин води до сигнификантно подобрене на HbA<sub>1c</sub> (1.5-2%) и подобрява липидния профил без да води до повишение на телесното тегло.

Следователно, метформин е медикамент на първи избор за монотерапия на типичния пациент с диабет тип 2, затлъстяване и нисък риск от метаболитна ацидоза, с ниско до умерено ниво на хипергликемия, и средство на избор за комбинираната терапия със сулфонилурейни или тиазолидиндионовы препарати.<sup>1</sup>

Поносимостта на метформин е добра. Най-чести нежелани ефекти са леките гастро-интестинални разстройства и метален вкус в устата. В редки случаи може да възникне млечна ацидоза, понижаване на серумното ниво на витамин В<sub>12</sub>,<sup>1</sup> мегалобластна анемия и холестатична жълтеница. Метформин не трябва да бъде назначаван на пациенти със сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция и бъбречно увреждане.<sup>1</sup>

## МЕТФОРМИН И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ФУНКЦИИ

### Метформин подобрява ендотелните функции

Метформин подобрява съдовата ендотелна функция и редуцира нежеланите сърдечно-съдови инциденти при пациенти с диабет тип 2, въпреки че механизмът, по който става това, все още е не напълно изяснен. Наскоро бе установено, че той стимулира фосфорилиране-

то на сер1179 в молекулата на ендотелната синтаза на азотен оксид (NO), повишава биоактивността на NO, като същевременно води до редукция на свръхекспресията на агрегационни молекули и аптонтозата на ендотелни клетки, провокирана от експозицията на високата глюкозна концентрация. Метформин подобрява и съдовата ендотелна функция при диабет чрез стимулиране на ендотелната NO-синтаза.<sup>2</sup> Ендотелната дисфункция има отношение към патогенезата, прогресията и прогнозата на широк спектър сърдечно-съдови заболявания. Следователно тези благоприятни ефекти на метформин могат да бъдат използвани за повлияването на сърдечно-съдовите усложнения на диабета.

## Съдова противовъзпалителна активност

Нагрупването на данни потвърждава, че възпалителните процеси имат активно участие в патофизиологията на диабет тип 2 и неговите атеротромботични прояви. Метформин инхибира по дозо-зависим начин индуцираното от интерлевкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) освобождаване на про-инфламаторните цитокини IL-6 и IL-8 в човешките гладкомускулни съдови клетки, макрофагите и ендотелните клетки. Метформин редуцира индуцираната от IL-1 $\beta$  активация и ядрената транслокация на ядрения фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) в гладкомускулните клетки. Освен това, метформин супресира индуцираната от IL-1 $\beta$  активация на про-инфламаторната фосфокиназа Akt и активността на p38 и Erk. По такъв начин метформин оказва директен съдов противовъзпалителен ефект чрез инхибицията на NF- $\kappa$ B по пътя на блокада на мета-

болитния път P13K-Акт. Тези новооткрити ефекти на метформин обясняват отчасти изразената клинична редуция на сърдечно-съдовите инциденти при терапия с метформин, която не може да се отпаде изцяло на неговото хипогликемично действие.<sup>3</sup>

### Метформин предотвратява оксидативния стрес

Индукцираният от хипергликемията оксидативен стрес уврежда ендотелната клетка и води до развитие на съдови усложнения при диабет. Митохондриалният пермеабилитетен канал (РТР) е канал, чувствителен на оксидативния стрес и има отношение към клетъчната смърт. Повишената концентрация на глюкозата води до повишение на оксидативния стрес, който благоприятства отварянето на РТР и последващата клетъчна смърт в някои типове ендотелни клетки; метформин предотвратява отварянето на РТР-каналите.<sup>4</sup> Той понижава значимо продукцията на кислородни радикали в клетките при състояние на хипергликемия.<sup>5</sup> Оксидативният стрес медуира атеросклеротичната дисфункция; следователно има основания да се смята, че антиоксидантните качества на метформин могат да бъдат полезни в превенцията на атеросклеротичната дисфункция при пациентите с диабет.

### Хипертония

Няколко съобщения потвърждават редуцията както на систолното, така и на диастолното артериално налягане при терапия с метформин. Обратно, малко съобщения документират липсата на ефект на метформин върху артериалното налягане.<sup>1</sup> Дългосрочната инфузия на нетоксични дози метформин повлиява благоприятно хипертонията и засилва хипотензивния отговор към ганглийната блокада при солево-зависим хипертензивен отговор, което говори за централно симпатико-инхибиторно действие.<sup>6</sup> При хора, обаче, терапията с метформин е асоциирана със значително подобрене на сърдечния симпатиково-

гален баланс, но не и на средното артериално налягане.<sup>7</sup> Необходими са дългосрочни проучвания, които да предоставят допълнителна информация по тези въпроси.

