

## Оценка влияния терапии метформинем на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований

Соколова А. В., Климова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П.

**Цель.** Оценить параметры, отражающие саркопению (состав тела, мышечная сила, мышечная функция), с целью определения эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией.

**Материал и методы.** Систематический поиск клинических исследований проводился в базах данных MEDLINE через PubMed, Кокрановского Центрального Регистра контролируемых испытаний (CENTRAL), ResearchGate с января 1990 г по март 2019 г. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R с программной средой RStudio, использовались пакеты googlesheets4, tidyverse, meta, dmetar, metafor. В метаанализ включен 391 пациент как с установленным впервые, так и существующим длительное время сахарным диабетом (СД) 2 типа, с предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), а также пациенты, не имевшие нарушений метаболизма глюкозы. В группах сравнения (194 пациента, получавших метформин, и 197 пациентов, получавших плацебо) было оценено влияние метформина на тощую массу тела (ТМТ), жировую массу, мышечную силу и мышечную функцию, что позволило косвенно оценить потенциальное влияние метформина на саркопению.

**Результаты.** Применение метформина у пациентов с различным метаболизмом глюкозы (СД 2 типа, НТГ, предиабет) не привело к значимым изменениям композиции тела (в среднем ТМТ увеличилась на 0,9 кг (MD 0,8815 доверительный интервал (ДИ) (-0,11; 1,87),  $p=0,0818$ ), жировая масса снизилась на 0,7% (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17),  $p=0,1170$ )), но достоверно увеличило мышечную силу на 0,5 кг (SMD =0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217),  $p=0,0006$ ).

**Заключение.** Метаанализ позволил подтвердить, что применение метформина оказывает влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении. К сожалению, малое количество исследований не позволило проанализировать влияние метформина на ряд характеристик: мышечную силу, мышечную функцию (скорость ходьбы, функциональные тесты). В настоящий момент необходимо проведение существенно более крупного проспективного исследования для формирования окончательного мнения о целесообразности приёма метформина пациентами с саркопенией.

**Ключевые слова:** метформин, сахарный диабет, состав тела, композиция тела, тощая масса тела, мышечная масса, мышечная сила, скорость походки, саркопения, предиабет, нарушенная толерантность к глюкозе.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Соколова А. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-0823-9190, Климова А. В. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-3176-7699, Драгунов Д. О.\* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-1059-8387, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tamops2211@gmail.com

АМФК — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, ДИ — доверительный интервал, ЖМ — жировая масса, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД — сахарный диабет, ТМТ — тощая масса тела, MD — средняя разница, SMD — стандартизированная средняя разница, mTORC1 — механистическая мишень белкового комплекса 1 рапамицина.

Рукопись получена 06.02.2021

Рецензия получена 27.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



**Для цитирования:** Соколова А. В., Климова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. Оценка влияния терапии метформинем на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4331. doi:10.15829/1560-4071-2021-4331

## Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies

Sokolova A. V., Klimova A. V., Dragunov D. O., Arutyunov G. P.

**Aim.** To assess the parameters reflecting sarcopenia (body composition, muscle strength, muscle function) in order to determine the effectiveness of metformin in patients with sarcopenia.

**Material and methods.** Systematic searches of clinical trials were carried out in MEDLINE databases through PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ResearchGate from January 1990 to March 2019. For statistical processing, the R language with the RStudio software was used. The following packages were used: googlesheets4, tidyverse, meta, dmetar, metafor. The meta-analysis included 391 patients with both established for the first time and existing long-term type 2 diabetes (T2D), with prediabetes, impaired glucose tolerance (IGT), as well as patients without impaired glucose metabolism. In comparison groups (194 patients who received metformin and 197 patients who received placebo), the effect of metformin on lean body mass (LBM), fat mass, muscle

strength and muscle function was assessed, which made it possible to indirectly evaluate the potential effect of metformin on sarcopenia.

**Results.** The use of metformin in patients with different glucose metabolism (type 2 diabetes, IGT, prediabetes) did not lead to significant changes in body composition (on average, LBM increased by 0,9 kg (MD, 0,8815; CI (-0,11; 1,87),  $p=0,0818$ ), fat mass decreased by 0,7% (MD, -0,6856; CI (-1,54; 0,17),  $p=0,1170$ ), but muscle strength significantly increased by 0,5 kg (SMD, 0,5241, CI (0,2265; 0,8217),  $p=0,0006$ ).

**Conclusion.** Meta-analysis has confirmed that the use of metformin has an effect on muscle strength, which makes it possible to consider it for sarcopenia treatment. Unfortunately, a small number of studies have not allowed to analyze the effect of metformin on a number of characteristics: muscle strength, muscle function (walking speed, functional tests). At the moment, a much larger

prospective study is needed to form a final opinion on the rationale of metformin therapy in patients with sarcopenia.

\*Corresponding author:  
tamops2211@gmail.com

**Keywords:** metformin, diabetes, body composition, lean body mass, muscle mass, muscle strength, walking speed, sarcopenia, prediabetes, impaired glucose tolerance.

**Received:** 06.02.2021 **Revision Received:** 27.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

**Relationships and Activities:** none.

**For citation:** Sokolova A. V., Klimova A. V., Dragunov D. O., Arutyunov G. P. Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4331. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4331

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Sokolova A. V. ORCID: 0000-0003-0823-9190, Klimova A. V. ORCID: 0000-0002-3176-7699, Dragunov D. O.\* ORCID: 0000-0003-1059-8387, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515.

