

Метформин и профилактика сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа

Расширенный реферат статьи Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // Cardiovasc Diabetol. 2019 Apr 27; 18 (1): 54. doi: 10.1186/s12933-019-0860-y.

Реферат подготовлен А.Е. Гольдшмид.

В условиях растущего глобального бремени ишемической болезни сердца (ИБС) ее раннее выявление и своевременное лечение факторов риска имеют решающее значение для снижения заболеваемости и смертности. Сахарный диабет (СД) считается независимым фактором риска развития ИБС. Как было показано в доклинических и клинических исследованиях, **метформин**, помимо сахароснижающего действия, также обеспечивает снижение риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД. Учитывая его доступность, путь введения и стоимость, метформин предоставляет альтернативный или дополнительный возможный метод первичной и вторичной профилактики ИБС. Необходимы дальнейшие проспективные когортные и рандомизированные клинические исследования для выявления группы риска, которая может получить потенциальные преимущества при приеме метформина.

Сокращения:

АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа;

ГМК — гладкомышечные клетки;

ИБС — ишемическая болезнь сердца;

ЛПВП — липопротеины высокой плотности;

ЛПНП — липопротеины низкой плотности;

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности;

ОХ — общий холестерин;

РКИ — рандомизированные клинические исследования;

СД2 — сахарный диабет 2 типа;

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;

ТГ — триглицериды;

ТИМ ОСА — толщина интимы медиа общей сонной артерии;

ФРФ-23 — фактор роста фибробластов 23;

ЧТКА — чрескожная транскатетерная коронарная ангиопластика;

ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер А1;

NO — оксид азота;

MACE — серьезные нежелательные кардиальные события;

SGLT2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2;

STAT3 — преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3;

UKPDS — Британское проспективное исследование сахарного диабета

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из ведущих причин смертности и заболеваемости во всем мире, создающая огромное экономическое бремя для общества [1]. Существует множество факторов риска развития ИБС, таких как курение, ожирение, артериальная гипертензия и высокий уровень холестерина в крови [2]. Сахарный диабет (СД) считается независимым фактором риска развития ИБС [3]. Макрососудистые осложнения СД, включающие заболевания сердечно-сосудистой системы, являются основной причиной смерти у пациентов с длительным стажем СД [4–6]. Метформин — известный препарат класса бигуанидов, контролирующий уровень глюкозы крови в организме вследствие повышения чувствительности к инсулину и снижения абсорбции глюкозы в кишечнике [7]. Клинические рекомендации по

лечению СД предлагают использовать метформин в качестве терапии первой линии [8]. Несмотря на то что в основном метформин используется в качестве сахароснижающего препарата, его другие плеiotропные эффекты остаются неизученными. Появляется всё больше данных, указывающих на кардиопротективное действие метформина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с четко определенными факторами риска. Хотя клинические испытания, проведенные на пациентах с СД, наглядно продемонстрировали терапевтический потенциал метформина относительно снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с СД [9], его влияние на пациентов без СД остается не до конца изученным. Кардиопротективное действие метформина на пациентов с СД можно объяснить его влиянием на патогенез атеросклероза. В этой статье будут рассмотрены существующие на сегодняшний день данные литературы, которые свидетельствуют об антиатеросклеротическом влиянии метформина на сердечно-сосудистую систему (**рисунок**).

