

## ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ\*

Жердьова Н. М.<sup>1,2</sup>, Маньковський Б. М.<sup>1,2</sup>, Лісун Ю. Б.<sup>2</sup>,  
Древицька Т. І.<sup>3</sup>, Костицька І. М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна;

<sup>3</sup> Інститут фізіології імені Богомольця НАН України, м. Київ, Україна;

<sup>4</sup> ВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна  
[nadejda05.1977@gmail.com](mailto:nadejda05.1977@gmail.com)

Гіперглікемія індукує утворення вільних радикалів кисню, що погіршує роботу ендогенної антиоксидантної системи захисту. Ендогенні антиоксидантні механізми захисту включають як ферментативні, так і неферментативні шляхи. Їх функції в клітинах людини – протидія реактивним сполукам кисню. До загальновідомих антиоксидантів належать вітаміни А, С і Е, глутатіон, ферменти супероксиддисмутази (СОД), каталаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза [1, 2]. Це може частково пояснити підвищений рівень розвитку ускладнень у хворих на цукровий діабет [3], в тому числі діабетичної периферичної

нейропатії (ДПН). Кількома останніми десятиліттями отримано докази впливу оксидативного стресу на різні патологічні стани та участі в розвитку ускладнень цукрового діабету (ЦД) [4–8]. Раннє виявлення ЦД та своєчасне призначення адекватної цукрознижувальної терапії є першочерговою задачею лікарів загальної практики сімейної медицини та ендокринологів. На даний час метформін залишається препаратом першого ряду у лікуванні цукрового діабету 2 типу (ЦД2) [9] і є найбільш призначаемим пероральним антидіабетичним препаратом у світі [10]. Окрім його терапевтичної дії, пов'язаної зі зниженням рівня

\* Роботу виконано в межах планової наукової тематики на кафедрі діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Ураження нервової системи в хворих на цукровий діабет: механізми розвитку, клінічні прояви та підходи до лікування» (державний реєстраційний № 0117U002462)

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 15.08.2019.

глюкози та підвищенням чутливості до інсуліну, метформін має додаткові плейотропні ефекти. Так у дослідженнях *in vivo* та *in vitro* продемонстровано кілька антиоксидантних властивостей метформіну, таких як інгібування утворення кінцевих продуктів неензиматичного глікування (AGE) [11, 12], які вважаються однією з патогенетичних ланок розвитку ускладнень ЦД2. Було відмічено, що введення метформіну у хворих на цукровий діабет покращує антиоксидантний статус [13]. В експериментах *in vitro*, в ендотеліальних клітинах, що вирощені в умовах гіперглікемії, спільна інкубація клітин з метформіном в умовах

гіперглікемії (20 ммоль/л) знижувала продукцію перикисню водню [14] та призводила до збільшення активності каталази як в еуглікемічному, так і в гіперглікемічному стані [14]. При вивченні впливу метформіну порівняно з модифікацією способу життя, у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом, було виявлено що метформін більш ефективно знижував оксидативний стрес [15].

Тому метою нашої роботи було визначити вплив метформіну на стан антиоксидантної системи у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження, тривалістю 3 місяці, було включено 60 пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (43 жінок та 17 чоловіків) та 10 осіб контрольної групи (8 жінок та 2 чоловіки). Критерієм включення було: вік старше 40 років, вперше виявлений цукровий діабет 2 типу, відсутність в анамнезі прийому будь яких цукрознижувальних препаратів. Збережена можливість спілкуватись та розуміти завдання, вміння читати та писати українською або російською мовами, підписана форма інформованої згоди пацієнта. Критерії виключення: наявність іншого типу цукрового діабету, наявність депресії, інсульту в анамнезі, черепно-мозкової травми в анамнезі, алкогольна залежність, професійні захворювання, які б могли мати вплив на дослідження. Всі пацієнти розмовляли та розуміли українську та/або російську мови. Всі пацієнти отримували у якості цукро-

знижувальної терапії метформін, який був представлений трьома представниками цієї групи: Глюкофаж XR, Діаформін СР та Метамін СР. Перед початком дослідження та через 3 місяці вимірювали активність каталази за методом Королюк М.А. та глутатіонпероксидази, за вмістом відновленого глутатіону в 1 мл плазми крові за довжини хвилі 412 нм, як показників антиоксидантної системи захисту.