Распространенность саркопении в популяции по данным разных авторов варьируется и достигает 50% среди лиц старше 80 лет [1, 2]. При саркопении происходит изменение композиции тела: снижение мышечной, тощей массы тела (ТМТ) и увеличение жировой массы (ЖМ) [3, 4], что связано с возникновением неблагоприятных исходов, включая падения, слабость, и повышенным риском смертности [5]. Распространенность саркопении у пациентов с сахарным диабетом (СД) значительно выше [6-9], при этом у них происходит ускоренная потеря мышечной массы и силы по сравнению пациентами без СД [10, 11]. Метформин является препаратом первой линии у пациентов с СД, и показания для его назначения расширяются [12]. Помимо гипогликемического действия, выявлена роль метформина в воздействии на механизмы старения, а значит и саркопении [13-15].

В исследовании Chen LK, et al. [16] было выявлено снижение риска развития саркопении у пациентов с СД, принимающих метформин. В исследовании Rodriguez-Moctezuma JR, et al. [17] сообщается о положительном влиянии метформина на мышечную массу и силу, однако есть исследования, демонстрирующие обратные эффекты [18, 19]. Таким образом, проведение метаанализа клинических исследований направлено на оценку параметров, отражающих саркопению (состав тела, мышечная сила, мышечная функция — скорость походки, функциональные тесты) с целью определения эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией.

**Материал и методы**

Систематический поиск клинических исследований проводился в базах данных MEDLINE через PubMed,

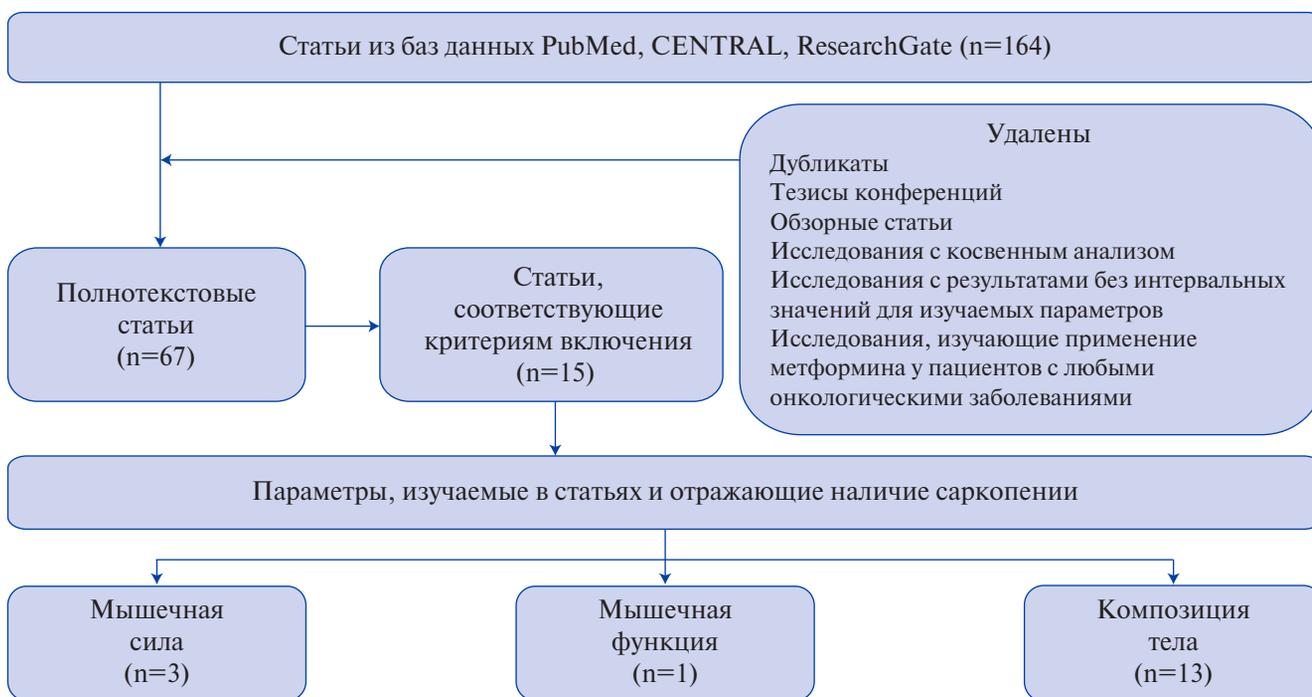


Рис. 1. Блок-схема, обобщающая идентификацию и выбор исследования.

