

Roman Kuczerowski

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kardioprotekcyjne działanie metforminy u chorych na cukrzycę typu 2

Cardioprotective effect of metformin at patients with diabetes type 2

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wczesnego, wieloogniskowego rozwoju miażdżycy i jej objawów klinicznych. Zahamowanie tego procesu jest możliwe poprzez leczenie wieloczynnikowe. Metformina jest lekiem szczególnie skutecznie zmniejszającym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Efekt ten jest uwarunkowany nie tylko wpływem normoglikemizującym metforminy, ale i jej działaniami plejotropowymi. Korzystne działania metforminy są stwierdzane zarówno u pacjentów z cukrzycą bez klinicznych objawów miażdżycy, u osób z chorobą niedokrwinną serca, po przebytych zawałach serca, jak również z niewydolnością serca. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 4: 136–142)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienności serca, kardioprotekcja, metformina

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the pivotal risk factors of early onset, multifocal atherosclerosis and its clinical manifestation. Multifactorial management may cause the inhibition of this process. Treatment with metformin leads to outstanding results in terms

of reduction of cardiovascular deaths, risk of myocardial infarction and total mortality. This therapeutic effect is associated not only with decrease of blood glucose level but also with multifactorial activity of metformin. Beneficial effects of metformin are confirmed in group of diabetic patients without clinical manifestations of atherosclerosis, with coronary heart disease, after myocardial infarction and even with congestive heart failure. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 4: 136–142)

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, cardioprotection, metformin

Wstęp

Chorzy na cukrzycę 2–6-krotnie częściej zapadają i umierają na chorobę niedokrwinną serca (IHD, *ischaemic heart disease*) niż ich rówieśnicy bez cukrzycy. Zwiększone ryzyko IHD dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn — cukrzyca znosi „ochronny wpływ płci”. Nie tylko zapadalność na pierwszy lub kolejny zawał u chorych na cukrzycę jest większa, ale także śmiertelność w przebiegu zawału jest istotnie wyższa [m.in. badania *Gruppo Italiano di Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza cardiaca* (GIS-SI-2), INTERHEART STUDY]. Wieloletnia cukrzyca jest związana z częstszym występowaniem tak zwanego niemego niedokrwienia i bezbólowych zawałów serca. Nieme niedokrwienie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Częstość zaburzeń rytmu i przewodzenia jest większa u chorych na cukrzycę.

Adres do korespondencji: dr n. med. Roman Kuczerowski
Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel.: (022) 56 90 302
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 4, 136–142
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 01.09.2009 Przyjęto do druku: 15.09.2009

Tabela 1. Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca

Czynniki związane z cukrzycą	Czynniki nieswoiste dla cukrzycy
Hiperglikemia	Nadciśnienie tętnicze
Insulinooporność	Hiperlipidemia
↑ proinsuliny	Palenie tytoniu
Dysinsulinemia	Otyłość androidalna
↑ insulinopodobnego czynnika wzrostu	Niska aktywność fizyczna
Dysfunkcja śródbłonna wtórna do hiperglikemii poposiłkowej	Płeć męska
Glikacja proatrogennych lipoprotein	Menopauza
Stres oksydacyjny	↑ homocysteiny
Mikroalbuminuria	↑ fibrynogenu
Zaburzenia hemostazy	↑ inhibitora aktywatora plazminogenu
Nadciśnienie tętnicze w przebiegu nefropatii	Hiperurykemia
Czas trwania cukrzycy	Stres emocjonalny
	Czynniki genetyczne

Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych w tej grupie pacjentów mają charakter rozsiany, wielonaczyniowy, występują również w dystalnych odcinkach naczyń, co zwiększa ryzyko rozległego zawału, niewydolności serca oraz stwarza ograniczenia w leczeniu rewaskularyzacyjnym. Późne powikłania o charakterze makroangiopatii stanowią przyczynę 70% zgonów chorych na cukrzycę typu 2 (z czego w 75% jest wynikiem IHD). Próba odpowiedzi na pytanie o przyczynę tego zjawiska wymaga podkreślenia roli zarówno swoistych, jak i nieswoistych (lecz często współistniejących) czynników ryzyka dla cukrzycy (tab. 1) [1–4].

