

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Кардиоваскулярные эффекты метформина

Курманбекова Б.Т.* , Норуизбаева А.М.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия

Сахарный диабет 2 типа является одним из важнейших независимых факторов риска развития, прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Перед мировыми сообществами встает вопрос о разработке оптимальной тактики ведения больных с данной коморбидностью. Так, назначаемый препарат должен оказывать не только адекватный гипогликемический эффект, но и обладать рядом кардиопротективных свойств, быть безопасным у больных ССЗ и, возможно, улучшать прогноз и снижать показатели смертности. Настоящий обзор посвящен представителю класса бигуанидов – метформину, являющемуся одним из самых первых и наиболее эффективных гипогликемических препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами данной группы и инсулином, в то время как доказательная база в отношении его сердечно-сосудистого профиля только набирает обороты. Таким образом, цель настоящего обзора – описать кардиоваскулярные эффекты метформина в контексте последних исследований.

Ключевые слова: метформин, сердечно-сосудистые заболевания, кардиопротективные свойства

Для цитирования: Курманбекова Б.Т., Норуизбаева А.М. Кардиоваскулярные эффекты метформина. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):97-102. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-12.

Cardiovascular Effects of Metformin

Kurmanbekova B.T.*, Noruizbaeva A.M.

National Center of cardiology and internal medicine named after academician M.Mirrahimov

Type 2 diabetes mellitus is one of the most important independent risk factors for the development, progression and mortality from cardiovascular diseases (CVD). The world communities are faced with the question of developing the optimal management tactics for such comorbidity patients. Thus, the prescribed drug should not only have an adequate hypoglycemic effect, but also have a number of cardioprotective properties, be safe in patients with CVD, and possibly even improve the prognosis and reduce mortality rates. This review is devoted to a representative of the biguanide class - metformin, which is one of the earliest and most effective antihyperglycemic drugs, both as monotherapy and in combination with other antihyperglycemic drugs and insulin; while the evidence base for its cardiovascular profile is only gaining momentum. Thus, the purpose of this review is to highlight the cardiovascular effects of metformin in the context of recent research.

Keywords: metformin, cardiovascular disease, cardioprotective properties

For citation: Kurmanbekova B.T., Noruizbaeva A.M. Cardiovascular Effects of Metformin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):97-102. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): bermet101191@gmail.com

Введение

Согласно клиническим рекомендациям Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской ассоциации клинических эндокринологов метформин является препаратом выбора у больных сахарным диабетом (СД) [1]. Действие метформина главным образом сводится к снижению интестинального всасывания глюкозы, улучшению захвата ее периферическими тканями, снижению уровня плазменного инсулина натощак и улучшению чувствительности к инсулину, что приводит к снижению концентрации глюкозы без риска гипогликемии [2]. Кроме того, метформин подавляет глюконеогенез в печени за счет активации аденозинмонофосфат (АМФ) – активируемой протеинкиназы α_2 (АМФ-АПК α_2), которой отводится важная роль в поддержании энергетического метаболизма,

ответственного за развитие гипергликемии и связанных с ней метаболических заболеваний [3].

Однако, несмотря на накопленные сведения, молекулярные механизмы его плейотропного, а именно – кардиопротективного воздействия остаются до конца невыясненными и клинически релевантными. На сегодняшний день возможные механизмы, через которые осуществляются благоприятные кардиоваскулярные эффекты метформина, в большей степени связаны с сосудами, включая влияние непосредственно на клетки эндотелия и гладкомышечные клетки (ГМК), липиды и хроническое системное воспаление [4].