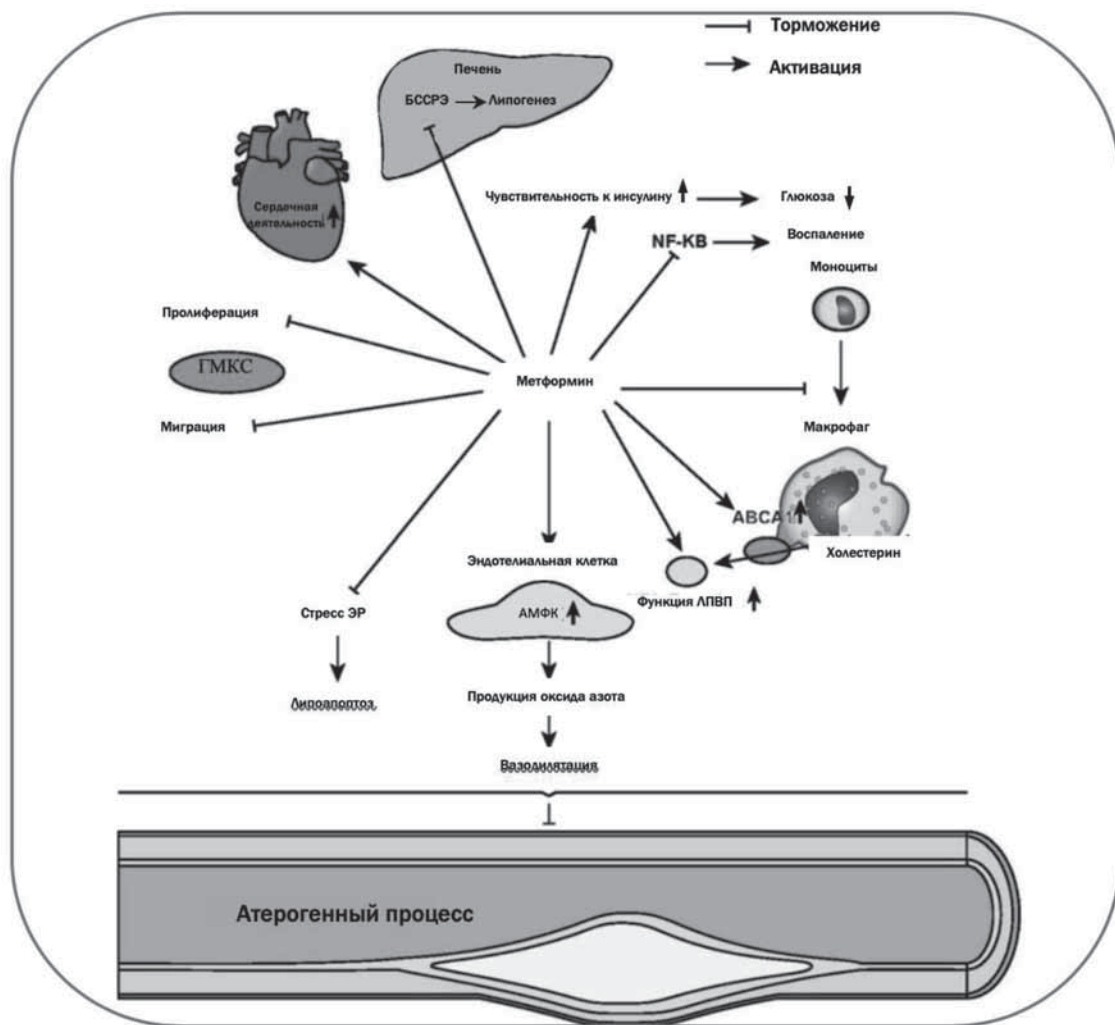


Рисунок. Благоприятные плейотропные эффекты метформина на сердечно-сосудистую систему и возможные механизмы. БССРЭ — белок, связывающий стеролрегулирующие элементы, ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер A1, AMФК — АМФ-активируемая протеинкиназа, ГМКС — гладкомышечные клетки сосудов, ЭР — эндоплазматический ретикулум, ЛПВП — липопротеины высокой плотности

Влияние метформина на сердечно-сосудистую систему

Метформин при сахарном диабете (СД)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) считается независимым фактором риска развития ИБС [10]. Следовательно, контроль уровня гликемии крайне важен для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ у пациентов с СД2. Известно, что метформин, сахароснижающий препарат первой линии, снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклеротическими ССЗ у пациентов с СД2 и

улучшает суррогатные конечные точки атеросклеротических ССЗ, в том числе оказывает влияние на толщину интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Важным исследованием в этой области было Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) [11], в ходе которого 1704 пациента с избыточной массой тела (> 120 % идеальной массы тела) и недавно диагностированным СД2 были рандомизированы в группы традиционной диетотерапии и интенсивного гликемического контроля (пациенты получали метформин, препараты сульфонилмочевины или инсулин). Однако при анализе дополнительного этапа

наблюдения того же UKPDS, где 537 пациентов без ожирения тела и с избыточной массой тела и неконтролируемым уровнем гликемии (6,1–15,0 ммоль/л) получали препараты сульфонилмочевины с добавлением метформина и без него, влияние метформина на сердечно-сосудистые исходы не было статистически значимым. Возможным объяснением этого наблюдения, вероятно, является благоприятное воздействие жесткого гликемического контроля на фоне приема метформина, который предотвращал сердечно-сосудистые события в отдаленной перспективе. Тем не менее в последующем исследовании, проведенном через