Szczególnie istotną rolę odgrywają: hiperglikemia poposiłkowa, proatrogena dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia układu hemostazy określane mianem trombofilii cukrzycowej, dysfunkcja śródbłonna, stres oksydacyjny [5–7]. Konsekwencją tych zaburzeń są: progresja zmian miażdżycowych, duże ryzyko zawału, niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zahamowanie tego procesu jest możliwe poprzez wieloczynnikowe leczenie cukrzycy. Metformina jest lekiem szczególnie skutecznie zmniejszającym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 [8, 9].

Redukcja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych metforminą jest uwarunkowana nie tylko jej wpływem normoglikemizującym, ale także wielokierunkowym działaniem plejotropowym.

Hamowanie progresji zmian miażdżycowych

Terapia metforminą wywiera istotny wpływ hamujący na rozwój miażdżycy. Objawami wczesnych zmian miażdżycowych są pogrubienie blaszki wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) ściany tętnic szyjnych. Jednocześnie IMT jest wskaźnikiem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W 3-letniej obserwacji wykazano istotne zmniejszenie nasilenia zmian naczyniowych u osób leczonych metforminą, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi glibenklamid. Podobne wyniki u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących metforminę uzyskali Matsumoto i wsp. W innym badaniu, oceniającym zmiany grubości IMT po 6 miesiącach leczenia metforminą w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników, stwierdzono regresję zmian miażdżycowych [10, 11].

Normalizacja glikemii

Zależność między rozwojem zmian miażdżycowych a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, udowodniono w licznych badaniach. Szczególnie silny negatywny wpływ wywiera hiperglikemia poposiłkowa. Pośrednim dowodem na istotny wpływ hiperglikemii jest zależność między odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) a incydentami sercowo-naczyniowymi, ryzykiem zawału serca i nasileniem niewydolności serca.

Metformina znacząco wpływa zarówno na glikemię poposilkową, jak i na glikemię na czczo. Efekt normoglikemizujący metforminy zależy od:

- zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy (zahamowanie glukoneogenezy);
- zwiększenia glikolizy beztlenowej (zwłaszcza mięśni szkieletowych);
- hamowania wchłaniania jelitowego glukozy i innych heksoz;
- poprawy wrażliwości na insulinę.

Skuteczność metforminy w monoterapii określają między innymi obniżenie odsetka HbA_{1c} o 1,5–2% (porównywalna ze skutecznością pochodnych sulfonilomocznika) i redukcja glikemii na czczo o 60–70 mg/dl [12].

Wpływ na hiperinsulinemię i hiperproinsulinemię

Nadmiar insuliny, będący przejawem zaburzeń wydzielania insuliny w stanie insulinoporności, jak i hiperproinsulinemia, obserwowana u osób w stanie przedcukrzycowym oraz w początkowym okresie cukrzycy typu 2, są zaliczane do czynników ryzyka miażdżycy. U osób zdrowych stężenie proinsuliny nie przekracza 5–10% insulinemii. U chorych na cukrzycę typu 2 względna proinsulinemia może być kilkukrotnie wyższa. Ten niekorzystny stan ulega poprawie w trakcie terapii metforminą. Zastosowanie metforminy prowadzi do zmniejszenia nadmiernej insulinemii międzyposiłkowej. Stwierdzono również korzystny wpływ metforminy na redukcję hiperproinsulinemii [13].