Дані були аналізовані за допомогою програми SPSS версія 25. Описова статистика була проведена для отримання демографічних даних. Демографічні дані представлені як середнє значення  $\pm$  стандартна похибка чи відсотки. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння показників груп. Також для порівняння даних між групами використовували T-test. Різницю вважали вірогідною за рівня значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, пацієнти з вперше виявленим ЦД2 мають вірогідно вищі показники індексу маси тіла (ІМТ), рівня глікемії натще, а також систолічного та діастолічного артеріального тиску порівняно з особами без діабету.

Як ми вже зазначали, одним з можливих чинників розвитку ускладнень ЦД2, навіть на ранньому етапі діагностики захворювання може бути порушення стану про та антиоксидантної системи захисту.

Так у нашому дослідженні ми виявили зниження активності ферментів антиоксидантної системи, а саме каталази у 3,5 рази та глутатіонпероксидази у 1,7 рази порівняно з особами контрольної групи (рис. 1).

Після проведеного курсу лікування метформіном у максимально переносимій дозі (середня доза становила 2000 мг на добу) ми отримали не тільки покращення метаболічного контролю, а саме зниження рівня глікованого гемоглобіну до  $6,63 \pm 0,11 \%$

**Характеристики пацієнтів хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (n = 60) та контрольної групи (n = 10)**

	Хворі на ЦД2	Контрольна група
Стать (чоловіки/жінки), абс.	17/43	2/8
Вік, роки	60,91 ± 1,42	62,8 ± 2,12
Рівень освіти, роки	14,48 ± 0,44	15,30 ± 0,44
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	33,53 ± 0,73	29,49 ± 0,98 *
Глікемія натще, ммоль/л	8,97 ± 0,34	5,32 ± 0,18*
Глікований гемоглобін, %	7,91 ± 0,17	
Систолічний артеріальний тиск, мм. рт. ст.	148,11 ± 2,99	123,20 ± 3,01*
Діастолічний артеріальний тиск, мм. рт. ст.	90,53 ± 1,95	74,40 ± 2,34*

Примітка:

\*  $p \leq 0,05$  — порівняно з хворими на ЦД2.

