

prevalența variatelor complicații la momentul stabilirii diagnosticului de diabet și necesitatea depistării lui cât mai devreme posibil, prin micșorarea pragului criteriilor de diagnostic și implementarea ghidurilor de screening mult mai specifice, care prin reducerea timpului dintre debutul și detectarea DZ vor avea ca rezultat prevenția sau întârzierea complicațiilor prin tratament și controlul factorilor de risc [1, 2].

Concluzii

- Screeningul efectuat la persoanele ce prezentau factori de risc a contribuit la depistarea timpurie a diabetului zaharat la 9,58% dintre persoanele examinate, iar prediabetul a fost presupus în 31,34% cazuri.
- Utilizarea chestionarului FINDRISK permite repartizarea persoanelor pe grupe în funcție de gradul de risc, ceea ce presupune o abordare diferită a metodelor de screening.
- TOTG trebuie implementat pentru finalizarea screeningului activ, ce ar permite depistarea mai multor cazuri de DZ necunoscut decât prin HbA1C și glicemia à jeun.
- Este de menționat că educația pentru sănătate a populației Republicii Moldova este la un nivel destul de jos, fapt confirmat de prevalența semnificativă a DZ necunoscut, ce are la bază adresabilitatea minimă pentru controale profilactice.

Bibliografie

1. Catherine C. Cowie. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health. In: *Diabetes Care*, 2019, nr. 42(6), pp. 994-1004.
2. Eriksson J.G., Lindström J., Peltonen M. et al. Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) Group. Determinants for the effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. In: *Diabetes Care*, 2008, nr. 31(5), pp. 857-862. doi: 10.2337/dc07-2162
3. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr. before clinical diagnosis. In: *Diabetes Care*, 1992, nr. 15, pp. 815-819.
4. Harris M. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. In: *Diabetes Care*, 1993, nr. 16, pp. 642-652.
5. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. In: *BMC Med.*, 2017, nr. 15(1), p. 131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x
6. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*, 2019, nr. 42 (Suppl. 1), pp. 13-28.
7. idf.org/.diabetesatlas.org/key-messages.html

Zinaida Alexa,

IP USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP SCR Timofei Moșneaga,
tel.: 069159440;
e-mail: alexazinaida@yahoo.com

CZU: 615.252.349.7:616.379-008.64

EFECTELE PLEIOTROPE ALE METFORMINEI

Nicolae BACINSCHI¹, Aurelia BACINSCHI¹,
Stela BACINSCHI-GHEORGHITA¹,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

²Centrul Republican de Diagnosticare Medicală

Rezumat

Metformina este preparatul antidiabetic prescris cel mai frecvent persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 și se consideră o terapie de primă linie, recomandată de majoritatea ghidurilor internaționale. Au fost analizate articolele din bazele de date Pubmed și Medline dedicate efectelor pleiotrope ale metforminei prin estimarea caracteristicilor de manifestare și a mecanismelor de realizare a acestora. S-a demonstrat că metformina posedă următoarele efecte: antioxidant, antiinflamator, anticanceros, cardioprotector, antiagregant, anticoagulant, fibrinolitic, antiaterogen, hepatoprotector și anorexigen. Efectele metforminei ar putea fi rezultatul interacțiunii cu numeroase enzime, inclusiv complexul mitocondrial I și adenozinmonofosfat protein kinaza activată. Multe studii sugerează că efectele pleiotrope ale metforminei sunt mediate prin mecanisme dependente sau independente de adenozinmonofosfat protein kinaza activată la nivel celular. Această enzimă joacă roluri variate în diferite boli și s-a demonstrat efectul protector al acesteia față de mai multe țesuturi. Metformina a arătat efecte terapeutice benefice în sindromul metabolic, obezitate, steatohepatita nealcoolică, bolile cardiovasculare, hiperlipidemie, ateroscleroză și cancer.

Cuvinte-cheie: metformină, efecte pleiotrope, diabet zaharat

Summary

The pleiotropic effects of metformin

Metformin is the most commonly prescribed antidiabetic preparation in patients with type 2 diabetes, which is considered the first-line therapy recommended by most international guidelines. From the Pubmed and Medline database, the articles on the pleiotropic effects of metformin were analyzed, by evaluating the characteristics of the manifestation and mechanisms for their realization. Metformin has been shown to have antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, cardioprotective, antiaging, antiaggregant, anticoagulant, fibrinolytic, antiatherogenic, hepatoprotective and anorexigenic effects. The effects of metformin could be the result of the interaction of metformin with numerous enzymes, including mitochondrial complex I and adenosine monophosphate-activated protein kinase. Many studies suggest that the pleiotropic effects of metformin are mediated through dependent and independent mechanisms of adenosine monophosphate-activated protein kinase at the cellular level. This enzyme plays various roles in different diseases and has proven its protective effect in various tissues. Metformin showed beneficial therapeutic effects in metabolic syndrome, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, cardiovascular disease, hyperlipidemia, atherosclerosis and cancer.