Poprawa wrażliwości tkankowej na insulinę

Insulinoporność odgrywa kluczową rolę w patogenezie cukrzycy typu 2. Jednocześnie jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób w stanie przedcukrzycowym, z otyłością. Mechanizm insulinoporności poreceptorowej, która dominuje w cukrzycy typu 2, jest złożony. Metformina wywiera korzystny wpływ na wrażliwość na insulinę, między innymi poprzez: aktywację AMP-kinazy, zwiększenie ekspresji transportera glukozy 4 (GLUT-4), zwiększenie aktywności kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora insulinowego oraz substratu receptora (IRS, *insulin-like receptor substrate*), poprawę funkcji syntazy glikogenu. Terapia metforminą odwraca zasadnicze zaburzenia odpowiedzialne za insulinoporność w cukrzycy typu 2 [12, 14, 15].

Wpływ metforminy na funkcję śródbłonna

U osób leczonych metforminą obserwuje się poprawę funkcji śródbłonna. Dwunastotygodniowa terapia metforminą wiąże się z lepszą odpowiedzią wazodylatacyjną na podanie acetylocholino. Wynik tego klasycznego testu, oceniającego funkcję śródbłonna u chorych na cukrzycę typu 2, wskazuje na dodatkowy, ważny mechanizm naczynioprotekcyjny działania metforminy. Jest on uwarunkowany wpływem metforminy na syntazę tlenu azotu (NOS-3, *nitric oxide synthase*) i zwiększonym uwalnianiem tlenu azotu. Jednocześnie terapia metforminą zmniejsza sekrecję molekuł adhezyjnych (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule*, ϵ -selektyna) — odgrywających rolę w rozwoju angiopatii cukrzycowej [16, 17].

Wpływ na stres oksydacyjny

Hiperглиkemia wywołuje zjawisko stresu oksydacyjnego. Dochodzi do nadmiernego uwalniania anionów nadadtlenkowych. Produkcję wolnych rodników nasilają nieenzymatyczna glikacja, autooksydacja glukozy i pobudzenie szlaku polioliowego [18–20]. Metformina zmniejsza produkcję anionu nadadtlenkowego, hamuje oksydację cząstek cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) i wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*). Udowodniono wpływ metforminy na poziomie mitochondrialnym [hamowanie syntezy reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*)]. Jednocześnie stwierdzono zwiększenie stężenia zredukowanego glutationu działającego antyoksydacyjnie oraz aktywności enzymów — katalazy i dysmutazy nadadtlenkowej. *In vitro* wykazano hamujący wpływ metforminy (w stężeniach terapeutycznych) na apoptozę komórek śródbłonna w warunkach stresu oksydacyjnego wywołanego hiperglykemią [21, 22].

Wpływ na mediatory stanu zapalnego

Cytokiny zapalne, na przykład czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), wpływają na rozwój zmian naczyniowych i ich powikłań. U chorych na cukrzycę stwierdza się podwyższone stężenie TNF- α , uwalnianego między innymi przez komórki śródbłonna — adipocyty. Czynnik martwicy nowotworów α stymuluje wydzielanie endoteliny, angiotensynogenu, nasila insulinoporność poprzez hamowanie aktywności IRS-1 i zmniejszenie ekspresji GLUT 4. Wywiera też bezpośredni wpływ na mięsień sercowy, zwiększając apoptozę kardiomiocytów [23–25]. Metformina ha-

muje produkcję TNF- α , czynnika transkrypcji jądrowej κ B (NF κ B, *nuclear factor κ B*) oraz zmniejsza uwalnianie innych cytokin — interleukiny 6 i 8 (IL-6, IL-8). Kolejnym dowodem hamowania przewlekłej reakcji zapalnej w przebiegu zaburzeń metabolicznych jest zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) u osób leczonych metforminą [26–30].

