

УДК 616.379–008.64–085

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.10.038/0354456>

Чернишов В. А.¹, д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань

Сердобінська-Канівець Е. М.¹, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень

Чупріна С. В.¹, лікар-ендокринолог вищої кваліфікаційної категорії консультативної поліклініки

Єрмакович І. І.², д-р мед. наук, старший науковий співробітник, лікар-кардіолог

¹ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

²ТОВ «Медичний центр здоров'я», м. Харків, Україна

Антидіабетична і гіполіпідемічна терапія при цукровому діабеті 2-го типу: ефекти комбінованого лікування

Резюме. Огляд літератури присвячено актуальній сьогодні проблемі – обговоренню механізмів дії та ефектів комбінованої антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії у хворих із цукровим діабетом 2-го типу, зокрема комбінованого призначення метформіну зі статинами. Терапевтичні ефекти різних добових доз статину і метформіну у складі такої комбінованої терапії ретельно не досліджено. Звідси актуальною постає деталізація сумісного впливу метформіну і статинів на вуглеводний і ліпідний метаболізм для оптимізації безпечного/ефективного профілю такого комбінованого лікування.

В огляді висвітлюються відомі на сьогодні молекулярні механізми взаємодії статину з метформіном, важливі для вибору оптимальних доз їх комбінованого застосування. Розглянуто механізми гіполіпідемічної дії метформіну та впливу препарату на β-клітини підшлункової залози. Наведено сучасні дані про вплив гіполіпідемічного ефекту статинів на метаболізм глюкози, дію цих препаратів на ендогенну продукцію глюкози печінкою та β-клітини підшлункової залози. Обговорюються дозозалежні ефекти комбінованого застосування метформіну зі статинами, можливості використання такої комбінації ліків при неалкогольній жировій хворобі печінки, синдромі полікістозних яєчників та діабетичній ретинопатії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, статини, комбінована терапія, дисліпідемія, метаболізм глюкози, метаболізм ліпідів.

Відомо, що сьогодні у світі мешкає близько 382 млн пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Унаслідок урбанізації та пов'язаного з нею зростання поширеності ожиріння й малорухливого способу життя у 2035 році ця цифра, за прогнозами експертів, може

досягнути 592 млн. У структурі ЦД діабет 2-го типу займає 85–95 % випадків і характеризується гіперглікемією, що виникає через інсулінорезистентність (ІР) і прогресуючу секреторну недостатність β -клітин підшлункової залози (ПШЗ). Достатньо сильними предикторами ЦД 2-го типу є вік, обтяжений сімейний анамнез, підвищений індекс маси тіла (ІМТ), високий артеріальний тиск (АТ), низька фізична активність та нездорове (гіперкалорійне) харчування. У довгостроковій перспективі ЦД 2-го типу може призводити до тяжких і небезпечних для життя ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання (ССЗ), нейропатія, ретинопатія і нефропатія. Розвитку цих ускладнень можна запобігти або значно відстрочити завдяки ефективному контролю рівня глікемії, для досягнення якого необхідна модифікація способу життя і, в багатьох випадках, застосування пероральних антидіабетичних препаратів, таких як метформін [5].

Препарат класу бігуанідів – метформін – це лікарський засіб для лікування ЦД 2-го типу, який призначають найчастіше. Він відомий у світі з 1957 року. Метформін рекомендується для використання як препарат першої лінії, поряд з модифікацією способу життя, пацієнтам із ЦД 2-го типу [17]. Його основна гіпоглікемічна дія полягає в пригніченні синтезу глюкози в печінці та підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну на рівні рецепторних і пострецепторних шляхів перенесення інсулінового сигналу. Крім того, метформін сповільнює всмоктування глюкози на рівні тонкої кишки, пригнічує ліполіз у вісцеральній жировій тканині, що призводить до зниження надходження вільних жирних кислот (ВЖК) у печінку. Монотерапія метформіном дозволяє знизити рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у середньому на 1,5 % [15]. Метформін також пригнічує клітинне дихання і, як результат, може посилювати активність окремих переносників глюкози, зокрема GLUT-4. Існує припущення, що метформін також посилює фосфорилування та активацію аденозинмонофосфат-залежної протеїнкінази (АМФПК), яка не тільки пов'язана з переносниками глюкози, а й бере участь у регуляції експресії генів, відповідальних за вміст у клітині стимульованого інсуліном транскрипційного фактора, який відіграє важливу роль у патогенезі ІР, дисліпопротеїдемії (ДЛП) і ЦД 2-го типу [8].