Keywords: metformin, pleiotropic effects, diabetes mellitus

Резюме**Плейотропные эффекты метформина**

Метформин является наиболее часто назначаемым препаратом при сахарном диабете 2 типа, который считается терапией первой линии, рекомендованной большинством международных руководств. В опубликованной Pubmed и Medline базе данных были проанализированы статьи, посвященные плейотропным эффектам метформина, с оценкой особенностей проявления и механизмов их реализации. Было показано, что метформин обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противоопухолевым, кардиопротекторным, антиагрегантным, фибринолитическим, антикоагулянтным, гепатопротекторным, антиатерогенным и анорексигенным эффектами. Эффекты метформина могут быть результатом взаимодействия с многочисленными ферментами, включая митохондриальный комплекс I и аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу. Многие исследования предполагают, что плейотропные эффекты метформина на клеточном уровне опосредованы через механизмы зависимые и независимые от аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы. Этот фермент играет разные роли при различных заболеваниях и показал защитное действие в отношении многих тканей. Метформин продемонстрировал благоприятные терапевтические эффекты при метаболическом синдроме, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваниях, гиперлипидемии, атеросклерозе и раке.

Ключевые слова: метформин, плейотропные эффекты, сахарный диабет

Introducere

Diabetul zaharat (DZ), prin hiperglicemie, insulinorezistență și perturbări metabolice, constituie un factor de risc major de morbiditate și mortalitate în maladiile cardiovasculare, cerebrale, hepatice, pulmonare, oncologice, inflamatoare, în tuberculoză etc. Numărul bolnavilor cu diabet zaharat a crescut semnificativ în ultimele decenii și constituie actualmente circa 415 mil. de oameni, dar se estimează că va crește spre 2030 până la 439 mil., spre 2040 – până la 642 mil. Concomitent se prognozează că încă 318 mil. de persoane au o toleranță scăzută la glucoză și cifra poate atinge în 2040 circa 481 mil. [8, 10].

Biguanidele, și în primul rând metformina, deși sunt cunoscute și se folosesc de mai bine de 60 de ani, se consideră preparate de prima linie în monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale pentru tratamentul DZ de tip 2, iar în combinație cu preparatele insulinei – și în DZ de tip 1 [8, 10, 14].

Scopul studiului desfășurat a fost analiza literaturii de specialitate, sistematizarea și argumentarea efectelor pleiotrope ale metforminei.

Materiale și metode

Din bazele de date Pubmed și Medline au fost selectate și analizate articolele dedicate efectelor pleiotrope ale metforminei, cu estimarea particularităților de manifestare și a mecanismelor de realizare a acestora.

Rezultate și discuții

În urma analizei articolelor respective s-a constatat că metformina poate manifesta următoarele efecte: antioxidant, antiaterogen, antiinflamator, antitumoral, cardioprotector, anorexigen, antitrombotic, fibrinolitic etc. [1, 6, 8, 17, 20, 23].

Efectul antitrombotic. La pacienții cu DZ de tip 2 s-a determinat că hiperglicemia și insulinorezistența influențează asupra coagulabilității sângelui, cu creșterea incidenței complicațiilor tromboembolice. Metformina poate normaliza parametrii hemostazei prin mai multe mecanisme: micșorarea nivelului factorului trombocitar 4 și beta-tromboglobulinei – markeri principali ai activității trombocitelor; activarea fibrinolizei și reducerea nivelului procoagulanților; diminuarea conținutului fibrinogenului și a activității factorilor VII și XII. S-a constatat că la baza acestor mecanisme stă majorarea sensibilității la insulină, cu micșorarea nivelului hormonului în sânge, respectiv reducerea insulinorezistenței. Metformina, prin diminuarea formării produselor glicate finale, inhibă polimerizarea și stabilizarea fibrinei. Concomitent, preparatul influențează și proprietățile reologice ale sângelui prin reducerea viscozității, creșterea elasticității și micșorarea agregării eritrocitelor [4, 21, 22].

Efectele cardiovasculare (cardioprotector și antiischemic). Metformina, datorită structurii asemănătoare cu dimetilarginina, inhibitorul endogen al NO-sintazei, a micșorat nivelul acestuia la pacienții cu DZ de tip 2 și a accentuat acțiunea vasodilatatoare a L-argininei. Studiul acțiunii antihipertensive nu a demonstrat influența metforminei asupra tensiunii arteriale, posibil datorită anihilării creșterii secreției de endotelium a substanțelor vasodilatatoare prin acțiunea factorilor prohipertensivi ca endotelina-1, sistemului renină-angiotensină și adrenergic. Aceste date au permis să se concluzioneze că la reducerea consecințelor macroangiopatiilor diabetice de metformină nu stau mecanismele de micșorare a tensiunii arteriale.

