

ЧИ ВСЕ МИ ЗНАЄМО ПРО МЕТФОРМІН? ВПЛИВ НА ПРЕДІАБЕТ, ДІАБЕТ, СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ, COVID-19, КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ Й ІНШІ СТАНИ

Метформін (1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид) – бігуанід, рекомендований для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, й найширше використовуваний сенсibilізатор інсуліну проти периферичної резистентності до цього гормону. Він знижує гіперглікемію та гіперінсулінемію завдяки послабленню інсулінорезистентності (ІР), а також шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та посилення трансдукції сигналів інсуліну. Вважається, що ефект метформіну стосовно сенсibilізації скелетних м'язів до інсуліну опосередковується аденозинмонофосфат-активованою протеїнкіназою (AMPK) – ключовим датчиком енергії та пухлинним супресором [1-3].

Цьогоріч минає сто років від часу відкриття молекули метформіну **Емілем Вернером** і **Джеймсом Беллом**. Його глюкозознижувальний ефект у кролів було встановлено через 7 років. Проте ці дослідження залишилися поза увагою, й лише через 30 років метформін знову «відкрив» французький діабетолог Жан Стерн, який і застосував його для лікування діабету й опублікував результати своїх досліджень у 1957 році. Саме тоді розпочинає свою історію застосування оригінальний метформін Глюкофаж®, який почав застосовуватися у Франції наступного року. На сьогодні Глюкофаж® використовують уже 65 років поспіль для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, а також з предіабетом, лікарі у понад 100 країнах світу.

ПРЕДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Предіабет – це метаболічний стан, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною

або вторинною дисфункцією β -клітин, що збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу [4]. Американська діабетична асоціація (ADA) визначає предіабет як порушення толерантності до глюкози (ПТГ), або порушення рівня глюкози в крові натще (ПГН), або й те й інше. Вважається, що високономальний рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) також є предіабетичним станом [5]. Чинники ризику предіабету включають: сімейний анамнез ЦД, надмірну масу тіла (особливо абдомінальне ожиріння), вік понад 45 років, гестаційний діабет, надмірну вагу в дітей, гіпертонію та низьку фізичну активність, а також належність до певних етнічних груп. Рівень глюкози вище норми, але нижче діагностичного порогу діабету, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті [4]. Отже, гальмування прогресії від ПТГ до ЦД 2 типу є важливою стратегією підтримки здоров'я.

Рандомізовані дослідження показали, що метформін є найефективнішим пероральним гіпоглікемічним засобом для зниження ризику розвитку

ССЗ і смертності в пацієнтів із ЦД та є препаратом першої лінії. У результаті метааналізу ефектів метформіну в осіб із ризиком виникнення ЦД дійшли висновку, що лікування цим засобом сприяє значному гальмуванню розвитку ЦД 2 типу [4].

Поширеність як ЦД 2 типу, так і предіабету останніми роками швидко зростає. Висока частота предіабету підживлює розвиток глобальної пандемії діабету, тож оптимізація лікування ЦД є світовим клінічним пріоритетом. Люди з комбінацією ПГН і ПТГ мають підвищений ризик розвитку діабету порівняно з особами, які мають лише один із цих станів. Навіть помірне, але тривале підвищення рівня глюкози в плазмі крові, яке відповідає ПГН або ПТГ, пов'язане з ураженням серцево-судинної системи. Предіабетична дисглікемія також збільшує ризик виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій, як-от інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть. Окрім того, як й ІР, предіабет часто співіснує з іншими серцево-судинними чинниками ризику, пов'язаними з метаболічним синдромом, насамперед з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, підвищення артеріального тиску та дисліпідемія. ІР, яка виявляється рано в патогенезі дисглікемії й, імовірно, наявна в більшості осіб із предіабетом, сама по собі є важливим прогностичним показником підвищеного ризику розвитку діабету або серцево-судинної захворювання (ССЗ). Протидія прогресуванню ІР і дисфункції β -клітин, пов'язаних із дисглікемією, є ключовими чинниками для запобігання або затримки трансформації предіабету на клінічний діабет 2 типу [5, 6].

Метформін насамперед посилює дію інсуліну в печінці та зменшує швидкість продукції глюкози. Збільшення чутливості до інсуліну в скелетних м'язах також сприяє терапевтичній дії метформіну, забезпечуючи посилення утилізації глюкози. Разом ці ефекти знижують рівень глюкози в крові в умовах гіперглікемії, водночас не викликаючи гіпоглікемії. Метформін XR нормалізував ПГН приблизно у двох п'ятих осіб із діабетом [6]. Посилення анаеробного метаболізму в стінці кишківника також, імовірно, є клінічно значущим гіпоглікемічним механізмом дії препарату [5, 6]. Показано, що метформін підвищує рівень циркуляції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) завдяки збільшенню секреції самого ГПП-1 та/або зменшенню активності дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) – ферменту, що відповідає за інактивацію ГПП-1 у тканинах і кровообігу. Метформін може індукувати експресію рецепторів ГПП-1 на поверхні β -клітин підшлункової залози. Оскільки ГПП-1 посилює глюкозозалежне вивільнення інсуліну підшлунковою залозою, цей механізм може забезпечити

підтримку функції β -клітини. Також відомий вплив метформіну на мікробіом кишківника [7]. Лікування препаратом нормалізує метаболізм глікогену, що може сприяти його профілактичному впливу на виникнення діабету [8].

Механізм дії метформіну пов'язаний із впливом на комплекс І дихального ланцюга у мітохондріях. Унаслідок зміщення клітинного енергетичного балансу зростає активність АМРК, яка сприяє дії інсуліну та знижує глюконеогенез у печінці. Збільшення вмісту цАМФ також протидіє гіперглікемічній дії глюкагону. Метформін потрапляє в клітини за допомогою транспортера органічних катіонів-1, поліморфізм якого впливає на ефективність дії метформіну при ЦД 2 типу [6].

Метформін був першим протидіабетичним препаратом, який поліпшував серцево-судинний прогноз. Спостерігалось достовірне зниження ризику виникнення цілої низки несприятливих подій, включаючи загальну смертність, смертність унаслідок діабету й інфаркту міокарда, що було більшим, аніж очікували завдяки покращенню контролю рівня глюкози в крові. Тривале лікування метформіном знижувало рівень маркерів ендотеліальної дисфункції, що чинило захисний вплив на судинну систему, оскільки ендотеліальна дисфункція є початковою стадією атеросклерозу (АС) [9]. У літературі запропоновано численні механізми, що пояснюють захисну дію метформіну на судинну систему, включаючи покращений гемостаз (зниження ризику атеротромботичної хвороби), гальмування запальних процесів у ендотелії судин, пригнічення окислювального стресу й утворення кінцевих продуктів глікування, покращення мікроциркуляції та модифікація клітинних процесів, що відбуваються під час атерогенезу [6].

Результати американської Програми профілактики діабету (U.S. Diabetes Prevention Program – DPP) свідчать, що як зміни способу життя (збільшення фізичних навантажень і зменшення ваги), так і антигіперглікемічний препарат Глюкофаж® затримують перехід від предіабету до ЦД 2 типу [10, 11].

Загальна концентрація проінсуліну, а також співвідношення проінсулін/інсулін і проінсулін/С-пептид підвищені в дорослих із предіабетом. Окрім того, гіперпроінсулінемія пов'язана з розвитком і важкістю перебігу ЦД 2 типу й може слугувати зв'язуючою ланкою між порушенням контролем глікемії та ССЗ. Концентрація проінсуліну в плазмі крові знижується після зміни способу життя або лікування метформіном [10]. Рівень проінсуліну натще значно знижувався лише після тренувань із фізичними вправами в поєднанні з метформіном. Зниження його при застосуванні лише метформіну

було близьким до такого, що й на тлі комбінованої терапії [11].

На додаток до пригнічення печінкового глюконеогенезу метформін може також впливати на сигнальні шляхи β -клітин і, цілком можливо, має прямий вплив на утворення інсуліну [12]. Ця гіпотеза підтверджується дослідями на ізольованих β -клітинах підшлункової залози, в яких метформін змінював внутрішньоклітинний процесинг інсуліну за допомогою механізму, пов'язаного з AMPK [13]. Можливо також, що метформін безпосередньо впливає на кліренс інсуліну в печінці та нирках через регуляцію ключових ферментів і функцій, які беруть участь у деградації інсуліну, тоді як фізичні вправи мають мінімальний вплив на процес деградації. Поточні дослідження свідчать, що метформін може змінювати продукцію та кліренс інсуліну [11]. Це має вагоме клінічне значення, адже вказує на додатковий вплив на гіперінсулінемію, не пов'язаний з покращенням чутливості тканин до інсуліну.