Нині відомо, що найбільш характерними і загальними ознаками ДЛП у хворих із ЦД 2-го типу є підвищення рівнів тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – носіїв ТГ та зниження рівня холестерину (ХС) «антиатерогенної» фракції – ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [30].

Патогенез цього стану складний і може запускатися декількома шляхами, хоча в його основі завжди можна відстежити синдром ІР. Дисліпопротеїдемія може спостерігатися вже на стадії переддіабету, наприклад, у складі метаболічного синдрому (МС) (ІР, гіперінсуліне-

мія, артеріальна гіпертензія, вісцеральне ожиріння) або індукуватися окремими факторами, такими як надлишкова маса тіла (НМТ), підвищена калорійність харчового раціону, вуглеводна індукція тощо. Дисліпопротеїдемія може виникнути і як наслідок ЦД 2-го типу. Інсулінорезистентність призводить до посилення ліполізу і вивільнення великої кількості ВЖК із жирової тканини, що в поєднанні з підвищеним умістом глюкози в крові дає додаткову кількість субстрату для синтезу ТГ в печінці, який відбувається гліцерофосфатним шляхом. Відповідно синтезується велика кількість ЛПДНЩ, збагачених ТГ. Окрім посилення синтезу ЛПДНЩ, має значення також порушення катаболізму цих частинок у зв'язку зі зниженням при ЦД 2-го типу активності позапечінкової ліпопротеїдліпази (ЛПЛ). У свою чергу внаслідок пригнічення ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ зменшується кількість субстрату (позбавлених від ТГ частинок ЛПДНЩ), необхідно для утворення ЛПВЩ, що призводить до зниження вмісту цих атерогенних частинок у кровоплинні, а звідси і порушення зворотного транспорту ХС [1].

Неабияке значення в прискореному розвитку атеросклерозу при ЦД 2-го типу мають також якісні зміни ліпопротеїдів. Серед них варто відзначити такі: 1) наявність у кровоплинні дрібних щільних частинок ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які утворюються із ЛПНЩ, перенавантажених ТГ, під впливом печінкової ЛПЛ і відрізняються високою атерогенністю [13]; 2) неферментативне глікозилювання ЛПНЩ, що призводить до їх модифікації та полегшеному поглинанню макрофагами з утворенням пінистих клітин – ключової ланки атерогенезу; 3) підвищення перекисного окиснення ліпідів; 4) якісні структурні зміни ЛПВЩ у вигляді глікозилювання апобілків, перекисного окиснення, збільшення вмісту у складі ЛПВЩ тригліцеридів і загальної кількості дрібних щільних частинок ЛПВЩ у кровоплинні. Ці зміни порушують функцію ЛПВЩ у системі зворотного транспорту ХС і мають суттєве значення в атерогенезі [3].

У пацієнтів з вираженою ДЛП метформін покращує ліпідний профіль завдяки спроможності знижувати сироватковий уміст ТГ, ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ та відносно підвищувати вміст ХС у складі ЛПВЩ. Препарат також позитивно впливає на ліпідний спектр крові у хворих із ЦД 2-го типу з НМТ, яким проводять інсулінотерапію. Повідомляється, що лікування метформіном упродовж 11 тижнів сприяє суттєвому зниженню постпрандіальної (післяхарчової) ліпемії [3, 30].

Як відомо, підвищений рівень загального ХС переважно за рахунок ХС ЛПНЩ – гіперхолестеринемія (ГХС) – виявляється у хворих із ЦД однаково часто, як і в загальній популяції, – у 54–77 %, підвищуючи смертність від ССЗ у 3–4 рази. Першочерговими препаратами, які призначають для корекції ГХС, у тому числі у хворих із ЦД 2-го типу, в усьому світі залишаються статини завдяки їх потужній спро-

можності знижувати рівень ХС у складі ЛПНЩ (на 25–40 %). Актуальність призначення цих препаратів зумовлюється також тим, що ДЛП і ІР визнаються на сьогодні потенціальними факторами ризику (ФР) інфаркту міокарда (ІМ) [23]. Звідси важливо ініціювати гіполіпемічну терапію (ГЛТ) статинами у пацієнтів з ЦД 2-го типу навіть без встановленого ССЗ. Однак парадоксальним є те, що довготривала монотерапія статинами в осіб із ДЛП асоціюється з підвищеною частотою нових випадків ЦД 2-го типу [7]. Оскільки метформін і статини впливають на вуглеводний і ліпідний обмін, їх часто призначають хворим із ЦД 2-го типу як комбіноване лікування. Проте терапевтичні ефекти різних добових доз статину і метформіну у складі такої комбінованої терапії ретельно не досліджено. Звідси актуальною постає деталізація сумісного впливу метформіну і статинів на вуглеводний і ліпідний метаболізм для оптимізації безпечного/ефективного профілю такого комбінованого лікування.