Prezintă interes influența metforminei asupra microcirculației rezultate din creșterea perfuziei la nivelul capilarelor și al arteriolelor, inclusiv în ficat și mușchi. S-a estimat că la bază stă acțiunea directă asupra peretelui vascular (majorarea activității pompei de natriu; activarea NO-sintazei – NOS; activarea

producerii de monoxid de azot – NO), nedeterminată de reducerea insulinorezistenței. În studiile experimentale s-a demonstrat efectul cardioprotector al metforminei în ischemia miocardului prin micșorarea zonei de infarct [20, 21].

Metformina poate manifesta efecte benefice în insuficiența cardiacă, mediate de activarea adenozinmonofosfat proteinkinazei activate (AMPK), deși inițial se considera contraindicată în aceasta din cauza pericolului de lactacidoză. În studii experimentale s-a demonstrat că preparatul ar putea îmbunătăți funcția și supraviețuirea ventriculului stâng, atenuarea modificărilor hemodinamice și structurale prin reglarea activității mediatorilor de către AMPK și stimularea NOS endoteliale. La baza acestor efecte stă activarea AMPK și NOS endoteliale, precum și reducerea nivelului insulinei în sânge și în miocard, transformarea factorului de creștere beta-1, a factorului de creștere fibroblastic și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) [10, 17].

Metformina protejează cordul de leziunea miocardică după ischemie prin semnalizarea AMPK-NOS. Efectele benefice ale preparatului asupra inimii au fost observate la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă. La bolnavii cu infarct miocardic fără diabet, la tratamentul cu metformină timp de 12 săptămâni, s-a observat diminuarea dilatării și majorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, asociată cu scăderea peptidei atriale. Astfel, metformina poate atenua remodelarea cardiacă și evoluția lentă a insuficienței cardiace după infarctul miocardic [2, 17].

În leziunile cardiace de tip ischemie-reperfuzie s-a constatat o disfuncție mitocondrială, care mărește permeabilitatea mitocondriilor. Metformina (300 mg/kg) a preîntâmpinat disfuncția mitocondrială, indusă de stres în celulele miocardice, și conținutul redus de proteine omoloage în citozol și nucleul celulelor miocardice. Concentrația metforminei în mitocondrii și reticulul endoplasmatic s-a dovedit a fi dependentă de potențialul membranei [17].

Metformina activează AMPK care, prin fosforilare, reduce funcția acetil coenzimei A carboxilazei, cu micșorarea producerii de malonil CoA, iar prin inhibarea carnitin palmitoil transferazei 1 diminuează oxidarea acizilor grași. Preparatul, prin activarea AMPK, crește captarea glucozei datorită inducerii recrutării transportorului GLUT4 în membrana citoplasmatică, cu reducerea endocitozei și majorarea timpului de prezență a acestuia [10].

În maladiile cardiovasculare, inclusiv cardiomiopatia diabetică, sunt accentuate procesele de apoptoză a cardiomiocitelor. Metformina, prin activarea AMPK, a redus producerea de proteine proapoptotice și le-a majorat pe cele antiapoptotice.

Preparatul, prin același mecanism, a diminuat cardiotoxicitatea doxorubicinei, cu reducerea stresului oxidativ și apoptozei modulate de expresia sistemului adiponectinic [10].

Efectul antiinflamator. Progresele în studiul DZ și cercetările recente au relevat că maladia nu este numai una metabolică, ci și inflamatoare. S-a estimat că inflamația subclinică cronică este responsabilă de insulinorezistență și de caracteristicile sindromului metabolic, de dezvoltarea complicațiilor macrovasculare (nefropatia și retinopatia diabetică) și a aterosclerozei. S-a constatat că unele antidiabetice orale exercită o acțiune antiinflamatoare sau potențează activitatea preparatelor antiinflamatoare [8].

În studiile experimentale și în cele clinice asupra bolnavilor cu DZ de tip 2 s-a determinat majorarea leucocitelor, a concentrației proteinei C reactive, a factorilor de coagulare (fibrinogen, inhibitor al activatorului plasminogenului), a nivelului citokinelor proinflamatoare (TNF α , IL-1 β , IL-6) și chemochinelor. Concomitent, la pacienții cu obezitate și diabet de tip 2 s-a depistat prezența inflamației în țesutul adipos, ficat, mușchi și pancreas, asociate cu infiltrarea cu macrofage de tip M1, responsabile de producerea citokinelor proinflamatoare. Acești mediatorii, prin mecanisme autocrine și paracrine, promovează insulinorezistența prin interferența cu căile de semnalare în țesuturile periferice (c-jun-N-terminală kinaza) și factorul nuclear (NB-kB). În pancreas, inflamația locală determină micșorarea secreției insulinei și apoptoza celulelor beta cu reducerea masei lor, moment crucial în patogeniza DZ de tip 2. În final se produce un dezechilibru între celulele proinflamatoare (CD8+ citotoxice) și cele antiinflamatoare (CD4+), care de asemenea contribuie la dezvoltarea diabetului [8, 17, 19, 22].

