

## МЕТФОРМИН В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ОТЯГОЩЕННОГО САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ, У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ФОКУС НА ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ



© Е.А. Трошина<sup>1</sup>, В.О. Богданова<sup>1,2</sup>, З-Ш.Р. Умархаджиева<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Минздрава России, Москва

Прогрессирующее снижение мышечной силы и массы тела в сочетании с избытком жировой ткани в организме встречается преимущественно в старшей возрастной группе и является одним из основных признаков старения. Саркопения способствует прогрессированию многих хронических заболеваний, одним из которых является сахарный диабет 2 типа (СД2). Распространенность СД2 среди лиц пожилого возраста за последние годы резко возросла вслед за увеличением числа стареющего населения, при этом саркопения встречается значительно чаще у пациентов с СД2 и зарегистрирована как его новое осложнение.

Основываясь на огромном количестве исследований, доказывающих положительное влияние на скелетные мышцы, исходы сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития злокачественных новообразований и увеличение продолжительности жизни, метформин был предложен в качестве потенциального антивозрастного препарата. Терапия метформином может способствовать профилактике возрастной саркопении путем регуляции липидного обмена в скелетных мышцах, а именно благодаря усилению липолиза и снижению воспалительных реакций за счет активации АМФК — 5'-аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы. Исследования, проведенные с целью оценки эффективности использования метформина у лиц с саркопенией, подтверждают его положительное влияние на мышечную силу и позволяют рассматривать его для лечения саркопении.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** саркопения; ожирение; сахарный диабет 2 типа; пожилой возраст; саркопеническое ожирение; метформин.

## METFORMIN IN THE THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BURDENED BY SARCOPENIC OBESITY IN THE ELDERLY. FOCUS ON PLEIOTROPIC EFFECTS

© Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Valeriya O. Bogdanova<sup>1,2</sup>, Zaina-Sharifa R. Umarchadzhieva<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Progressive decline in muscle strength and body weight combined with excess body fat is predominantly found in the older age group and is one of the main signs of aging. Sarcopenia contributes to the progression of many chronic diseases, one of which is type 2 diabetes mellitus (DM2). The prevalence of DM2 in the elderly has increased dramatically in recent years, following the increase in the aging population, with sarcopenia occurring much more frequently in patients with DM2 and reported as a new complication.

Based on the vast number of studies proving positive effects on skeletal muscle, cardiovascular disease outcomes, risk of malignant neoplasms and increased longevity, metformin has been proposed as a potential anti-aging drug. Metformin therapy may contribute to the prevention of age-related sarcopenia by regulating lipid metabolism in skeletal muscle, namely by enhancing lipolysis and reducing inflammatory responses through activation of AMPK — 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase. Studies conducted to evaluate the efficacy of metformin in individuals with sarcopenia confirm its positive effects on muscle strength and allow it to be considered for the treatment of sarcopenia.

**KEYWORDS:** sarcopenia; obesity; type 2 diabetes mellitus; older age; sarcopenic obesity; metformin.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. Количество пожилых пациентов с СД2 в последние годы резко возросло. Общая численность пациентов с СД2 в Российской Федерации, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2023 г., по данным регистра, составила 4 581 990 человек [1]. По прогнозам, к 2035 г. число

пациентов с СД2 во всем мире увеличится до 592 миллионов, а более 50% больных СД2 будут страдать ожирением [2]. Помимо микро- и макрососудистых осложнений, у пожилых пациентов с СД2 наблюдаются сопутствующие хронические заболевания, старческая астения и другие гериатрические синдромы. Саркопения зарегистрирована как новое осложнение у таких

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



пациентов [3, 4]. По результатам недавних метаанализов, распространенность саркопении в 2–3 раза выше среди пациентов с СД2, чем среди пациентов без диабета [5, 6].

Саркопения (от греч. *sarx* — тело, *penia* — снижение) — прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, ассоциированное с повышением риска таких неблагоприятных исходов, как падения, переломы и инвалидизация. В гериатрии под этим термином понимают состояние, характеризующееся прогрессирующей генерализованной потерей силы, массы и функции скелетных мышц вследствие старения в отсутствие других причин [7]. С 50 лет начинается прогрессирующее снижение мышечной массы тела на 1–2% ежегодно [8]. Метаанализ 151 исследования, включавший в общей сложности 692 056 человек со средним возрастом 68,5 года, показал, что распространенность саркопении среди лиц старше 60 лет варьирует от 10 до 27% [9]. Согласно исследованиям, саркопения увеличивает риск смертности [10].