Таблица 1

Характеристика исследований, соответствующих критериям включения

№	Название исследования	Год	Период наблюдения	Количество включенных пациентов	Средний возраст пациентов, лет	Доза метформина, мг/сут.	Изучаемые параметры	Вид исследования
1	Landin, et al.	1991	8 нед.	20	56,3±4,9	1700	ТМТ, мышечная масса, % ЖМ	Контролируемое клиническое исследование
2	Stumvoll, et al.	1995	16 нед.	10	58,0± 9,0	2550	мышечная масса, % ЖМ	Контролируемое клиническое исследование
3	Paolisso, et al.	1998	4 нед.	30	27,5±11,1	1000	% ЖМ	Двойное слепое рандомизированное исследование
4	Morel, et al.	1999	8 нед.	19	нет данных	1700	мышечная масса, % ЖМ, ТМТ	Плацебо-контролируемое исследование
5	Lehtovirta, et al.	2001	24 нед.	40	35±70	1000	ТМТ, % ЖМ	Плацебо-контролируемое исследование
6	Rodriguez-Moctezuma, et al.	2005	8 нед.	21	40,9±3,6	1700	% мышечной массы, % ЖМ, ТМТ	Плацебо-контролируемое исследование
7	Idilman, et al.	2008	48 нед.	74	47,2±9,0	850	ТМТ, % ЖМ	Проспективное продольное исследование
8	Malin, et al.	2012	12 нед.	32	45,0±7,5	2000	ТМТ, % ЖМ	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
9	Boulé, et al.	2013	24 нед.	225	54,9±7,1	1700	сила жима ног	Рандомизированное контролируемое исследование
10	Malin, et al.	2013	10 нед.	16	45,4±2,8	2000	% ЖМ	Двойное слепое рандомизированное исследование
11	Wang, et al.	2013	24 нед.	86	54,9±9,8	1700	ТМТ, % ЖМ	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование
12	Aghili, et al.	2014	24 нед.	51	52,67±10,43	1000	мышечная масса, индекс скелетных мышц, % ЖМ, ТМТ	Проспективное неинвазивное наблюдательное исследование
13	Laksmi, et al.	2017	16 нед.	91	68,97±5,34	1500	сила хвата руки, скорость походки	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование
14	Konopka, et al.	2019	12 нед.	53	62,0±1,0	2000	ТМТ, % ЖМ	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование
15	Walton, et al.	2019	16 нед.	89	69,3 [66,9-73,0]	1700	мышечная масса бедра, сила разгибания колена	Двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование

Сокращения: ТМТ — тощая масса тела, ЖМ — жировая масса.

Кокрановского Центрального Регистра контролируемых испытаний (CENTRAL), ResearchGate с января 1990г по март 2019г.

Поисковые термины включали комбинации следующих ключевых слов: (“мужчина” И/ИЛИ “женщина”) И (“саркопения”) И (“мышечная масса” ИЛИ “тощая масса тела” ИЛИ “мышечная сила” ИЛИ “скорость походки”) И (“медикаментозное лечение” И “метформин”). Все ссылки из всех выбранных статей были также рассмотрены. Поиск проводился независимо двумя исследователями. Любые разногласия обсуждались и решались в ходе обсуждения с третьим рецензентом.

После поиска в базах данных, описанных выше, были удалены дубликаты, тезисы конференций, обзорные статьи, исследования с косвенным анализом, с результатами без интервальных значений для изучаемых параметров, и исследования, изучающие применение метформина у пациентов с любыми онкологическими заболеваниями (рис. 1). Все полнотекстовые статьи были просмотрены на соответствие критериям включения в метаанализ, которые были заранее определены и включали следующее: (1) наличие достаточной информации, позволяющей проводить статистические сравнения между группами, указанными в статье; (2) применение медикаментозного лечения препаратом метформин; (3) изучение композиции тела и/или мышечной силы, и/или мышечной функции.

**Извлечение данных.** Из каждой статьи, включенной в анализ, была извлечена следующая информация: авторы, год публикации, страна, вид исследования, количество включенных пациентов, возраст пациентов, изучаемые параметры, определяющие композицию тела, мышечную силу, мышечную функцию, суточная доза применения препарата метформин, период наблюдения.

**Результаты поиска и характеристика исследований.** Первоначальный поиск в базах данных и проверка ссылок позволили выявить 164 статьи, из которых 67 были полнотекстовыми, соответствовало критериям включения в метаанализ 15 статей. Текст статей был изучен с целью выявления одинаковых параметров, отражающих саркопению (состав тела, мышечную силу, мышечную функцию) для оценки эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией (табл. 1). Такие изучаемые показатели, как ТМТ, % ЖМ, являются расчетными, и при условии наличия в статье соответствующих данных был проведен их расчет по следующим формулам:

- ТМТ по формуле [20]:  $TMT = \text{масса тела, кг} - (\text{масса тела, кг} \times \% \text{ жировой массы} / 100)$ ;
- % ЖМ по формуле [20]:  $\% \text{ ЖМ} = \text{жировая масса, кг} / \text{масса тела, кг}$ .

Из всех оцениваемых параметров:

- мышечная сила была изучена в 3 из 15 статьях (изучаемые показатели — сила жима ног, сила хвата

руки, сила разгибания колена), одна статья не имела контрольной группы и была исключена из анализа;

- мышечная функция была изучена только в одном исследовании (изучаемый показатель — время прохождения дистанции), что не позволило провести анализ этого показателя;

- композиция тела изучалась в 13 из 15 исследований:

— мышечная масса была изучена в 6 исследованиях, однако контрольная группа и интервальные значения именно для этого показателя были только в одном исследовании (Aghili R, et al. [21]), что не позволило провести анализ этого показателя;

— ТМТ была оценена в 6 исследованиях, в 3 исследованиях были данные, которые позволили рассчитать этот показатель, однако в 3 исследованиях отсутствовала группа контроля, в одном исследовании (Idilman R, et al. [22]) группа вмешательства была комбинированной и включала пациентов, получавших метформин и росиглитазон, что не позволило учесть эти исследования в анализе;

— % ЖМ был изучен в 9 исследованиях, в 3 исследованиях были данные, которые позволили рассчитать этот показатель, в 5 исследованиях отсутствовала группа контроля, что не позволило учесть этих в анализе.

Таким образом, метаанализ был проведен только по 9 исследованиям.