Отже, метою оглядової статті є висвітлення відомих на сьогодні молекулярних механізмів взаємодії статину з метформіном, важливих для вибору оптимальних доз їх комбінованого застосування.

Механізми гіполіпемічної дії метформіну

У пацієнтів із ЦД 2-го типу часто спостерігаються кишкові розлади метаболізму ліпопротеїдів, які обумовлюються гіперінсулінемією (ГІ) внаслідок ІР. Відомо, що експресія генів, які залучаються у ліпогенез *de novo*, модулюється стироловим регуляторним елемент-зв'язуючим протеїном-1с (англ. SREBP-1с), активність якого є високою у верхніх відділах тонкої кишки. Активність SREBP-1с стимулюється інсуліном і пригнічується АМФПК. SREBP-1с активує ферменти, які залучаються в синтез жирних кислот *de novo*, а саме: ацетил-коензим-А-карбоксилазу-1 (англ. ACC-1) і жирнокислотну синтазу. Метформін (2300 мг/добу) спроможний знизити кишкову секрецію хіломікронів на 50 % та їх ремнантів на 20 % у пацієнтів із ЦД 2-го типу завдяки підвищенню під впливом препарату внутрішньокишкової концентрації глюкагоноподібного пептиду-1. В осіб з морбідним ожирінням і ЦД 2-го типу метформін незначно пригнічує експресію матричної рибонуклеїнової кислоти генів SREBP-1с, ACC-1 та аполіпопротеїду (Апо)-IV, залученого в секрецію хіломікронів. Усе це незначною мірою покращує кишковий ліпідний гомеостаз. Синтез і секреція в кров кишкової форми АпоА-IV стимулюються інсуліном, тому не дивно, що в умовах ГІ на тлі ІР концентрація АпоА-IV в крові підвищується [9, 20]. Індукована метформіном активація АМФПК спроможна моделювати синтез ХС. Відомо, що фосфорилування 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим-А (ГМГ-КоА) редуктази зменшує біосинтез ХС. Сучасні дослідження свідчать, що печінкова ГМГ-КоА редуктаза майже не підпадає під вплив метформіну, в той час як ак-

тивність кишкової ГМГ-КоА редуктази суттєво знижується (на 62 %). Спостерігається також зниження активності ацетил-коензим-А-холестерин-ацил-трансферази (англ. ACAT), що каталізує утворення ефірів ХС на 35 % [12]. Оскільки дія метформіну на печінкову ГМГ-КоА редуктазу є слабкою, то окрім позитивного впливу препарату на кишковий метаболізм ХС, імовірно, існують інші більш вагомні механізми, які пояснюють гіполіпідемічні ефекти цього представника класу бігуанідів.

Так, встановлено, що метформін пригнічує кишкову абсорбцію жовчних кислот, що створює необхідність їх синтезу в печінці за участю ХС. Це призводить до зменшення вмісту ХС у гепатоцитах і відповідної стимуляції ЛПНЩ-рецепторів на поверхні їх мембрани для поглинання печінкою ХС у складі ЛПНЩ із кровоплину з метою поповнення його недостатнього вмісту всередині гепатоцитів. Таким чином відбувається зменшення рівня загального ХС за рахунок зниження його концентрації у складі ЛПНЩ.

Цікавими є дані про антисклеротичну активність метформіну. Встановлено, що метформін підвищує експресію фібробластного фактора росту 21 (ФФР21) в гепатоцитах, імовірно, за рахунок активації АМФПК, що, в свою чергу, стимулює експресію касетних транспортерів А1 і G1 для аденозинтрифосфату (АТФ). Це може підвищувати відтік ХС із макрофагів і зменшувати утворення атеросклеротичних бляшок [19]. Вважається, що ФФР21 виступає в ролі вагомного метаболічного регулятора з протекторними властивостями щодо порушень вуглеводного і ліпідного обміну. Вплив метформіну на ФФР21 потребує подальших досліджень, оскільки є повідомлення про зниження рівнів ФФР21 у хворих із ЦД 2-го типу після лікування метформіном, що суперечить описаній вище гіпотезі [11].

