

G. Rena, G. Hardie, E.R. Pearson

Сучасні погляди на механізми дії метформіну

На відміну від багатьох препаратів метформін отримано з природного матеріалу, який здавна використовувався у фітотерапії, а не розроблено з орієнтацією на певний шлях чи механізм хвороби. Попри клінічне застосування впродовж 60 років молекулярні механізми дії метформіну залишаються дискусійними.

Метформін і печінка

Гіпоглікемічний ефект метформіну реалізується через вплив на печінку. Так, у мишей із дефіцитом транспортера органічних катіонів 1 типу (ОКТ1) порушується його надходження в печінку та не знижується глікемія за умов годування їжею з високим умістом жиру. У людей метформін знижує утворення глюкози печінкою з мінімальним впливом на периферійне інсулінзалежне поглинання глюкози. Численні дослідження гепатоцитів мишей і трансгенних мишей вказують на здатність метформіну знижувати печінковий глюконеогенез та/або інсулінорезистентність.

Метформін і мітохондріальний контроль печінкового глюконеогенезу

У процесі глюконеогенезу на кожну молекулу синтезованої глюкози витрачається 6 еквівалентів АТФ. Баланс між потребою та витратами АТФ забезпечується мітохондріями. Оскільки метформін несе позитивний заряд, а зовнішні трансмембранні потенціали позитивні, він легко проникає в цитоплазму та мітохондрії, де його концентрації у 1000 разів вищі, ніж у позаклітинному середовищі. У мітохондріях метформін пригнічує комплекс І дихального ланцюга й утворення АТФ. Як наслідок, змінюється відношення АДФ/АТФ у клітинах, де відбувається глюконеогенез.

Іншим наслідком гальмування дихального ланцюга є зміни співвідношення НАД⁺/НАДГ. Ендогенне утворення глюкози (ЕУГ) печінкою гальмується лише через 1 год внутрішньовенного введення метформіну щуром, супроводжується збільшенням відношення лактат/піруват, що вказує на проблему з повторним окисненням цитоплазматичної НАДГ. Однією із систем, які переносять відновні потенціали із цитоплазми в мітохондрії для повторного окиснення, є гліцерофосфатний човник. Встановлено, що метформін пригнічує його ключовий компонент – мітохондріальну гліцерофосфатдегідрогеназу (мГФД). Введення олігонуклеотидів, які зменшують чутливість мГФД, знижує ЕУГ та скасовує гіпоглікемічний вплив метформіну.

Отже, механізмом гіпоглікемічної дії метформіну є пригнічення мГФД та комплексу І. Можливі також інші впливи на властивості мембрани, а також на взаємодії й окиснення іонів міді, зв'язаних з амінокислотами.

Молекулярні механізми активації АМПК

Пригнічення функції мітохондрій пояснює також здатність метформіну активувати клітинний енергетичний сенсор – АМФ-активовану протеїнкіназу (АМПК). Збільшення відношень АМФ/АТФ та АДФ/АТФ активує АМПК, яка відновлює енергетичний гомеостаз, перемикаючись на катаболічні шляхи, що генерують АТФ і вимикають АТФ-витратні клітинні процеси, тобто синтез клітинних запасів поживних речовин перемикається на їх розпад.

Під впливом бігуанідів збільшується клітинне відношення АМФ/АТФ

та АДФ/АТФ, оскільки АМПК не активується ні метформіном, ні фенформіном у клітинах, які експресують мутантну АМПК, нечутливу до змін АМФ або АДФ. Однак активація АМПК можлива також унаслідок глюконозного голодування та дії низьких концентрацій метформіну. У цьому випадку вона реалізується за іншим механізмом – шляхом утворення комплексу з лізосомальним білком LAMTOR1 (активатор 1 mTOR). Отже, активація АМПК під впливом метформіну може відбуватися не лише через мітохондрії, а й через лізосоми.

АМПК-залежний та АМПК-незалежний вплив на печінковий глюконеогенез

Очевидно, що деякі гострі ефекти метформіну на продукцію печінкової глюкози не залежать від АМПК. Зокрема, це пригнічення фруктозо-1,6-бісфосфатази АМФ.