10 лет после UKPDS, у пациентов, получавших метформин, отмечалось стойкое снижение риска инфаркта миокарда (33 %, $p = 0,005$), несмотря на отсутствие значимых изменений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [12]. Поскольку в течение периода исследования не вводилась новая сахароснижающая терапия, результаты подчеркивают благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистый риск. Воздействие метформина было наиболее выражено среди пациентов с избыточной массой тела после длительного периода наблюдения. Продолжая изучать дополнительные влияния метформина на макро- и микрососудистые заболевания у пациентов с СД2, получавших инсулин, Кооу и соавт. [13] рандомизировали 390 пациентов с СД2 (средний возраст 53 года) для приема метформина (850 мг в день) или плацебо и наблюдали за ними в течение 4,3 года. Результаты показывают, что прием метформина значительно улучшает комбинированную макрососудистую конечную точку по сравнению с плацебо (ОР 0,61, 95 % ДИ 0,40–0,94, $p = 0,02$), что не могло быть объяснено только разницей в весе и влиянием метформина на метаболические или гемодинамические показатели, такие как уровень HbA_{1c} [13]. Дальнейшее исследование Katakami и соавт. [14] со средней продолжительностью наблюдения три года, изучающее 118 пациентов с СД2, которые были рандомизированы по группам для получения глибенкламида ($n = 59$), гликлазида ($n = 30$) и глибенкламида в сочетании с метформином ($n = 29$), также показали, что в группе, получающей метформин, ТИМ ОСА была значительно меньше, чем в группах, получающих глибенкламид и гликлазид ($p < 0,05$). Метаанализ 35 рандомизированных клинических исследований (РКИ) подтвердил влияние метформина на сердечно-сосудистую систему по сравнению с плацебо у более молодых пациентов в течение длительного периода времени [15]. Описанные выше наблюдения усиливают обоснование приема метформина пациентами в более молодом воз-

расте для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий. Исследование SPREAD-DIMCAD («Прогноз и влияние сахароснижающих препаратов на сахарный диабет 2 типа и ишемическую болезнь сердца»), было проведено для оценки основных сердечно-сосудистых событий и смертности среди пациентов с СД2 и ИБС после приема глипизид или метформина [16]. Среди 304 пациентов с СД2, за которыми наблюдали в течение 5 лет, в группе, принимающей метформин, частота сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, артериальная реваскуляризация путем чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) или аортокоронарное шунтирование, смерть от сердечно-сосудистых событий) оказалась ниже, чем в группе, принимающей глипизид (ОР 0,54, 95 % ДИ 0,30–0,90, $p = 0,026$). При этом уровень гликированного гемоглобина в двух группах не отличался (7,0 % и 7,1 % соответственно, $p > 0,05$) [16]. Полученные данные свидетельствуют о плеiotропном эффекте метформина на сердце и кровеносные сосуды, независимо от его сахароснижающей активности. В исследовании REMOVAL на протяжении 5 лет оценивалось влияние метформина на сердечно-сосудистую систему у взрослых с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и высоким сердечно-сосудистым риском [17]. В нем 428 пациентов, получавших инсулин, были случайным образом распределены в группу, получающую метформин, и группу плацебо. При последующем наблюдении прогрессирование атеросклероза, измеренное по усредненной максимальной толщине интимы сонной артерии, было значительно меньше в группе, получающей метформин (–0,013 мм в год, от –0,024 до –0,003; $p = 0,0093$) [18], что, вероятно, указывает на его кардиопротективные свойства. Значимое снижение уровня HbA_{1c} (–0,13 %, 95 % ДИ от –0,22 до –0,037; $p = 0,006$) за три года было наиболее интенсивным в течение первых трех месяцев после начала лечения (–0,24 %, от –0,34 до –0,13;

$p < 0,0001$) [18]. В противоположность результатам исследования SPREAD-DIMCAD, в котором было показано, что метформин снижал риск сердечно-сосудистых событий независимо от его влияния на гликемию, в исследовании REMOVAL снижение толщины интимы сонной артерии, наоборот, оказалось зависимо от снижения уровня HbA_{1c} . Таким образом, вопрос связи кардиопротективного и сахароснижающего действия метформина у пациентов с СД1 остается открытым.

Недавно полученные данные демонстрируют синергизм при применении метформина в комбинации с другими препаратами. Лечение метформином в комбинации с эмпаглифлозином (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2, SGLT2) значительно уменьшило артериальную ригидность по сравнению с монотерапией метформином у пациентов с СД1 [19]. Эффективность была выше, чем комбинация глитазонов или ингибиторов альфа-глюкозидаз с метформином, а также комбинация метформина и эмпаглифлозина была связана с более низким риском развития серьезных нежелательных кардиальных событий (MACE) по сравнению с комбинацией препаратов сульфонилмочевины и метформина у пациентов с СД2 [20]. Метформин с саксаглиптином, как было показано, улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с недавно выявленным СД [21], а его комбинация с вилдаглиптином, частично из-за его противовоспалительного свойства, считается эффективной альтернативой при лечении СД2 и ИБС вследствие более низкой частоты повторных сердечно-сосудистых событий [22]. Кроме того, было показано, что метформин в сочетании с аскорбиновой кислотой эффективен в снижении риска поздних осложнений, связанных с СД (включая соотношение альбумин/креатинин) [23]. В то же время повышенный ИМТ у детей, подвергшихся воздействию метформина внутриутробно, может привести к более высокому риску развития кардиометаболических

заболеваний в зрелом возрасте [24]. Последние данные подтверждают возможность использования лираглутида в качестве эффективной альтернативы метформину при недавно выявленном СД2 у женщин детородного возраста для того, чтобы избежать таких клинических сценариев [25].