S-a demonstrat că metformina, pe lângă corecția hiperglicemiei și a rezistenței la insulină, are efecte antiinflamatorii, anticanceroase și antiangiogene, capacitate de a influența și alți factori de risc cardiovascular, precum starea supraponderală sau obezitatea, dislipidemia aterogenă, tensiunea arterială, starea procoagulantă etc. Preparatul activează AMPK pentru a inhiba NF-kB prin calea fosfoinozimid kinazei – protein kinazei B în celulele musculaturii netede vasculare pentru acțiune antiinflamatoare. Metformina de asemenea poate reduce producția de NO, prostaglandină E2 și citokine proinflamatoare (IL-1 β , IL-6 și TNF α) prin inhibarea activării NF-kB în macrofage. Antidiabeticul poate regla de asemenea inflamația prin inhibarea memoriei metabolice celulare, cu suprimarea speciilor reactive de oxigen (SRO), precum și prin diminuarea proceselor glicate avansate, care susțin inflamația. Mai mult, metformi-

na manifestă indirect acțiune antiinflamatoare prin controlul hiperglicemiei, profilului lipidic și creșterea în greutate, ceea ce are un efect favorabil asupra inflamației cronice și a aterosclerozei [8, 19, 22].

Studiile experimentale ale efectului antiinflamator al metforminei la animalele cu obezitate au demonstrat că tratamentul timp de 10 zile inhibă acumularea lipidelor în ficat, cu nivel crescut de citokine (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ) în hepatocite. La un tratament timp de patru săptămâni cu metformină (150 mg/kg/zi) s-a redus inflamația din ficat, cu micșorarea depunerii de grăsimi și a citokinelor proinflamatorii cu activarea AMPK. Aceste date arată că efectul antiinflamator al metforminei în ficat poate necesita o durată mai lungă de tratament. Macrofagele derivate din măduva osoasă de asemenea au fost evaluate și metformina a suprimat parțial fosforilarea indusă de LPS a JNK1 și a factorului NF- κ B, împreună cu reducerea citokinelor proinflamatorii în aceste celule. De asemenea, s-a demonstrat că metformina micșorează nivelele de IL-1 β , IL-6 și TNF α stimulate de LPS într-un mediu de cultură macrofagală [17].

Diabetul zaharat, în special cel de tip 2, datorată interacțiunii dintre factorii de mediu și predispoziția genetică, a fost asociat cu debutul afectării funcției pulmonare cu o hiperreactivitate bronșică și dezvoltarea astmului și a bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC). Hiperglicemia, stresul oxidativ și inflamația sunt responsabile de deteriorarea funcției pulmonare, iar preparatele hipoglicemice, prin corecția acestora, pot exercita un efect direct asupra patologiei pulmonare. Actualmente sunt mai multe dovezi ale acțiunii metforminei asupra astmului și BPOC la pacienții cu DZ de tip 2. La acești bolnavi, metformina poate ameliora funcțiile pulmonare prin AMPK, cu reducerea hiperglicemiei și a inflamației, producției de citokine proinflamatorii și infiltrării eozinofile a căilor respiratorii [11].

Studii recente au arătat că metformina manifestă acțiune antiinflamatoare directă asupra miocardului prin inhibarea factorului NF- κ B prin intermediul căilor dependente sau independente de activarea AMPK. Administrarea de scurtă durată a preparatului, prin activarea AMPK, a determinat supresiunea expresiei și activității TLK4-receptorilor, cu diminuarea răspunsului inflamator și protecția cordului ischemic. Suprimarea semnalării TLR4 poate determina inhibarea eliberării mediatorilor inflamației și poate restabili funcția contractilă a ventriculului stâng prin mecanisme independente de AMPK [10, 25].

Efectul antioxidant. Majorarea nivelului glucozei și al acizilor grași în DZ de tip 2 produce un stres oxidativ care, prin SRO, afectează acizii nucleici, proteinele și lipidele cu disfuncție endotelială. Met-

formina scade producerea de SRO indusă de leptină și a markerilor stresului oxidativ (produselor finale glicate și de oxidare a proteinelor), totodată crește activitatea superoxid-dismutazei (SOD), catalazei și glutatationului [10, 16, 22].