Значна доказова база, одержана внаслідок клінічних випробувань, і попередній клінічний досвід підтверджують ефективність і безпеку метформіну для профілактики діабету, а також окреслюють коло осіб, для яких препарат буде найефективнішим. Поточні дані підтверджують роль метформіну в запобіганні діабету на додаток до зміни способу життя в людей із предіабетом. Доведено, що зміни стилю життя, спрямовані на індукцію схуднення, лікування метформіном і бариатрична хірургія знижують ризик прогресування ЦД 2 типу в предіабетичних пацієнтів. Однак, зважаючи на те, що пацієнтам важко підтримувати здоровий спосіб життя, втрачена вага зазвичай із часом відновлюється. Глюкофаж® посилює дію інсуліну в печінці та скелетних м'язах, а його ефективність для затримки або запобігання виникненню діабету була доведена у великих, добре обґрунтованих і спланованих рандомізованих дослідженнях, як-от DPP [14].

DPP – багатоцентрове рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, що оцінювало ефективність препарату Глюкофаж® в дозі 850 мг двічі на добу для запобігання або відтермінування ЦД 2 типу в 3234 осіб віком ≥ 25 років з індексом маси тіла ≥ 24 кг/м², ПТГ із рівнями глікемії натще від 5,28 до 6,95 ммоль/л. Встановлено, що Глюкофаж® знижує 3-річний ризик виникнення ЦД 2 типу на 31% порівняно з плацебо (95% довірчий інтервал 17-43%) із максимальною користю в пацієнтів віком понад 45 років з індексом маси тіла ≥ 35 кг/м², початковими рівнями HbA_{1c} $\geq 6,0\%$ і глюкози через 2 години після навантаження в межах 9,6-11,0 ммоль/л, а також у жінок із гестаційним діабетом. Середня втрата маси тіла в групі Глюкофажу становила 3,1 кг порівняно з 0,1 кг у групі плацебо [14].

Продовженням DPP було дослідження з оцінки результатів Програми профілактики діабету (DPPOS), яке включало понад 87% учасників DPP та загалом налічувало 2776 пацієнтів. Усім учасникам, які отримували Глюкофаж® у рандомізованій фазі DPP та мали право продовжувати лікування відповідно до чинних рекомендацій, було запропоновано продовжити лікування препаратом Глюкофаж® 850 мг двічі на добу, проте прихильність до його подальшого застосування жорстко не контролювалася. Через 10 років спостереження рівень захворюваності на діабет становив 4,9 (4,2-5,7) на 100 тис. пацієнто-років у екстремі Глюкофажу проти 5,6 (4,8-6,5) на 100 тис. пацієнто-років у екстремі плацебо. Загальне зниження ризику розвитку діабету під впливом препарату Глюкофаж® становило 18% [15].

Накопичення кальцію в коронарних артеріях – важливий маркер серцево-судинного ризику, що використовується в клінічній практиці. Аналіз результатів дослідження DPPOS у середньому через 14 років після завершення DPP вказує на позитивний вплив препарату Глюкофаж® на показник коронарного кальцію в чоловіків: наявність кальцифікації коронарних артерій – у 75% порівняно з 84% у решти пацієнтів ($p=0,02$); середні значення кальцієвого індексу – 39,5 проти 66,9 од. Агатстона ($p=0,04$). Ефект Глюкофажу не залежав від інших клінічних показників і прийому статинів, що вказує на потенційний кардіопротекторний вплив у чоловіків із предіабетичною гіперглікемією [16].

Варто відзначити також позитивний вплив Глюкофажу на втрату маси тіла та тривалу підтримку схуднення. Зокрема, через 1 рік після завершення DPP втрати $\geq 5\%$ початкової маси тіла досягли 29% пацієнтів із групи Глюкофажу, 63% осіб із групи інтенсивного втручання в спосіб життя (ILI) та 13% пацієнтів із групи плацебо. Проте підтримка втрати маси тіла через 6-15 років була найбільшою в екстремі Глюкофажу – 6,5% (5,2-7,2%) проти 3,7% (3,1-4,4%) та 2,8% (1,3-4,4%) в екстремі ILI та плацебо відповідно [17].

Більше того, запобігання діабету в екстремі Глюкофажу спостерігалось навіть через 15 і 22 роки після завершення DPP – на 18% нижчий ризик порівняно з плацебо ($p=0,001$). Крім того, тривала профілактика діабету асоціювалася з нижчою частотою ускладнень: серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) – на 39%, захворювань очей – на 57%, захворювань нирок – на 37%. У екстремі Глюкофажу спостерігалася також тенденція до зменшення кількості інсультів і серцево-судинних подій у тих, хто почав прийом препарату Глюкофаж у віці до 45 років [18, 19]. Ці дані вказують на ефективність і доцільність тривалої профілактики діабету Глюкофажем [20].

Збільшення продукування глюкози печінкою є основною причиною гіперглікемії натще у хворих на ЦД 2 типу. Загальновідомо, що дія метформіну переважно полягає в пригніченні утворення глюкози в печінці за допомогою активації шляху LKB/AMPK [3, 21]. Окрім того, дія метформіну пов'язана зі зменшенням продукції аденозинтрифосфату (АТР) у мітохондріях. Припускається, що зміна співвідношення аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (AMP/АТР) або аденозиндифосфат/аденозинтрифосфат (ADP/АТР) насамперед відповідає за ефект метформіну. Було також показано, що метформін підвищує рівень AMP шляхом пригнічення AMP-деамінази [22]. Незважаючи на те що метформін знижує гіперглікемію головним чином завдяки пригніченню глюконеогенезу в печінці, було встановлено, що препарат також підвищує чутливість до інсуліну – ефект, що підсилює опосередковану гормоном супресію продукції глюкози в печінці й утилізацію глюкози в скелетних м'язах [1].

Не виключено, що пригнічення метформіном продукції глюкози в печінці відбувається частково через вісь «кишківник – мозок – печінка» [23]. При ожирінні та високожировій дієті (ВЖД) змінюється склад мікрофлори кишківника й істотно збільшується концентрація ліпополісахаридів (ЛПС) у крові, що є критичним чинником для розвитку ІР. Нещодавно було показано, що метформін модулює склад мікрофлори кишківника в мишей на ВЖД й у хворих на діабет, а також знижує рівень ЛПС у сироватці.

Інкретини – група гормонів шлунково-кишкового тракту, які збільшують секрецію Інс після прийому їжі та включають ГПП-1 і шлунковий інгібувальний пептид (ШІП). Інкретини було запроваджено в клінічну практику для поліпшення глікемічного контролю без збільшення ваги. Ця терапія також позитивно впливає на масу й функцію β-клітин [24]. Використання інкретинів із метформіном стало популярною терапевтичною комбінацією. Дослідження взаємозв'язку між механізмами дії метформіну й інкретину [25] ґрунтувалося на даних, які свідчать про зростання рівня ГПП-1 у плазмі в людей з ожирінням і хворих на ЦД 2 типу, що отримували метформін. Останній підвищує в плазмі рівень ГПП-1, але не ШІП, який локалізується разом із ГПП-1 у L-клітинах кишківника. В основі механізму збільшення рівня ГПП-1 у відповідь на метформін припускають участь мускаринових рецепторів ацетилхоліну. Ці результати є базисом для комбінованої терапії з використанням метформіну й інкретинів або інгібіторів ДПП-4, які збільшують рівні інкретинів, тому що індукція експресії

рецептора ГПП-1 метформіном може мати синергетичний ефект з інкретинами, що вводяться.

Метформін може посилювати автофагію [26] – процес внутрішньоклітинного перегруповання мембран, які містять цитоплазматичні компоненти й органели, що прискорюється за нестачі поживних речовин і накопичення пошкоджених і дефектних клітинних білків. Автофагія має важливе значення для постачання клітини нутрієнтами при дефіциті енергії, а також для функціонування мітохондрій і ендоплазматичного ретикулу. Оскільки останні відіграють дуже важливу роль у фізіології β-клітин і чутливості до інсуліну, автофагія чинить істотний вплив на метаболізм організму загалом [27, 28], послаблюючи низькорівневе запалення тканин, спричинене ожирінням. Захист панкреатичних β-клітин від ліпоапоптозу в присутності метформіну пов'язаний з активацією автофагії [29]. Є дані також щодо послаблення жирової дистрофії печінки за допомогою метформіну шляхом активації автофагії через сигнальні шляхи сиртуїнів [30]. Прискорене видалення ліпідів шляхом ліпофагії може бути додатковим механізмом поліпшення обміну речовин і зменшення запалення тканин, пов'язаного з ожирінням [28].