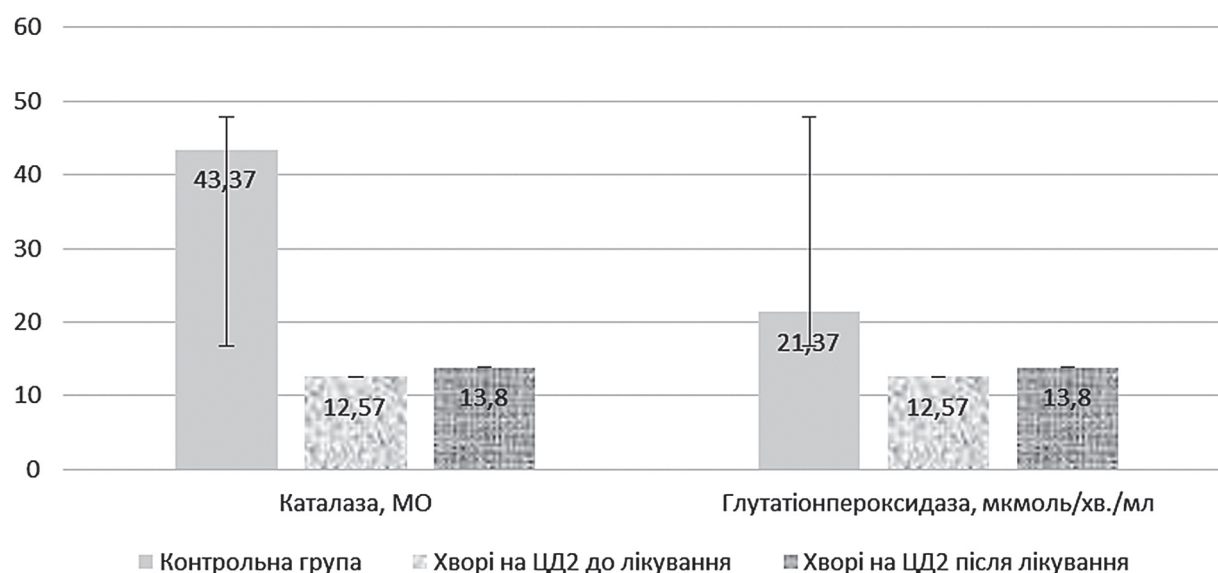


Рис. 1. Рівень активності ферментів антиоксидантної системи захисту у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до лікування (n = 60), через 3 місяці після лікування (n = 50) та осіб контрольної групи (n = 10).

( $p \leq 0,05$ ) та рівень глікемії натще до  $6,79 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ), а й тенденцію до покращення стану антиоксидантної системи захисту у пацієнтів (рис. 1).

Як вже зазначалось раніше ми використовували три різних метформіни в якості першої лінії лікування у хворих з вперше виявленим ЦД. Ми вирішили провести аналіз впливу метформіну різних виробників на стан антиоксидантної системи та розвиток ДПН.

За даними рівня активності антиоксидантної системи захисту ми не отримали

вірогідної різниці у показниках після лікування метформіном, залежно від виробника. Не дивлячись на відсутність статистично значимого впливу в окремих групах, в загальній групі була підтверджена гіпотеза наявності антиоксидантних властивостей метформіну (рис. 2).

Гіперглікемія є одним з факторів які запускають каскад патологічних механізмів, що призводять до порушення балансу між про- та антиоксидантною системою захисту, аномалії нервових поліолів, гексозаміну та протеїнази С, паралельно