Изучение эффектов метформина у пациентов без СД

Несмотря на то что преимущества метформина в отношении сердечно-сосудистой системы хорошо известны у пациентов с СД, его роль у пациентов без диабета остается неясной. В небольшом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, состоящем из 33 женщин без СД, было показано, что, по сравнению с плацебо, метформин уменьшает ишемию миокарда у пациенток со стенокардией [26]. Тем не менее исследование Нао и соавт. [9], состоящее из 130 пациентов с дислипидемией и ожирением, которые были рандомизированы на две группы: пациенты, принимающие аторвастатин, и пациенты, принимающие аторвастатин и метформин, показало, что относительно снижения показателей ожирения и субклинического воспаления аторвастатин в сочетании с метформином более эффективен, чем монотерапия аторвастатином. Последующее исследование Eduardo и соавт. [27] подтвердило, что у пациентов с метаболическим синдромом метформин уменьшал ТИМ ОСА [$-0,1$ мм ($p = 0,04$) против $-0,02$ мм (p — незначимо)] по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о кардиопротективном эффекте метформина. Однако недавние исследования поставили под сомнение обоснованность выводов предыдущих исследований. В исследовании CAMERA, посвященном атеросклерозу сонных артерий и воздействию метформина на инсулинорезистентность [28] с участием 173 пациентов без СД с ИБС, которые получали гиполипидемическую терапию статинами, были назначены либо метформин, либо плацебо. По сравнению с

группой плацебо в группе, получавшей метформин, значительно снизились уровни HbA_{1c} , инсулина и индекс инсулинорезистентности ($p < 0,05$), однако не сообщалось об улучшении ТИМ ОСА (разница наклона $0,007$ мм в год, $p = 0,29$) [28]. Возможными объяснениями противоречивости результатов этих исследований могут быть разница в базовых характеристиках пациентов (тип заболевания, возраст, прием других сахароснижающих и гиполипидемических препаратов), конечных точках исследования и продолжительности наблюдения. Остается неясным, оказывает ли метформин благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему у пациентов с предиабетом. В настоящее время многоцентровое РКИ GLINT (ISRCTN34875079) регистрирует пациентов с предиабетом для приема метформина и оценки частоты сердечно-сосудистой смерти и нефатальных инфарктов миокарда. Результаты этого исследования позволят получить более точное представление о профилактическом применении метформина при предиабете.

Влияние метформина на сердечно-сосудистую систему: трансляционные и доклинические данные

Большой объем клинических данных, демонстрирующих кардиопротективное действие метформина, требует дальнейшего изучения механизма действия. Возможные объяснения кардиопротективного влияния метформина могут быть связаны с его плеiotропными эффектами в кровеносных сосудах, включая влияние на эндотелиальные клетки и клетки гладких мышц, липиды крови и хроническое системное воспаление.

Антиатеросклеротическое действие метформина

Данные, накопленные в течение 30 лет, показали, что метформин влияет на образование атеросклеротических бляшек у животных, получающих пищу с высоким содержанием жира [29, 30]. В исследовании Li и соавт. [30] для индукции

атеросклероза кролики получали высокохолестериновое питание, а затем было изучено антиатеросклеротическое влияние метформина. Было продемонстрировано, что метформин значительно уменьшает атеросклеротическую бляшку при снижении высокочувствительного С-реактивного белка, одновременно подавляя сигнальные пути образования NF- κ B в сосудистой стенке. Недавние исследования также показали, что метформин может уменьшать формирование бляшек на мышинных моделях, получающих высокохолестериновое питание с нокаутированным Аполипопротеином E (ApoE $^{-/-}$) [31]. Кальцификация атеросклеротических бляшек связана с их нестабильностью и является убедительным показателем неблагоприятных клинических сердечно-сосудистых исходов у пациентов [15, 16]. Недавно Cai и соавт. [32] сообщили, что метформин [100 мг/(кг в день)] значительно уменьшал кальцификацию атеросклеротической бляшки у мышей ApoE $^{-/-}$, получавших высокохолестериновое питание. Предполагается, что метформин также может стабилизировать бляшки. Предыдущее исследование также подтвердило антиатеросклеротический эффект метформина у кроликов [33].