Efectul antioxidant al metforminei în mare parte este produs de activarea AMPK cu inducerea NOS endoteliale și producerea de NO, reglarea metabolismului energetic al endoteliului, oxidarea acizilor grași și micșorarea lipotoxicității [10].

S-a constatat că mai multe căi biochimice sunt implicate în producerea de SRO induse de hiperglicemie în celulele endoteliale. Dintre acestea, activarea dependentă de protein kinaza C (PKC) a oxidazei NAD(P)H este una din sursele majore. S-a observat că metformina a împiedicat stresul oxidativ indus de hiperglicemie prin inhibarea căii de oxidază PKC-NAD(P)H în cultura de celule endoteliale umane. O altă sursă importantă de producere a SRO este complexul mitocondrial I (NADH: ubiquinon oxidoreductaze), care joacă un rol esențial în respirația mitocondrială și fosforilarea oxidativă. S-a arătat că metformina inhibă direct complexul respirator mitocondrial I, cu diminuarea sintezei ATP mitocondrial, aceasta fiind una dintre țintele terapeutice [17].

Efectul antiaterogen. Studii experimentale și clinice au demonstrat că metformina influențează benefic metabolismul lipidic prin micșorarea nivelului trigliceridelor (TG), al colesterolului lipoproteidelor de densitate mică (LDL) și majorarea nivelului colesterolului lipoproteidelor de densitate mare (HDL). Aceste efecte se datorează reducerii sintezei LDL în ficat și intestinul subțire, inhibării lipolizei în țesutul adipos și oxidării acizilor grași în mușchi. Metformina, prin reducerea nivelului produselor glicate, micșorează adeziunea monocitelor la endoteliu, blochează formarea celulelor spumoase în peretele vascular și expresia moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1). Astfel, preparatul inhibă formarea plăcilor aterosclerotice prin influențarea diferitor etape, inclusiv a celor timpurii [4, 12, 21, 23, 25].

Metformina, prin ameliorarea disfuncției endoteliale și prin capacitatea de a inhiba acumularea colesterolului în peretele vascular, diminuează stresul oxidativ prin activarea AMPK, ce reglează receptorii pentru LDL și de cuplare a sterolilor la proteina 2 [10].

Deregările metabolismului lipoproteinelor intestinale, observate frecvent la pacienții cu DZ de tip 2, determină hiperinsulinemia. S-a constatat că tratamentul cu metformină (2300 mg/zi) reduce lipoproteinele bogate în TG, derivate din intestin, reduce cu 50% nivelul chilomicronelor plasmatică și cu 20% fracțiile lipoproteinelor derivate din chilomicrone,

date ce vorbesc despre ameliorarea metabolismului lipoproteinelor intestinale. Concomitent s-a depistat că metformina acționează și la nivelul ficatului, scăzând TG plasmatic, LDL și colesterolul total. La pacienții obezi cu DZ de tip 2 tratați cu metformină s-a observat o ușoară îmbunătățire a homeostazei lipidelor intestinale și o inhibare a enzimelor implicate în sinteza de novo a acizilor grași, ce poate contribui la reducerea dislipidemiei diabetice [17].

Inhibarea progresării aterosclerozei experimentale de către metformină s-a datorat reducerii infiltrării cu macrofage, inhibării aderenței monocitelor, induse de TNF α , și scăderii eliberării citokinelor inflamatorii din macrofage în celulele endoteliale. Metformina a demonstrat capacitate de a atenua expresia indusă de hiperglicemie a unor proteine ce reglează starea oxidoreducerii celulare și afectează funcția endotelială. Preparatul atenuază disfuncția endotelială indusă de glucoză și exercită efecte protectoare vasculare prin-un mecanism parțial dependent de activarea AMPK [17].

Efectul anorexigen. Metformina creează concentrații mai mari decât în sânge în peretele intestinului subțire, cu micșorarea absorbției și creșterea metabolismului glucozei. În intestin, glucoza se supune metabolismului anaerob. Preparatul reduce semnificativ (cu 20-45%) glicemia postprandială. De rând cu reducerea glicemiei, manifestă și efect anorexigen, ce conduce la micșorarea masei corporale. La baza diminuării apetitului stau mecanismele periferice și cele centrale. La nivelul intestinului, medicamentul crește secreția peptidei similare glucagonului (GLP-1). În studii experimentale s-a constatat că metformina penetrează bariera hematoencefalică și influențează la nivelul hipotalamusului micșorarea expresiei peptidelor orexigene (neuropeptide Y etc.), cu modificarea comportamentului alimentar [17, 21].