Эндотелий-протективный эффект метформина

Дисфункция эндотелия – это первый этап атерогенеза и наиболее значимый патологический процесс. Нельзя не упомянуть об одном из эндогенных вазодилататоров – оксиде азота (NO), который является регулятором физиологических процессов в сердечно-

Received/Поступила: 23.09.2020

Accepted/Принята в печать: 25.09.2020

сосудистой системе. Чрезмерное формирование свободных радикалов при воспалении приводит к нарушению синтеза и активности NO, вследствие чего, соединившись с супероксид-анионом, он теряет свою биологическую активность и антипролиферативные свойства, позже было выявлено благоприятное влияние АМФ-АПК α_2 в этом процессе [5]. Лучшей доказательной базой в отношении эндотелиопротективных свойств в настоящее время обладает метформин [6]. Субисследование UKPDS показало, что монотерапия метформином способствовала снижению смертности от значимых сердечно-сосудистых (СС) событий [7]. Метформин, как агонист АМФ-АПК α_2 , предохраняет клетки эндотелия коронарных артерий человека от диабетического липоапоптоза [8]. Кроме того, активация данного фермента нивелирует чрезмерное напряжение эндоплазматического ретикулума в эндотелиальных клетках сосудов. Данный эффект связан отнюдь не с гипогликемическими свойствами препарата, а со способностью снижать уровень тканевого ингибитора плазминогена-1 (эндотелиального фактора фибринолиза) [9].

Влияние метформина на гладкомышечные клетки

На этапе атерогенеза происходит пролиферация, миграция и фенотипическая конверсия ГМК [10], а кальцификация некротического ядра бляшки тесно связана с ее дестабилизацией [11]. В результате исследований было доказано, что активация АМФ-АПК α_2 может подавлять патологическую миграцию ГМК, таким образом задерживая процесс интимального утолщения и обеспечивая стабильность атеросклеротической бляшки [12]. Полученные сведения были подкреплены результатами нескольких экспериментальных работ, последней из которых стало исследование 2020 г. о благоприятном воздействии препарата, а именно – подавление глюкозо-индуцированной пролиферации и миграции ГМК посредством передачи сигнала через HMGB-1 (high-mobility group protein B1 или амфотерин) [13]. Данные последних исследований свидетельствуют, что HMGB1 – ключевой провоспалительный фактор при атеросклерозе, высокие концентрации которого приводят к патологической пролиферации и миграции ГМК [14].

Влияние метформина на хроническое системное воспаление

Неблагоприятное воздействие системного воспаления на процессы атерогенеза хорошо известно [15]. В ходе ранее проведенных исследований установлено, что С-реактивный белок (СРБ) является независимым фактором риска СС заболеваний [5]. В исследовании S.N. Li и соавт. [16] при назначении метформина в

дозе 150 мг/кг/сут в течение 16 нед статистически значимо снижался уровень СРБ у кроликов, находящихся на высокохолестериновой диете. Также показано, что метформин подавляет синтез ядерного фактора Каппа В (NF- κ B) в сосудистой стенке, отвечающий за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз. В исследованиях *in vitro* K. Isoda с соавт. также выявили способность метформина дозозависимо ингибировать активацию NF- κ B в клетках эндотелия и ГМК, подавляя таким образом интерлейкин-1 β -индуцированную секрецию воспалительных цитокинов [17]. Hattori Y. и соавт. обнаружили, что метформин дозозависимо подавляет индуцированную активацию NF- κ B фактором некроза опухоли α опосредованно через активацию АМФ-АПК α_2 [18]. Также в исследовании G. Rena с соавт. [19] было обнаружено противовоспалительное действие метформина опосредованно через супрессию NF- κ B – воспалительного сигнального пути. В ходе клинических исследований было подтверждено, что в сравнении с препаратом сульфаниламочевин метформин приводил к снижению маркеров системного воспаления, соотношению нейтрофилов к лимфоцитам, известному как предиктор общей смертности и ССС [20]. Также в исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) назначение метформина приводило к снижению СРБ и концентрации плазменного фибриногена у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [21]. Более расширенные результаты (с определением некоторых важных плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции) представлены в плацебо-контролируемом исследовании J. de Jager и соавт. [22]. Так, метформин улучшал такие показатели воспалительного статуса, как фактор Виллебранда и молекулы адгезии (VCAM-1).