### Атеросклероза

Сърдечно-съдовата болест е основният определящ фактор за заболяемост и смъртност при пациентите със захарен диабет тип 2. Установената връзка между диабет тип 2 и атеросклерозата доведе до възприемането на тезата, че антидиабетните медикаменти, оказващи благоприятни ефекти по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори, могат да окажат положително въздействие върху атеросклеротичния процес при диабет. Протективните ефекти на метформин при експериментална атеросклероза са изследвани в едно проучване.<sup>8</sup> Днес разполагаме с много резултати от проведени *in vivo* и *in vitro* експериментални изследвания от приложението на метформин при атеросклероза.<sup>9</sup> Понижението на нивата на фибриногена, повишената активност на фибринолитичната система, понижената тромбоцитна агрегация, активността на инхибитора на плазминогеновия активатор-1 и нивата на С-реактивния протеин вероятно допринасят за благоприятното повлияване на атеросклеротичния процес.<sup>1</sup>

### Сърдечна недостатъчност

Метформин не трябва да бъде назначаван при пациенти със сърдечна недостатъчност поради риск от настъпване на лактатна ацидоза. Резултатите от едно проучване обаче показаха, че терапията с метформин, в монотерапия или в комбинация, е асоциирана с понижена заболяемост и смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност и диабет тип 2, в сравнение с монотерапия със сулфонилурейни препарати.<sup>10</sup> Все още няма достатъчно данни в подкрепа на този ефект.

### ДИАБЕТНА ДИСЛИПИДЕМИЯ

Пациентите със захарен диабет тип 2 имат 2 до 4 пъти повишен риск за развитие на атеро-

склеротична, периферна съдова или мозъчно-съдова болест - водещи причини за заболяемост и смъртност. Епидемиологичните проучвания установиха зависимост между диабетната дислипидемия (характеризираща се с хипертриглицеридемия, ниски нива на липопротеините с висока плътност, свързани с холестерол [HDL-холестерол], постпрандиална липемия и повишено ниво на малките, плътни липопротеини в ниска плътност, свързани с холестерол [LDL-холестерол]) и развитието на сърдечно-съдова болест. Метформин и тиазолидиндионите могат да бъдат използвани успешно в терапията на диабетната дислипидемия.<sup>11</sup> Терапията с метформин е свързана със значителна промяна в нивата на HDL- и LDL-фракциите в сравнение с гликлазид при пациенти с диабет тип 2 и наднормено тегло. Тези промени могат да бъдат асоциирани с понижено на риска за развитие на атеросклероза.<sup>12</sup> В друго проучване е установено, че понижението на HbA<sub>1c</sub> води до понижено на нивата на общия холестерол и триглицеридите, докато промени по отношение на нивата на HDL- и LDL-холестерола не са наблюдавани.<sup>13</sup>

### ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Затлъстяването е най-важният рисков фактор за развитието на диабет и метформин е медикамент на първи избор при пациентите с диабет и наднормено тегло. Терапията с метформин може да подобри значително контрола върху асоциираните със затлъстяването рискови фактори при пациенти с диабет тип 2.<sup>14</sup> Резултатите от проведени проучвания с метформин показват умерено понижено на телесното тегло, свързано с терапията. При отсъствие на инсулинова резистентност или диабет, метформин не може да се използва като медикамент за понижаване на телесното тегло. За понижението на телесното тегло способстват и неговите анорексични качества.<sup>1</sup>

## ПОЛИКИСТИЧЕН ОВАРИАЛЕН СИНДРОМ

Поликистичният овариален синдром (ПКОС) се среща при 5% от жените в репродуктивна възраст и се определя като състояние на олиго- или аменорея в комбинация с хиперандрогенизъм. При повечето пациентки се наблюдава и инсулинова резистентност. Следователно, ПКОС е състояние, представящо метаболитния синдром. Съвременните данни показват, че жените, засегнати от ПКОС, са с най-висок риск за развитие на сърдечно-съдова болест и че метформин подобрява метаболитния профил на тези пациенти. 6-Месечен терапевтичен курс с метформин подобрява ендотелната структура и функция при млади жени с нормално телесно тегло и ПКОС. Сигнификантно се повишават нивото на HDL и отношението на областта над глюкозната крива към областта под глюкозната крива, а сигнификантно се понижават нивата на LDL и ендотелин-1.<sup>15</sup> Подобни са резултатите от друго проучване, където при жени с ПКОС е установено наличието на ендотелна дисфункция, която е повлияна обратимо чрез 6-месечна терапия с метформин.<sup>16</sup> Hahn et al.<sup>17</sup> съобщава, че терапията с метформин подобрява някои симптоми като акне и хирзутизъм, а така също възстановява нормалния менструален цикъл при 66.7% от жените с ПКОС. Терапията с метформин възстановява менструацията при всички пациентки с аменорея. Метформин понижават нивото на тестостерона, свободния андрогенен индекс и нивото на дехидроепиандростерона.