La pacienții cu obezitate, metformina asigură micșorarea stabilă a masei corporale și ingerarea hranei prin variate mecanisme precum: influențarea asupra mecanismelor reglatoare la nivelul hipotalamusului, nivelului leptinei și sensibilității la insulină; modificarea ritmurilor circade ale digestiei la nivelul intestinului; reglarea oxidării lipidelor și depozitării lor în ficat, mușchii scheletici și țesutul adipos [23].

Efectul hepatoprotector. Steatoza hepatică nealcoolică (SHNA) afectează circa 10-24% din populație, cu o incidență de 60-95% la pacienții cu obezitate și 28-55% la cei cu DZ. S-a constatat că veriga patogenetică a acesteia este insulinorezistența, iar metformina, prin capacitatea de insulinosensitizer și efectele metabolice, s-a dovedit eficientă la bolnavii cu SHNA. Totodată, preparatul a manifestat

eficacitate și la pacienții fără DZ prin normalizarea nivelului glucozei a jejun și al adiponectinei, a rezistenței la insulină [23].

Metformina a manifestat efect hepatoprotector în hepatitele toxice sau virale prin diverse mecanisme: activarea AMPK prin inhibarea complexului mitocondrial I; inhibarea protein kinazei activate de mitogen și fosforilării [7].

Mai multe studii au raportat efecte hepatoprotectoare ale metforminei în afecțiunile ficatului induse prin acetaminofen, tetraclorura de carbon, tioacetamidă, metotrexat, cisplatină și alcool. Preparatul a redus nivelul majorat al aspartatamino-transferazei, alaninaminotransferazei, gama-glutamyl transpeptidazei, fosfatazei alcaline, glutationului, bilirubinei totale și celei directe. La baza acțiunii hepatoprotectoare stau efectele membranostabilizator, antioxidant, antiinflamator și antiapoptotic. Acțiunea membranostabilizatoare a metforminei poate fi determinată de inhibarea peroxidării lipidice, stabilizarea barierei fosfolipidice a membranei cu păstrarea integrității celulare, prevenirea efluxului componentelor citoplasmatic, enzimelor și a necrozei hepatocitelor. S-a raportat că metformina inhibă inflamația ficatului prin activarea AMPK, scăderea activității protein kinazei mitogen activate și a caspazei-3, cu diminuarea nivelului factorului NF- κ B și a producției de citokine proinflamatorii. Efectul antioxidant în leziunile hepatice s-a manifestat prin reducerea nivelului dialhidei malonice, hidroperoxizilor lipidici, precum și prin majorarea activității SOD, glutation peroxidazei și creșterea nivelului glutationului. Astfel, preparatul inversează dezechilibrul oxidant/antioxidant, indus de hepatotoxice, prin diminuarea peroxidării lipidice, suprimarea stresului oxidativ mitocondrial și producerea SRO, cu protecția mitocondriilor și corecția disfuncției mitocondriale [1, 7, 15, 17, 22].

Efectul antitumoral (anticanceros). Corelația dintre DZ, în special de tip 2, și carcinogeneza este determinată de mecanisme biochimice precum hiperinsulinemia/insulinorezistența, hiperglicemia, obezitatea, inflamația cronică, stresul reticulului endoplasmatic și autofagia. Procesul de transformare cancerigenă are loc mai întâi în pancreas și ficat, cu implicarea ulterioară a altor organe: glandele mamare, endometrul, vezica urinară, intestinul, rinichii etc. Se crede că există o legătură între incidența cancerului și medicamentele antidiabetice, inclusiv unele medicamente pot reduce riscul carcinogenezei, iar altele pot să-l crească.

Prezintă un interes deosebit studiul activității antitumorale a metforminei, care s-a dovedit a avea efect benefic în tumorile glandei mamare, pan-

creasului, ficatului, colonului, ovarelor și prostatei. Studiile experimentale in vitro și in vivo au confirmat că preparatul poate inhiba proliferarea unei varietăți de celule tumorale prin două căi: insulină/factorul insulinic de creștere (I/IGF) și AMPK. Prima cale poate reduce nivelul de insulină/factorul de creștere insulinic-1 în sânge, cu inactivarea căii de semnalizare fosfoinozitol-3-kinază/Akt/mTOR cu inhibarea proliferării celulelor tumorale. Prin calea de semnalizare AMPK metformina poate să acționeze direct asupra celulelor tumorale [9, 18, 20, 24].

Metformina manifestă proprietăți antitumorale și poate inhiba oncogeneza prin mecanisme sistemice și celulare prin acțiune directă asupra celulelor canceroase și indirectă prin influențarea insulinemiei și glicemiei. Influența preparatului asupra celulelor canceroase stem poate fi explicată prin: activarea AMPK, element principal al statusului energetic și inhibitor al oncogenezei; inhibarea transportului epitelial-mezenchimal, cu preîntâmpinarea difuziei celulelor tumorale în patul vascular și metastazare; inhibarea căilor inflamatorii necesare pentru transformarea celulelor stem. Prin aceste mecanisme s-a demonstrat că metformina poate fi folosită pentru depășirea rezistenței la multe tipuri de cancer.