Серед рецепторів уродженого імунітету NLRP3 відіграє вирішальну роль у запаленні тканин, спричиненому перевантаженням ліпідами й ожирінням. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні проінтерлейкіну-1β (про-ІЛ-1β) до ІЛ-1β. Ефекторами, які активують NLRP3 за метаболічних розладів, є ліпіди (FFA) та високий рівень глюкози. Показано, що метформін *in vitro* пригнічує продукцію ІЛ-1β у макрофагах хворих на ЦД 2 типу шляхом активації AMPK [31–33]. Метформін також може впливати на стрес ендоплазматичного ретикулу, який відіграє важливу роль у розвитку ІР і недостатності β-клітин у разі ЦД. Активація NLRP3 може визначати як ІР, так і загибель β-клітин [34].

Незважаючи на доведені переваги, метформін протипоказаний частині хворих на ЦД 2 типу переважно через побоювання з приводу несприятливих наслідків лактацидозу, що рідко виникають. Однак немає достатніх даних щодо того, який саме рівень накопичення препарату призводить до гіперлактемії. Фактично численні дослідження показують, що підвищений рівень циркулювальної молочної кислоти, який часто приписується метформіну, може бути не пов'язаний із його використанням. По-перше, молочнокислий ацидоз виникає в пацієнтів із ЦД 2 типу частіше, ніж у загальній популяції. Деякі дослідження показують, що підвищені показники рівня молочної кислоти спостерігають як у пацієнтів, які приймають метформін, так

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет. 1. Garber AJ. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**

і в тих, кому призначено інші цукрознижувальні препарати [35]. По-друге, рівні метформіну та молочної кислоти не завжди корелюють, оскільки вищі концентрації препарату не обов'язково асоціюються з тяжчим ступенем лактацидозу. По-третє, рівень метформіну не пов'язаний зі смертністю хворих на лактацидоз і, можливо, тільки відображає його першопричину (наприклад, гіпоксію, порушення гемодинаміки). До того ж лактацидоз може бути результатом широкого спектра різних станів, у тому числі сепсису, кардіогенного шоку, гіпокаліємії, тяжкої хвороби легенів і захворювань печінки [36]. Тепер відомо, що лактацидоз, спричинений недостатнім кліренсом метформіну нирками, є вкрай рідкісною подією – 0,03 випадку на 1000 пацієнтів на рік [37]. Парадокс ситуації полягає ще й у тому, що більшість хворих на ЦД 2 типу не дожили би до лактацидозу, не приймаючи метформін.

На сьогодні немає також достатніх систематичних доказів на користь продовження практики відмови від метформіну з огляду на рівні креатиніну. Нині рекомендації Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) включають граничні показники швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і загалом узгоджені з настановою Національного інституту охорони здоров'я й удосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) та схвалені Канадською діабетичною асоціацією й Австралійською діабетичною спільнотою. Терапія метформіном може бути продовжена (чи розпочата) при рШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Дозу препарату слід переглянути та зменшити (на 50% або до напівмаксимальної) в пацієнтів із рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² на тлі контролю ниркової функції. FDA рекомендує скасування препарату при показниках рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² [38]. Пізніше дослідження вказує на безпеку й ефективність метформіну в пацієнтів із рШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м² упродовж 4 місяців спостереження за умови дотримання режиму дозування 500 мг/добу [39]. За клінічними практичними рекомендаціями щодо лікування пацієнтів із ЦД та хронічною хворобою нирок (ХХН) стадії ≥3b (рШКФ <45 мл/хв) Європейської ниркової асоціації / Європейської асоціації діалізу та трансплантації (ERA-EDTA), метформін рекомендований як препарат першого ряду в дозі, адаптованій до функції нирок, коли модифікація способу життя не забезпечує досягнення цільових показників HbA_{1c}. Така рекомендація ґрунтується на найпозитивнішій користі серед усіх класів препаратів. Рекомендовані максимальні дози на стадії ХХН 3b – 850-1500 мг/добу, на 4 стадії ХХН – 500 мг/добу [40]. Настанови щодо покращення

глобальних результатів у разі захворювань нирок (KDIGO) вказують на доцільність застосування метформіну в пацієнтів із рШКФ 15-29 мл/хв за умови стабільної хвороби нирок, коли альтернативні методи лікування глікемії недоступні або спричиняють значні побічні ефекти [41].

Отже, ризик розвитку побічних ефектів досить низький порівняно з множинними перевагами використання метформіну.

Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають принаймні одне захворювання, котре називають ускладненням (включаючи серцево-судинні, ниркові, ретинальні та неврологічні) [42, 43]. Прискорений АС є основною причиною високої частоти серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті пацієнтів із діабетом [44]. АС залежно від ураженого судинного русла може призвести до ішемічної хвороби серця, інсульту та захворювання периферичних артерій. Окиснення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) вважається одним із найважливіших із безлічі чинників, пов'язаних із виникненням і розвитком АС [45].

Діабет є важливим незалежним чинником ризику виникнення ішемічної хвороби серця. У низці клінічних досліджень було продемонстровано, що метформін, як найширше використовуваний гіпоглікемічний засіб, знижує кількість серцево-судинних подій у пацієнтів із діабетом [42, 46]. Метформін став гіпоглікемічним препаратом першої лінії для лікування діабету, а широкі лабораторні та клінічні дослідження показали, що він має потенціал для лікування багатьох інших захворювань (як-от ССЗ, рак і старіння). Щоб оцінити, чи впливає терапія метформіном на смертність, спричинену атеросклеротичним тромбозом, у пацієнтів із ЦД, було проведено дослідження, що включало 19 691 хворого на ЦД й АС. Відповідно до одержаних результатів, метформін може бути використаний як метод вторинної профілактики для зниження смертності хворих на діабет [47]. В іншому дослідженні за участю 67 749 хворих було показано, що порівняно з похідними сульфонілсечовини в пацієнтів із діабетом і нирковою недостатністю на монотерапії лікування метформіном може бути пов'язане з нижчим ризиком MACE [48].

Антиатерогенна дія метформіну частково пов'язана з функціонуванням макрофагів. Макрофаги, які транспортуються через кровообіг, розповсюджуються в тканинах і агрегують за патологічних станів, можуть відігравати важливу роль у різноманітних захворюваннях, регулюючи запальні процеси. Є багато доказів того, що метформін здатний зменшити дисфункцію макрофагів, яка є причиною АС. Препарат пригнічує процеси запалення, пов'язані з макрофагами, гальмує секрецію цитокінів (ІЛ-1β, -6, -8)

і хемокінів (CCL11), пригнічує активацію інфламасом NLRP3 (вроджений імунний сигнальний комплекс), а також окислювальний стрес. Метформін гальмує утворення пінистих клітин, пригнічуючи накопичення в макрофагах холестерину, окислених ЛПНЩ, ацетату, ЛПС і пальмітинової кислоти та відновлюючи відтік холестерину, в HDL [43]. Препарат регулює фенотип макрофагів завдяки поляризації прозапальних M1 до M2 шляхом активації AMPK, яка зменшує низькорівневе запалення при ожирінні [49]; пригнічує диференціювання моноцитів у макрофаги; знижує стимульоване окисленими ЛПНЩ поглинання ліпідів макрофагами та запобігає їх апоптозу. Крім того, є докази на користь того, що покращення функції макрофагів на тлі прийому метформіну може бути пов'язано з пригніченням утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NET) [43].

Припускають, що поліпшення функції макрофагів може бути основою для розширення терапевтичного потенціалу метформіну. У поєднанні з іншими препаратами, котрі покращують функцію макрофагів (як-от інгібітори натрійзалежного котранспортера 2 типу, статини й інгібітор ІЛ- β), це може сприяти подальшому посиленню плейотропної дії та терапевтичного потенціалу метформіну [43].

Одним із найпереконливіших досліджень, яке продемонструвало здатність метформіну запобігати ускладненням діабету та ССЗ, було UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Це проспективне рандомізоване дослідження тривалістю 20 років за участю 23 центрів Великої Британії та понад 5000 пацієнтів із ЦД 2 типу, що встановило перевагу інтенсивного контролю глікемії в пацієнтів із надмірною масою тіла під впливом метформіну негайного вивільнення як фармакотерапії першої лінії. У групі метформіну спостерігалось значне зниження абсолютного ризику діабетичних ускладнень (29,8 проти 43,3 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,002$; 40,1 на 1000 пацієнто-років у групах комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном, $p=0,003$), пов'язаної з діабетом смертності (7,5 проти 12,7 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,017$), загальної смертності (13,5 проти 20,6 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,011$; 18,9 на 1000 пацієнто-років у групі комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном, $p=0,021$) й інфаркту міокарда (11 проти 18 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,01$) [50-52].