Наступний альтернативний механізм, за яким метформін впливає на ліпідний обмін у хворих із ЦД 2-го типу, полягає у пригніченні SREBP-1с як за рахунок активації АМФПК у печінці, так і за рахунок супресуючого впливу метформіну на ген SREBP-1с. Наслідком цих подій є посилення десатурації жирних кислот і зниження рівня арахідонової кислоти. Останнє може стати причиною підвищеної текучості мембран гепатоцитів, а звідси і підвищеного ресинтезу рецепторів до ЛПНЩ з наступним прискореним катаболізмом частинок ЛПНЩ із кровоплину [31].

Зниження експресії SREBP-1с впливає на стан інших генів, які залучаються в ліпогенез. Так, в умовах експерименту на культурі клітин гепатоми людини НерG2 встановлено, що під впливом метформіну активація АМФПК пригнічує активність ацетил-КоА-карбоксилази, яка каталізує біосинтез малоніл-КоА. Усе це сприяє зменшенню внутрішньоклітинного вмісту ТГ. Встановлено також, що метформін пригнічує ліпогенез завдяки виключенню з його ланки контролюючого

гена жирнокислотної синтази та SREBP-1c, призводячи таким чином до зниження концентрації в крові ВЖК і ТГ [21].

Вплив метформіну на β -клітини підшлункової залози

Зрозуміло, що зменшення маси β -клітин ПШЗ є важливим фактором розвитку ЦД 2-го типу. Глюко- і ліпотоксичність (гіперглікемія і висока концентрація в кровоплинні ВЖК) чинить пошкоджуючий вплив на β -клітини ПШЗ, а саме: зменшує секрецію інсуліну і масу функціонуючих β -клітин. Звідси виникає інтерес щодо впливу метформіну на функцію β -клітин ПШЗ.

Узагальнені результати досліджень свідчать, що метформін більшою мірою впливає на чутливість тканин до інсуліну, захищає β -клітини ПШЗ від глюको- і ліпотоксичності, впливає на складові системи оксиду азоту (NO) і NO-синтази (NOS), яка відіграє певну роль у регуляції секреції інсуліну. Відомо, що нейрональна NOS асоціюється з мітохондріями й інсуліносекреторними гранулами, у той час як індукцибельна NOS локалізується в цитоплазмі й причетна до розвитку недостатності β -клітин ПШЗ під час глюко- і ліпотоксичності. Дані експериментальних досліджень свідчать, що при інкубації острівців ПШЗ у розчині, який містить 20 ммоль глюкози, додавання упродовж 60 хв метформіну до культури клітин сприяє зниженню активності обох NOS і незначно підвищує секрецію інсуліну [18]. Метформін навіть у невеликій концентрації ($0,5 \times 10^{-3}$ ммоль) запобігає акумуляції глікогену в культурі клітин лінії INS-1, яка за своїми характеристиками схожа з β -клітинами ПШЗ, при її інкубації в розчині, що містить 25 ммоль глюкози [4].

Вплив гіполіпідемічного ефекту статинів на метаболізм глюкози

Статини призначають як першочергові лікарські засоби для зниження рівня ХС у крові в пацієнтів із ССЗ. Серед статинів особам з ФР ССЗ або встановленим ССЗ переважно призначають симва-статин і аторвастатин. Встановлено, що низька доза аторвастатину (20 мг/добу), яка призначається пацієнтам з ІМ, покращує ліпідний профіль, знижує рівні адипокінових і прозапальних маркерів, зменшує ІР. Вища добова доза препарату (40 мг/добу) асоціюється з гіперглікемією, гіперлептинемією та гіпогредінемією [14]. Як свідчать дані метааналізу, інтенсивна й неінтенсивна ГАТ статинами може негативно впливати на вуглеводний обмін і підвищувати ризик виникнення нових випадків ЦД 2-го типу приблизно на 9 %. Встановлено також, що ступінь зниження ХС ЛПНЩ є важливим індикатором підвищеного ризику виникнення ЦД 2-го типу. При зниженні вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ на 30–40 % ризик нових випадків діабету зростає на 13 %, а при більш суттєвому зниженні ХС ЛПНЩ на 40–50 % ризик зростає в 2,2 раза, досягаючи 29 %. Під час ГАТ ста-

тинами виявлено внесок генетичних факторів і віку пацієнтів у підвищення ризику виникнення нових випадків ЦД 2-го типу [28].

Вплив статинів на ендогенну продукцію глюкози печінкою та β-клітини підшлункової залози

Дані експериментальних досліджень *in vivo*, в яких вивчався вплив статинів на метаболізм глюкози у хворих із ЦД 2-го типу, не засвідчили на користь будь-якого суттєвого впливу статинотерапії на ендогенну продукцію глюкози печінкою. Базальний рівень останньої не змінився у хворих, які упродовж 12 тижнів приймали аторвастатин (10 мг/добу) або симвастатин (80 мг/добу) упродовж 8 тижнів. Більш детальне дослідження з проведенням ізоглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту показало, що під час його проведення відзначається незначне підвищення ендогенної продукції глюкози печінкою лише через 12 тижнів приймання аторвастатину (10 мг/добу) [2].