Саркопеническое ожирение (СО) является более тяжелым состоянием. Оно определяется как функциональное и клиническое состояние, характеризующееся сосуществованием потери массы и функции скелетных мышц и избытка жировой ткани. По оценкам, в связи с быстрым ростом численности пожилого населения во всем мире в период с 2016 по 2051 гг. СО затронет 100–200 млн человек [9]. Около 30% населения в мире страдают от избыточного веса. За последние несколько десятилетий ожирение достигло масштабов пандемии. С 1980 г. распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире увеличилась более чем в два раза у обоих полов во всех возрастных группах, однако рост пропорционально выше у пожилых людей и женщин [11]. Ожирение стало главным фактором риска преждевременной смерти, связанной с образом жизни, сместив курение, и привело к увеличению расходов на здравоохранение на 30% [12]. Сочетание саркопении и ожирения может повысить риск развития остеопороза. Однако прямые исследования связи между СО и остеопорозом ограничены [13]. Метаанализ с участием около 200 тысяч человек в возрасте 65 лет и старше показал, что индекс массы тела (ИМТ) ниже 23 кг/м<sup>2</sup> и выше 33 кг/м<sup>2</sup> связан с повышенным риском смертности, что может указывать на U-образную кривую ИМТ для смертности. Возможное объяснение этого «парадокса ожирения» заключается в том, что ИМТ не учитывает состав тела, включая разницу между мышечной и жировой массой. Высокий риск смертности ассоциирован с избыточной жировой массой и отрицательно коррелирует с мышечной массой [14].

Несмотря на всю серьезность СО, до сих пор не установлен единый диагностический критерий. Следовательно, эпидемиологическая оценка СО остается неточной, и его распространенность варьирует в зависимости от используемого определения. Южнокорейское исследование СО, проведенное на здоровых добровольцах в возрасте 20–80 лет, показало, что распространенность СО варьирует от 0,8 до 22,3% у женщин и от 1,3 до 15,4% у мужчин [15]. Согласно исследованию Dutch Lifelines, распространенность СО в возрастной категории от 18 до 90 лет составляет 1,4 и 0,9% среди женщин и мужчин соответственно. В этом же исследовании показано,

что с 50 лет начинается прогрессивное увеличение числа пациентов с саркопенией, достигающее 16,7% в возрастной группе 80–89 лет [16]. Метаанализ, включающий 50 исследований с участием 86 285 человек, показал, что распространенность СО среди взрослых в возрасте 60 лет составляет 11% [17].

Ускоренная потеря мышечной массы и силы значительно чаще встречается у пациентов с СД2. Причиной тому служит хроническое гипергликемическое состояние, которое ведет к снижению секреции инсулина и повышению инсулинорезистентности, что способствует развитию саркопении [18]. Метформин, являясь одним из наиболее распространенных препаратов, используемых во всем мире уже более 60 лет, признан препаратом первой линии для лечения СД2, сахароснижающий эффект которого осуществляется благодаря ингибированию печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза, улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину и активации синтеза гликогена. Вместе с тем обнаружено антионкогенное, противовирусное и анти-возрастное действие метформина [19].

### ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ САРКОПЕНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

СО у пожилых людей является сложным и многофакторным заболеванием. Саркопения и ожирение — два состояния в основе которых имеются общие патофизиологические особенности и факторы риска развития, такие как низкая физическая активность, пожилой возраст, неправильное питание, дефицит витамина D, снижение уровня андрогенов, эстрогенов и гормона роста (рис. 1) [20].

