

Dorota Pisarczyk-Wiza, Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Szpital im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Metformina jako lek ratujący życie

Metformin: a life-saving medication

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną, którą często rozpoznaje się zbyt późno, a w momencie rozpoznania u połowy pacjentów stwierdza się już obecność przewlekłych powikłań o charakterze zarówno mikro-, jak i makroangiopatii cukrzycowej. Główną przyczyną rozwoju powikłań cukrzycy jest przewlekła hiperglikemia. Dlatego tak istotne jest wczesne wykrywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich intensywne leczenie. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 jest pochodna biguanidu — metformina. Jest to lek skuteczny i tani, bezpieczny zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi preparatami hipoglikemizującymi, a także z insuliną. Podkreśla się właściwości pleiotropowe metforminy oraz jej kardioprotekcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 271–276)

Słowa kluczowe: metformina, cukrzyca typu 2, leczenie

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease. Chronic complications of diabetes, like macroangiopathy, microangiopathy and diabetic neuropathy, present very often at the time of diagnosis, lead to severe disability and a premature death. Chronic

hyperglycaemia is a major factor that plays a key role in induction and progression of chronic diabetic complications. The actual guidelines recommend metformin as first-line pharmacological therapy for all patients with type 2 diabetes. Metformin is effective, cheap and safe both in monotherapy and in combination with other oral antidiabetic agents or insulin. Pleiotropic effects and cardio-protective influence of metformin on cardio-vascular system are also emphasized. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 271–276)

Key words: metformin, type 2 diabetes, medication

Wstęp

Cukrzycę określa się mianem epidemii XXI wieku. W 1995 roku chorowało na nią 135 milionów osób na świecie. Szacuje się, że w 2025 roku liczba chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej osiągnie 380 milionów, co jest rekordową liczbą i stanowi około 4,5% ludności globu. Cukrzyca jest rozpoznawana zbyt późno i często nie jest odpowiednio leczona. W następstwie przewlekłej hiperglikemii dochodzi do rozwoju powikłań naczyniowych o charakterze mikro- i makroangiopatii. Obecność przewlekłych powikłań cukrzycy wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia oraz większą śmiertelnością. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych na cukrzycę są schorzenia układu sercowo-naczyniowego. W grupie tej ryzyko zgonu z powodu chorób serca jest 2–4-krotnie wyższe, a w skutek udaru mózgu — 2,8-krotnie większe niż w populacji osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Retinopatia cukrzycowa pozostaje nadal najczęstszą przyczyną ślepoty, a nefropatia cukrzycowa — niewydolności nerek. Ponad 60% nieurazowych amputacji kończyn dolnych wykonuje się u chorych na cukrzycę, a częstość amputacji jest 10-krotnie wyższa niż

Adres do korespondencji: dr med. Dorota Pisarczyk-Wiza
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM
Szpital im. Franciszka Raszei w Poznaniu
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel.: (061) 847 45 79
e-mail: wizus@wp.pl
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 6, 271–276
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 03.12.2008 Przyjęto do druku: 18.12.2008

u osób bez cukrzycy [1]. Dlatego tak istotne jest wczesne wykrywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich intensywne leczenie.

Obecnie wśród doustnych leków przeciwhiper-glikemicznych szczególne miejsce zajmuje metformina. Znana na rynku farmaceutycznym od ponad 50 lat, przechodzi właśnie swój renesans. Jest lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, ale zaleca się również jej stosowanie w stanie przedcukrzycowym. Metformina jest skuteczna i bezpieczna zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi preparatami hipoglikemizującymi, a także z insuliną. W badaniach przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat wykazano jej korzystny wpływ nie tylko na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lecz również na gospodarkę lipidową oraz zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy. Zwraca się uwagę na przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne i antyoksydacyjne, a także przeciwnowotworowe właściwości metforminy. Kardioprotekcyjny wpływ metforminy na układ sercowo-naczyniowy podkreśla fakt, że jest to jedyny doustny lek przeciwcukrzycowy, który zmniejsza częstość występowania powikłań makronaczyniowych.