Защитное влияние метформина на функцию эндотелия сосудов

Нарушение функции эндотелия сосудов является первым этапом развития атеросклероза и одним из важных патологических процессов. Клинические исследования показывают, что метформин может значительно улучшить эндотелийзависимую вазодилатацию у пациенток с СД2 и синдромом поликистозных яичников [34, 35]. В доклиническом эксперименте было показано, что метформин увеличивает NO-опосредованную вазодилатацию в эндотелиальных клетках *in vitro* [36]. Дальнейшие исследования показали, что он может увеличить выработку оксида азота (NO), активируя путь АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и, таким образом,

улучшить функцию эндотелия сосудов [37]. Исследования также обнаружили, что активация АМФК α 2 ослабляет стресс эндоплазматического ретикулума в клетках эндотелия сосудов [38]. Метформин, являясь агонистом АМФК α 2, может активировать АМФ-активированную протеинкиназу и защищать клетки эндотелия коронарной артерии от апоптоза жировой ткани при СД [39], что предполагает альтернативный механизм кардиопротективного действия.

Метформин и клетки гладких мышц сосудов

Пролиферация, миграция и переход фенотипа клеток гладких мышц (ГМК) сосудов участвуют в развитии атеросклероза [40], а кальцификация ГМК сосудов в атеросклеротической бляшке тесно связана с ее нестабильностью [41]. Исследования показали, что активация АМФК α 2 может подавлять миграцию ГМК сосудов, замедлять утолщение интимы и, таким образом, повышать стабильность атеросклеротических бляшек [42, 43]. Недавние исследования на животных показали, что метформин может предотвращать кальцификацию в ГМК сосудов в атеросклеротической бляшке посредством активации АМФК [17, 53]. Следовательно, метформин может оказывать антиатеросклеротическое влияние путем активации АМФК и воздействия на ГМК сосудов.

Метформин и липидный спектр

Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — важный фактор риска для атеросклероза, и каждое снижение ЛПНП на 38,7 мг/дл снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20 % [44]. Возможно, кардиопротективные свойства метформина можно объяснить снижением уровня ЛПНП. Обсервационное исследование показало, что метформин снижает уровень ЛПНП у пациентов с СД2 примерно на 11,85 мг/дл ($p < 0,05$) [45]. Тем не менее многочисленные доклинические исследования [18–20] также сообщают, что мет-

формин уменьшает отложение холестерина в аорте и образование атеросклеротических бляшек на моделях кролика и мыши с атеросклерозом и высоким содержанием холестерина, не влияя на уровень общего холестерина (ОХ) и уровень ЛПНП. Впоследствии три проведенных РКИ: исследование CAMERA (исходный уровень ЛПНП 108,4 мг/дл [2,8 ммоль/л], 100 % пациентов получали статины), исследование НОМЕ (исходный уровень ЛПНП 137,0 мг/дл, 34 % пациентов получали статины) и исследование SPREAD (базовый уровень ЛПНП 107,9 мг/дл, 62 % пациентов получали статины) не сообщили о каком-либо снижении уровня ЛПНП при применении метформина [13, 16, 28]. Разница клинических исходов в исследованиях может быть следствием различий в исходных уровнях ЛПНП и/или используемых гиполипидемических препаратах. Неудивительно, что как НОМЕ, так и SPREAD зарегистрировали влияние метформина на сердечно-сосудистую систему, подразумевая, что снижение уровня ЛПНП может не быть основным действием. В отличие от ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обладают кардиопротекторным эффектом, а уровень ЛПВП обратно пропорционально связан с сердечно-сосудистыми событиями. Помимо уровня ЛПВП, в последние годы новой целью для лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний стало улучшение оттока холестерина ЛПВП. Предыдущие исследования показали, что нарушение функции ЛПВП может ускорить развитие атеросклероза [46], а снижение оттока холестерина ЛПВП связано с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ [47]. У пациентов с СД часто снижен уровень и нарушена функция ЛПВП [48, 49]. Следует отметить, что РКИ, включающее 3070 человек с нарушением толерантности к глюкозе, сообщило, что прием метформина повышал уровень ЛПВП, но эффект нивелировался после учета поправок на индекс массы тела ($p = 0,06$) [50]. Исследования

НОМЕ и CAMERA предоставили аналогичные результаты [13, 28]. Matsuki и соавт. [51] обнаружили, что ЛПВП-опосредованный отток холестерина значительно уменьшился после гликозилирования ЛПВП и вернулся к нормальным значениям после начала приема метформина, что указывает на то, что метформин может оказывать антиатеросклеротическое действие путем улучшения функции ЛПВП.