Zmniejszenie stężenia proaterogennych lipoprotein

U około 60% chorych na cukrzycę typu 2 występuje aterogenna dyslipidemia (2–3-krotnie częściej niż w populacji ogólnej). Zaburzenia lipidowe obejmują podwyższone stężenie triglicerydów i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Ponadto obserwuje się nadmierny wzrost lipemii poposiłkowej. Często stwierdza się wzrost stężenia tak zwanej podklasy B lipoprotein LDL (małe, gęste, bardziej aterogenne LDL). Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL wiąże się ze znacznie większym ryzykiem dla chorych na cukrzycę. Wynika to ze zwiększenia aterogenności lipoprotein poprzez ich modyfikację w warunkach hiperglikemii, nasilonego stresu oksydacyjnego. Miażdżycy sprzyja także zależna od stopnia wyrównania cukrzycy modyfikacja lipoprotein — glikacja i oksydacja. Również glikacja wątrobowych receptorów LDL przyczynia się do zwiększenia ryzyka zmian miażdżycowych. Istotne znaczenie ma także glikacja frakcji HDL, co prowadzi do zniesienia ich ochronnej funkcji przeciwmiażdżycowej [31].

Efektom terapii metforminą jest istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, ograniczenie ich glikacji i oksydacji. Wykazano także redukcję hiperlipemii poposiłkowej i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Leczenie metforminą zapobiega również glikacji HDL. W metaanalizie 41 badań potwierdzono korzystny wpływ metforminy na profil lipidowy (redukcja stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów) [32, 33].

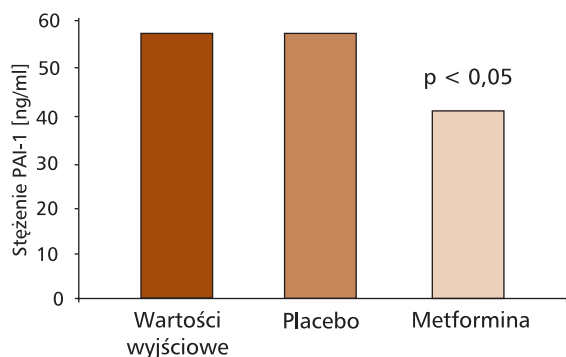
Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2009 roku pierwszoplanowym celem leczenia dyslipidemii jest obniżenie cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl (u chorych na cukrzycę i z już zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca — poniżej 70 mg/dl). Inne kryteria skutecznego leczenia zaburzeń lipidowych to obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 175 mg/dl (4,5 mmol/l), triglicerydów — poniżej 150 mg/dl oraz uzyskanie stężenia cholesterolu frakcji HDL powyżej 40 mg/dl u mężczyzn i 50 mg/dl u kobiet. Cele te są trudne do realizacji. Niejedno-

krotnie wymagają one zastosowania leczenia statyną lub fibratem. Terapia metforminą istotnie ułatwia osiągnięcie docelowych wartości lipidów, a tym samym — skutecznego zmniejszenia ryzyka zawału i innych powikłań sercowo-naczyniowych.

Wpływ metforminy na układ hemostazy

U chorych na cukrzycę typu 2 relatywnie często stwierdza się zaburzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy (tzw. trombofilia cukrzycowa), zwiększające ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Ze zjawiskiem tym wiążą się wzrost stężenia fibrynogenu, czynników VII i X, XIII, zmniejszenie stężenia antytrombiny III, obniżenie stężenia białka C, wzrost stężenia i aktywności inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz czynnika von Willebranda, wzrost adhezji i agregacji płytek. Nasilone zaburzenia hemostazy obserwuje się zwłaszcza u pacjentów w przebiegu niewyrównanej cukrzycy.