Инсулинорезистентность, хроническое воспаление и окислительный стресс признаны ключевыми звеньями в патогенезе развития СО. Резистентность к инсулину является одним из основных признаков старения и ожирения. С возрастом наблюдается увеличение преимущественно висцеральной жировой массы [21, 22]. Избыточное поступление свободных жирных кислот в кровотоки при ожирении способствует их накоплению в разных тканях организма, в том числе не предназначенных для их метаболизма. Отложение липидов и их метаболитов в мышечной ткани называется миостеатоз и характеризуется снижением мышечной массы и потерей мышечной силы. Миостеатоз и стеатоз печени запускают механизмы инсулинорезистентности путем ингибирования транслокации GLUT-4 через нарушение передачи сигналов инсулина при участии диацилглицерина, церамида и ацилкоэнзима А. В результате снижается утилизация глюкозы скелетными мышцами. Помимо этого, высокая концентрация свободных жирных кислот обладает липотоксическим эффектом, приводя к апоптозу и снижению пролиферации β-клеток поджелудочной железы [23, 24].

Было предложено несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь между резистентностью к инсулину и утратой мышечной массы и силы. Одним из таких связующих факторов является регулятор синтеза белка mTORC1, активность которого контролируется инсулином. Белковый комплекс mTORC1 играет центральную роль в контроле мышечной массы. В исследованиях



Рисунок 1. Факторы риска и основные звенья развития саркопенического ожирения.

Адаптировано из [20].

показано, что делеция mTORC1 приводит к выраженной атрофии мышц у мышей. Известно также, что наблюдаемое при ежедневном приеме 10 г незаменимых аминокислот 60%-ное усиление синтеза белка отсутствует при их совместном приеме с ингибиторами mTORC1. Что подтверждает тот факт, что mTORC1 является одним из ключевых факторов регуляции синтеза белка. Инсулин и аминокислоты, действуя синергетически, увеличивают мышечную массу. На молекулярном уровне инсулин подавляет ингибирующее действие комплекса TSC на mTORC1, способствуя активации АКТ, в то время как аминокислоты напрямую активируют mTORC1 [25, 26]. Другим фактором, связывающим инсулинорезистентность и саркопению, является регулятор синтеза белка FoxO. Транскрипционные факторы семейства FoxO регулируют катаболизм белков путем активации протеолитической системы. На фоне инсулинорезистентности происходит деградация белка через каспазу-3 и убиквитин-протеасомный протеолитический путь, приводя к саркопении [27].

Хроническое воспаление, развивающееся при ожирении и старении, обладает многочисленными неблагоприятными свойствами в отношении скелетной мышечной ткани. Избыток жировой массы способствует секреции провоспалительных цитокинов, которые приводят к накоплению воспалительных клеток, таких как макрофаги, Т-лимфоциты и тучные клетки, не только в жировой ткани, но и в мышечной. Макрофаги являются конечной стадией дифференцировки клеток моноцитарного ряда. Активированные макрофаги делятся на 2 фенотипа: M1 (классические, провоспалительный тип) и M2 (альтернативные, противовоспалительный тип). Макрофаги M2 секретируют противовоспалительные цитокины (IL-12low, IL-10high, TGF- $\beta$ ), способствуя подавлению воспаления. Макрофаги M1, напротив, инициируют воспаление, значительно повышая секрецию IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1  $\alpha$ , IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 [28]. В условиях ожирения макрофаги изменяют свой фено-

тип с M2 на M1. Это приводит к местному воспалению и дисбалансу адипокинов (лептин, висфатин, кемерин, адипонектин и др.). Нарушение секреции адипокинов и их сигнальных путей напрямую связано с инсулинорезистентностью, дислипидемией, изменением белкового и углеводного гомеостаза. Цитокины, продуцируемые инфильтрирующими клетками, такими как макрофаги, могут вызывать атрофию мышечной ткани, индуцируя апоптоз и деградацию белка филамента [29]. Основными причинными факторами последовательной потери мышечной массы и высокой жировой массы являются снижение растворимых факторов, таких как адипонектин, и повышение таких факторов, как С-реактивный белок (СРБ), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и лептин [30].

Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА), образующиеся в результате клеточного метаболизма, участвуют в различных клеточных процессах. Их основная роль заключается в участии в дифференцировке и пролиферации клеток, иммунном ответе и метаболизме. Источники этих активных форм могут быть как эндогенными, так и экзогенными [31]. К эндогенным относятся никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный (НАДФН), оксидаза, липоксигеназа, миелопероксидаза (МПО), ксантиноксидаза и митохондрии. Экзогенными источниками являются табак, алкоголь, наркотические вещества и промышленные загрязнители [32]. Антиоксидантная система нейтрализует избыточно продуцируемые АФК и АФА, способствуя поддержанию гомеостаза. При нарушении баланса между оксидантами и антиоксидантами возникает окислительный стресс, что приводит к повреждению клеток и накоплению АФК и АФА. Окисление жирных кислот увеличивается в митохондриях, вызывая одновременное увеличение соотношения АТФ/АДФ и уменьшение цепи переноса электронов, что ухудшает окислительное фосфорилирование, тем самым способствуя выработке АФК, воспалению и в итоге к саркопении [33].

## МЕТФОРМИН — АКТИВАТОР АМФК В БОРЬБЕ С САРКОПЕНИЕЙ

Основываясь на огромном количестве исследований, доказывающих положительное влияние на скелетные мышцы, исходы сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития злокачественных новообразований и увеличение продолжительности жизни, метформин был предложен в качестве потенциального антивозрастного препарата [34]. Первостепенным механизмом, благодаря которому осуществляется антивозрастное действие метформина, является активация 5'-аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК). АМФК — клеточная протеинкиназа, которая представляет собой гетеротример из субъединиц альфа, бета и гамма. Ее основная функция — это контроль энергетического баланса клетки. Значительное потребление энергии клетки и увеличение внутриклеточного уровня АМФ активируют АМФК, в результате чего клетка переходит в энергосберегающее состояние. Наблюдается, что у пациентов пожилого возраста с СД2, получающих сахароснижающую терапию без метформина, чаще диагностируется саркопения, чем у пациентов в составе сахароснижающей терапии которых используется метформин [18]. В исследовании Луи Q. и соавт. [35], проведенном на мышах с саркопенией, полученные данные свидетельствовали о том, что лечение метформином может способствовать профилактике возрастной саркопении путем регуляции липидного обмена в скелетных мышцах. Наблюдалось усиление липолиза и снижение воспалительных реакций, которые являются АМФК-зависимыми процессами. Кроме того, диета с высоким содержанием жиров, была связана со снижением мышечной и увеличением жировой массы, что сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Метаанализ, проведенный с целью оценки эффективности использования метформина у лиц с саркопенией, позволил подтвердить его положительное влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать его для лечения саркопении [36].

## БЕЗОПАСНОСТЬ И РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ У ПОЖИЛЫХ

Метформин не имеет ограничений по возрасту и относится к одним из приоритетных препаратов у пациентов с ожирением. В дополнение к этому, благодаря низкому риску гипогликемии и возможности комбинирования со всеми сахароснижающими препаратами, в том числе с инсулинами, этот препарат часто рекомендуется для применения у пожилых пациентов. Значимой является возможность комбинирования метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами без нивелирования его терапевтического эффекта [37].

Нередко сахароснижающая терапия у пожилых пациентов может быть небезопасной. Повышенное содержание метформина в крови увеличивает вероятность возникновения гипогликемии и лактатацидоза. Следует с осторожностью подходить к назначению метформина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), распространенность которой у лиц пожилого возраста достигает 30% [38]. В частности, согласно инструкции по медицинскому применению, при расчетной скорости клубочковой

фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> прием метформина не рекомендован. Опасность развития лактатацидоза значительно возрастает при совместном назначении метформина с рентгеноконтрастными веществами. Данный факт требует отмены метформина за несколько дней до проведения любых исследований с внутривенным введением рентгеноконтрастных средств и в течение двух суток после их завершения [37, 39]. Известно, что количество используемых препаратов повышается с возрастом, что в свою очередь сопровождается увеличением частоты межлекарственных взаимодействий [40]. Ряд лекарственных средств (циметидин, ранитидин, триамтерен, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ванкомицин, цефалексин) при совместном использовании с метформином конкурентно ингибируют транспортные системы в почечных канальцах, снижая его почечный клиренс. В этом случае может быть проведена коррекция терапии, путем уменьшения дозы, отмены препарата или замены на препарат с меньшим риском развития побочных эффектов [39]. Следует иметь в виду, что снижение кислотности желудочного сока и замедление перистальтики кишечника, наблюдаемые у лиц пожилого возраста, могут влиять на растворение и всасывание метформина, снижая его эффективность [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения и саркопеническое ожирение становятся все более распространенными хроническими заболеваниями с многофакторным патогенезом. На сегодняшний день не существует одобренного терапевтического препарата для лечения саркопении. Метформин имеет многолетнюю историю применения в качестве перорального сахароснижающего препарата первого выбора для лечения СД2 с высоким профилем безопасности. В последнее десятилетие повышенное внимание уделяется перепрофилированию метформина для лечения других состояний. Действительно, метформин продемонстрировал многообещающие терапевтические эффекты, выходящие за рамки лечения СД2. Положительное влияние на мышечную силу позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные поиску предикторов и эффективного лечения саркопении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Статья подготовлена в рамках государственного задания № НИОКТР 122012100180-0.