COVID-19 І ЦД 2 ТИПУ

Тяжка форма коронавірусної хвороби (COVID-19) характеризується початковою інфекцією у верхніх дихальних шляхах, яка потім поширюється по всьому

організму та проявляється як генералізоване мікросудинне захворювання з атиповими гемостатичними дефектами (мікротромбозами) в капілярах і, зрештою, фіброзом. Збереження завдяки метформіну цілісності дрібних судин, позитивної регуляції мікропотоку, проникності та, ймовірно, гемостазу, зокрема (але не виключно), забезпечує реалістичне пояснення вражаючої клінічної користі, пов'язаної з цим препаратом. Нарешті, важливо пам'ятати, що описані ефекти метформіну можуть виникати незалежно від діабету [53].

Відомо, що ЦД 2 типу є серйозним чинником ризику при COVID-19. Встановлено вірогідний зв'язок між лікуванням метформіном та виживаністю в людей із ЦД 2 типу з діагнозом COVID-19. Одержані клінічні дані свідчать про потенційні переваги застосування метформіну для пацієнтів з обома хворобами [54, 55]. Метформін був також пов'язаний із менш тяжким перебігом COVID-19 у пацієнтів із предіабетом [55].

Сприятлива дія метформіну у хворих на ЦД із COVID-19 ґрунтується на плейотропних ефектах препарату. Це покращення контролю рівня глюкози; зниження маси тіла, ІР, системного запалення, гіперкоагуляції, серцево-судинного ризику; активація AMPK, яка сприяє фосфорилюванню ACE2 (ключова мішень зв'язування спайкового білка SARS-CoV-2), пригнічуючи проникнення вірусу; інгібування шляху mTOR і запобігання імунній гіперактивації; дія на ендосомний Na^+/H^+ -обмінник, що забезпечує підвищення клітинного pH і порушення вірусного ендосомного циклу; протизапальні властивості, зменшення кількості нейтрофілів; інгібування мітохондріального комплексу-1, пригнічення утворення й сигналіну мітохондріальних активних форм кисню та, як наслідок, вивільнення ІЛ-6, опосередкованого Ca^{2+} -каналами [56-59]. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що метформін має протизапальну та противірусну дію. Із 1949 року він був відомий як протигрипозний засіб під назвою флумаїн [53], а до лікування ЦД 2 типу був залучений у 1957 році. Було показано, що метформін пригнічував індуковане ІЛ-1 β вивільнення прозапального ІЛ-6 у макрофагах, гепатоцитах, гладких м'язах судин і клітинах ендотелію людини. У пацієнтів із ЦД 2 типу рівень ІЛ-6 у циркуляції зменшувався пропорційно тривалості та дозі через 12 місяців терапії метформіном [58].

Припускають, що ці плейотропні ефекти метформіну можуть бути корисними щодо пригнічення цитокінового шторму, пов'язаного з COVID-19 [56]. Метформін також має імуномодулювальні властивості й відновлює імунний гомеостаз у Т-, В-клітинах, моноцитах, макрофагах і нейтрофілах. У метааналізі

використання метформіну асоціювалося зі значним зниженням смертності. Було показано, що вживання метформіну забезпечує значне зменшення частоти серцевої недостатності, а також запальних реакцій у разі COVID-19. Маркери серцевої травми, серцевої недостатності та запалення були постійно нижчими в групі, що вживала метформін, порівняно з контрольною групою, а зниження кількості цих маркерів було вираженішим у пацієнтів із тяжкою COVID-19. Також спостерігалася менша частота розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому в групі, що вживала метформін. У підсумку автори припускають, що несприятливі явища лактоацидозу в пацієнтів із COVID-19 з уже наявним ЦД 2 типу можуть бути компенсовані благотворним впливом метформіну на серцеву недостатність і запалення, що спостерігалось навіть у найтяжчих випадках [60].

Під час ретроспективного аналізу даних медичних записів 25 326 осіб, протестованих на COVID-19, було виявлено: хоча діабет є незалежним чинником ризику смерті від коронавірусної інфекції, цей ризик різко знижується в пацієнтів, які приймали метформін. Причому лікування цим препаратом до діагностики COVID-19 було пов'язане з приблизно трикратним зниженням смертності. Слід зазначити, що цей ефект зберігався навіть після корекції за віком, статтю, расою, ожирінням, гіпертонією, хронічними захворюваннями нирок і серцевою недостатністю [61]. Цікаво, що в ранньому звіті з Уханя також висловлено припущення, що терапія метформіном була пов'язана зі зниженням смертності в госпіталізованих хворих на COVID-19 із діабетом [60]. Французькі дослідники виявили, що метформін пов'язаний зі зниженим ризиком ранньої смерті та помітнішим зниженням смертності в жінок із COVID-19 [61]. Загальнонаціональне обсерваційне дослідження за участю великої кількості пацієнтів (2449 осіб із 68 французьких медичних центрів) із ЦД 2 типу та COVID-19 показало, що вживання метформіну асоціювалося з меншою кількістю інтубацій і випадків смерті протягом 28 днів після госпіталізації [62]. В інший аналіз було включено 5 досліджень і загалом 6937 пацієнтів. Метааналіз продемонстрував, що вживання метформіну пов'язане зі зниженням смертності від COVID-19 і пацієнтам із діабетом слід рекомендувати продовжувати приймати цей препарат, незважаючи на перебіг COVID-19 [63]. Метформін може мати потенційні переваги в зменшенні частоти гострого респіраторного дистрес-синдрому в пацієнтів із COVID-19 і ЦД 2 типу, особливо в жінок [64].

Оскільки такі подібні результати було отримано в різних популяціях із різних країн, то спостережуване зниження ризику смертності, пов'язане

зі вживанням метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19, може бути узагальненим. Амбулаторне вживання метформіну асоціювалося з нижчою смертністю та тенденцією до зменшення госпіталізації з COVID-19. Зважаючи на низьку вартість препарату, надійно встановлену безпечність і наявні докази щодо зменшення тяжкості COVID-19, на нашу думку слід протестувати метформін для амбулаторного лікування коронавірусної інфекції.

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

Було виявлено, що пацієнти з діабетом, які приймають метформін, меншою мірою виявляють когнітивну дисфункцію [65]. Ці результати узгоджуються з іншими дослідженнями, які показали, що ефект метформіну пов'язаний із поліпшеною когніцією в пацієнтів із діабетом [66]. Дослідження пацієнтів віком ≥ 50 років продемонструвало, що використання метформіну значно знижує ризик розвитку деменції, а також асоціюється з кращою когнітивною функцією в пацієнтів із хворобою Гантінгтона [67].

Метформін має нейропротекторні властивості, запобігаючи апоптозу в первинних нейронах. Він ефективно посилює споживання глюкози в інсулінорезистентних нейронах, а також нормалізує проліферацію й диференціювання нейробластів у субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа у щурів з індукованим діабетом [68]. Дослідження кіндлінга, спричиненого петилентеразолом, показало, що метформін пригнічує прогресування порушення, покращує когнітивні процеси та послаблює окислювальний стрес клітин головного мозку [69]. Також на хронічній L-метіоніновій моделі послаблення пам'яті він запобігав когнітивним порушенням, імовірно, шляхом зниження окислювального стресу в гіпокампі [70]. Було показано, що метформін запобігає погіршенню просторової референтної пам'яті у щурів [71]. У дослідженні, проведеному на мишах db/db – моделі спонтанного діабету з гіперінсулінемією, оцінювали ефекти метформіну на когнітивні функції. Було виявлено, що лікування протягом 6 тижнів значно покращує пам'ять, сприяючи відновленню довготривалої потенціалії та нормалізації деяких змін мозку на молекулярному рівні, зокрема метформін знижував експресію RAGE й активність NF- κ B [2].

Застосування метформіну протягом року покращувало пам'ять у літніх (середній вік – 65 років) з надлишковою масою тіла людей, які страждають на амнестичний помірний когнітивний розлад. Також було показано, що довгострокове лікування препаратом може знизити ризик когнітивного дефіциту [66]. Ефекти метформіну раніше пов'язували з його

здатністю запобігати мітохондріальній дисфункції в тканинах мозку, відновлюючи навчальну поведінку [72]. У пацієнтів із ЦД 2 типу метформін, мабуть, впливає на метаболізм у білій речовині та сайтах, пов'язаних із семантичною пам'яттю [73].