Дані літератури свідчать, що гіполіпідемічні ефекти статинів асоціюються зі зниженням секреції інсуліну β-клітинами ПШЗ, що може сприяти прогресуванню ЦД 2-го типу. Стимуляція рецепторів до ЛПНЩ внаслідок пригнічення ГМГ-КоА редуктази призводить до посиленого поглинання ХС у складі частинок ЛПНЩ β-клітинами ПШЗ [25]. Підвищена концентрація ХС усередині β-клітини спричиняє переміщення ферменту глюкокінази у мітохондрії, що в свою чергу знижує експресію внутрішньоклітинного транспортера глюкози GLUT-2. Такі зміни в умовах експерименту встановлено з колонією β-клітин MIN6, отриманих від мишей, яким давали симвастатин. У клітинах виявлено зниження вмісту АТФ, пригнічення закриття АТФ-залежних кальцієвих каналів на поверхні клітинної мембрани, мембранна деполяризація і відкриття кальцієвих каналів, тобто зміни, які призводять до зниження секреції інсуліну β-клітинами [32].

Цікавими виявилися результати клінічного дослідження за участю 148 пацієнтів, які лікувалися симвастатином 40 мг/добу впродовж 6 тижнів. Наприкінці лікування виявлено зниження функціональної активності β-клітин ПШЗ у 53 % учасників дослідження і посилення ІР у 54 % випадків. Одним із механізмів, які, імовірно, пояснюють посилення ІР є вплив симвастатину на транспортер глюкози GLUT-4, що локалізується в клітинах жирової і м'язової тканин [10]. Встановлено також, що згодовування лабораторних мишей аторвастатином супроводжується зниженням мембранної експресії транспортера глюкози GLUT-4 в адипоцитах за рахунок пригнічення мевалонатного шляху утворення ізопреноїдів (полімерів вуглеводню ізопрену). Мевалонова кислота, як відомо, бере участь не тільки в синтезі ХС, а й ізопреноїдів (протеїнів родин Ras і Rho, важливих для клітинної проліферації). Саме вони залучаються до внутрішньоклітинної мобілізації та локалізації білків. Статини можуть спричиняти інактивацію

Ras і Rho молекул, а це в свою чергу сприяє пригніченню транслокації транспортера глюкози GLUT-4. Експерименти з мишачими адипоцитами підтвердили, що споживання тваринами аторвастатину супроводжується переміщенням GLUT-4 з плазматичної мембрани до цитозолю і таким чином сприяє посиленню ІР.

Слід також мати на увазі, що десятирічна терапія статинами в осіб без ЦД 2-го типу спричиняє підвищення ІМТ в середньому на 1,3 кг/м² проти 0,4 кг/м² в осіб, які не приймають цих препаратів. Збільшення ІМТ асоціюється з ІР – важливим ФР виникнення нових випадків ЦД 2-го типу. Сьогодні поки ще відсутні дані про те, чи збільшується додатково ІМТ у пацієнтів з уже виниклим ЦД 2-го типу за потреби продовження статинотерапії [26]. На протизагу статинам, лікування метформіном, навпаки, знижує вагу тіла, збільшення якої асоціюється з енергетичним дисбалансом їжі та інтенсивним перетворенням глюкози в лактат у стінці тонкої кишки [22].

Ефекти комбінованого лікування (метформін + статини)

Відомо, що більшість статинів метаболізується в печінці через систему цитохрому Р450, причому останній непричетний до метаболізму метформіну. Тому при сумісному застосуванні метформіну зі статинами ризик токсичних ефектів мінімальний. Пацієнти із ЦД 2-го типу часто приймають метформін поєднано зі статинами для контролю вуглеводного обміну і рівня серцево-судинного ризику. Оскільки така комбінована терапія характеризується адитивним впливом її складових на показники ліпідного і вуглеводного обміну та знижує кардіоваскулярний ризик, проведення її вважається доцільним у хворих із ЦД 2-го типу.

У клінічних дослідженнях встановлено, що комбіноване приймання мінімальних доз метформіну 500 мг/добу й аторвастатину 10 мг/добу при одноразовому щоденному застосуванні спроможне знизити рівень глюкози в сироватці крові натще на 35 %. Вплив комбінованого лікування на рівень глюкози і НbA1C знижується при збільшенні дози аторвастатину до 20 мг/добу і метформіну до 1000–2000 мг/добу. Поєднане застосування високих доз симвастатину 40 мг/добу і метформіну 3000 мг/добу зменшує ІР, знижує рівень глюкози в крові натще лише на 5 % і чинить мінімальний вплив на показники ліпідного обміну в разі додавання метформіну на максимумі гіполіпідемічної дії симвастатину.