Антиатеросклеротическое действие метформина

Сведения, накопленные в течение почти 30 лет, свидетельствуют о способности метформина уменьшать формирование атеросклеротической бляшки у животных, находящихся на высокохолестериновой диете [16, 23]. Li S.N. и соавт. в своем исследовании индуцировали развитие атеросклероза у кроликов, изучая в последующем воздействие метформина [16]. В результате терапия метформином ассоциировалась со снижением нуклеарного фактора каппа В (а именно, субъединицы p65) ($p < 0,01$), а также значимым снижением высокочувствительного СРБ ($3,20 \pm 0,20$ мг/л против $3,90 \pm 0,25$ мг/л, $p < 0,05$), что позволяет авторам говорить о противовоспалительных и антиатерогенных свойствах. Также, как было сказано ранее, отмечалось значительное уменьшение размеров бляшки с одновременным снижением концентрации высокочувствительного СРБ в сыворотке крови и NF- κ B.

Эти свойства выявлены также у ApoE^{-/-}-нокаутных (с неработающим геном) моделях мышей [24]. Известно, что кальцификация атеросклеротической бляшки ассоциируется с ее нестабильностью и выступает в качестве значимого индикатора неблагоприятного СС прогноза [25]. В исследовании Z. Cai и соавт. было показано, что назначение метформина в суточной дозе 1000 мг значительно уменьшало кальцификацию бляшки у нокаутных мышей на высокохолестериновой диете [26].

Влияние метформина на мононуклеарные макрофаги

Как известно, атеросклеротическая бляшка имеет большое количество богатых липидами клеток, располагающихся под интимой сосудов. Мигрирующие мононуклеарные макрофаги фагоцитируют холестеринсодержащие липиды через поверхность клеточной мембраны, трансформируясь в пенистые клетки. В данном процессе выработка ответственных за выведение холестерина ABCA1 и ABCG1 рецепторов снижается [27]. Таким образом, активирующее воздействие на них может потенциально подавлять конверсию макрофагов в пенистые клетки, предотвращая формирование и прогрессирование атеросклеротической бляшки. В ходе экспериментальных исследований S.B. Vasamsetti и соавт. выявлено, что метформин подавляет ангиотензин-II-индуцированное накопление липидов в макрофагах, также влияя на процесс атерогенеза. Было установлено, что данный механизм осуществляется также через АМФ-АПК-опосредованное торможение активации STAT3 (транскриптер и активатор сигналов транскрипции 3) [28].

Влияние метформина на липидный обмен

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является важнейшим риск-фактором атеросклероза, и снижение его концентрации на 38,7 мг/дл приводит к соответствующему снижению частоты СС событий на 20% [29]. В отношении способности метформина снижать уровни ХС ЛНП в литературе представлены достаточно противоречивые сведения. Так, авторы обсервационных исследований утверждают, что назначение метформина ассоциировалось со снижением ХС ЛНП на 11,85 мг/дл [30], а по данным нескольких доклинических исследований метформин уменьшал накопление холестерина и формирование бляшек в аорте испытуемых кроликов на высокохолестериновой диете без соответствующего снижения концентрации общего холестерина и ХС ЛНП [31-33]. Нельзя не упомянуть о результатах 3 важных рандомизированных клинических исследований: CAMERA (Metformin for Non-Diabetic Patients with Coronary Artery

Disease; исходный уровень ХС ЛНП около 108,4 мг/дл, все пациенты получали терапию статинами), HOME (Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial; ХС ЛНП 137,0 мг/дл, 34% пациентов получали статины), SPREAD (The Study on the Prognosis and Effect of Antidiabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary artery Disease) (ХС ЛНП 107,9 мг/дл, 62% пациентов получали статины), в ходе которых статистически значимого снижения ХС ЛНП не выявлено [34-36]. Можно предположить, что на результаты повлияли такие факторы, как исходные значения липидов и тип липид-снижающих препаратов. В то же время авторы исследований HOME и SPREAD сообщают о соответствующих кардиоваскулярных положительных эффектах метформина, что позволяет сделать предположение о том, что снижение ХС ЛНП не играет первостепенной роли в отношении его антиатерогенного эффекта.