Fibrynogen — I czynnik krzepnięcia — wpływa istotnie na właściwości reologiczne krwi. W badaniu *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM) wykazano rolę fibrynogenu jako niezależnego czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Jednocześnie stwierdzono, że skojarzenie podwyższonego stężenia fibrynogenu z wysokim stężeniem cholesterolu frakcji LDL ponad 6-krotnie zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Najistotniejszym czynnikiem regulującym aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu jest jego inhibitor — PAI-1. Czynnik ten jest wydzielany przez komórki endotelium, hepatocyty i płytki krwi. Jego źródłem jest również tkanka tłuszczowa trzewna. Zwiększone stężenie i aktywność PAI-1 odpowiadają za zaburzenia fibrynolizy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i insulinoopornością [34]. Metformina korzystnie wpływa na układ hemostazy. Dwunastotygodniowa terapia metforminą u chorych na cukrzycę typu 2 prowadzi do obniżenia aktywności inhibitora PAI-1, a tym samym — do zwiększenia aktywności fibrynolitycznej osocza. Metformina wpływa także na zmniejszenie stężenia czynnika XIII — czynnika krzepnięcia, którego zwiększona aktywność podnosi ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. W trakcie 6-miesięcznego leczenia metforminą obserwowano również zmniejszenie aktywności czynnika VII (jego nadmierna aktywność jest związana z gorszą prognozą w przebiegu zawału serca). Postuluje się działanie antyagregacyjne metforminy związane ze zmniejszeniem stężenia beta-tromboglobuliny i tromboksanu [15, 35, 36] (ryc. 1).



Rycina 1. Wpływ leczenia metforminą na stężenie PAI-1

Wpływ na tkankę tłuszczową trzewną

Otyłość aneroidalna związana z nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej jest jednym najistotniejszych czynników środowiskowych korelujących z insulinoopornością i wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Stosowanie metforminy u osób otyłych przyczynia się do redukcji masy ciała. Szczególnie istotne jest zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej. Ocena efektów redukcji masy ciała z zastosowaniem tomografii komputerowej u chorych na cukrzycę otrzymujących metforminę wykazała dominujące zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej. Przy zmniejszeniu masy ciała o 4% redukcja masy tłuszczowej wynosiła 9%, a tkanki tłuszczowej trzewnej — 15%. Jest to zjawisko bardzo korzystne, istotne dla ograniczenia ryzyka sercowo-naczyniowego [37].

Wpływ na ciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze występuje z nadmierną częstotliwością u chorych na cukrzycę typu 2. Skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego ma zasadnicze znaczenie. Celem leczenia jest obniżenie ciśnienia do wartości nieprzekraczających 130/80 mm Hg (zalecenia PTD, 2009 r.). Istnieją liczne dowody wskazujące na korzyści związane z dobrą kontrolą nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę (m.in. badanie HOT). Hipotensyjny wpływ metforminy wykazano w kilku badaniach. Stwierdzono redukcję wartości ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. W badaniu *Diabetes Prevention*

Program nie obserwowano efektu hipotensyjnego metforminy. Z praktycznego punktu widzenia jest ważny brak istotnych interakcji metforminy z stosowanymi lekami hipotensyjnymi [38, 39].

Niskie ryzyko hipoglikemii

Hipoglikemia wywiera niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Umiarkowane i ciężkie niedocukrzenie może się wiązać z wywołaniem zaburzeń rytmu serca. Wykazano zwiększenie odstępu QT i wzrost ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca w warunkach hipoglikemii. Hipoglikemia może nasilać zmiany niedokrwienne mięśnia sercowego i prowadzić do zaburzeń jego kurczliwości. Jest to zjawisko szczególnie niekorzystne u chorych na cukrzycę.

Metformina w monoterapii nie zwiększa ryzyka hipoglikemii w porównaniu z placebo. U chorych na cukrzycę typu 2 wymagających zastosowania insulinoterapii, na przykład z powodu wtórnej nieskuteczności pochodnych sulfonilomocznika, pojawia się wysokie ryzyko umiarkowanej i ciężkiej hipoglikemii. Terapia skojarzona z metforminą istotnie zmniejsza to zagrożenie i pozwala na osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego przy zastosowaniu mniejszej dawki insuliny [40–43].