Відомо, що в пацієнтів, які приймають метформін, знижується абсорбція вітаміну B_{12} , який позитивно впливає на когнітивні здібності. Поглинання комплексного фактора B_{12} рецепторами клітин клубової кишки залежить від наявності кальцію, тому поєднаний прийом вітаміну B_{12} і кальцію може усунути дефіцит цього вітаміну й поліпшити когнітивні функції [74].

Проте в більшості досліджень було виявлено позитивні ефекти метформіну, який захищає сітку периферичних судин завдяки зменшенню запалення, спричиненого активацією NF- κ B, послабленню ендотеліальної дисфункції та захисту периферичного ендотелію за допомогою активації AMPK [75, 76]. У тварин з діабетом, які отримували метформін, поліпшувалася просторова пам'ять. У їх гіпокампі до лікування спостерігали реактивний гліоз, втрату нейронів, активацію сигналіну NF- κ B, високі рівні IL-1 і фактора росту ендотелію судин (VEGF). Окрім того, ці тварини мали низькі оцінки Т-лабіринт-тесту. Лікування метформіном пригнічувало експресію маркерів астроцитів і мікроглії та знижувало рівні маркерів запалення (p-I κ B, IL-1 і VEGF), підвищуючи рівні p-AMPK, eNOS і збільшуючи виживаність нейронів, що позначалося на показниках просторової пам'яті діабетичних тварин [77]. Активація AMPK надає терапевтичний ефект, пригнічуючи нейрозапалення в центральній нервовій системі [78] шляхом блокування в первинних астроцитах і мікроглії IFN- γ -залежної експресії прозапальних генів [79].

У гіпокампі db/db мишей був підвищений уміст білка тау, а також тау фосфорильованого за Ser396 і активованої c-jun N-кінцевої кінази (JNK) порівняно з недіабетичними контрольними db⁺ мишами. Метформін зменшував кількість тау, фосфо-тау й активованої JNK. У мишей db/db були також підвищені рівні амілоїду β (A β). У гіпокампі діабетичних мишей метформін гальмував зниження кількості синаптичного білка синаптофізину. Отже, препарат послаблює біохімічні зміни подібні до хвороби Альцгеймера в мозку цих мишей [80].

Лікування мишей C57BL/6J цисплатином призводило до когнітивного дефіциту, а одночасне введення метформіну запобігало таким когнітивним порушенням. На структурному рівні цисплатин зменшував когерентність волокон білої речовини в корі головного мозку. Крім того, після лікування цисплатином зменшувалася кількість дендритних шипів і гальмувалася нейрональна арборизація (розгалуження). Введення метформіну запобігало

всім цим структурним порушенням у мишей, які отримували цисплатин. Було також показано, що введення метформіну захищає від індукованої цисплатином периферичної нейропатії [81]. Метформін проникає через гемтоенцефалічний бар'єр і здійснює нейропротекторну дію в моделях ішемічного інсульту, а також захищає від зумовленого запаленням пошкодження головного мозку. Є дані, що метформін забезпечує диференціювання мікроглії до супресорного фенотипу M2, який сприяє загоєнню ран, що може визначати позитивний вплив препарату на пошкоджені тканини головного мозку [82].

Було виявлено, що метформін помітно пригнічує експресію й активність β -секретази-1 у культивованих клітинах та *in vivo*, тим самим зменшуючи кількість A β . Крім того, є свідчення, що метформін знижує активність ацетилхолінестерази, яка відповідальна за деградацію ацетилхоліну – нейротрансмітера, що бере участь у процесі навчання та пам'яті [83].

Метформін не тільки знижує рівень глюкози в плазмі, але й характеризується сприятливим впливом на ліпідний профіль сироватки, послаблює адгезію запальних клітин до ендотелію, посилює автофагію та проявляє протизапальні, антиапоптотичні й антиоксидантні властивості [34, 84-86]. Зокрема, метформін знижує індуковану IL-1 β активацію NF- κ B, прозапальних кіназ, а також секрецію запальних цитокінів IL-6 і IL-8 [83].

Відомо, що хронічне введення великих доз L-метіоніну призводить до гіпергомоцистемії та подальшого розвитку цереброваскулярних захворювань, включаючи інсульт, атеросклероз і судинну деменцію [87]. Крім того, гіпергомоцистемія пов'язана з підвищеними рівнями окисного стресу та перекисного окислення ліпідів, які негативно впливають на формування пам'яті [70], а також спричиняє дисфункцію ендотеліальних клітин, яка порушує кровопостачання мозку та призводить до подальшого когнітивного зниження. Дослідження показали, що метформін має антиоксидантну активність, потрібну для відновлення когнітивної функції. Хронічне введення L-метіоніну призводило до погіршення як короткострокової, так і довгострокової пам'яті, тоді як лікування метформіном запобігало цьому ефекту. Крім того, L-метіонін спричиняв значне підвищення кількості окисленого глутатіону, тіобарбітуратів поряд зі зменшенням співвідношення глутатіон / окислений глутатіон, активності каталази та глутатіонпероксидази. Усі ці процеси нормалізуються терапією метформіном. Отже, лікування цим препаратом запобігає погіршенню пам'яті, спричиненому L-метіоніном, імовірно, шляхом нормалізації окислювального стресу в гіпокампі [70].

Отримані дані надійно свідчать про зв'язок ЦД із порушеннями когнітивних здібностей людини. При діабеті спостерігаються структурні й функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенільних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими чинниками цього ускладнення діабету є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/інсуліноподібного фактора росту (IGF). Хворі на діабет, які приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти метформіну, мабуть, пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями [3, 88].

КОРЕЛЯЦІЯ **МІЖ ТЕРАПІЄЮ МЕТФОРМІНОМ** **І РИЗИКОМ ОНКОГЕНЕЗУ**

Вважається, що протидіабетична терапія гальмує клітинний ріст, проліферацію та метаболізм і, як наслідок, впливає на потенціал онкогенезу. Гіперінсулінемія й гіперглікемія є добре встановленими чинниками ризику канцерогенезу, тому зниження їх рівня є важливим моментом у запобіганні злоякісній трансформації клітин [3, 89, 90]. Протидіабетичні препарати по-різному впливають на ризик розвитку раку через різний вплив на концентрацію інсуліну. Зокрема, препарати сульфонілсечовини й екзогенний інсулін підвищують рівень інсуліну, а метформін здатний його знижувати [33, 91]. У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному у Великій Британії, було показано, що монотерапія метформіном пов'язана з найменшим ризиком канцерогенезу. Препарати сульфонілсечовини, навпаки, підвищували ризик виникнення раку [91].

Загалом на тлі досить суперечливих ефектів цукрознижувальних препаратів найвираженішою протипухлинною дією характеризується метформін [3, 89, 92]. Вважається, що метформін може пригнічувати онкогенез за допомогою системних і клітинних механізмів. Цей препарат має пряму, спрямовану на ракові клітини, й непряму дію, впливаючи на системну інсулінемію та глікемію [93]. Невелика частина клітин у пухлинах людини є раковими стовбуровими клітинами (CSC), які забезпечують метастазування пухлин і стійкість до терапії. Спочатку повідомлялося про специфічну дію метформіну проти стовбурових клітин раку молочної залози (РМЗ) [94]. На ксенотрансплантатах миші було показано, що поєднання метформіну та доксорубіцину зменшує масу пухлини й запобігає рецидивам набагато ефективніше, ніж кожен

із препаратів окремо. Метформін може також синергічно взаємодіяти з трастузумабом, пригнічуючи самовідновлення та розподіл CSC і клітин-попередників у HER2-позитивних карциномах [95]. Метформін значно знижує виживання клітин, їхню клоногенність, сфероутворювальну здатність і посилює розпад панкреатосфер як у гемцитабіночутливих, так і в гемцитабіностійких клітинах раку підшлункової залози (РПЗ) [96].

Є також дані, що метформін впливає на стовбурові клітини раку яєчників, легенів і простати, підвищуючи їхню хемо- та радіочутливість [97]. Дію метформіну на CSC можна пояснити активацією AMPK, яка зумовлює пригнічення білкового синтезу; інгібуванням епітеліально-мезенхімального переходу, котрий дає змогу пухлинним клітинам перейти в кровоносну систему й утворити віддалені метастази, пригніченням запальних шляхів, потрібних для трансформації та формування CSC [94]. Ці дослідження показують, що метформін може бути використаний для подолання хіміорезистентності багатьох видів раку.