**Конфликт интересов.** Трошина Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

**Участие авторов.** Трошина Е.А. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Богданова В.О. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Умархаджиева З.-Ш. Р. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, участие в подготовке публикаций. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26 — №2. — С.104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokry'sheva NG. Saxarnyj' diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika e`pidemiologicheskix pokazatelej po danny'm Federal'nogo registra saxarnogo diabeta za period 2010–2022 gg. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (in Russian)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):546. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
3. Liccini A, Malmstrom TK. Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons With Diabetes Mellitus. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):846-851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.07.007>
4. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>
5. Qiao YS, Chai YH, Gong HJ, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Risk of Sarcopenia: Accumulated Evidences From Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:782391. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.782391>
6. Feng L, Gao Q, Hu K, et al. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1470-1483. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab884>
7. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации. Старческая астения. — М.; 2021. — С.170. [Rossijskaja asociacija gerontologov i geriatrov. Klinicheskie rekomendacii. Starcheskaja astenija. Moscow; 2021. 170 p. (In Russ.)]
8. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>
9. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12783>
10. Beretta MV, Dantas Filho FF, Freiberg RE, Feldman JV, Nery C, Rodrigues TC. Sarcopenia and Type 2 diabetes mellitus as predictors of 2-year mortality after hospital discharge in a cohort of hospitalized older adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;159:107969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107969>
11. Kreidieh F, Temraz S. SARS-CoV-2 Infected Patient: from a Hematologist's Perspective. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020078. doi: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.078>
12. van den Broek-Altenburg E, Atherly A, Holladay E. Changes in healthcare spending attributable to obesity and overweight: payer- and service-specific estimates. *BMC Public Health*. 2022;22(1):962. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13176-y>
13. Nnodim JO, Yung RL. Balance and its Clinical Assessment in Older Adults - A Review. *J Geriatr Med Gerontol*. 2015;1(1):003. doi: <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510003>
14. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):875-890. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068122>
15. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(8):885-892. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.130>
16. Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4422-4429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.005>
17. Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4633-4641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.009>
18. Онучина Ю. С. и др. Особенности саркопении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет-2017: от мониторинга к управлению*. — 2017. — С. 98-101. [Onuchina YuS, et al. Osobennosti sarkopenii u pacientov s saxarnym diabetom 2 tipa. *Diabetes mellitus-2017: from monitoring to management*. 2017: 98-101. (In Russ.)]
19. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. Метформин — активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26 — №6. — С.585-595. [Mkrtumyan AM, Markova TN, Ovchinnikova MA, Ivanova IA, Kuz'menko KV. Metformin — aktivator AMF-zavisimoiy proteinkinazy`. Izvestny'e i novy'e mexanizmy` dejstvija. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):585-595. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>
20. Sabarathinam S, Dhanasekaran D, Ganamurali N. Insight on sarcopenic obesity and epicatechin as a promising treatment option. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(10):102856. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102856>
21. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:204164. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/204164>
22. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-2514. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7>
23. Kob R, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology*. 2015;16(1):15-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9539-7>
24. Xie WQ, Xiao GL, Fan YB, He M, Lv S, Li YS. Sarcopenic obesity: research advances in pathogenesis and diagnostic criteria. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):247-252. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01435-9>
25. Rueggsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3671-3681. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI120843>
26. Dickinson JM, Fry CS, Drummond MJ, Gundermann DM, Walker DK, Glynn EL, et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids. *J Nutr*. 2011;141:856-62. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.139485>
27. Dong XC, Copps KD, Guo S, et al. Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. *Cell Metab*. 2008;8(1):65-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.06.006>
28. Жгулева А.С., Зементова М.С., Сельков С.А., Соколов Д.И. Макрофаги М1/М2: происхождение, фенотип, способы получения, взаимодействие с естественными киллерами и трофобластом // *Медицинская иммунология*. — 2024. — Т.26. — №3. — С.425-448. [Zhguleva AS, Zementova MS, Sel'kov SA, Sokolov DI. Makrofagi M1/M2: proisxozhdenie, fenotip, sposoby` polucheniya, vzaimodejstvie s estestvennyimi killerami i trofoblastom. *Medical Immunology*. 2024;26(3):425-448. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MMO-2877>
29. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018;11(4):294-305. doi: <https://doi.org/10.1159/000490361>
30. Xie WQ, Xiao GL, Fan YB, He M, Lv S, Li YS. Sarcopenic obesity: research advances in pathogenesis and diagnostic criteria. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):247-252. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01435-9>
31. Zhang L, Wang X, Cueto R, et al. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. *Redox Biol*. 2019;26:101284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101284>
32. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-772. doi: <https://doi.org/10.2147/CI.AS158513>
33. Wang J, Leung KS, Chow SK, Cheung WH. Inflammation and age-associated skeletal muscle deterioration (sarcopaenia). *J Orthop Translat*. 2017;10:94-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2017.05.006>

34. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1165-1173. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12354>
35. Lyu Q, Wen Y, He B, et al. The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(11):166508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166508>
36. Соколова А.В., Климова А.В., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. Оценка влияния терапии метформином на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований // *РКЖ*. — 2021. — №3. [Sokolova AV, Klimova AV, Dragunov DO, Arutyunov GP. Ocenka vliyaniya terapii metforminom na velichinu my'shechnoy massy i my'shechnoy sily u bol'ny'x s i bez saxarnogo diabeta. Metaanaliz 15 issledovanij // *RKZh*. — 2021;3. (In Russ.)]
37. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М.; 2023. [Algoritmy` specializirovannoy medicinskoj pomoshhi bol'ny'm saxarny'm diabetom / Pod redakciej II Dedova, MV Shestakovoj, AYu Majorova. 11-j vy'pusk. M.; 2023. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
38. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):331-335. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv427>
39. Ловцова Л. В. и др. Взаимодействие лекарственных средств в клинической практике. — 2020. [Lovczova LV, et al. Vzaimodejstvie lekarstvenny'x sredstv v klinicheskoy praktike. 2020. (In Russ.)].
40. Stafford G, Villén N, Roso-Llorach A, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Violán C. Combined Multimorbidity and Polypharmacy Patterns in the Elderly: A Cross-Sectional Study in Primary Health Care. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9216. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179216>
41. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Особенности сахарного диабета в пожилом возрасте и принципы терапии // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т.8. — №4. — С.14-21. [Mkrtumyan AM, Biryukova EV. Osobennosti sakharnogo diabeta v pozhilom vozraste i printsipy terapii. *Diabetes mellitus*. 2005;8(4):14-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5960>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

**\*Умархаджиева Зайна-Шарифа Руслановна [Zaina-Sharifa R. Umarchadzhieva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0566-5903>; SPIN-код: 2433-4876; e-mail: [aniazr@mail.ru](mailto:aniazr@mail.ru)

**Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: [troshina@inbox.ru](mailto:troshina@inbox.ru)

**Богданова Валерия Олеговна, к.м.н. [Valeriya O. Bogdanova, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>;  
eLibrary SPIN: 9620-1989; e-mail: [valeriya.bar@mail.ru](mailto:valeriya.bar@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Богданова В.О., Умархаджиева З-Ш.Р. Метформин в терапии сахарного диабета 2 типа, отягощенного саркопеническим ожирением, у лиц пожилого возраста. Фокус на плеiotропные эффекты // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 35-40. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13180>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Bogdanova VO, Umarchadzhieva Z-Sh.R. Metformin in the therapy of type 2 diabetes mellitus burdened by sarcopenic obesity in the elderly. Focus on pleiotropic effects. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):35-40. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13180>