Wysoka skuteczność kliniczna

Skuteczne działanie metforminy zostało udowodnione w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) — zarówno w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonów zależnych od cukrzycy (o 42%), zawałów serca (o 39%), jak i ogólnej śmiertelności (o 36%) [44] (tab. 2). Korzyści z leczenia metforminą odnoszą pacjenci z cukrzycą bez klinicznych objawów miażdżycy, osoby z chorobą niedokrwinną serca, po przebytych zawałach serca, jak również z niewydolnością serca. Przeciwwskazania kardiologiczne do stosowania metforminy obejmują: niewydolność serca [III i IV stopień wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*)] oraz ostry zespół wieńcowy. Terapia metforminą może być stosowana u pacjentów z niewydolnością serca, bez retencji płynów (I, II kla-

Tabela 2. Efekt terapii metforminą w badaniu UKPDS

	Relatywna redukcja ryzyka	p
Wszystkie kliniczne punkty końcowe związane z cukrzycą	32%	0,0023
Zgony związane z cukrzycą	42%	0,017
Umieralność ogólna	36%	0,011
Zawał serca	39%	0,01

sa wg NYHA) [45, 46]. Przebyty zawał serca nie jest przeciwwskazaniem do leczenia metforminą. Udowodniono wpływ leczenia metforminą na zapobieganie restenozie i powtórnemu zawałowi serca. W badaniu *Prevention of Resenosis with Tranilast and Outcomes Trial* (PRESTO), oceniającym częstość restenozy u chorych na cukrzycę po przeszłokrojowej angioplastyce (n = 2772), u pacjentów leczonych metforminą (n = 887) osiągnięto bardzo dobre wyniki — stwierdzono redukcję ryzyka zawału serca o 69% (p = 0,002), a śmiertelności — o 61% (p = 0,007). Jednocześnie wykazano przewagę terapii metforminą porównaniu z leczeniem pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną [47].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami PTD metformina powinna być stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno po przebyłym zawał serca, jak i ostrym zespole wieńcowym, leczonym pierwotną angioplastyką (po wykluczeniu przeciwwskazań). Metformina w tej grupie chorych jest zalecanym lekiem normoglikemizującym zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Stwierdzone korzystne działania metforminy, zwłaszcza kardioprotekcyjne, wpłynęły między innymi na aktualne zalecenia terapeutyczne wiodących towarzystw diabetologicznych. Metformina jest obecnie uznanym lekiem z wyboru w terapii cukrzycy typu 2. Można mieć nadzieję, że powszechne stosowanie metforminy w tej grupie pacjentów w ciągu najbliższych lat zmieni niekorzystną statystykę — zmniejszy się częstość powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, zmaleje ryzyko zawałów serca i obniży się wskaźnik śmiertelności [48].

PIŚMIENNICTWO

- Hu F.B., Stamper M.J., Haffner S.M. i wsp. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129–1134.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuus S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factor associated with myocardial infarction in 52 counties (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
- Miettinen H., Lepto S., Salomea V. i wsp. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 69–75.
- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes mellitus in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Br. J. Med.* 2006; 332: 73–78.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) prospective observational study. *Br. J. Med.* 2000; 321: 405–411.
- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br. J. Med.* 2000; 321: 412–419.
- Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. i wsp. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarction size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreen Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetes Patients Assessment (LAMBDA). *Diabetes Care* 2005; 28: 2551–2553.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R. Nel H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes. The Steno-2 study. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
- Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. i wsp. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
- Matsumoto K., Sera Y., Abe Y., Tominaga T., Yeki Y., Miyake S. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 64: 225–228.
- Giannarelli R., Dragona M., Coppelli A., DelPrato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab.* 2003; 29: S28–S35.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effect of metformin on intact proinsulin and des 31,32 proinsulin concentration in subjects with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1996; 13: 753–757.
- Zhou G., Myers R., Li Y. i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Investig.* 2001; 108: 1167–1174.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effect of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621–629.
- Mather K.J., Verma S., Andersen T.J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1344–1350.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–829.
- Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589–1596.
- Devangelio E., Santilli F., Formosa G. i wsp. Soluble RAGE in type 2 diabetes association with oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 511–518.
- Monnier L., Mas E., Ginem C. i wsp. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687.
- Beisswenger P.J., Howell S.K., Touchette A.D., Lal S., Szwergold B.S. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 198–202.
- Pavlovic D., Kocic R., Kocic G. i wsp. Effect of fourweek metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defence enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2000; 2: 251–256.
- Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrom. *Endocrine Review* 2003; 24: 278–301.
- Kuczerowski R. Proces zapalny i jego wskaźniki jako mechanizm aterogennego wpływu cukrzycy, dyslipidemii, otyłości i zespołu metabolicznego. W: Tatoń J., Czech A., Opolski G., Zembala M. red. *Cukrzycowe choroby serca*. Via Medica, Gdańsk 2005; 156–159.