В последние годы целевой в отношении снижения частоты СС событий является фракция холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Ранее проведенными исследованиями подтверждено, что нарушение функции ХС ЛВП ассоциируется с повышенным риском атеросклероза [37] и ассоциированных с ним ССЗ [38]. По данным рандомизированного клинического исследования (n=3070) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, находящихся на терапии метформином, отмечалось увеличение уровня ХС ЛВП [39], стоит отметить, что эффект снижался с ростом индекса массы тела. Matsuki K. и соавт., в свою очередь, выявили, что ЛВП-опосредованное выведение холестерина из клетки значительно уменьшалось после гликолизирования ЛВП и возвращалось к исходному после применения метформина, расширяя тем самым антиатеросклеротическое влияние за счет улучшения реверсии холестерина частицами ЛВП [40].

Повышение уровня триглицеридов (ТГ) увеличивает риск атеросклероз-ассоциированных ССЗ, а снижение их – к снижению частоты неблагоприятных СС событий [41-43]. В доклинических исследованиях при приеме метформина (200 мг/кг/сут) мышами на фоне диеты с высоким потреблением жиров в течение 4 нед статистически значимо снижался уровень ТГ (-38%, p<0,005) [44]. Кроме того, метформин нивелировал ассоциированную с ожирением гипертриглицеридемию у мышей опосредованно через аполипопротеин А5 (ApoA5) [45] (ApoA5 – член семейства апо-белков, оказывающий сильное влияние на снижение ТГ) [46]. В клиническом исследовании HOME (метформин в дозе 850 мг/сут) не выявлено статистически значимых отличий в отношении ТГ в группе с метформином в сравнении с плацебо (0,88 мг/дл, p=0,82) [34]. В исследовании CAMERA также не выявлено описанного выше влияния на ТГ (-7,08 мг/дл, p=0,054), однако

Table 1. Randomized clinical trials using metformin in patients without glucose metabolism disorders
Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования с применением метформина пациентов без нарушений углеводного обмена

PKI	Категория исследуемых, n; доза и длительность приема метформина	Исходы
Jadhav S. и соавт. [51]	Кардиальный синдром X n=33; 500 мг 2 р/сут, 8 нед	Улучшает эндотелий-зависимую микроваскулярную реакцию на стресс-тест (максимальная элевация сегмента ST, шкала Дьюка, случаи болей в груди)
TAYSIDE [52]	ХСН и ИР n=62; 1000 мг 2 р/сут, 4 мес	Не выявлено влияния на первичные конечные точки (пиковый VO ₂); улучшение как вторичных конечных точек V _E /V _{CO2} , так и тощаковой ИР и массы тела
CAMERA [36]	ИБС и центральное ожирение на фоне приема статинов, n=173; 850 мг 2 р/сут, 18 мес	Не выявлено влияния на конечные точки (толщина дистальной каротидной интима-медиа)
GIPS-III [52]	ИМnST без СД, n=380; 500 мг 2 р/сут, 4 мес	Не выявлено влияния на первичную конечную точку (фракция выброса левого желудочка)
REMOVAL [31]	СД 1 типа, n=428; 1000 мг 2 р/сут, 3 года	Не выявлено влияния на конечные точки (средняя tКИМ); улучшение вторичных/ третичных конечных точек (HbA1C, ХС ЛНП, pСКФ, максимальная tКИМ)
MET-REMODEL [54]	Нормотензивные пациенты с ИР и ИБС, n=63; 2 р/сут, 1 год	Значимое улучшение первичной (регресс ИМЛЖ) и вторичных конечных точек (изменение ФВЛЖ, абдоминального ожирения, параметров гликемии, функции эндотелия).
VA IMPACT [55] (окончание исследования)	Предиабет и установленные ACC3, n=7868; до 2 р/сут, 4,5 года	Первичная конечная точка: время до возникновения нефатального ИМ, инсульта, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или реваскуляризации. Вторичная: рецидивирующее возникновение первичных конечных точек.

PKI – рандомизированные клинические исследования, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИР – инсулинорезистентность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СД – сахарный диабет, ACC3 – атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, tКИМ – толщина комплекса интима-медиа, HbA1C – гликированный гемоглобин, ХС ЛНП – холестерин-липопротеинов низкой плотности, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМ – инфаркт миокарда, VO₂ – объем потребления кислорода, V_E/V_{CO2} – вентиляционный эквивалент по углекислому газу, TAYSIDE – metformin in insulin resistant left ventricular dysfunction, CAMERA – Metformin for Non-Diabetic Patients with Coronary Artery Disease, GIPS III – Metformin In Non-Diabetic patients Presenting With ST Elevation Myocardial Infarction, REMOVAL – Metabolic Effects Of Metformin In Patients With Type 1 Diabetes, MET-REMODEL – Metformin Regresses Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients with Coronary artery Disease Without Type 2 Diabetes Mellitus, VA IMPACT – Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes.