Biguanidy w terapii cukrzycy wykorzystywano już w średniowieczu. Stosowano wówczas wyciągi z rutwicy lekarskiej, w nasionach której występuje pochodna biguanidów — guanidyna [2]. Jest to bardzo toksyczny związek chemiczny, dlatego też ani guanidyna, ani jej pochodne (dekametylenodiguanidyna — syntalina A — oraz dodakametylenodiguanidyna — syntalina B) nie doczekały się powszechnego zastosowania klinicznego [3]. Metforminę (dimetylobiguanid) zsyntetyzowano po raz pierwszy w 1922 roku w Irlandii, jednak jako doustny środek przeciwcukrzycowy została ona przebadana i włączona do terapii dopiero 35 lat później we Francji [4]. Za najważniejszą postać w odkryciu metforminy jako doustnego leku przeciwcukrzycowego uznaje się francuskiego lekarza Jeana Sterne'a. Jego liczne prace na modelach zwierzęcych oraz badania prowadzone wśród ludzi pozwoliły poznać wielokierunkowe mechanizmy działania tej substancji. On też po raz pierwszy w 1957 roku zastosował metforminę u chorych na cukrzycę [5]. W tym samym roku wprowadzono do leczenia fenforminę (fenyloetylobiguanid), a rok później — buforminę (butylobiguanid). Jednak w połowie lat 70. XX wieku w wielu państwach europejskich, Kanadzie oraz Stanach Zjednoczonych podjęto decyzję o wycofaniu biguanidów z lekospisów. Było to spowodowane narastającą liczbą doniesień o występowaniu

wśród pacjentów leczonych preparatami z tej grupy ciężkiego, zagrażającego życiu powikłania, jakim jest kwasica mleczanowa. Dopiero w połowie lat 90., na podstawie licznych doniesień podkreślających odmienną, bezpieczeństwo oraz korzyści metaboliczne wynikające ze stosowania metforminy, podjęto decyzję o ponownym dopuszczeniu tego leku na rynek farmaceutyczny w Stanach Zjednoczonych [6, 7]. Ostatecznie pozycję metforminy wśród doustnych leków przeciwcukrzycowych ugruntowało badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [8]. Korzyści wynikające ze stosowania tego leku u chorych na cukrzycę typu 2 potwierdziły ogłoszone w 2008 roku wyniki prawie 20-letniej obserwacji, będącej kontynuacją tego brytyjskiego badania [9]. Należy równocześnie podkreślić, że także w badaniu Steno 2, w którym po 13 latach wielokierunkowego, intensywnego leczenia uzyskano istotną redukcję śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz redukcję wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, metformina była lekiem pierwszego rzutu [10].

Budowa i farmakokinetyka metforminy

Metformina jest silną zasadą, o pH około 11–12. Zarówno metformina, jak i fenformina są jednopodstawionymi biguanidami, które różnią się między sobą rodzajem rodnika podstawionego w ostatniej grupie aminowej (metformina — dwie grupy metylowe, fenformina — fenyloetyl) [11]. Po podaniu doustnym metformina ulega całkowitej jonizacji w żołądku i w tej formie nie może przenikać przez jego błonę śluzową. Wchłania się ona w około 60% dopiero w dwunastnicy oraz górnym odcinku jelita cienkiego. Na stopień absorpcji wpływa dawka leku. Im jest ona większa, tym mniejszy jest stopień absorpcji. Posiłek spowalnia wchłanianie się metforminy. Część przyjętego leku gromadzi się w ścianie przetyku, żołądka i jelit, gdzie nie ulega on żadnym przemianom. Reszta niewchłoniętej substancji jest wydalana z kałem. Metformina nie jest metabolizowana w organizmie człowieka, nie wiąże się również z białkami osocza. Jej stężenie we krwi, po doustnym podaniu 1000–2000 mg, waha się w granicach 3,0–8,0 $\mu\text{g/ml}$. Biologiczny okres półtrwania leku wynosi około 3 godzin, dlatego należy go podawać 2–3 razy dziennie. Właściwości farmakokinetyczne preparatów metforminy o przedłużonym działaniu są nieco inne i zależą od różnic w szybkości uwalniania substancji czynnej. Metformina jest wydalana przez nerki na drodze zarówno filtracji kłębuszkowej, jak i sekrecji kanalikowej.