Printre efectele sistemice indirecte ale preparatului se consideră: diminuarea nivelului glucozei prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei în ficat, micșorarea absorbției glucozei în intestin și a nivelului insulinemiei. Metformina induce un stres energetic prin reducerea activității complexului mitocondrial 1 și gluconeogenezei prin căile dependente sau independente de AMPK. Preparatul inhibă factorul NF-κB cu proprietăți proinflamatoare, ce reduce instalarea inflamației cronice, diminuând transformarea neoplazică. Totodată, s-a demonstrat inducerea apoptozei și dereglarea metabolismului acizilor grași, precum și stimularea producerii de limfocite CD8+. Activarea AMPK fosforilează unele proteine și inhibă sinteza acestora și creșterea celulelor, induce apoptoza și dereglează ciclul celular. Metformina, prin inhibarea unor căi de semnalizare a informației și a secreției unor factori, reduce viabilitatea celulelor tumorale, angiogeneza patologică și metastazarea [2, 9, 18, 20, 24].

Saraei P. și coaut. (2019), în baza literaturii de specialitate, au estimat că metformina are efecte antitumorale prin următoarele mecanisme: micșorarea nivelului insulinei în sânge; reducerea hiperlipidemi-ei; activarea AMPK și kinazei hepatice B₁; inhibarea sintezei proteinelor; dereglarea ciclului celular; declanșarea apoptozei și autofagiei; distrugerea celulelor canceroase stem; activarea sistemului imun; prevenirea angiogenezei.

Concluzii

Metformina, prin influența asupra unor enzime-cheie și prin căi de semnalizare intracelulare, de rând cu acțiunea antidiabetică, manifestă o gamă largă de efecte pleiotrope, care determină prevenirea complicațiilor diabetice și ameliorarea evoluției unor maladii concomitente, cu îmbunătățirea calității vieții, reducerea morbidității și a mortalității populației.

Bibliografie

1. Ahmad A., Alkreathy H.M. Comparative biochemical and histopathological studies on the efficacy of metformin and Nigella sativa oil against thioacetamide-induced acute hepatorenal damage in rats. In: *Bio-medical Research*, 2018; nr. 29(15), pp. 3106-3116.
2. Arnason T., Harkness T. Development, Maintenance, and Reversal of Multiple Drug Resistance: At the Crossroads of TFPI1, ABC Transporters, and HIF1α. In: *Cancers (Basel)*, 2015, nr. 7(4), pp. 2063-2082.
3. Azimova K., Zinnia San Juan, Mukherjee D. Cardiovascular Safety Profile of Currently Available. In: *Ochsner J.*, 2014, nr. 14(4), pp. 616-632.
4. David L. Efectele cardiovasculare ale medicației antidiabetice. In: *Curierul medical*, 2012, nr. 2(236), pp. 57-63.
5. Esteghamati A. et al. Comparative Effect of Metformin Alone or in Combination with Glibenclamide on Oxidative Stress Markers of Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Open Clinical Trial. In: *Ann. Clin. Diabetes Endocrinol.*, 2018, nr. 1(1), p. 1007.
6. Hasanpour Dehkordi A., Abbaszadeh A., Mir S., Has-anvand A. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts. In: *J. Renal Inj. Prev.*, 2019, nr. 8(1), pp. 54-61.
7. Iranshahy M., Rezaee R., Karimi G. Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? In: *Eur. J. Pharm.*, 2019, nr. 850(5), pp. 1-7.
8. Kothari V., Galdo JA., Suresh T., Mathews S.T. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. In: *J. Inflamm. Res.*, 2016; nr. 9, pp. 27-38.
9. Nipun Saini, Xiaohu Yang. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. In: *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2018, nr. 50(2), pp. 133-143.
10. Qingguo Lu et al. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. In: *Bioscience Reports*, 2019, nr. 39(2), BSR20181995.
11. Rogliani P. et al. Pleiotropic effects of hypoglycemic agents: implications in asthma and COPD. In: *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2018, nr. 40, pp. 34-38.
12. Rosenblit P.D. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? In: *Cardiovasc. Diabetol.*, 2016; nr. 15, p. 95.
13. Saraei P. et al. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. In: *Cancer Manag. Res.*, 2019, nr. 11, pp. 3295-3313.
14. Schulten H.-J. Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, nr. 19(10), p. 2850
15. Seyed Soheil Saeedi Saravi et al. The protective potential of metformin against acetaminophen-induced hepatotoxicity in BALB/C mice. In: *Pharmaceutical Biology*, 2016, nr. 54, pp. 2830-2837.