систематический обзор 41 клинического исследования показывает, что только назначение высоких доз препарата (> 1700 мг/сут) приводило к значимому снижению ТГ [47].

Влияние на артериальное давление и симпатическую активность

В ходе многих экспериментальных исследований было выявлено дозозависимое позитивное влияние метформина на среднее артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений и эфферентную ренальную симпатическую активность, особенно на фоне высокосолевой диеты [48]. Хотя клинические исследования в большинстве своем представили противоположные данные: отсутствие эффекта или незначительное снижение АД [49]. Результаты недавнего крупнейшего мета-анализа L. Zhou (анализ 28 исследований с участием 4113 пациентов без сопутствующего СД) все же позволили утверждать, что метформин приводил к снижению систолического АД (p=0,02) у нормогликемических пациентов; возможные механизмы сводились к снижению инсулинорезистентности и плазменного уровня инсулина, деактивации адренергических рецепторов, снижению внутрицитоплазматического кальция, подавлению симпатической гиперактивации, особенно – в условиях высокосолевой диеты, увеличению клубочковой фильтрации и экс-

креции натрия. Стоит подчеркнуть, что снижение систолического АД было более выражено у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) [50].

Клинические исследования метформина у больных с ССЗ без сопутствующих нарушений углеводного обмена

Несмотря на обширную доказательную базу влияния метформина у больных ССЗ и установленным СД 2 типа, исследования в популяции больных без СД встречаются не так часто. В табл. 1 приведены основные исследования, посвященные применению метформина у больных ССЗ без сопутствующих нарушений углеводного обмена. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 33 пациентов женского пола без нарушений углеводного обмена назначение метформина 500 мг 2 р/сут приводило к уменьшению ишемии миокарда в сравнении с плацебо [51]. В исследовании Z. Нао и соавт. комбинация аторвастатина с метформином приводила к значимому снижению ожирения и выраженности субклинического воспаления. Так, в ходе 8-недельного кросс-секционного исследования 130 пациентов с дислипидемией и избыточной массой тела или ожирением отмечалось улучшение по таким показателям, как индекс массы тела, липидный профиль, уровень

высокочувствительного СРБ, и NO в двух группах (1 группа: комбинация 20 мг аторвастатина+1000 мг метформина, 2 группа: 20 мг аторвастатина). Однако после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, уровни ТГ, ХС ЛНП, СРБ данная комбинация препаратов ассоциировалась со значимым улучшением показателей NO [отношение рисков (ОР) 1,146, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,089-1,164, $p < 0,05$], а также со снижением лейкоцитарного ROCK2 [56]. В исследовании E. Meaney и соавт. подтверждено, что метформин уменьшал толщину комплекса интима-медиа (тКИМ) в сравнении с контрольной группой у пациентов с метаболическим синдромом [57], но валидность этого исследования оказалась спорной после публикации результатов исследования CAMERA [36], включающего 173 пациентов с нормогликемией и ИБС на статинотерапии. Назначение метформина в сравнении с плацебо не приводило к статистически значимому снижению тКИМ ($p=0,29$), однако отмечалось улучшение таких показателей как гликогемоглобин, инсулин и инсулинорезистентность. Такие различия могут быть обусловлены гетерогенностью исследуемых групп по таким исходным характеристикам, как основное заболевание, возраст, прием других гипогликемических или липидснижающих препаратов, а также конечные точки и период наблюдения в исследованиях.