Недавние исследования показали, что повышение уровня триглицеридов (ТГ) увеличивает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, а снижение уровня ТГ может снизить риск развития сердечно-сосудистых событий [52–55]. В доклинических исследованиях прием метформина (200 мг/кг в день) в течение 4 недель значительно снижал уровень ТГ у мышей, получающих питание с высоким содержанием жиров (–38 %, $p < 0,05$) [56]. Дальнейшие исследования показали, что метформин не влияет на выработку и секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, но способствует окислению жирных кислот бурого жира, что может быть связано с активацией пути аденозинмонофосфат активированной протеинкиназы (АМФ-активируемая протеинкиназа, АМФК) [56]. Ранее было показано, что метформин снижает уровень ТГ у мышей с ожирением и гипертриглицеридемией частично через путь аполипопротеина А5 [57]. Аполипопротеин А5 — белок семейства аполипопротеинов, который оказывает значительный эффект на уровень ТГ [58]. Клиническое исследование НОМЕ (доза метформина 850 мг/сут) не показало значимой разницы в уровнях ТГ между группой, принимающей метформин, и группой плацебо (0,88 мг/дл, $p = 0,82$) [13]. В исследовании CAMERA (доза метформина 1000 мг/сут) метформин также не оказывал значительного влияния на уровень ТГ (–7,08 мг/дл, $p = 0,054$). Тем не менее в систематическом обзоре было проанализировано 41 клиническое исследование и обнаружено, что только высокая доза метформина (> 1700 мг/сут) оказывала значи-

тельное влияние на уровень ТГ [59]. Отрицательный результат данных исследований может быть связан с более низкой дозой метформина. В целом можно сделать вывод, что метформин в более высокой дозе может регулировать уровень ТГ и функцию ЛПВП, и это может вносить вклад в антиатеросклеротическое действие метформина.

Противовоспалительное действие метформина

Хорошо известно, что хроническое воспаление приводит к атеросклерозу [60]. Предыдущие исследования показали, что высокочувствительный С-реактивный белок является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Li и соавт. [30] обнаружили, что при приеме метформина в дозе 150 мг/кг в течение 16 недель у кроликов, получающих высокохолестериновое питание, значительно снизился уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Возможный механизм отрицательной корреляции может быть связан с тем, что метформин ингибирует NF-κB в стенке сосудов [30]. В исследовании *in vitro* Isoda и соавт. [61] также обнаружили, что метформин может ингибировать активацию NF-κB в эндотелиальных клетках и ГМК сосудов зависимым от концентрации способом. Таким образом ингибируется эффект секреции воспалительных цитокинов, индуцируемых интерлейкином-1β. Механизм действия метформина также тесно связан с работой АМФК [62]. Хаттори и соавт. [63] обнаружили, что метформин дозозависимым образом ингибировал ФНО-α-индуцированную активацию NF-κB путем активации АМФК, которая была подавлена миРНК-опосредованным нокдауном АМФК α 1. Данная информация дает возможное объяснение противовоспалительного эффекта, который может быть связан с активацией АМФК.

Метформин

и мононуклеарные макрофаги

Атеросклеротические бляшки в основном состоят из пенистых клеток с высоким содержанием ли-

пидов, депонированных под интимой. Мононуклеарные макрофаги мигрируют в интиму, фагоцитируют холестеринсодержащие липиды через фагоцитарные рецепторы на поверхности клеточной мембраны и превращаются в пенистые клетки. В данном процессе экспрессия рецепторов, связанных с оттоком холестерина, например АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ABCA1) и G1, подавляется, а способность оттока холестерина снижается [64, 65]. Стимулирование экспрессии ABCA1 и ABCG1 потенциально может ингибировать превращение моноцитарных макрофагов в пенистые клетки, что способствует предотвращению образования и прогрессирования атеросклеротической бляшки. Vasamsetti и соавт. [66] на животных моделях обнаружили, что метформин ингибирует влияние ангиотензина II на отложение липидов в макрофагах и уменьшает образование атеросклеротических бляшек. Эксперименты *in vitro* показали, что метформин ингибирует дифференцировку моноцитов в макрофаги путем влияния на экспрессию АМФК и преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) [67]. Li и соавт. [68] обнаружили, что метформин может усиливать экспрессию ABCG1 в мышечных макрофагах. Предыдущее исследование также подтвердило, что метформин может оказывать влияние на атеросклероз, увеличивая отток холестерина из макрофагов [33]. Выдвигается гипотеза о том, что метформин может способствовать оттоку холестерина в макрофагах путем активации экспрессии ФРФ-21 [69].