**Статистический анализ.** Для статистической обработки полученных данных использовали язык R с программной средой RStudio, использовались пакеты googlesheets4, tidyverse, meta, dmetar, metafor. Методология проведения выполнена на основании Кокрановского руководства по систематическим обзорам вмешательств. Для создания моделей использовалась “Модель случайных эффектов”, т.к. исследовательская группа не может утверждать, что все исследования, включенные в метаанализ, “извлечены” из одной популяции пациентов, кроме того, в ряде исследований были различия в методологии. Для более надежной оценки результатов в каждой построенной модели был использован метод Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ), т.к. суммарное количество исследований в каждом метаанализе невелико и наблюдается высокая степень гетерогенности в каждой модели исследований. Для всех непрерывных переменных рассчитывалась средняя разница (MD) или стандартизированная MD (SMD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Если один и тот же результат измерялся разными способами, выбирался SMD с 95% ДИ, чтобы выразить размер эффекта от вмешательства. Уровень статистической значимости определялся при  $p < 0,05$ . При  $I^2 > 75\%$  предполагалась высокая статистическая неоднородность исследований. Если включенные исследования имели существующую неоднородность, использовалась мо-

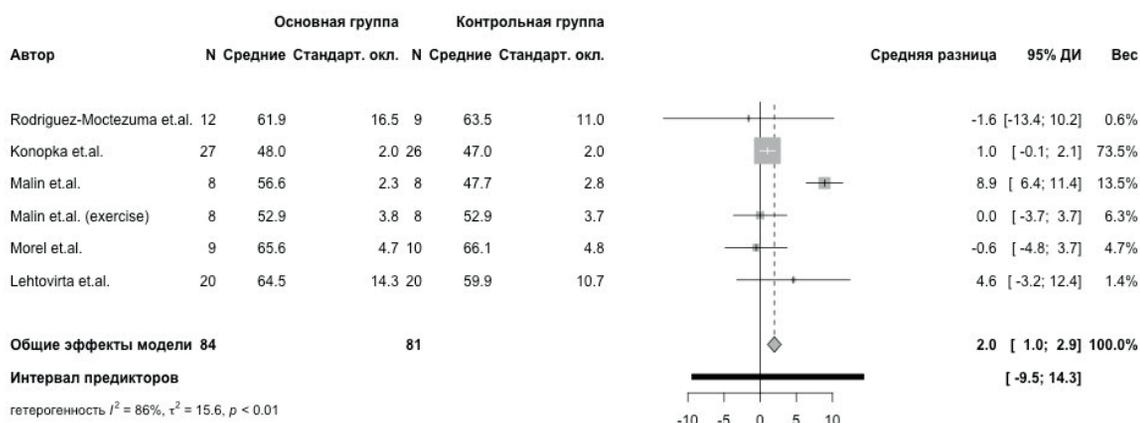


Рис. 2. Влияние метформина на изменение уровня ТМТ.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

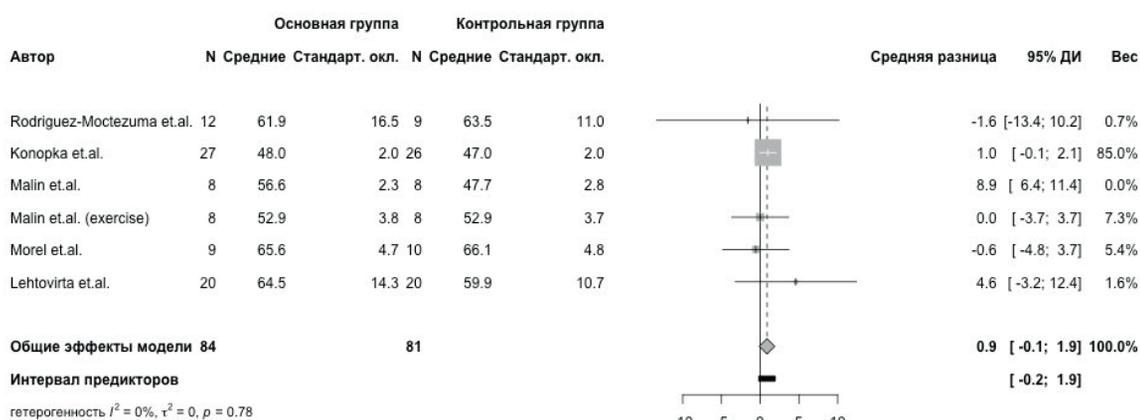


Рис. 3. Влияние метформина на изменение уровня ТМТ, после коррекции данных.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

дель случайных эффектов. В противном случае использовалась модель с фиксированными эффектами. Источники неоднородности выявлялись в зависимости от типа вмешательства и полученных результатов.

### Результаты

Были проанализированы различные группы пациентов, получавших препарат метформин — пациенты, не имевшие СД, пациенты с предиабетом, пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), пациенты как с установленным диагнозом СД 2 типа, как с впервые выявленным. Проанализирован 391 пациент: 194 пациента в группе вмешательства и 197 пациентов в контрольной группе, возраст которых в среднем составил 49 лет. Медиана наблюдения в исследованиях составила 12 нед.

Исследование Malin SK, et al. [23] состояло из двух исследований — независимое изучение применения метформина и в комбинации с физическими упражнениями, что позволило их оценить по отдельности для изучаемых показателей.