В феврале 2019 г. инициировано исследование VA IMPACT (Investigation Of Metformin In Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes; NCT02915198) [55] – мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 7868 пациентов. Гипотеза сводится к оценке влияния метформина на снижение показателей смертности и СС заболеваемости у пациентов с предиабетом и установленными ССЗ (см. табл. 1). Завершение исследования планируется на август 2024 г. В конце 2019 г. M. Mohan и соавт. опубликовали результаты исследования MET-REMODEL (Metformin Regresses Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients with Coronary artery Disease Without Type 2 Diabetes Mellitus), основной целью которого было оценить возможность метформина уменьшать гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИБС и инсулинорезистентностью с/без предиабетом. В сравнении с плацебо терапия метформином в дозе 2000 мг/сут в

течение 12 мес приводила к статистически значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ, офисного систолического АД, массы тела и исследуемого маркера оксидативного стресса – реактивного соединения тиобарбитуровой кислоты [54].

В 2019 г. Y. Nan и соавт. опубликовали систематический обзор и обновленный мета-анализ 40 исследований с включением более 1 млн. человек [58]. Общая и СС смертность, частота СС событий снижались у пациентов с ИБС на фоне лечения метформином (скорректированное ОР – 0,81, 0,67 и 0,83 соответственно). Кроме того, анализ субгрупп показал, что метформин снижал общую смертность у лиц с ИМ (ОР=0,79) и сердечной недостаточностью (ОР=0,84), частоту СС-событий у лиц с сердечной недостаточностью (ОР=0,83) и СД 2 типа (ОР=0,83), однако не выявлено влияния у пациентов с ИМ (ОР=0,87) и без СД (ОР=0,92). Не отмечалось также различия по таким показателям, как фракция выброса ЛЖ (средняя разница 2,91; 95% ДИ 6,51-12,34, $p=0,54$), уровни мозгового натрийуретического пептида (стандартизированная средняя разница 0,02; 95% ДИ 0,15-0,12, $p=0,8$), ХС ЛНП (средняя разница 0,06, 95% ДИ -0,23- 0,10; $I^2=82\%$; $h=0,44$). Авторы заключают, что метформин снижает общую и СС смертность, а также частоту СС событий у пациентов с/без СД и установленной ИБС. У пациентов с ИМ без сопутствующего СД в отношении возникновения СС событий статистически значимых различий не выявлено, однако в сравнении с препаратами сульфонилмочевин метформин явно продемонстрировал статистически значимое преимущество.

Заключение

Данные доклинических и клинических исследований убедительно свидетельствуют о необходимости рассмотрения метформина в качестве дополнительного или альтернативного компонента терапии пациентов с установленными ССЗ даже без сопутствующих нарушений углеводного обмена. Очевидно, что интерес к раскрытию СС потенциала метформина, традиционного гипогликемического действия, не угасает, о чем свидетельствуют продолжающиеся исследования с участием этого лекарственного средства.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- 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. DOI:10.2337/dci18-0033.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z.
- Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indicators. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2421-9. DOI:10.2147/DDDT.S141675.
- Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):54. DOI:10.1186/s12933-019-0860-y.
- Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes*. 2006;55(2):496-505. DOI:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064.
- Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, et al. Effect of metformin on microvascular endothelial function in polycystic ovary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2455-66 DOI:10.1016/j.mayocp.2019.06.015.