25. Festa A., D'Agostino Jr R., Howard G. i wsp. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
26. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. i wsp. Metformin inhibits proinflammatory response and nuclear factor-kappa B in human vascular wall. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 611–617.
27. Gargiulo P., Caccese D., Pignatelli P. i wsp. Metformin decrease platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabet. Metabol. Res. Rev.* 2002; 18: 156–159.
28. Lèverve X.M., Guigas B., Detaille D. i wsp. Mitochondrial metabolism and type 2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabet. Metab.* 2003; 29: 6588–6594.
29. Detaille D., Guigas B., Chauvin C. i wsp. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabet. Metab.* 2005; 54: 2179–2187.
30. De Jager J., Kooy A., Leher P. i wsp. Effects of short-term treatment with metformin on marker of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 100–109.
31. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. i wsp. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23) *Br. Med. J.* 1998; 316: 823–828.
32. Feingold K.R., Grunfeld C., Pang M., Doerrler W., Krauss R.M. LDL-subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non insulin dependent diabetes. *Arterioscler. Tromb.* 1992; 12: 1496–1502.
33. Wulffele M.G., Kooy A., deZeeuw D., Stehouwer C.D., Gansevoort R.T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 1–14.
34. Kuczerowski R. Zależności pomiędzy wskaźnikami insulinooporności a wybranymi czynnikami układu krzepnięcia w populacji wielkomiejskiej. Praca doktorska. Warszawa 1999; 72–73.
35. Strandven K.F., Ariens R.A., Whitaker P., Ashcroft A.E., Weisel J.W., Grant P.J. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes* 2002; 51: 189–197.
36. Grant P.J. Metformin reduces circulating factor VII concentration in patients with type 2 diabetes. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 209–210.
37. Kurukulasuriya R., Banerji MA., Chaiken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A315.
38. Landin K., Tengborn L., Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J. Intern. Med.* 1991; 229: 181–187.
39. Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of life style and metformin therapy on cardiovascular (CVD) risk factors and events in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2003; 52: A169.
40. Desouza C., Salazar H., Cheong B., Burgo J., Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–1489.
41. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K., Tulokas T., Vanarno R., Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 389–396.
42. Kvapil M., Swatko A., Hilberg C., Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabet. Obes. Metab.* 2006; 8: 39–48.
43. Douek L., Allen S., Evings P., Gale E., Bringley P. Continuing metformin when starting insulin inpatients with type 2 diabetes: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Diab. Med.* 2005; 22: 634–640.
44. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
45. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T., Jeffrey J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–2351.
46. Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D. i wsp. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure. *Br. Med. J.* 2007; 333: 458–459.
47. Holmes D.R., Savage M., LaBlanche J.M. i wsp. Results of prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002; 106: 1243–1250.
48. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2009. *Diabet. Dośw. Klin.* 2009; 9 (supl. A): A1–A42.