Вплив метформіну на ліпідний обмін реалізується на рівні тонкої кишки і печінки, призводячи до зниження вмісту в сироватці крові загального ХС, ТГ і ХС ЛПНЩ. Вплив статинів на ліпідний обмін реалізується переважно на рівні печінки через активацію рецепторного поглинання із кровоплину ХС у складі ЛПНЩ. Звідси сумісне застосування метформіну зі статинами повинно давати адитивний гіполіпі-

демичний ефект, однак останній не завжди спостерігається на практиці, що потребує подальших цілеспрямованих досліджень.

Статини, як і метформін, чинять вплив на кишкову мікробіоту. Статини знижують продукцію бутирату кишковою мікрофлорою, що може мати відношення до виникнення нових випадків ЦД 2-го типу. Аторвастатин у пацієнтів з ГХС відновлює протизапальну мікрофлору кишечника [16]. Вплив метформіну на кишкову мікрофлору опосередковується гальмуванням усмоктування жовчних кислот у тонкій кишці [29].

Статини можна використовувати для корекції ДЛП у пацієнтів з неалкогольним стеатозом і стеатогепатитом (аторвастатин 10–20 мг/добу, розувастатин 10 мг/добу). Важливою фармакологічною ланкою в лікуванні таких пацієнтів є метформін (2000 мг/добу). Препарат пригнічує гліконеогенез і синтез ліпідів у печінці, а також безпосередньо впливає на інсулінові рецептори, покращуючи транспорт глюкози до клітин. При застосуванні метформіну відзначається регресія стеатозу, а в деяких випадках – і фіброзу печінки [24].

Комбінацію метформіну зі статинами часто призначають жінкам із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), який підвищує ризик розвитку ЦД 2-го типу і кардіоваскулярної смертності через асоціацію з підвищеними рівнями ліпідів крові, ІР, системним запаленням і ендотеліальною дисфункцією. За даними метааналізу, комбінація статину з метформіном у жінок з СПКЯ покращувала ліпідний профіль, сприяла зниженню АТ та рівнів маркерів запалення, але не покращувала чутливість тканин до інсуліну [27].

Комбінація статину з метформіном може бути розглянутою у хворих із ЦД 2-го типу з діабетичною ретинопатією, яка є мікрovasкулярним ускладненням діабету, що спричиняється гіперглікемією і гіперосмолярністю. Просочування і подальше накопичення рідини в макулі, відоме як макулярний набряк, призводить до втрати зору в пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Використання статинів у пацієнтів із ЦД 2-го типу і ретинопатією чинить протекторний ефект і запобігає виникненню діабетичного макулярного набряку [6].

Висновок

Препарат класу бігуанідів – метформін, що найчастіше призначають хворим із ЦД 2-го типу, чинить позитивний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін. Гіпоглікемічна дія препарату полягає в пригніченні синтезу глюкози в печінці, підвищенні чутливості тканин до інсуліну та сповільненні всмоктування глюкози на рівні тонкої кишки. Препарат покращує ліпідний профіль завдяки спроможності знижувати сироватковий вміст ТГ, ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ та відносно підвищувати вміст ХС у складі ЛПВЩ. Статини знижують вміст ХС в крові за рахунок активації рецепторного поглинання печінкою ЛПНЩ із кровоплину. Статини можуть чинити негативний вплив на вуглеводний обмін,

знижувати секрецію інсуліну β -клітинами ПШЗ та підвищувати ризик виникнення нових випадків ЦД 2-го типу. Встановлено, що ступінь зниження ХС ЛПНЩ на тлі статинотерапії є важливим індикатором підвищеного ризику виникнення ЦД 2-го типу. Комбіноване застосування метформіну зі статинами може знизити ризик виникнення ЦД 2-го типу, індукованого статинотерапією. Комбінація мінімальних доз метформіну і статину сприяє найефективнішому зниженню рівня глюкози натще. Вплив комбінованого лікування на рівні глюкози і HbA1c зменшується при збільшенні дози статину вдвічі, а метформіну в 2–4 рази від мінімальної. Збільшення добової дози статину в 4 рази, а метформіну в 6 разів від мінімальної супроводжується зменшенням IP, зниженням рівня глюкози в крові натще лише на 5 % і чинить мінімальний позитивний вплив на показники ліпідного обміну в разі додавання метформіну на максимумі гіполіпідемічної дії статину. Отже, адитивний гіполіпідемічний ефект комбінованого застосування метформіну зі статинами не завжди спостерігається на практиці, що потребує подальших цілеспрямованих досліджень. Ці дослідження повинні дати більш детальну відповідь стосовно впливу різнодозових варіантів комбінації метформін–статин на вуглеводний і ліпідний обмін при різних фенотипах ДЛП і різних стадіях прогресування ЦД 2-го типу. Комбінація метформіну зі статином є доцільною в пацієнтів із неалкогольним стеатозом і стеатогепатитом, у жінок із СПКЯ, а також у хворих із ЦД 2-го типу з ретинопатією.