7. Bloomgarden ZT. Glycemic Control in Diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1913-19. DOI:10.2337/dc08-zb09.
8. Eriksson L, Nystrom T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipooptosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:152. DOI:10.1186/PREACCEPT-9581518081340209.
9. Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo. *Circulation*. 2010;121(6):792-803. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900928.
10. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25. DOI:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF.
11. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
12. Song P, Zhou Y, Coughlan KA, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase-alpha2 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. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.301869.
13. Zhou DM, Ran F, Ni HZ, et al. Metformin inhibits high glucose-induced smooth muscle cell proliferation and migration. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5352-61. DOI:10.18632/aging.102955.
14. Fan Z, Yang J, Yang J, et al. HMGB1: A promising therapeutic approach for atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2016;202:507-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.09.101.
15. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(20):3847-69. DOI:10.1007/s00380-008-1137-7.
16. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. *Heart Vessels*. 2009;24(6):446-53. DOI:10.1007/s00380-008-1137-7.
17. Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(3):611-7. DOI:10.1161/01.ATV.0000201938.78044.75.
18. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension*. 2006;47(6):1183-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000221429.94591.72.
19. Rena G, Lang CC. Repurposing metformin for cardiovascular disease. *Circulation*. 2018;137(5):422-4. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031735.
20. Ketelhuth DJF, Lutgens E, Bäck M, et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2019;115(9):1385-92. DOI:10.1093/cvr/cvz166.
21. Rutter M.K., Nesto R.W. The BARI 2D Study: a randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(1):69-72. DOI:10.1177/1479164109354145.
22. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2014;275(1):59-70. DOI:10.1111/joim.12128.
23. Sirtori CR, Catapano A, Ghiselli GC, et al. Metformin: an antiatherosclerotic agent modifying very low density lipoproteins in rabbits. *Atherosclerosis*. 1977;26(1):79-89. DOI:10.1016/0021-9150(77)90142-3.
24. Forouzanfar 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. DOI:10.1161/JAHA.114.001202.
25. 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. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.
26. Cai Z, Ding Y, Zhang M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha 1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification in vivo. *Circ Res*. 2016;119(3):422-33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308301.
27. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013; 424:245-52. DOI:10.1016/j.cca.2013.06.006.
28. 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. DOI:10.2337/db14-1225.
29. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
30. 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. DOI:10.2337/dc15-0658.
31. 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. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30194-8.
32. 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. DOI:10.1186/s12933-018-0797-6.
33. 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. DOI:10.1186/s12933-018-0663-6.
34. Kooy A, de Jager J, Leher 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. DOI:10.1001/archinternmed.2009.20.
35. 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. DOI:10.2337/dc12-0719.
36. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116-24. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70152-9.
37. Rosenson RS, Brewer HB, Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):48-60. DOI:10.1038/nrcardio.2015.124.
38. 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. DOI:10.1056/NEJMoa1409065.
39. 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. DOI:10.1016/j.metabol.2015.11.011.
40. Matsuki K, Tamasawa N, Yamashita M, et al. Metformin restores impaired HDL-mediated cholesterol efflux due to glycation. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):434-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.003.
41. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehr112.
42. 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. DOI:10.1056/NEJMoa1001282.
43. 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. DOI:10.1056/NEJMoa1510926.
44. 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. DOI:10.2337/db13-0194.
45. 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. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.08.087.
46. Luo F, Guo Y, Ruan GY, et al. Estrogen lowers triglyceride via regulating hepatic APOA5 expression. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):72. DOI:10.1186/s12944-017-0463-0.
47. Wulfele 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. DOI:10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
48. DiBona PJ. Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):619-25. DOI:10.1161/01.HYP.27.3.619.
49. Wulfele MG, Kooy A, Leher P, et al. Does metformin decrease blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus intensively treated with insulin? *Diabet Med*. 2005;22(7):907-13. DOI:10.1111/j.1464-5491.2005.01554.x.
50. Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2017;35(1):18-26. DOI:10.1097/HJH.0000000000001119.
51. 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. DOI:10.1016/j.jacc.2006.04.088.
52. Wong AKF, Symon R, Adzjali M, et al. Metformin in insulin resistant LV dysfunction, a double blind placebo controlled trial. *Heart*. 2010;96(Suppl 1):A39-A40. DOI:10.1136/hrt.2010.195966.15.
53. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(5):417-26. DOI:10.1007/s10557-012-6413-1.
54. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3409-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehz203.
55. Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT) [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198>.
56. Hao Z, Liu Y, Liao H, et al. Atorvastatin Plus Metformin Confer Additive Benefits on Subjects with Dyslipidemia and Overweight/Obese via Reducing ROCK2 Concentration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(4):246-50. DOI:10.1055/s-0035-1569364.
57. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(8):895-903. DOI:10.1111/j.1440-1681.2008.04920.x.
58. Han Y, Xie H, Liu Y, et al. Effect of Metformin on All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Coronary Artery Diseases: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):96. DOI:10.1186/s12933-019-0900-7.

About the Authors / Сведения об авторах:

Курманбекова Бермет Темирбековна [Bermet T. Kurmanbekova]
ORCID 0000-0002-8685-8387

Норузбаева Айгуль Мукашевна [Aigul M. Noruzbaeva]
ORCID 0000-0001-5218-8381