Mechanizm działania metforminy

Mimo intensywnych badań mechanizmy działania metforminy nie są do dziś jednoznacznie wyjaśnione. Wiadomo, że jest to lek przeciwhiperглиkemiczny, poprawiający w cukrzycy typu 2 kontrolę glikemii, przede wszystkim poprzez wzrost wrażliwości na insulinę tkanek obwodowych, zwłaszcza wątroby i mięśni szkieletowych. Dodatkowo metformina modyfikuje insulinooporność, wpływając na zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Lek ten nie oddziałuje natomiast bezpośrednio na sekrecję insuliny przez komórki beta wysp trzustki. Nie powoduje hipoglikemii ani przyrostu masy ciała. Istotą działania metforminy jest prawdopodobnie jej wpływ na właściwości błon mitochondrialnych. W warunkach hiperglikemii obserwuje się bowiem zmniejszenie płynności błon komórkowych (zwiększenie sztywności błony lub jej lepkości). Wykazano, że metformina przywraca zaburzoną płynność błon komórkowych. Lek ten wiąże się z błoną wewnętrzną mitochondriów i zakłóca utlenianie substratów I kompleksu dehydrogenaz fosforylacji oksydacyjnej oraz spowalnia transport elektronów w łańcuchu oddechowym [12]. W ten sposób zmniejsza syntezę ATP. Minimalny nawet niedobór ATP powoduje aktywację kinazy białkowej zależnej od AMP (AMP-kinaza, *AMP-activated protein kinase*). Enzym ten odgrywa kluczową rolę w metabolizmie komórki, ponieważ działa jako wewnątrzkomórkowy „czujnik energetyczny”. Wykazano, że metformina aktywuje AMP-kinazę zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Aktywacja AMP-kinazy reguluje wewnątrzkomórkowe przemiany glukozy, zwiększa aktywność GLUT-4, nasila oksydację kwasów tłuszczowych, hamując równocześnie ich syntezę *de novo* oraz syntezę triglicerydów. Uważa się, że enzym ten odgrywa szczególnie istotną rolę w kontroli stężenia glukozy we krwi w trakcie wysiłku fizycznego. Wykazano, że poprawa wartości glikemii poprzez stosowanie metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z 80-procentowym wzrostem aktywności AMP-kinazy. Wpływ metforminy na aktywność AMP-kinazy prawdopodobnie jest podstawowym mechanizmem komórkowego działania tego leku i wyjaśnia jego plejotropizm terapeutyczny [13].

Metformina obniża stężenie glukozy poprzez:

- hamowanie wątrobowej glukoneogenezy i glikogenolizy;
- nasilenie glikolizy beztlenowej w tkankach obwodowych (zwłaszcza mięśni szkieletowych);
- hamowanie wchłaniania glukozy i innych heksoz z przewodu pokarmowego.

Metformina zmniejsza też insulinooporność poprzez:

- zwiększenie liczby i powinowactwo receptorów insulinowych;
- zwiększenie aktywności kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora insulinowego;
- zwiększenie liczby i aktywności transportera glukozy GLUT 4.