Заключение

Метформин широко используется в качестве сахароснижающего препарата для лечения пациентов с СД. Помимо влияния на уровень гликемии, всё больше учитываются его кардиопротективные свойства. Однако антиатеросклеротическое действие метформина, независимо от его гликемического контроля, остается до конца неясным и является областью текущих исследований. Доказательства,

подтверждающие плеiotропные эффекты метформина в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, требуют дальнейшего изучения механизма действия препарата в различных тканях. Недавние данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии метформина при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в клинических и доклинических исследованиях, подчеркивают необходимость изучения разнообразия плеiotропных эффектов метформина [70]. Недавнее исследование также показало, что метформин эффективен при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса на мышечных моделях за счет снижения пассивной жесткости, обусловленной титином [71]. Также прием метформина связан с повышением выживаемости и снижением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с заболеваниями периферических артерий [72] и с более низким показателем кальцификации артерий ниже колена [73]. Кроме того, на мышечной модели метформин способен предотвращать сердечную дисфункцию врожденного порока сердца у взрослых [70]. Правильное понимание плеiotропных эффектов метформина позволяет адаптировать дозу препарата и учитывать его потенциальные побочные эффекты. Помимо использования у пациентов с СД, роль метформина в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов в группе риска, сопоставимая со статинами, требует дальнейшего изучения. Необходимы дальнейшие проспективные популяционные и рандомизированные клинические исследования для определения подгрупп пациентов, у которых может быть эффективно раннее назначение метформина. Это может оказать дополнительную помощь в наблюдении за заболеваниями и необходимом вмешательстве посредством усиления первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Литература

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke

- statistics-2018 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2018; 137 (12): e67–492.
2. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology // *J Am Coll Cardiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.005>.
3. Webster MW, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes // *Lancet*. 1997; 350 (Suppl 1): S123–8.
4. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update // *Int J Hypertens*. 2013; 2013: 653789.
5. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010 // *JAMA*. 2015; 313 (1): 37–44.
6. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 150.
7. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1577–85.
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. 2018; 41 (12): 2669–701.
9. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2016; 164 (11): 740–51.
10. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location // *Diabetes Care*. 2007; 30 (5): 1241–7.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998; 352 (9131): 854–65.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2008; 359 (15): 1577–89.
13. Kooy A, de Jager J, Lehter P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 616–25.
14. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or glimepiride, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2004; 47 (11): 1906–13.
15. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 (3): 221–8.
16. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease // *Diabetes Care*. 2013; 36 (5): 1304–11.
17. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Metformin in adults with type 1 diabetes: design and methods of REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions (REMOVAL): an international multicentre trial // *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (4): 509–16.
18. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (8): 597–609.
19. Lunder M, Janic M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 153.
20. Chan CW, Yu CL, Lin JC, et al. Glitazones and alpha-glucosidase inhibitors as the second-line oral anti-diabetic agents added to metformin reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes patients: a nationwide cohort observational study // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 20.
21. Dore FJ, Domingues CC, Ahmadi N, et al. The synergistic effects of saxagliptin and metformin on CD34+ endothelial progenitor cells in early type 2 diabetes patients: a randomized clinical trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 65.
22. Younis A, Eskenazi D, Goldkorn R, et al. The addition of vildagliptin to metformin prevents the elevation of interleukin 1ss in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a prospective, randomized, open-label study // *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 69.
23. Gillani SW, Sulaiman SAS, Abdul MIM, Baig MR. Combined effect of metformin with ascorbic acid versus acetyl salicylic acid on diabetes-related cardiovascular complication; a 12-month single blind multicenter randomized control trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 103.
24. Hanem LGE, Salvesen O, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5–10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial // *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3 (3): 166–74.
25. Chen XM, Zhang WQ, Tian Y, et al. Liraglutide suppresses non-esterified free fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1 compared with metformin in patients with recent-onset type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 53.
26. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, et al. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (5): 956–63.
27. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35 (8): 895–903.
28. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAM-ERA study): a randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (2): 116–24.
29. Sirtori CR, Catapano A, Ghiselli GC, et al. Metformin: an anti-atherosclerotic agent modifying very low density lipoproteins in rabbits // *Atherosclerosis*. 1977; 26 (1): 79–89.
30. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappa-B activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits // *Heart Vessels*. 2009; 24 (6): 446–53.
31. Forouzandeh F, Salazar G, Patrushev N, et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis // *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (6): e001202.
32. Cai Z, Ding Y, Zhang M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification in vivo // *Circ Res*. 2016; 119 (3): 422–33.
33. Luo F, Guo Y, Ruan GY, et al. Combined use of metformin and atorvastatin attenuates atherosclerosis in rabbits fed a high-cholesterol diet // *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 2169.
34. de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // *Diabetes Care*. 2006; 29 (5): 1083–9.
35. Jensterle M, Sebestjen M, Janez A, et al. Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol*. 2008; 159 (4): 399–406.
36. O'Hara TR, Markos F, Wiernsperger NF, Noble MI. Metformin causes nitric oxide-mediated dilatation in a shorter time than insulin in the iliac artery of the anesthetized pig // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012; 59 (2): 182–7.

37. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by anti-diabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // *Diabetes*. 2006; 55 (2): 496–505.
38. Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo // *Circulation*. 2010; 121 (6): 792–803.
39. Eriksson L, Nystrom T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipopoptosis // *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 152.
40. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology // *Circulation*. 2004; 109 (21): 2617–25.
41. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture // *Circ Res*. 2014; 114 (12): 1852–66.
42. Song P, Zhou Y, Coughlan KA, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase- $\alpha 2$ deficiency promotes vascular smooth muscle cell migration via S-phase kinase-associated protein 2 upregulation and E-cadherin downregulation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33 (12): 2800–9.
43. Ding Y, Zhang M, Zhang W, et al. AMP-Activated protein kinase $\alpha 2$ deletion induces VSMC phenotypic switching and reduces features of atherosclerotic plaque stability // *Circ Res*. 2016; 119 (6): 718–30.
44. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. 2012; 380 (9841): 581–90.
45. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2015; 38 (10): 1858–67.
46. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13 (1): 48–60.
47. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events // *N Engl J Med*. 2014; 371 (25): 2383–93.
48. Fadini GP, Iori E, Marescotti MC, et al. Insulin-induced glucose control improves HDL cholesterol levels but not reverse cholesterol transport in type 2 diabetic patients // *Atherosclerosis*. 2014; 235 (2): 415–7.
49. Kubota M, Nakanishi S, Hirano M, et al. Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese-Americans // *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21 (10): 1087–97.
50. Goldberg RB, Temprosa M, Mele L, et al. Change in adiponectin explains most of the change in HDL particles induced by lifestyle intervention but not metformin treatment in the Diabetes Prevention Program // *Metabolism*. 2016; 65 (5): 764–75.
51. Matsuki K, Tamasawa N, Yamashita M, et al. Metformin restores impaired HDL-mediated cholesterol efflux due to glycation // *Atherosclerosis*. 2009; 206 (2): 434–8.
52. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management // *Eur Heart J*. 2011; 32 (11): 1345–61.
53. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1563–74.
54. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease // *N Engl J Med*. 2016; 374 (12): 1123–33.
55. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis // *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 233.
56. Geerling JJ, Boon MR, van der Zon GC, et al. Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice // *Diabetes*. 2014; 63 (3): 880–91.
57. Li R, Chen LZ, Zhao W, et al. Metformin ameliorates obesity-associated hypertriglyceridemia in mice partly through the apolipoprotein A5 pathway // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 478 (3): 1173–8.
58. Luo F, Guo Y, Ruan GY, et al. Estrogen lowers triglyceride via regulating hepatic APOA5 expression // *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 72.
59. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J Intern Med*. 2004; 256 (1): 1–14.
60. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis // *Cell Mol Life Sci*. 2013; 70 (20): 3847–69.
61. Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits pro-inflammatory responses and nuclear factor-kappa-B in human vascular wall cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (3): 611–7.
62. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction // *J Biol Chem*. 2014; 289 (33): 23246–55.
63. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappa-B activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells // *Hypertension*. 2006; 47 (6): 1183–8.
64. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis // *Clin Chim Acta*. 2013; 424: 245–52.
65. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Cell*. 2011; 145 (3): 341–55.
66. Yang Q, Yuan H, Chen M, et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits // *Life Sci*. 2018; 198: 56–64.
67. Vasamsetti SB, Karnewar S, Kanugula AK, et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis // *Diabetes*. 2015; 64 (6): 2028–41.
68. Li D, Wang D, Wang Y, et al. Adenosine mono-phosphate-activated protein kinase induces cholesterol efflux from macrophage-derived foam cells and alleviates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *J Biol Chem*. 2010; 285 (43): 33499–509.
69. Luo F, Guo Y, Ruan G, Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism // *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 109.
70. Wilmanns JC, Pandey R, Hon O, et al. Metformin intervention prevents cardiac dysfunction in a murine model of adult congenital heart disease // *Mol Metab*. 2019; 20: 102–14.
71. Slater RE, Strom JG, Methawasin M, et al. Metformin improves diastolic function in an HFpEF-like mouse model by increasing titin compliance // *J Gen Physiol*. 2019; 151 (1): 42–52.
72. Khan SZ, Rivero M, Nader ND, et al. Metformin is associated with improved survival and decreased cardiac events with no impact on patency and limb salvage after revascularization for peripheral arterial disease // *Ann Vasc Surg*. 2019; 55: 63–77.
73. Mary A, Hartemann A, Liabeuf S, et al. Association between metformin use and below-the-knee arterial calcification score in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 24.