Основними системними, непрямими ефектами метформіну є зниження рівня глюкози в сироватці через пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу в печінці, зниження абсорбції глюкози в шлунково-кишковому тракті й рівня циркулювального інсуліну [93]. Завдяки зниженню глюконеогенезу метформін індукує енергетичний стрес, що призводить до зниження секреції та концентрації глюкози, рівня інсуліну в крові. Гіперінсулінемія, що зазвичай спостерігається в пацієнтів із ЦД 2 типу, зумовлює підвищений ризик онкогенезу, посиленого росту й високої агресивності ракових клітин. Зниження ризику канцерогенезу товстої кишки, можливо, пояснюється високою локальною концентрацією препарату після перорального введення [98]. До того ж метформін гальмує запальні процеси, пригнічуючи найважливіший прозапальний фактор NF-κB. Оскільки хронічне запалення й сам NF-κB спричиняють неопластичну трансформацію [99], метформін може перешкоджати цьому процесу [94]. Крім того, препарат індукує апоптоз шляхом пригнічення реакції на незгорнуті білки (UPR) і, порушуючи метаболізм жирних кислот, стимулює продукування імунною системою CD8 T-клітин.

Відомо, що пухлинні клітини характеризується підвищеним рівнем гліколізу. Проте навіть у гліколітичному середовищі спостерігається окисне фосфорилування в мітохондріях, що призводить до синтезу АТФ [98]. Метформін перериває мітохондріальне дихання, знижуючи продукцію АТФ, що призводить до енергетичного стресу й активації AMPK, яка гальмує синтез білка та ріст клітин. Метформін також індукує p53/p21-залежний апоптоз й інгібування клітинного циклу ракових клітин [98].

Метформінозалежне регулювання AMPK/mTOR призводить до пригнічення синтезу білка, жирних кислот і чинників, які спричиняють ріст (інсулін, IGF-1, лептин, глюкоза) ракових клітин. Окрім того, препарат активує печінкову кіназу B1 (LKB1), яка є пухлинним супресором [90]. Мутації LKB1 часто спостерігаються в пухлинах легенів або підшлункової залози, а також у разі синдрому Пейтца – Єгерса, який зумовлює різні типи раку. Метформін також здатний пригнічувати сигналінг HIF-1 і секрецію VEGF, які мають вирішальне значення для виживання ракових клітин у гіпоксичному середовищі, патологічного ангиогенезу й метастазування. Припускають, що метформін інтерферує з геном множинної лікарської стійкості-1 (MDR1), що кодує Р-глікопротеїн. Надекспресія останнього, яка зазвичай спостерігається в пухлинних клітинах, призводить до зниження ефективності хіміотерапії, посилюючи викид протипухлинних препаратів із клітини [85].

Взаємодія між апоптозом і автофагією, спричиненою метформіном, є ще одним чинником його протипухлинної активності. Показано, що препарат пригнічує розвиток меланоми та лімфоми шляхом індукції автофагії та, як наслідок, апоптозу. На клітини плоскоклітинної карциноми стравоходу метформін чинить антинеопластичну дію *in vitro* й *in vivo*, посилюючи перехресні зв'язки між апоптозом і автофагією [100].

Комплексний метааналіз підтвердив, що прийом метформіну істотно знижує захворюваність на рак, насамперед підшлункової залози, печінки й товстої кишки. Спостереження за хворими на діабет, які приймали метформін, показало дозозалежне зниження захворюваності на рак у цих пацієнтів. Серед користувачів метформіну відносний ризик виникнення раку знижувався на 31% порівняно з іншими протидіабетичними препаратами [90]. Як згадувалося, метформін покращує відповідь на звичайні хіміотерапевтичні препарати, знищуючи CSC у багатьох типах раку. Епідеміологічні дані щодо протипухлинної активності метформіну вказують на його потенціал як ад'юванта чи неоад'ювантного хіміотерапевтичного засобу або як підсилювача класичної хіміотерапії проти майже всіх видів раку.

Встановлено зв'язок між терапією метформіном і зниженим ризиком розвитку РМЗ у трансгенних мишей HER-2/neu [90]. Використовують також ефективну терапію РМЗ, засновану на комбінації метформіну та доксорубіцину. Низькі дози метформіну

селективно руйнують стовбурові клітини РМЗ, стійкі до хіміотерапії. У результаті CSC знищувалися метформіном, а ракові нестовбурові клітини – хіміотерапією [94]. Аналогічний позитивний ефект досягався з використанням комбінацій метформіну та трастузумабу (анти-HER2-моноклональних антитіл) або таксанів [90].

Метформін також знижував ризик розвитку РПЗ, раку печінки, простати, яєчників, легенів, нирок, голови та шиї, колоректального раку. Перспективними виявилися й комбінації метформіну з протипухлинними препаратами, які використовують для лікування цих пухлин.

У зв'язку з тим що поширеність ЦД зростає, а підвищений ризик канцерогенезу у хворих на діабет підтверджується великою кількістю досліджень, застосування метформіну має велику цінність, адже його протипухлинна активність може зменшити ризик онкогенезу в пацієнтів із ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

Метформін, як пероральний бігуанідний гіпоглікемічний препарат, переважно використовується в клінічній терапії ЦД 2 типу, є ефективним і безпечним як моно- та комбінована терапія з іншими гіпоглікемічними препаратами. На додаток до захисної ролі при ССЗ, пов'язаних із діабетом, було визнано інші численні терапевтичні ефекти метформіну, включаючи зниження ризику деменції (покращення когнітивних здібностей), вплив на ожиріння шляхом зменшення розміру адипоцитів, жирової маси ліпідів крові, рівнів тригліцериду й загального холестерину, гальмування старіння, пригнічення запалення та тромбозу, позитивний вплив на синдром полікістозних яєчників, відновлення гомеостазу метаболізму кісткової тканини, зменшення швидкості резорбції кісткової тканини, перешкоджання випадінню волосся, зниження ризику смерті внаслідок ниркової недостатності й захворювань нирок, а також запобігання канцерогенезу та сприяння лікуванню деяких видів раку.

Макрофаги агрегують за різноманітних патологічних станів і відіграють, регулюючи запалення, важливу роль у багатьох патологічних процесах, як-от ССЗ, ожиріння, ЦД 2 типу, рак, старіння та деменція. Припускають, що поліпшення функції макрофагів є клітинною основою плейотропного потенціалу метформіну.