Metformina korzystnie wpływa na profil lipidowy, co wyraża się obniżeniem stężenia triglicerydów, zmniejszeniem stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), wzrostem stężenia lipoprotein HDL (*high-density lipoprotein*) i poprawą proporcji HDL/VLDL oraz obniżeniem stężenia lipoprotein LDL i zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Metformina normalizuje też zaburzone w cukrzycy procesy krzepnięcia i fibrynolizy. Zmniejsza ona bowiem aktywność inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor*), zwiększa stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu, zmniejsza aktywność czynnika von Willebranda, hamuje agregację i adhezję płytek.

W przewodzie pokarmowym metformina ogranicza wchłanianie glukozy oraz innych heksoz, a także aminokwasów, witaminy B12 i kwasu foliowego. Poza tym wykazano, że lek ten hamuje w żołądku dipeptydylopeptydazę IV (DPP IV), enzym rozkładający glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide*) [14]. Prawdopodobnie w tym mechanizmie metformina wpływa pośrednio na zmniejszenie wydzielania insuliny, wzrost sekrecji glukagonu, wzrost insulinooporności, spowolnienie opróżniania żołądka oraz zmniejszenie łaknienia.

W wielu badaniach wykazano naczyniorozkurczowe, przeciwzapalne i antyoksydacyjne działanie metforminy [15–17]. Poprawia ona funkcje śródbłonna naczyniowego oraz wykazuje efekt przeciwmiażdżycowy [18]. Terapia metforminą poprawia funkcję rozkurczową lewej komory serca. Ujawniono ponadto, że lek ten jest zależnym od AMP-kinazy inhibitorem wzrostu komórek nowotworowych, a terapia metforminą wiąże się z redukcją zarówno występowania nowotworów, jak i spowodowanych nimi zgonów [19, 20].

W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się kardioprotekcyjny efekt działania metforminy u chorych na cukrzycę. Tłumaczy się to nie tylko korzystnym wpływem leku na klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak: hiperglikemia, dyslipidemia, otyłość typu brzusznej, nadciśnienie tętnicze czy insulinooporność, ale przede wszystkim wykazanymi cechami plejotropowymi tej pochodnej biguanii

du. Korzyści, jakie odnoszą chorzy na cukrzycę z leczenia metforminą, jednoznacznie udowodniono w badaniu UKPDS. Ogłoszone w 1998 roku wyniki pierwszego randomizowanego wielośrodowego badania populacji chorych na cukrzycę typu 2 wykazały, że stosowanie metforminy w tej grupie pacjentów wiązało się z redukcją ryzyka zgonu uwarunkowanego cukrzycą o 42% oraz ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek powikłania choroby o 32%. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była niższa o 32%. Ryzyko wszystkich powikłań makronaczyniowych, obejmujących nagły zgon sercowy, zawał serca, dławicę piersiową, udar mózgu i choroby naczyń kończyn dolnych, zmniejszyło się pod wpływem tego leku o 30%, w porównaniu z chorymi leczonymi dietą, pochodnymi sulfonilomocznika czy insuliną. Leczenie metforminą zmniejszało także ryzyko wystąpienia zawału serca o 39%, zagrożenie nagłą śmiercią sercową z powodu zawału o 50%, a udarem mózgu o 41%. W badaniu UKPDS jednoznacznie wykazano, że metformina jest lekiem ratującym życie w grupie chorych na cukrzycę typu 2 [8].

Wskazania do stosowania metforminy

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*), Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) oraz Europejska Fundacja Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) zalecają stosowanie metforminy jako leku pierwszego rzutu u wszystkich osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, niezależnie od masy ciała [21]. Metforminę można stosować w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi, jak również z insuliną. Podkreśla się, że jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku, nie należy odstawiać metforminy, nawet u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metodą intensywnej insulinoterapii.

Metformina jest również zalecana do stosowania w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w stanie przedcukrzycowym [22]. Wykazano, że podawanie tego leku zmniejsza ryzyko ujawnienia się cukrzycy aż o 31% [23].