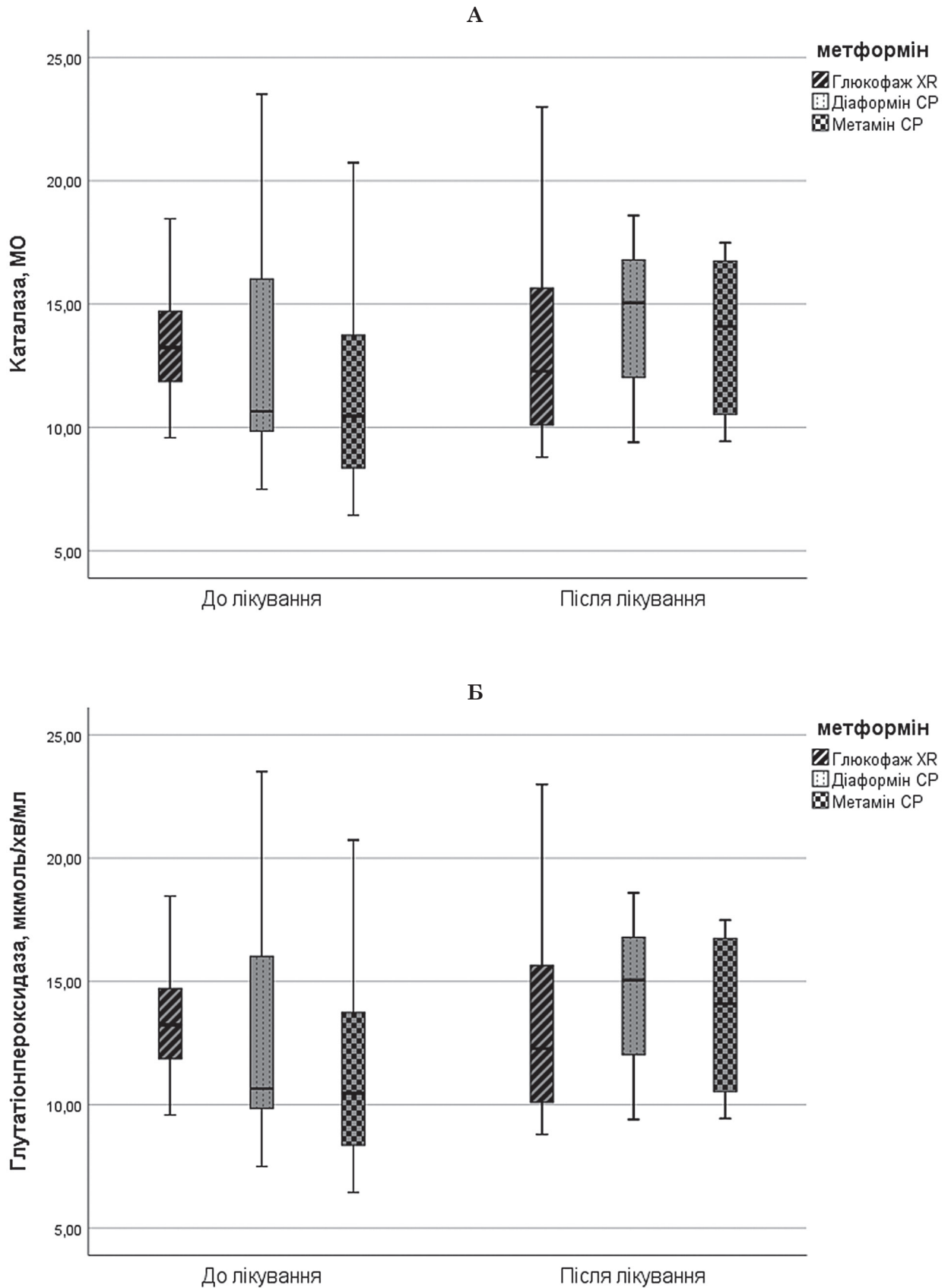


Рис. 2. Стан антиоксидантної системи за показниками активності каталази (А), глутатіонпероксидази (Б) у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом після 3-х місяців лікування метформіном.

зі змінами в кінцевих продуктах неензиматичного глікування. Окремо і узгоджено ці зміни викликають оксидативний стрес. Антиоксидантна система захисту — система що блокує утворення високоактивних вільних радикалів, тобто активних форм кисню. Головним компонентом цієї системи є група ферментів антиоксидантної системи, а саме супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, пароксоназа [16]. Каталаза є одним з основних ферментів, що руйнує активні форми кисню, в той час як глутатіонпероксидаза сприяє включенню перекисних радикалів в реакцію один з од-

ним, результатом чого є утворення води та кисню. Ми виявили, що пацієнти із вперше виявленим ЦД2 мають зниження антиоксидантних факторів, таких як каталаза та глутатіонпероксидаза, порівняно з особами контрольної групи, що підтверджує дані інших дослідників [17, 18]. Лікування метформіном достовірно покращує стан антиоксидантної системи захисту, шляхом підвищення рівня ферментів каталази та глутатіонпероксидази, а отже призводить до зниження оксидативного стресу та як наслідок зменшення розвитку ускладнень цукрового діабету 2 типу.

### ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу мають достовірне зниження показників антиоксидантної системи захисту, а саме каталази та глутатіонпероксидази, що призводить в подальшому до розвитку оксидативного стресу.
2. Лікування метформіном достовірно покращує стан антиоксидантної системи захисту, шляхом підвищення ферментних компонентів каталази та глутатіон-

пероксидази, вже після 3-х місяців лікування.

3. Своєчасне призначення цукрознижувальної терапії, а саме препарату першого ряду метформіну, у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом призводить не тільки до компенсації захворювання, а й до нормалізації балансу про- та антиоксидантної системи та попереджує зниження ускладнень в майбутньому.

### ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. *J Biochem Molec Toxicol.* 2003; 17: 24-38. doi: 10.1002/jbt.10058.
2. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, et al. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012; 12(1): 5-18.
3. Rosen P, Nawroth PP, King G, et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 189-212.
4. El Faramawy SM, Rizk RA. *J Am Sci* 2011; 7: 363-369.
5. Hisalkar PJ, Patne AB, Fawade MM, Karnik AC. *Biol Med.* 2012; 4(2): 65-72.
6. Niedowicz D, Daleke D. *Cell Biochem Biophys.* 2005; 43: 289-330.
7. Phillips M, Cataneo RN, Cheema T, Greenberg J. *Clin Chim Acta.* 2004; 344: 189-194. doi: 10.1016/j.cccn.2004.02.025.
8. Samanthi RPM, Rolf EA, Jelena AJ, et al. *J Lipids.* 2011; 10: 1-10. doi: 10.1155/2011/419809.
9. Davies M, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Diabetes Care Sep* 2018; 180033. doi: 10.2337/dci18-0033.
10. He L, Wondisford FE. *Cell Metab.* 2015; 21(2): 159-162. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.003.
11. Tanaka Y, Uchino H, Shimizu T, et al. *Eur J Pharmacol.* 1999; 376: 17-22.
12. Ruggiero-Lopez D, Lecompte M, Moinet G, et al. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58: 1765-1773.
13. Khouri H, Collin F, Bonnefont-Rousselot D, et al. *Eur J Biochem.* 2004; 271(23-24): 4745-4752. doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04438.x
14. Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, et al. *Diabetes.* 2005; 54(4): 1123-1131. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1123.
15. Esteghamati A, et al. *Clin Nutr.* 2012; 32(2): 179-185. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.006.
16. Kolesnikova LI, Bairova TA, Pervushina OA. *Jetnogeneticheskie markery antioksidantnoj sistemy (obzor literatury), available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etnogeneticheskie-markery-antioksidantnoy-sistemy-obzor-literatury>.*
17. Song F, Jia W, Yao Y, et al. *Clin Sci (Lond).* 2007; 112(12): 599-606. doi: 10.1042/CS20060323.
18. Zujko ME, Witkowska AM, Gyrska M, et al. *Pol Arch Med Wew.* 2014; 124(11): 599-607.

**ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ  
НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ  
У ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

**Жердєва Н. М.<sup>1,2</sup>, Маньковський Б. М.<sup>1,2</sup>, Лісун Ю. Б.<sup>2</sup>,  
Древицька Т. І.<sup>3</sup>, Костицька І. М.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна;

<sup>3</sup> Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна;

<sup>4</sup> ВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна  
nadejda05.1977@gmail.com

В статті наведено дані щодо характеристики стану антиоксидантної системи у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. Метою нашої роботи було визначити вплив метформіну на стан антиоксидантної системи у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. У дослідження було включено 60 пацієнта із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (43 жінки та 17 чоловіків). Середній вік пацієнтів становив  $60,91 \pm 1,42$  роки, рівень HbA1c —  $7,91 \pm 0,17$  %. Було встановлено, що на момент постановки діагнозу цукрового діабету вже виявлялись зниження рівня показників антиоксидантної системи захисту, а саме каталази у 3,5 рази та глутатіонпероксидази у 1,7 рази порівняно з особами контрольної групи. Після проведеного курсу лікування метформіном у максимально переносимій дозі (середня доза становила 2000 мг на добу) ми отримали не тільки покращення метаболічного контролю, а саме зниження рівня глікованого гемоглобіну до  $6,63 \pm 0,11\%$  ( $p \leq 0,05$ ), а й вже через 3 місяці лікування, покращення стану антиоксидантної системи захисту, шляхом підвищення рівня ферментів каталази та глутатіонпероксидази, а отже призводить до зниження оксидативного стресу та як наслідок зменшення розвитку ускладнень цукрового діабету 2 типу. У дослідженні ми використовували три метформіни різних виробників в якості першої лінії лікування у хворих з вперше виявленим ЦД, та не отримали вірогідної різниці у показниках метаболічного контролю, стану про- та антиоксидантної системи.