16. Siu Wai Choi, Cyrus K. Ho Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? In: *Redox Report*, 2018, nr. 23, pp. 1-24.
17. Zhou J. et al. Metformin: An Old Drug with New Applications. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, nr. 19(10), p. 2863.
18. Zi F. et al. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. In: *Oncol. Lett.*, 2018, nr. 15(1), pp. 683-690.
19. Yuichi Hattori et al. Pleiotropic Benefits of Metformin: Macrophage Targeting Its Anti-inflammatory Mechanisms. In: *Diabetes*, 2015, nr. 64, pp. 1907-1909.
20. Wang Y.-W. et al. Metformin: a review of its potential indications. In: *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017; nr. 11, pp. 2421-2429.
21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. В: *Сахарный диабет*, 2013, № 1, с. 5-14.
22. Кондратьева Л.В., Павлова И.Л. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты. В: *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2017, № 2, с. 22-27.
23. Моргунов Л.Ю. Плейотропные эффекты метформина. В: *Исследования и практика в медицине*, 2014, т. 1, № 1, с. 62-68.
24. Пушкарева В.М. и др. Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина. В: *Эндокринология*, 2018, № 23(2), с. 167-179.
25. Расин М.С. Метформин в терапии и профилактике внутренних болезней. В: *Украинский терапевтический журнал*, 2015, № 4, с. 89-93.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.252.349.7

ASPECTELE FARMACOGENETICE ALE UTILIZĂRII METFORMINEI

**Nicolae BACINSCHI¹, Alexandrina BEȘLIU²,
Georgel BACINSCHI¹, Andrei BACINSCHI¹,**

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²Compania Farmaceutică *Balkan Pharmaceuticals*

Rezumat

Medicina personalizată, bazată pe particularitățile individuale ale pacienților (biomarkeri) și polimorfismul genetic, va permite optimizarea farmacoterapiei maladiilor, inclusiv a diabetului zaharat, precum și prognozarea eficacității și

inofensivității metforminei. A fost selectată literatura în bazele de date Medline și Pubmed pentru termenii "farmacogenetica", combinată cu medicamente antidiabetice orale, inclusiv metformină. Diferite proteine pot influența absorbția, distribuția hepatică și eliminarea renală a metforminei. Transportorul de monoamine al membranei plasmatică, codificat de SLC29A4, este exprimat pe partea luminală a enterocitelor și asigură absorbția intestinală a metforminei. Transportorul cationic organic 1, codificat de SLC22A1, este necesar pentru transportul metforminei spre ficat și activitatea ei ulterioară. Transportorul cationic organic 2, codificat de SLC22A2, este exprimat în principal pe membrana bazală a epiteliului renal și determină transportarea metforminei spre celulele tubului proximal. Transportorul cationic organic 3, codificat de SLC22A3, asigură absorbția metforminei din intestin și difuzia ei în ficat. Proteinele de eflux al medicamentelor și toxinelor MATE1, codificată de SLC47A1, și MATE2, codificată de SLC47A2, sunt localizate în membrana apicală a celulelor tuburilor proximale și facilitează excreția metforminei. Cercetările farmacogenetice au demonstrat că polimorfismul genelor SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 și SLC29A4 este responsabil de modularea farmacocineticii și răspunsul clinic la metformină.

Cuvinte-cheie: farmacogenetică, metformină, diabet zaharat

Summary

Pharmacogenetic aspects of metformin use

Personalized medicine, based on individual patient (biomarker) and gene polymorphism, will optimize the pharmacotherapy of diseases, including diabetes mellitus, and prognosis of metformin efficacy and harmlessness. Literature search in the Medline and Pubmed databases terms were 'pharmacogenetics' in combination with the oral antidiabetic drugs that is, metformin. Various proteins relate to oral absorption, hepatic uptake and renal elimination. Plasma membrane monoamine transporter, encoded by SLC29A4, expressed on the luminal side of enterocytes, relates to intestinal absorption of metformin. Organic cation transporter 1, encoded by SLC22A1, is necessary for metformin transport into the liver and subsequent metformin activity. Organic cation transporter 2, encoded by SLC22A2, is expressed chiefly at basolateral membrane of the renal epithelium and transport of metformin into proximal tubule cells. Organic cation transporter 3, encoded by SLC22A3, taken up metformin from the intestine and transported into the liver. Multidrug and toxin extrusion transporter 1, encoded by SLC47A1 and MATE2, encoded by SLC47A2, located in the apical membrane of renal proximal tubule cells, facilitate metformin excretion from tubular cells. Pharmacogenetic researchers link polymorphisms in genes SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 and SLC29A4 were related to modulate metformin pharmacokinetics and response.

Keywords: pharmacogenetic, metformin, diabetes mellitus