**Изучение влияния метформина на уровень ТМТ.** Проведен анализ 5 исследований, изучавших ТМТ

у 84 пациентов, получавших метформин, и у 81, находившихся в группе контроля (рис. 2). Значение критерия Кохрана  $Q=35,63$  ( $p<0,0001$ ), что свидетельствует о достаточном количестве исследований, включенных в метаанализ по ТМТ, и удовлетворительной мощности исследования. Наиболее значимый вклад в модель оказали результаты исследований Konopka AR, et al. [24] и Malin SK, et al. [23] (описывают 73,5% и 13,5% эффектов, соответственно), и только 3 исследования показали положительные эффекты влияния метформина на изменение уровня ТМТ, наиболее значимый эффект продемонстрировало исследование Malin SK, et al., уровень ТМТ увеличился на 8,9 кг (ДИ 6,4; 11,4). Модель в общем демонстрирует положительное влияние метформина — ТМТ увеличивается на 2 кг, у пациентов, принимавших метформин (MD 2,0 ДИ (1,0; 2,89),  $p<0,01$ ). Однако результаты исследований являются гетерогенными ( $I^2=86,0\%$  ДИ (71,5%; 93,1%),  $\tau^2=15,6121$  ДИ (1,0044; 110,6506),  $N=2,67$  ДИ (1,87; 3,80)) и интервал прогнозирования имеет большой разброс значений (-9,4644; 14,3360), что, по-видимому, связано с гетерогенностью в ис-

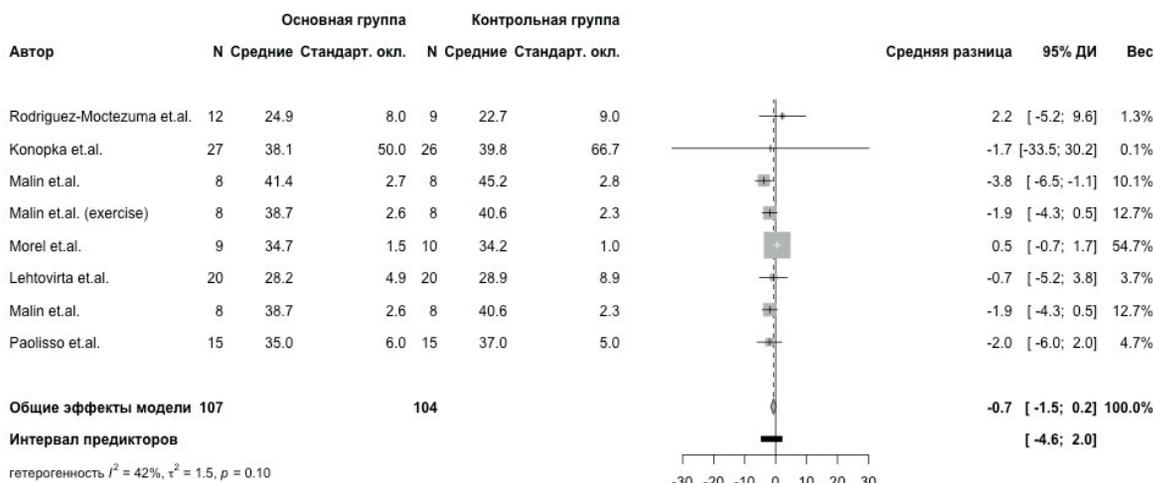


Рис. 4. Влияние метформина на изменение % ЖМ.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.



Рис. 5. Влияние метформина на изменение мышечной силы.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

следованиях и свидетельствует о довольно сильном разбросе эффектов, т.е. применение препарата метформин неодинаково эффективно у всех пациентов с данной патологией. В связи с этим был проведен дополнительный анализ по изучению аномальности представленных значений (фильтрация выбросов). Анализ позволил выделить результаты исследования Malin SK, et al., которые имеют аномальный характер по сравнению с результатами других исследований, включенных в метаанализ (рис. 3). Корректировка модели без учета исследования Malin SK, et al. показывает сужение интервала прогнозирования до -0,1845; 1,9476, что позволило скорректировать неоднородность исследований, однако при этом эффективность применения метформина для данного показателя значимо меняется — ТМТ увеличивалась только на 0,9 кг (ДИ (-0,1113; 1,8744),  $z=1,74$ ,  $p=0,0818$ ). Несмотря на это, построенная модель позволяет судить скорее о положительном влиянии метформина на ТМТ, чем об отрицательном или нейтральном.

**Изучение влияния метформина на % ЖМ.** Проведен анализ 7 исследований, изучавших % ЖМ у 107 пациентов, получавших метформин, и у 104, находившихся в группе контроля (рис. 4). Наиболее значимый вклад в построение данной модели оказали

результаты исследования Morel Y, et al. [25], которые описывают 54,7% эффектов. В общем результаты исследований являются достаточно однородными ( $I^2=42,2\%$  ДИ (0,0%; 74,5%);  $N=1,32$  (1,00; 1,98)), интервал прогнозирования имеет умеренный разброс значений (-4,6; 2,0), значение критерия Кохрана  $Q=12,11$  ( $p<0,0969$ ), что свидетельствует о том, что построенная модель не демонстрирует как положительных, так и отрицательных эффектов применения метформина на изменение % ЖМ, однако отмечается тенденция в ее снижению (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17),  $z=-1,57$ ,  $p=0,1170$ ).