Chernyshov V.¹, Serdobinska-Kanivets E.¹, Chuprina S.¹, Yermakovich I.²

¹L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Medical health centre, Kharkiv, Ukraine

Antidiabetic and Lipid Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: the Effects of Combined Treatment

Abstract. The review is dedicated to an urgent problem: discussion of the mechanisms of action and effects of combined antidiabetic and lipid lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), in particular, discussion of combined use of metformin and statins.

Today, it is known that the most typical and common signs of dyslipidaemia (DLP) in type 2 DM are elevated triglycerides (TG) and very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol which is TG carrier, as well as decreased cholesterol of “anti-atherogenic” fraction, i.e. high density lipoprotein (HDL) cholesterol.

Since both metformin and statins have impact on carbohydrate and lipid metabolism, they are often prescribed in patients with type 2 DM as a combined therapy. However, it is surprising that long-term statin monotherapy in patients with DLP is associated with an increased

incidence of new-onset type 2 DM. Therapeutic effects of different daily doses of statins and metformin as part of such combined therapy are not thoroughly studied today. Hence, a detailed clarification of combined effect of metformin and statins on glucose and lipid metabolism for optimization of safe and effective profile of such combination therapy becomes a topical issue.

Metformin improves lipid profile due to its ability to lower serum TG, LDL cholesterol and VLDL cholesterol, and to increase the HDL cholesterol respectively. Statins reduce the blood levels of cholesterol due to activation of the receptor absorption of LDL from the bloodstream by the liver. Statins can unfavorably influence carbohydrate metabolism, reduce insulin secretion by beta cells of the pancreas, and increase the risk of new-onset DM. The degree of LDL cholesterol decrease in patients on statin therapy is known to be an important indicator of the increased risk of developing type 2 DM. Combined use of metformin and statins may reduce the risk of type 2 DM induced by statin therapy. Combination of low doses of metformin and statin promotes the most effective lowering of glucose uptake.

The well-known molecular mechanisms of statin and metformin interaction which are important for choosing optimal doses for their combined use are highlighted. The mechanisms of lipid lowering action of metformin and its influence on pancreatic beta cells are described. Some present-day data about the influence of lipid lowering effects of statins on glucose metabolism and the effects of these medications on endogenous glucose production in the liver and pancreatic beta cells are discussed. The dose-dependent effects of combined use of metformin with statins and the possibilities of use of such combination in non-alcoholic fatty liver disease and in polycystic ovary syndrome as well as in diabetic retinopathy are discussed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin, statins, combined therapy, dyslipidemia, glucose metabolism, lipid metabolism.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENSES

1. Al-Mahmood AK, Afrin SF, Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect. *Bangladesh J. Med. Biochem.* 2014;7(1):27–31. <http://doi.org/10.3329/bjmb.v7i1.18576>
2. Anyavagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-induced diabetes mellitus: evidence for statins and other drugs affecting glucose metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016;99(4):390–400. <https://doi.org/10.1002/cpt.274>
3. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Canadian Fam Physician.* 2013;59(11):1169–80.
4. Brereton MF, Rohm M, Shimomura K, Holland C, Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Iberl M, Chibalina MV, Lee S, Glaser B, Dor Y, Rorsman P, Clark A, Ashcroft FM. Hyperglycaemia induces metabolic dysfunction and glycogen accumulation in pancreatic β -cells. *Nat. Commun.* 2016;7:13406. <https://doi.org/10.1038/incomms13496>
5. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, Fineman M. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care.* 2016;39(2):198–205. <https://doi.org/10.2337/idc15-0488>