1. An H., He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J. Endocrinol.* 2016 Mar; 228 (3): R97-106. doi: 10.1530/JOE-15-0447.
2. Palleria C., Leporini C., Maida F., Succurro E., De Sarro G., Arturi F., et al. Potential effects of current drug therapies on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Front. Neuroendocrinol.* 2016 Jul; 42: 76-92. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.07.002.
3. Tronko N.D., Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Kovzun O.I. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Publishing house "Medkniga", Kyiv. 2018. 264 p. (in Russian).
4. Naidoo P., Wing J., Rambirith V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes – a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res. Protoc.* 2016 Aug 4; 5 (3): e145. doi: 10.2196/resprot.5073.
5. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs.* 2015 Jul; 75 (10): 1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8.
6. Hostalek U., Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020 Mar; 36 (3): 397-401. doi: 10.1080/03007995.2019.1700360.
7. Wu T., Thazhath S.S., Bound M.J., Jones K.L., Horowitz M., Rayner C.K. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014 Oct; 106 (1): e3-6. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.004.
8. Ailanen L., Bezborodkina N.N., Virtanen L., Ruohonen S.T., Malova A.V., Okovityi S.V., et al. Metformin normalizes the structural changes in glycogen preceding prediabetes in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2018 Mar 8; 6 (2): e00389. doi: 10.1002/prp2.389.
9. Sardu C., Paolisso P., Sacra C., Mauro C., Minicucci F., Portoghesi M., et al. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in patients with prediabetes with stable angina and nonobstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. *Diabetes Care.* 2019 Oct; 42 (10): 1946-1955. doi: 10.2337/dc18-2356.
10. Kitabchi A.E., Temprows M., Knowler W.C., Kahn S.E., Fowler S.E., Haffner S.M., et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes.* 2005 Aug; 54 (8): 2404-14. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2404.
11. Viskochil R., Malin S.K., Blankenship J.M., Braun B. Exercise training and metformin, but not exercise training alone, decreases insulin production and increases insulin clearance in adults with prediabetes. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017 Jul 1; 123 (1): 243-248. doi: 10.1152/japplphysiol.00790.2016.
12. Madiraju A.K., Erion D.M., Rahimi Y., Zhang X.M., Braddock D.T., Albright R.A., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014 Jun 26; 510 (7506): 542-6. doi: 10.1038/nature13270.
13. Masini M., Anello M., Bugliani M., Marselli L., Filippini F., Boggi U., et al. Prevention by metformin of alterations induced by chronic exposure to high glucose in human islet beta cells is associated with preserved ATP/ADP ratio. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014 Apr; 104 (1): 163-70. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.031.
14. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012 Apr; 35 (4): 731-7. doi: 10.2337/dc11-1299.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009; 374: 1677-1686.
16. Goldberg R.B., Arora V.R., Blumlein D.A., et al. Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium. *Circulation.* 2017; 136 (1): 52-64.
17. Apolzan J.W., Venditti E.M., Edelstein S.L., et al. Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170 (10): 682-690.
18. Diabetes Prevention Program Group and Diabetes Prevention Program Outcome Study Research Group. New data on clinical outcomes from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Presentation at the 80th Virtual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2020. American Diabetes Association. New data from Diabetes Prevention Program Outcomes Study shows persistent reduction of type 2 diabetes development over 22-year average follow-up. 2020. Available at: <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2020/new-data-from-diabetes-prevention-program-outcomes-study-shows-persistent-reduction-of-t2d-development-over-22-year-average-follow-up>.
19. Busko M. DPP05 at 22 years: 'diabetes prevention is possible' long term. *Medscape Diabetes & Endocrinology.* Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/932876>.
20. Hostalek U., Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Current Medical Research and Opinion.* 2021; 37 (10): 1705-1717. doi: 10.1080/03007995.2021.1955667.
21. Meng S., Cao J., He Q., Xiong L., Chang E., Radovick S., et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the $\alpha\beta$ heterotrimeric complex. *J. Biol. Chem.* 2015 Feb 6; 290 (6): 3793-802. doi: 10.1074/jbc.M114.604421.
22. Ouyang J., Parakhia R.A., Ochs R.S. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J. Biol. Chem.* 2011 Jan 7; 286 (1): 1-11. doi: 10.1074/jbc.M110.121806.
23. Duca F.A., Côté C.D., Rasmussen B.A., Zadeh-Tahmasebi M., Rutter G.A., Filippi B.M., et al. Metformin activates a duodenal AMPK-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat. Med.* 2015 May; 21 (5): 506-11. doi: 10.1038/nm.3787.
24. Hur K.Y., Lee M.S. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J. Diabetes Investig.* 2015 Nov; 6 (6): 600-9. doi: 10.1111/jdi.12328.
25. Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia.* 2011 Feb; 54 (2): 339-49. doi: 10.1007/s00125-010-1937-z.
26. Kim J., Kim Y.C., Fang C., Russell R.C., Kim J.H., Fan W., et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell.* 2013 Jan 17; 152 (1-2): 290-303. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.016.
27. Kim M.H., Jee J.H., Park S., Lee M.S., Kim K.W., Lee M.K. Metformin enhances glucagon-like peptide 1 via cooperation between insulin and Wnt signaling. *J. Endocrinol.* 2014 Jan 8; 220 (2): 117-28. doi: 10.1530/JOE-13-0381.
28. Lim Y.M., Lim H., Hur K.Y., Quan W., Lee H.Y., Cheon H., et al. Systemic autophagy insufficiency compromises adaptation to metabolic stress and facilitates progression from obesity to diabetes. *Nat. Commun.* 2014 Sep 26; 5: 4934. doi: 10.1038/ncomms5934.
29. Jiang Y., Huang W., Wang J., Xu Z., He J., Lin X., et al. Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic β cell function through AMPK-dependent autophagy. *Int. J. Biol. Sci.* 2014 Feb 20; 10 (3): 268-77. doi: 10.7150/ijbs.7929.
30. Song Y.M., Lee Y.H., Kim J.W., Ham D.S., Kang E.S., Cha B.S., et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway. *Autophagy.* 2015; 11 (1): 46-59. doi: 10.4161/15548627.2014.984271.
31. Lee H.M., Kim J.J., Kim H.J., Shong M., Ku B.J., Jo E.K. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013 Jan; 62 (1): 194-204. doi: 10.2337/db12-0420.
32. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Belchina Yu.B., Pushkarev V.V., Tronko M.D. The activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase in lymphocytes under the action of hypoglycemic drugs. *Dopov. Nac. Acad. Sci. Ukr.* 2017; 6: 96-100. doi: 10.15407/dopovid2017.06.096 (in Russian).
33. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Belchina Y.B., Vatsaba T.S., Tronko M.D. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Problemi Endocrinologii Patologii.* 2019; 3: 74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
34. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytol. Genet.* 2021 Aug; 55 (4): 331-339. doi: 10.3103/S0095452721040113.
35. Chai T.F., Hong S.Y., He H., Zheng L., Hagen T., Luo Y., et al. A potential mechanism of metformin-mediated regulation of glucose homeostasis: inhibition of Thioredoxin-interacting protein (Txnip) gene expression. *Cell Signal.* 2012 Aug; 24 (8): 1700-5. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.04.017.
36. Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Belchina Yu.B., Tronko M.D. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the influence of hypoglycemic drugs. Effect of metformin. *Problemi Endocrinologii Patologii.* 2016; 4: 29-35. doi: 10.21856/j-PEP.2016.4.04 (in Russian).
37. Novelle M.G., Ali A., Diéguez C., Bernier M., de Cabo R. Metformin: a hopeful promise in aging research. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016 Mar 1; 6 (3): a025932. doi: 10.1101/cshperspect.a025932.
38. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. FDA's website. 2016.
39. Lalau J.-D., Kajbaf F., Bennis Y., Hurtel-Lemaire A.-S., Belpaire F., De Broe M.E. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 1 March 2018; 41 (3): 547-553. doi: 10.2337/dc17-2231.
40. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (Suppl. 2): ii1-142.
41. Molitch M.E., et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2015; 87 (1): 20-30.
42. Poznyak A.V., Litvinova L., Poggio P., Moschetta D., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N. From diabetes to atherosclerosis: potential of metformin for management of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Aug 27; 23 (17): 9738. doi: 10.3390/ijms23179738.
43. Feng X., Chen W., Ni X., Little P.J., Xu S., Tang L., et al. Metformin, macrophage dysfunction and atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2021 Jun 7; 12: 682853. doi: 10.3389/fimmu.2021.682853.
44. Thiem K., Stienstra R., Riksen N.P., Keating S.T. Trained immunity and diabetic vascular disease. *Clin. Sci. (Lond.)* 2019 Jan 18; 133 (2): 195-203. doi: 10.1042/CS20180905.
45. Zhang S., Li L., Chen W., Xu S., Feng X., Zhang L. Natural products: the role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother. Res.* 2021 Jun; 35 (6): 2945-2967. doi: 10.1002/ptr.7002.
46. Wilcox T., De Block C., Schwartzbard A.Z., Newman J.D. Diabetic agents, from metformin to SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Apr 28; 75 (16): 1956-1974. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.056. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Oct 6; 76 (14): 1719-1722.
47. Roussel R., Travert F., Pasquet B., Wilson P.W., Smith S.C. Jr., Goto S., et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2010 Nov 22; 170 (21): 1892-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.409.
48. Rounie C.L., Chipman J., Min J.Y., Hackstadt A.J., Hung A.M., Greevy R.A. Jr., et al. Association of treatment with metformin vs sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *JAMA.* 2019 Sep 24; 322 (12): 1167-1177. doi: 10.1001/jama.2019.13206.
49. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018 Feb 5; 461: 256-264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
50. UKPDS Group 34. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: 854-65.

51. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R. for the UKPDS Group 49. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281: 2005-12.
52. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
53. Wiernsperger N., Al-Salameh A., Cariou B., Lalau J.D. Protection by metformin against severe COVID-19: an in-depth mechanistic analysis. *Diabetes Metab.* 2022 Jul; 48 (4): 101359. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101359.
54. Li J., Wei Q., Li W.X., McCowen K.C., Xiong W., Liu J., et al. Metformin use in diabetes prior to hospitalization: effects on mortality in COVID-19. *Endocr. Pract.* 2020 Oct; 26 (10): 1166-1172. doi: 10.4158/EP-2020-0466.
55. Chan L.E., Casiraghi E., Laraway B., Coleman B., Blau H., Zaman A., et al. Metformin is associated with reduced COVID-19 severity in patients with prediabetes. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Aug 30; 2022.08.29.22279355. doi: 10.1101/2022.08.29.22279355.
56. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020 Nov; 46 (6): 423-426. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006.
57. Bailey C.J., Gwillt M. Diabetes, metformin and the clinical course of COVID-19: outcomes, mechanisms and suggestions on the therapeutic use of metformin. *Front. Pharmacol.* 2022 Mar 9; 13: 784459. doi: 10.3389/fphar.2022.784459.
58. Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: a "promised land" in the COVID-19 era? *J. Diabetes Complications*. 2020 Dec; 34 (12): 107723. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
59. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 Jun; 164: 108183. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108183.
60. Cheng X., Liu Y.M., Li H., Zhang X., Lei F., Qin J.J., et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020 Oct 6; 32 (4): 537-547.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.013.
61. Crouse A., Grimes T., Li P., Might M., Ovalle F., Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Jul 31; 2020.07.29.20164020. doi: 10.1101/2020.07.29.20164020. Update in: *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Jan 13; 11: 600439.
62. Lalau J.D., Al-Salameh A., Hadjadj S., Goronflot T., Wiernsperger N., Pichelin M., et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab.* 2020 Dec 10; 47 (5): 101216. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101216.
63. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes. Med.* 2020 Sep; 19: 100290. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100290.
64. Jiang N., Chen Z., Liu L., Yin X., Yang H., Tan X., et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021 Mar; 173: 108619. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108619.
65. Licini A., Malmstrom T.K., Morley J.E. Metformin use and cognitive dysfunction among patients with diabetes mellitus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016 Nov 1; 17 (11): 1063-1065. doi: 10.1016/j.jamda.2016.08.026.
66. Ng T.P., Feng L., Yap K.B., Lee T.S., Tan C.H., Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 41 (1): 61-8. doi: 10.3233/JAD-131901.
67. Hervás D., Fornés-Ferrer V., Gómez-Escribano A.P., Sequeda M.D., Peiró C., Millán J.M., et al. Metformin intake associates with better cognitive function in patients with Huntington's disease. *PLoS One*. 2017 Jun 20; 12 (6): e0179283. doi: 10.1371/journal.pone.0179283.
68. Hwang I.K., Kim I.Y., Joo E.J., Shin J.H., Choi J.W., Won M.H., et al. Metformin normalizes type 2 diabetes-induced decrease in cell proliferation and neuroblast differentiation in the rat dentate gyrus. *Neurochem. Res.* 2010 Apr; 35 (4): 645-50. doi: 10.1007/s11064-009-0115-5.
69. Zhao R.R., Xu X.C., Xu F., Zhang W.L., Zhang W.L., Liu L.M., et al. Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylenetetrazole-kindling in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014 Jun 13; 448 (4): 414-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.130.
70. Alzoubi K.H., Khabour O.F., Al-Azzam S.I., Tashtoush M.H., Mhaidat N.M. Metformin eased cognitive impairment induced by chronic L-methionine administration: potential role of oxidative stress. *Curr. Neuropharmacol.* 2014 Mar; 12 (2): 186-92. doi: 10.2174/1570159X11666131120223201.
71. Allard J.S., Perez E.J., Fukui K., Carpenter P., Ingram D.K., de Cabo R. Prolonged metformin treatment leads to reduced transcription of Nrf2 and neurotrophic factors without cognitive impairment in older C57BL/6j mice. *Behav. Brain Res.* 2016 Mar 15; 301: 1-9. doi: 10.1016/j.bbr.2015.12.012.
72. Pintana H., Apaijai N., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J. Endocrinol.* 2013 May 28; 218 (1): 1-11. doi: 10.1530/JOE-12-0521.
73. Huang Y.C., Hsu C.C., Lin W.C., Yin T.K., Huang C.W., Wang P.W., et al. Effects of metformin on the cerebral metabolic changes in type 2 diabetic patients. *Scientific World Journal*. 2014 Mar 24; 2014: 694326. doi: 10.1155/2014/694326.
74. Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 51 (2): 501-14. doi: 10.3233/JAD-150493.
75. Correia S., Carvalho C., Santos M.S., Seica R., Oliveira C.R., Moreira P.I. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008 Nov; 8 (13): 1343-54. doi: 10.2174/138955708786369546.
76. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Tronko M.D. Diabetes mellitus and cognitive dysfunction. The role of metformin in pathogenesis and treatment of cognitive dysfunction (literature review). *Problemi Endocrinologii Patologii*. 2018; 2: 75-92. doi: 10.21856/j-PEP.2018.2.10 (in Russian).
77. Oliveira W.H., Nunes A.K., Franca M.E., Santos L.A., Lós D.B., Rocha S.W., et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Res.* 2016 Aug 1; 1644: 149-60. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.013.
78. Peixoto C.A., Oliveira W.H., Araújo S.M.D.R., Nunes A.K.S. AMPK activation: role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration. *Exp. Neurol.* 2017 Dec; 298 (Pt. A): 31-41. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.08.013.
79. Meares G.P., Qin H., Liu Y., Holdbrooks A.T., Benveniste E.N. AMP-activated protein kinase restricts IFN-γ signaling. *J. Immunol.* 2013 Jan 1; 190 (1): 372-80. doi: 10.4049/jimmunol.1202390.
80. Li J., Deng J., Sheng W., Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012 Jun; 101 (4): 564-74. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.002.
81. Zhou W., Kavelaars A., Heijnen C.J. Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PLoS One*. 2016 Mar 28; 11 (3): e0151890. doi: 10.1371/journal.pone.0151890.
82. Yang J.C., Hirsch V., Schuler M., Yamamoto N., O'Byrne K.J., Mok T.S., et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013 Sep 20; 31 (27): 3342-50. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
83. Markowicz-Piaszczyk M., Sikora J., Szydłowska A., Skupień A., Mikiciuk-Olasik E., Huttunen K.M. Metformin – a future therapy for neurodegenerative diseases. Theme: drug discovery, development and delivery in Alzheimer's disease. Guest editor: Davide Brambilla. *Pharm. Res.* 2017 Dec; 34 (12): 2614-2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y.
84. Wang C., Liu C., Gao K., Zhao H., Zhou Z., Shen Z., et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016 Sep 2; 477 (4): 534-540. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.148.
85. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnāl*. 2017b; 13 (7): 486-498. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747 (in Russian).
86. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Tronko N.D. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of the pathogenesis. *Endokrynologia*. 2017; 22 (2): 127-138.
87. Cacciapuoti F. Lowering homocysteine levels with folic acid and B-vitamins do not reduce early atherosclerosis, but could interfere with cognitive decline and Alzheimer's disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013 Oct; 36 (3): 258-62. doi: 10.1007/s11239-012-0856-x.
88. Madhu L.N., Kodali M., Shetty A.K. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction. *Neural. Regen. Res.* 2022 Mar; 17 (3): 503-507. doi: 10.4103/1673-5374.320971.
89. Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Tronko M.D. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of metformin. *Endokrynologia*. 2018; 23 (2): 167-79 (in Russian).
90. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręciński T., Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2016 May; 124 (5): 263-75. doi: 10.1055/s-0042-10091081.
91. Onitilo A.A., Engel J.M., Glurich I., Stankowski R.V., Williams G.M., Doi S.A. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control*. 2012 Jul; 23 (7): 991-1008. doi: 10.1007/s10552-012-9971-4.
92. Wu H., Huang D., Zhou H., Sima X., Wu Z., Sun Y., et al. Metformin: a promising drug for human cancers. *Oncol. Lett.* 2022 May 12; 24 (1): 204. doi: 10.3892/ol.2022.13325.
93. Rattan R., Ali Fahmi R., Munkarah A. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J. Oncol.* 2012; 2012: 928127. doi: 10.1155/2012/928127.
94. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013 Jan 15; 110 (3): 972-7. doi: 10.1073/pnas.1221055110.
95. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreros C., Del Barco S., Martin-Castillo B., Menendez J.A. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011 Apr; 126 (2): 355-64. doi: 10.1007/s10549-010-0924-x.
96. Bao B., Wang Z., Ali S., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2012 Mar; 5 (3): 355-64. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0299.
97. Hua F., Yu J.J., Hu Z.W. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett.* 2016 Apr 28; 374 (1): 54-61. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.006.
98. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J. Clin. Invest.* 2013 Sep; 123 (9): 3693-700. doi: 10.1172/JCI67232.
99. Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Pushkarev V.V., Guda B.B., Tronko M.D. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). *Journal of the NAMSU*. 2015; 20 (3-4): 287-298 (in Ukrainian).
100. Feng Y., Ke C., Tang Q., Dong H., Zheng X., Lin W., et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 27; 5 (2): e1088. doi: 10.1038/cddis.2014.59.