Основним довготривалим клінічно значимим ефектом метформіну є посилення чутливості печінки до інсуліну. Вважається, що цей процес опосередкований АМПК, яка швидко пригнічує синтез та активує окиснення жиру в печінці шляхом прямого фосфорилування двох ізоформ ацетил-КоА-карбоксилази (АКК1/АКК2) в еквівалентних залишках серину. У мишей основної групи, у яких обидва залишки серину було замінено на залишки аланіну, що не фосфорилуються (АКК1-S79A та АКК2-S212A), рівні діацил- та тріацилгліцерину в печінці та м'язах були підвищені внаслідок посилення синтезу жиру та зменшення його окиснення. Крім того, в тварин спостерігалися стеатоз, гіперглікемія, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і резистентність до інсуліну навіть за умов нормальної дієти. Коли мишей із групи контролю на 6 тиж переводили на дієту з високим умістом жиру, в них

виникали такі ж гіперглікемія та ПТГ, як і в мишей основної групи. Проте після 6 тиж лікування метформіном ці показники значно покращувалися, натомість у мишей основної групи – не змінювалися.

Отже, метформін підвищує чутливість до інсуліну шляхом фосфорилування АКК1 та АКК2. Оскільки фосфорилування АКК скасовується нокаутом АМПК, очевидно, що довгострокові сенсibiliзуючі інсулінові ефекти метформіну цілком залежні від АМПК.

Метформін і кишечник

Препарат збільшує анаеробний метаболізм глюкози в ентероцитах, зменшує кінцеве захоплення глюкози та посилює надходження лактату в печінку. Генетичні дослідження в людини встановили, що втрата функції гена, який кодує ОКТ1 (SLC22A1), знижує надходження метформіну в печінку, але не впливає на його здатність зменшувати рівень глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет 2 типу. Крім того, в осіб із діабетом форма з уповільненим вивільненням, яка тривало затримується в кишечнику і має мінімальне системне всмоктування, так само ефективно знижує рівень глікемії, як і форма негайного вивільнення.

Є низка можливих механізмів кишкового впливу метформіну на метаболізм глюкози. Зокрема, препарат збільшує утилізацію глюкози в кишечнику; цей ефект підтверджено позитронно-емісійною томографією: значне поглинання фтордеоксиглюкози (ФДГ), особливо в товстій кишці, з помітним посиленням після 30 днів лікування, що зберігалось впродовж 48 год після відміни препарату. Збільшення поглинання ФДГ супроводжувалося посиленням фосфорилування АМПК. Обидва ефекти спостерігалися лише в ентероцитах товстої кишки, де глюкоза в просвіті майже відсутня;