**Изучение влияния метформина на изменение мышечной силы.** Проведен анализ 2 исследований, изучавших мышечную силу у 87 пациентов, получавших метформин, и у 93, находившихся в группе контроля (рис. 5). Оба исследования внесли равнозначный вклад в построение данной модели. Данные анализа свидетельствуют о различных результатах в этих исследованиях, однозначно не связанных между собой ( $I^2=0,0\%$ ;  $N=1,00$ ,  $\tau^2=0$ ), значение критерия Кохрана  $Q=0,01$  ( $p=0,9116$ ) свидетельствует о недостаточной мощности исследования, не позволяющей однозначно оценить эффективность применения метформина в этих исследованиях. Однако построенная модель демонстрирует однозначную тенденцию к положи-

тельному влиянию на изменение мышечной силы, в общем в исследованиях мышечная сила увеличилась на 0,5 кг (SMD =0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217),  $z=3,45$ ,  $p=0,0006$ ).

### Обсуждение

Постарение населения является одной из наиболее значимых проблем XXI в, борьба за активное долголетие и высокое качество жизни приводит к развитию медицинских технологий и разработке новых стратегий лечения. Постарение, начиная с 30-летнего возраста, сопровождается медленной, но прогрессирующей потерей мышечной массы, примерно на 3-8% за каждое десятилетие [26], с 60 лет характерно ускорение этого процесса [27]. Наличие заболеваний, например, сердечно-сосудистых, эндокринных, пульмонологических потенцируют этот процесс [28], приводя к снижению мышечной силы и потере ее функции, т.е. к манифесту саркопении.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует общепринятый метод лечения саркопении [28, 29]. Ни один фармакологический препарат для лечения или для профилактики саркопении не оказал эффект больший, чем физические упражнения (специально разработанная тренировка) или применение специально подобранных нутриентов с целью адекватного потребления белка и соблюдения оптимального суточного калоража [30].

Существует два направления для выбора потенциального фармакологического вмешательства: (1) разработка новых фармакологических препаратов с учетом возможного влияния на интенсивность процессов атрофии мышц (например, ингибитор миостатина); (2) определение новых показаний для применения уже известных и применяемых в настоящее время лекарственных препаратов (например, тестостерон, витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сахароснижающие препараты и др.) [31]. Анализ эффективности этих препаратов в ходе обсервационных и контролируемых клинических исследований, посвященных изучению их влияния на мышечную силу, мышечную функцию, является оптимальным подходом к выбору более эффективного препарата для лечения и профилактики саркопении.

Среди изучаемых препаратов для лечения и профилактики саркопении большой интерес представляет препарат метформин [32], т.к. хорошо известно, что длительный прием метформина способствует снижению веса и изменяет композицию тела у пациентов с СД 2 типа [33-35]. Rodríguez-Moctezuma JR, et al. [17], изучая влияние метформина на изменение композиции тела у пациентов с факторами риска развития СД 2 типа, установили снижение ЖМ и увеличение мышечной массы у пациентов, получавших метформин. В исследовании Wang H, et al. [36] также

сообщается о снижении ЖМ (на 4,5%) и повышении мышечной массы (с  $45,62 \pm 9,49$  до  $46,04 \pm 9,64$  кг) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа на монотерапии метформин. Исследования Ibanez L, et al. [37] и Malin SK, et al. [23] выявили увеличение ТМТ у пациентов, не имевших нарушений метаболизма глюкозы, и пациентов с предиабетом, соответственно, получавших метформин.

Эти данные позволяют предполагать высокий потенциал препарата в коррекции и предупреждении развития саркопении.

Метаанализ исследований, выполненных в популяциях пациентов с различной патологией, позволяет объединять гетерогенные данные независимых исследований, что приведет к повышению статистической мощности и, возможно, к появлению убедительных доказательств эффективности препарата.

Исследования, включенные в наш метаанализ, проводились в разных странах, независимо друг от друга, исследователи использовали широкий спектр методик для оценки изучаемых параметров — мышечной силы, мышечной функции, композиции тела. Формирование пула статей для метаанализа было трудной задачей, т.к. мы с большим допущением могли говорить о влиянии метформина на течение саркопении, поскольку целью большинства работ являлось изучение влияния метформина на различные компоненты состава тела, чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы, лишь несколько исследований были направлены на изучение влияния метформина на изменение мышечной массы, силы и функции, что позволяет нам отметить только косвенное влияние на саркопению. Кроме этого, только в отдельных работах метформин применялся в качестве монотерапии, в большинстве исследований использовалась комбинация метформина с физическими нагрузками.

Таким образом, метаанализ включал 391 пациента как с установленным впервые, так и существующим длительное время СД 2 типа, с предиабетом, НТГ, а также пациентов, не имевших нарушений метаболизма глюкозы. В группах сравнения (194 пациента, получавших метформин, и 197 пациентов, получавших плацебо) было оценено влияние метформина на ТМТ, ЖМ, мышечную силу и мышечную функцию, что позволило косвенно оценить потенциальное влияние метформина на саркопению.

Данные нашего метаанализа не выявили статистически значимого влияния терапии метформин на динамику ТМТ и ЖМ тела — в среднем применение метформина привело к увеличению ТМТ на 0,9 кг (MD 0,8815 ДИ (-0,11; 1,87),  $p=0,0818$ ) и к снижению ЖМ на 0,7% (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17),  $p=0,1170$ ).