6. Chung YR, Park SW, Choi SY, Kim SW, Moon KY, Kim JH, Lee K. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0486-2>
7. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, Soranna D, Merlino L, Catapano AL, Tragni E, Casula M, Grassi G, Mancina G. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2225–32. <https://doi.org/10.2337/dc13-2215>
8. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014;7:241–53. <https://doi.org/10.2147/DMCO.43731>
9. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu. Rev. Nutr.* 2015;35:265–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034338>
10. Elbadawi-Sidhu M, Baillie RA, Zhu H, Chen YDI, Goodazzi MO, Rotter JI, Krauss RM, Fiechn O, Kaddurah-Daouk R. Pharmacometabolomic signature links simvastatin therapy and insulin resistance. *Metabolomics.* 2017;13(1):11. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1141-3>
11. Fan H, Sun X, Zhang H, Liu J, Zhang P, Xu Y, Pan Q, Wang G. Effect of metformin on fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2016;18(3):120–6. <https://doi.org/10.1089/dia2015.0261>
12. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953–66. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
13. Gerber PA, Nikolic D, Rizzo M. Small, dense LDL: an update. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017;32(4):454–9. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000410>
14. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Akbasheva O, Karetnikova V, Barbarash O. Early effects of treatment low-dose atorvastatin on markers of insulin resistance and inflammation in patients with myocardial infarction. *Front. Pharmacol.* 2016;7:324. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00324>
15. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Mistuhashi K, Kimura T, Kitagawa N, Fukuda T, Majima S, Fukuda Y, Tanaka Y, Yamada S, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, Yamazaki M, Oda Y, Hasegawa G, Nakamura N, Fukui M. Postprandial hyperglycemia was ameliorated by taking metformin 30 min before a meal than taking metformin with a meal; a randomized, open-label, crossover pilot study. *Endocrine.* 2016;52(2):271–6. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0786-4>
16. Khan TJ, Ahmed YM, Zamzami MA, Siddiqui AM, Khan I, Baothman OAS, Mehanna MG, Kuerban A, Kaleemuddin M, Yasir M. Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients. *OMICS.* 2018;22(2):154–63. <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0130>
17. Kinaan M, Ding H, Triggle CR. Metformin: an old drug for the treatment of diabetes but a new drug for the protection of the endothelium. *Med. Princ. Pract.* 2015;24(5):401–15. <https://doi.org/10.1159/000381643>
18. Lundquist I, Mohammed Al-Amily I, Meidute Abaraviciene S, Salehi A. Metformin ameliorates dysfunctional traits of glibenclamide- and glucose-induced insulin secretion by suppression of imposed overactivity of the islet nitric oxide synthase-NO system. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0165668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165668>
19. Luo F, Guo Y, Ruan G, Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Lipid Health Dis.* 2016;15:109. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0281-9>
20. Lutz TA, Osto E. Glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016;27(3):257–63. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000293>
21. Madsen A, Bozickovic O, Bjune JI, Mellgren G, Sagen JV. Metformin inhibits hepatocellular glucose,

- lipid and cholesterol biosynthetic pathways by transcriptionally suppressing steroid receptor coactivator 2 (SRC-2). *Sci. Rep.* 2015;5:16430. <https://doi.org/10.1038/srep16430>
22. McCreight LJ, Baily CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016; 59(3):426–35. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>
23. Mortensen MB, Kulenovic I, Falk E. Statin use and cardiovascular risk factors in diabetic patients developing a first myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0400-y>
24. Nascimbeni F, Aron-Wisniewsky J, Pais R, Tordjman J, Poitou C, Charlotte F, Bedossa P, Poynard T, Clément K, Ratzin V; LIDO study Group. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1):e000075. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2015-000075>
25. Ruscica M, Macchi C, Morlotti B, Sirtori CR, Magni P. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.* 2014;25(5):401–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.03.003>
26. Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro MF. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? *JAMA Intern. Med.* 2014;174(7):1038–45. <https://doi.org/10.1001/jamaintermmed.2014.1927>
27. Sun J, Yuan Y, Cai R, Sun H, Zhou Y, Wang P, Huang R, Xia W, Wang S. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2015;5(3):e007280. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007280>
28. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7:39982. <https://doi.org/10.1038/srep39982>
29. Wang Z, Koonen D, Hofker M, Fu J. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016;27(3):216–24. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000308>
30. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism.* 2014;63(12):1469–79. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>
31. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, Herder C, Draisma HH, Demirkan A, et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1858–67. <https://doi.org/10.2337/dc15-0658>
32. Zhou J, Li W, Xie Q, Hou Y, Zhan S, Yang X, Xu X, Cai J, Huang Z. Effects of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells. *J. Diabetes Res.* 2014;2014:376570. <https://doi.org/10.1155/2014/376570>

Стаття надійшла в редакцію 11.07.2019 р.