Следователно, метформин подобрява сигнификантно хиперандрогенизма и инсулиновата резистентност при пациентки с ПКОС.

## ТЕРАПИЯ НА СВЪРЗАНАТА С HIV ЛИПОДИСТРОФИЯ

Антиретровирната комбинирана терапия при HIV/AIDS е асоциирана с липодистрофия и някои сърдечно-съдови рискови фактори. Метформин подобрява разпределението на висцералната мастна тъкан, липидния профил на гладно и ендотелната функция и употре-

бата му при липидна дистрофия при HIV-инфекция може да има благоприятен ефект.<sup>18</sup>

## СТЕАТОЗА

Неалкохолната мастна дегенерация на черния гроб (чернодробна стеатоза) е нарастващ здравен проблем, характеризира се с процеси на възпаление и фиброза. Клиничната изява на болестта варира от асимптоматична форма до цироза, усложнена с чернодробна недостатъчност и хепатоцелуларен карцином. В повечето случаи чернодробната стеатоза е свързана с инсулинова резистентност, която е терапевтична цел при лечението на заболяването. Терапията с метформин е сред основните медикаментозни стратегии за повлияване на чернодробната стеатоза в допълнение към отслабване и/или режим на физическа актив-

ност, терапия с тиазолидиниони, медикаменти, понижаващи липидните нива и антиоксиданти.<sup>19</sup>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Днес разполагаме с голям брой медикаменти за ефективна терапия на диабета и неговите усложнения. Освен конвенционалния су хипогликемичен ефект, метформин предлага и допълнителни предимства пред наличните орални антидиабетни средства. Метформин има висока ефективност, добра поносимост и допълнителни благоприятни ефекти по отношение на сърдечно-съдовите и някои други заболявания. Метформин е пример за медикамент, който може да бъде прилаган в различни области на клиничната практика.

По материали на  
**Int J Diabet Dev Ctries**  
Реферираа: г-р Мая Живкова

## Литература

- Joshi SR: Metformin: Old wine in new bottle—evolving technology and therapy in diabetes. *J Assoc Physicians India* 2005; 3:963-72.
- Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al.: Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2006;26:611-7.
- Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 2006; 5:496-505.
- Detaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N, et al.: Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 2005; 4:2179-87.
- Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, Iori E, Murphy E, Rutter GA, et al.: Metformin prevents glucose-induced protein kinase C-beta2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes* 2005; 4:1123-31.
- Petersen JS, Andersen D, Muntzel MS, Diemer NH, Holstein-Rathlou NH.: Intracerebroventricular metformin attenuates salt-induced hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2001; 14:1116-22.
- Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G.: Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: Effect of metformin administration. *Am J Hypertens* 2004; 17:223-7.
- Marque G. Metformin action on lipid metabolism in lesions of experimental aortic atherosclerosis of rabbits. *Atherosclerosis* 1983; 47:7-17.
- Mamputu JC, Wiernsperger NF, Renier G.: Antiatherogenic properties of metformin: The experimental evidence. *Diabetes Metab* 2003; 29:6571-6.
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA.: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28:2345-51.
- Izkhakov E, Meltzer E, Rubinstein A.: Pathogenesis and management of diabetic dyslipidemia. *Treat Endocrinol* 2003; 2:231-45.
- Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP.: Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:41-6.
- Parhofer KG, Laubach E, Geiss HC, Otto C.: Effect of glucose control on lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:958-62.
- Martin Munoz MC, Diaz JM, Muros Bayo JM, Gonzalez Alvaro A, Costa Zamora P.: Metformin in the treatment of type 2 diabetes in overweight or obese patients. *Ann Med Interna* 2005; 22:579-85.
- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, et al.: Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6072-6.
- Diamanti-Kandaraki E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, et al.: Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:749-56.
- Hahn S, Quadbeck B, Elsenbruch S, Gartner R, Finke R, Mann K, et al.: Metformin, an efficacious drug in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1059-64.
- van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, op't Roodt J, Joven J, Rabelink TJ, et al: Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:337-46.
- Tilg H, Kaser A.: Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:148-55.