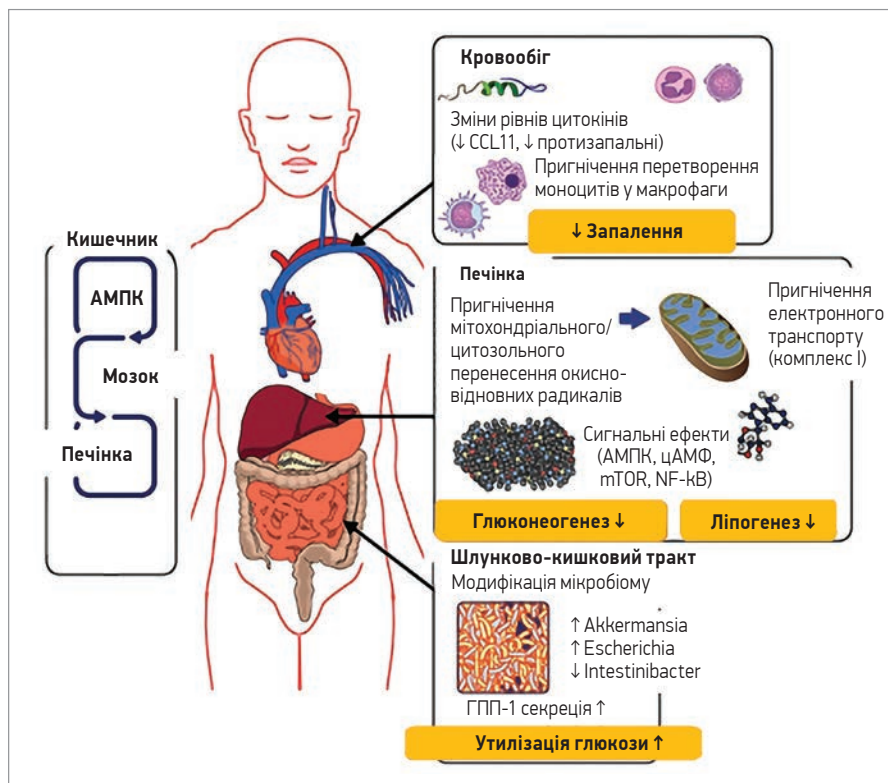


Рис. Вплив метформіну на метаболізм і запалення

Примітки: CCL 11 – хемокін 11, що містить CC мотив (еотаксин 1); NLR – відношення нейтрофілів/лімфоцитів.

це дозволяє припустити, що метформін збільшує її захоплення та системний метаболізм.

Іншим механізмом впливу є посилення секреції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), притаманне для форм як із негайним, так і зі сповільненим вивільненням.

У дванадцятипалій кишці щурів метформін пригнічує продукцію глюкози в печінці через ядро солітарного тракту, вагусні еференти волокна й активацію АМПК та ГПП-1 рецепторів (зв'язок «кишка – мозок – печінка») (рис.).

Іншим потенційним механізм кишкової дії метформіну є вплив на мікробіом кишечника.

Запалення, старіння та вплив на мікробіом

Метформін подовжує тривалість життя в нематод *Caenorhabditis elegans*. У дослідженнях на тваринах під впливом метформіну збільшувалася популяція бактерій виду *Akkermansia* в кишечнику, що супроводжувалося зменшенням запалення в жировій тканині та зниженням постпрандіальної гіперглікемії. У нещодавніх дослідженнях мікробіому кишечника в людей із різних країн встановлено, що найчастіше метформін збільшує види *Escherichia* і зменшує види *Intestinibacter*. Відтак, зміни мікробіому при цукровому діабеті 2 типу пов'язані з метформіном, а не з діабетом, хоча їх причинно-наслідкове значення в терапевтичній користі метформіну потребує подальшого вивчення.

Метформін прямо впливає на запалення, зокрема на передачу сигналів NF-κB, зменшує перетворення моноцитів у макрофаги та пригнічує синтез прозапальних цитокінів; у хворих на цукровий діабет 2 типу зменшує відношення нейтрофілів до лімфоцитів – запальний маркер, що підвищує ризик смерті та серцевих подій. Одним із таких цитокінів є еотаксин-1, який сприяє віковій клітинній і тканинній дисфункції. Можливо, саме цим пояснюється здатність метформіну продовжувати тривалість життя ссавців. Іншими потенційними механізмами такого впливу є АМПК-залежні та незалежні механізми регуляції сигнального шляху mTOR – мішені рапаміцину ссавців.

Отже, метформін прямо або опосередковано впливає на печінку, знижуючи утворення глюкози. Впливаючи на кишечник, він посилює утилізацію глюкози, збільшує ГПП-1 та змінює мікробіом. На молекулярному рівні метформін пригнічує мітохондріальний дихальний ланцюг у печінці, активуючи АМПК, посилює чутливість до інсуліну через вплив на жировий обмін та знижує цАМФ, зменшуючи тим самим експресію глюконеогенних ферментів. Можливий також АМПК-незалежний вплив на печінку – пригнічення фруктозо-1,6-бісфосфатази АМФ. Ці механізми потребують подальшого вивчення та мають бути перевірені в людини за умов орального застосування препарату.

Стаття друкується в скороченні.

Rena G., Hardie G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577-1585. DOI 10.1007/s00125-017-4342-z

Переклала з англ. Ольга Королюк



Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН...— ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Зменшує продукцію глюкози печінкою²

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²

Покращує утилізацію глюкози
тканинами²

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ A10BA02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**