Нам не удалось доказать эффективное влияние терапии метформина на изменение мышечной мас-

сы, во многом из-за отсутствия достаточного количества исследований с контрольной группой. Только в одном из анализируемых исследований Rodríguez-Moctezuma JR, et al. [17] отмечено увеличение мышечной массы на фоне применения метформина с  $57,05 \pm 13,6$  до  $61,9 \pm 16,5$  кг, достигшее статистической значимости ( $p < 0,01$ ). В пяти других исследованиях, вошедших в наш метаанализ [21, 25, 38-40], влияния терапии метформином на мышечную массу не отмечено.

Важно отметить, что не во всех исследованиях пациенты находились на монотерапии метформином. В 5 из 11 анализируемых исследований пациенты получали комбинированное лечение — “метформин плюс регулярные физические упражнения”.

С учетом результатов исследований [28, 41-45], в которых продемонстрировано положительное влияние физических нагрузок на регресс саркопении, ожидалось, что комбинация метформина и физических нагрузок приведет к достоверно большему влиянию на мышечную массу и силу.

Однако такого влияния в анализируемых исследованиях не наблюдалось. В настоящее время нет общепринятого объяснения этому факту. Наиболее полным считается объяснение, приведенное в работе Lander L, et al. [46].

Известно действие метформина на клеточном уровне — метформин приводит к активации клеточной протеинкиназы (5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК)) и ингибированию mTORC1 (механистическая мишень белкового комплекса 1 рапамицина). Белковый комплекс mTORC1 отвечает за рост клеток и передачу сигналов через mTOR, что влияет на увеличение мышечной массы [46, 47]. АМФК участвует в ингибировании синтеза белка за счет подавления функции множественных регуляторов трансляции сигнального комплекса mTORC1 в ответ на истощение клеточной энергии, что, как правило, бывает при физической нагрузке [23, 39, 46, 48]. Таким образом, влияние на АМФК и mTORC1 может приводить к тому, что, несмотря на увеличение мышечной силы, не происходит гипертрофии мышц. Что согласуется с результатами нашего метаанализа — применение метформина у пациентов с различным метаболизмом глюкозы (СД 2 типа, НТГ, предиабетом) не привело к значимым изме-

нениям композиции тела, но достоверно увеличило мышечную силу на 0,5 кг (SMD = 0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217),  $p = 0,0006$ ).

В исследовании MASTERS [39] применение метформина в комбинации с силовыми тренировками у пожилых пациентов, не страдающих СД 2 типа, не дало статистически значимого прироста силы разгибания колена в сравнении с группой плацебо (увеличение силы на  $23,1 \pm 18,9\%$  в группе плацебо и на  $15,3 \pm 18,5\%$  в группе метформина,  $p = 0,055$ ). Результаты исследования Laksmi PW, et al. [49] не демонстрируют существенной статистической разницы в силе хвата руки у пожилых пациентов, не имевших нарушения метаболизма глюкозы (в среднем в группе плацебо 20 кг, в группе, получавшей метформин — 24 кг), тогда как было отмечено значительное улучшение средней скорости походки в группе метформина на  $0,13 \pm 0,24$  м/с ( $p = 0,024$ ).

**Ограничения исследования.** Малое количество исследований, отвечающих задачам метаанализа. Анализируемые исследования включали разнородные группы пациентов — с СД 2 типа, НТГ, предиабетом, пациентов не имевших нарушений метаболизма глюкозы. Недостаточная мощность и объем выборки в большинстве исследований. В ряде исследований влияние на исход могло оказать не только применение метформина, но и физическая нагрузка.

### Заключение

Метаанализ позволил подтвердить, что применение метформина оказывает влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении. К сожалению, малое количество исследований не позволило проанализировать влияние метформина на ряд характеристик: мышечную силу, мышечную функцию (скорость ходьбы, функциональные тесты).

В настоящий момент необходимо проведение существенно более крупного проспективного исследования для формирования окончательного мнения о целесообразности принятия метформина у пациентов с саркопенией.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, et al. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:859-69. doi:10.2147/CIA.S55842.
- Morley JE. Sarcopenia: Diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):452-6. doi:10.1007/BF02982705.
- Dufour AB, Hannan MT, Murabito JM, et al. Sarcopenia Definitions Considering Body Size and Fat Mass Are Associated With Mobility Limitations: The Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(2):168-74. doi:10.1093/gerona/gls109.
- Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, et al. Percentage of Body Fat and Body Mass Index Are Associated with Mobility Limitations in People Aged 70 and Older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(11):1802-9. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50508.x.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23. doi:10.1093/ageing/afq034.
- Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Japanese Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):911-5. doi:10.1016/j.jamda.2013.08.015.
- Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus

- in a primary care setting. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):122. doi:10.1186/s12877-019-1137-8.
8. Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep.* 2016;6(1):38937. doi:10.1038/srep38937.
  9. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Patients With Type 2 Diabetes Show a Greater Decline in Muscle Mass, Muscle Strength, and Functional Capacity With Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):585-92. doi:10.1016/j.jamda.2013.02.006.
  10. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1507-12. doi:10.2337/dc06-2537.
  11. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993-7. doi:10.2337/dc09-026412.
  12. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care.* 2020;43(2):487-93. doi:10.2337/dci19-0066.
  13. Glossmann HH, Lutz OMD. Metformin and Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(6):581-90. doi:10.1159/000502257.
  14. Check Hayden E. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug. *Nature.* 2015;18;522(7556):265-6. doi:10.1038/522265a.
  15. Long DE, Peck BD, Martz JL, et al. Metformin to Augment Strength Training Effective Response in Seniors (MASTERS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):192. doi:10.1186/s13063-017-1932-5.
  16. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2020;21(3):300-7.e2. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012.
  17. Rodríguez-Moctezuma JR, Robles-López G, López-Carmona JM, et al. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2005;7(2):189-92. doi:10.1111/j.1463-1326.2004.00385.x.
  18. Chen F, Xu S, Wang Y, et al. Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin. *Journal of Diabetes Research.* 2020;4:1-10. doi:10.1155/2020/3950404.
  19. Dungan CM, Li Z, Wright DC, et al. Hyperactive mTORC1 signaling is unaffected by metformin treatment in aged skeletal muscle: Metformin and Aged Skeletal Muscle. *Muscle Nerve.* 2016;53(1):107-17. doi:10.1002/mus.24698.
  20. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. Bioelectric impedance analysis of human body composition. M.: izdatel'stvo Nauka, 2009. p. 392. (In Russ.) Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Издательство Наука, 2009 с. 392. ISBN: 978-5-02-036696-1.
  21. Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, et al. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):88. doi:10.1186/s40200-014-0088-z.
  22. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):200-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03723.x.
  23. Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, et al. Independent and Combined Effects of Exercise Training and Metformin on Insulin Sensitivity in Individuals With Prediabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):131-6. doi:10.2337/dc11-0925.
  24. Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12880. doi:10.1111/ace1.12880.
  25. Morel Y, Golay A, Perneger T, et al. Metformin treatment leads to an increase in basal, but not insulin-stimulated, glucose disposal in obese patients with impaired glucose tolerance: Original articles. *Diabetic Medicine.* 1999;16(8):650-5. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00120.x.
  26. Doherty TJ. Invited Review: Aging and sarcopenia. *Journal of Applied Physiology.* 2003;95(4):1717-27. doi:10.1152/jappphysiol.00347.2003.
  27. Burgos Peláez R. Therapeutic Approach to Malnutrition and Sarcopenia. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Ser.* 2012;72:85-99. doi:10.1159/000339995.
  28. Lynch GS. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2004;9(2):345-61. doi:10.1517/14728214.9.2.345.
  29. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-46. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
  30. Rolland Y, Onder G, Morley JE, et al. Current and Future Pharmacologic Treatment of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011;27(3):423-47. doi:10.1016/j.cger.2011.03.008.
  31. Kilsby AJ, Sayer AA, Witham MD. Selecting Potential Pharmacological Interventions in Sarcopenia. *Drugs Aging.* 2017;34(4):233-40. doi:10.1007/s40266-017-0444-z.
  32. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15(6):755-72. doi:10.2337/diacare.15.6.755.
  33. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
  34. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance. *The Journal of Pediatrics.* 2008;152(6):817-22. doi:10.1016/j.jpeds.2008.01.018.
  35. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care.* 2010;33(7):1497-9. doi:10.2337/dc09-2310.
  36. Wang H, Ni Y, Yang S, et al. The Effects of Gliclazide, Metformin, and Acarbose on Body Composition in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Therapeutic Research.* 2013;75:88-92. doi:10.1016/j.curtheres.2013.10.002.
  37. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, et al. Anovulation in Eumenorrheic, Nonobese Adolescent Girls Born Small for Gestational Age: Insulin Sensitization Induces Ovulation, Increases Lean Body Mass, and Reduces Abdominal Fat Excess, Dyslipidemia, and Subclinical Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(12):5702-5. doi:10.1210/jc.2002-020926.
  38. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1995;333(9):550-4. doi:10.1056/NEJM199508313330903.
  39. Walton RG, Dungan CM, Long DE, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13039. doi:10.1111/ace1.13039.
  40. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *Journal of Internal Medicine.* 1991;229(2):181-7. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00328.x.
  41. Strasser EM, Hofmann M, Franke B, et al. Strength training increases skeletal muscle quality but not muscle mass in old institutionalized adults: a randomized, multi-arm parallel and controlled intervention study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019;54(6):921-33. doi:10.23736/S1973-908718.04930-4.
  42. Bellomo RG, Iodice P, Maffulli N, et al. Muscle Strength and Balance Training in Sarcopenic Elderly: A Pilot Study with Randomized Controlled Trial. *Eur J Inflamm.* 2013;11(1):193-201. doi:10.1177/1721727X1301100118.
  43. Maruya K, Asakawa Y, Ishibashi H, et al. Effect of a simple and adherent home exercise program on the physical function of community dwelling adults sixty years of age and older with pre-sarcopenia or sarcopenia. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(11):3183-8. doi:10.1589/jpts.28.3183.
  44. del Campo Cervantes JM, Macías Cervantes MH, Monroy Torres R. Effect of a Resistance Training Program on Sarcopenia and Functionality of the Older Adults Living in a Nursing Home. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):829-36. doi:10.1007/s12603-019-1261-3.
  45. Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, et al. Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2019;20(1):28-34. doi:10.1016/j.jamda.2018.09.011.
  46. Lander L, Mounier R, Leclerc J, et al. Coordinated maintenance of muscle cell size control by AMP-activated protein kinase. *FASEB j.* 2010;24(9):3555-61. doi:10.1096/fj.10-155994.
  47. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR Signaling in Growth and Metabolism. *Cell.* 2006;124(3):471-84. doi:10.1016/j.cell.2006.01.016.
  48. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* 2014;21(5):323-9. doi:10.1097/MED.0000000000000095.
  49. Laksmi PW, Setiati S, Tamin TZ, et al. Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):118-27.