**Ключові слова:** вперше виявлений цукровий діабет, антиоксидантна система, метформін.

**ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА  
НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Жердева Н. Н.<sup>1,2</sup>, Маньковский Б. Н.<sup>1,2</sup>, Лисун Ю. Б.<sup>2</sup>,  
Древицкая Т. И.<sup>3</sup>, Костицкая И. Н.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Национальная академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина;

<sup>2</sup> ГНО «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев, Украина;

<sup>3</sup> Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев, Украина;

<sup>4</sup> ВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», г. Івано-Франківськ, Україна  
nadejda05.1977@gmail.com

В статье приведены данные относительно состояния антиоксидантной системы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Целью нашей работы было определить влияние метформина на состояние антиоксидантной системы у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. В исследование было включено 60 пациента с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (43 женщины и 17 мужчин). Средний возраст пациентов составил  $60,91 \pm 1,42$  года, уровень HbA1c —  $7,91 \pm 0,17$  %. Было установлено, что на момент постановки диагноза сахарного диабета уже выявлялись снижение уровня показателей антиоксидантной системы защиты, а именно каталазы в 3,5 раза и глутатіонпероксидазы в 1,7 раза по сравнению с лицами контрольной группы. После проведенного курса лечения метформинем в максимально переносимой дозе (средняя доза составила 2000 мг в сутки) мы получили не только улучшение метаболического контроля, а именно снижение уровня гликированного гемоглобина до  $6,63 \pm 0,11\%$  ( $p \leq 0,05$ ), но и уже через 3 месяца лечения, улучшение состояния антиоксидантной системы защиты, путем повышения уровня ферментов каталазы и глутатіонпероксидазы, а следовательно приводит к снижению оксидативного стресса и как следствие уменьшение развития осложнений сахарного диабета 2 типа. В исследовании мы использовали три метформина различных производителей в качестве первой линии лечения у больных с впервые выявленным СД и не получили достоверной разницы в показателях метаболического контроля, состоянии про и антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** впервые выявленный сахарный диабет, антиоксидантная система, метформин.

**INFLUENCE METFORMIN  
ON THE STATE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM  
IN PATIENTS WITH NEWLY DIABETES MELLITUS TYPE 2**

**M. Zherdova<sup>1,2</sup>, B. M. Mankovsky<sup>1,2</sup>, Y. B. Lisun<sup>2</sup>,  
T. I. Drevitskaya<sup>3</sup>, I. M. Kostitska<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup> Center for Innovative Medical Technologies the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

<sup>3</sup> Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

<sup>4</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
nadejda05.1977@gmail.com

The article presents data on the state of the antioxidant system in patients with newly diabetes mellitus type 2. The aim of our work was to determine the effect of metformin on the state of the antioxidant system in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. The study included 60 patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (43 women and 17 men). The average age of the patients was  $60.91 \pm 1.42$  years, the level of HbA1c was  $7.91 \pm 0.17$  %. It was found that at the time of diagnosis of diabetes mellitus, a decrease in the level of indicators of the antioxidant defense system, namely catalase by 3.5 times and glutathione peroxidase by 1.7 times in comparison with the control group, was already detected. After the course of treatment with metformin in the maximum tolerated dose (the average dose was 2000 mg per day), we received not only an improvement in metabolic control, namely a decrease in the level of glycated hemoglobin to  $6.63 \pm 0.11$  % ( $p \leq 0.05$ ), but also already after 3 months of treatment, improving the status of the antioxidant defense system by increasing the levels of catalase and glutathione peroxidase enzymes, and therefore leads to a decrease in oxidative stress and, as a result, a decrease in the development of complications of type 2 diabetes. In the study, we used three metformin of various manufacturers as the first line of treatment in patients with newly diagnosed diabetes and did not receive a significant difference in metabolic control, pro and antioxidant systems.

**Key words:** newly diabetes mellitus type 2, antioxidant system, metformin.