Przeciwwskazaniami do stosowania metforminy są:

- nietolerancja i/lub uczulenie na biguanidy;
- stany związane z ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowej hipoksji:
 - ostre powikłania cukrzycy,
 - niewydolność oddechowa,
 - niewydolność serca IV według NYHA,
 - ostry zespół wieńcowy,

- niewydolność wątroby,
- wstrząs,
- niewydolność nerek,
- ostre, ciężkie choroby zakaźne,
- okres przedoperacyjny, operacja, okres pooperacyjny, znieczulenie ogólne,
- nadużywanie alkoholu,
- białaczki;
- stany związane z ryzykiem kumulacji leku w organizmie:
 - niewydolność nerek,
 - radiologiczne badania kontrastowe z użyciem jodu;
- stosowanie leków obniżających potencjał oksydoredukcyjny komórki: pochodnych fenotiazyny, kwasu salicylowego, barbituranów.

Przed włączeniem metforminy do terapii cukrzycy należy ocenić czynność nerek. Lek ten jest bowiem w 90% wydalany właśnie przez nerki. Zaleca się, aby kryteria dyskwalifikujące do stosowania metforminy opierać nie na stężeniu kreatyniny, lecz na wartościach klirensu endogennej kreatyniny. Parametr ten dokładniej odzwierciedla funkcję nerek. Jest to szczególnie istotne w populacji osób w starszym wieku, w której mimo malejącego z wiekiem klirensu stężenie kreatyniny może pozostawać prawidłowe, co wynika między innymi ze zmniejszonej masy mięśniowej. Większość autorów zaleca odstawienie metforminy przy wartościach filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min. W warunkach ambulatoryjnej praktyki lekarskiej najprościej jest przeprowadzić ocenę funkcji nerek, wyliczając GFR za pomocą wzoru Cocrofta-Gaulta lub wzoru MDRD (*the Modification of Diet in Renal Disease study equation*). Metforminę powinno się odstawić 48 godzin przed planowanym zabiegiem operacyjnym lub badaniem radiologicznym z użyciem kontrastu zawierającego jod, mogącym pogorszyć czynność nerek. W badaniach nad zwierzętami doświadczalnymi nie wykazano szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu czy rozwój potomstwa po urodzeniu. Ostatnie doniesienia wykazują, że stosowanie metforminy zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z insuliną u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową nie wiąże się ze wzrostem powikłań perinatalnych [24]. Obowiązujące jednak nadal aktualne wytyczne zalecają, aby u kobiet chorych na cukrzycę w okresie ciąży oraz laktacji odstawić wszystkie doustne leki przeciwcukrzycowe i zastosować insulinoterapię, jako najlepsze w tej sytuacji narzędzie walki z hiperglikemią.

Działania niepożądane metforminy

Objawy niepożądane będące następstwem stosowania metforminy obserwuje się u około 20–30% pacjentów. Najczęściej dotyczą one przewodu pokarmowego (nudności, bóle brzucha, biegunka, brak apetytu lub metaliczny posmak w ustach). Objawy te zazwyczaj występują na początku leczenia dużymi dawkami i są następstwem miejscowego działania metforminy na ścianę jelita. Wiadomo bowiem, że lek osiąga wyższe stężenia w przewodzie pokarmowym niż w innych tkankach. Metformina spowalnia również reabsorpcję soli kwasów żółciowych w jelicie, co może zaburzać równowagę osmotyczną i aktywność bakterii w jelicie grubym. Objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego ustępują często po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Dlatego regułą podczas stosowania metforminy powinno być rozpoczynanie terapii od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie. Tolerancję poprawia również przyjmowanie leku w trakcie posiłku lub bezpośrednio po nim, a także stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą: pokrzywka, zmiany skórne oraz niedokrwistość megaloblastyczna. Stosowanie metforminy w monoterapii nie wiąże się z ryzykiem hipoglikemii. Kwasica mleczanowa podczas leczenia metforminą występuje niezwykle rzadko. Ocenia się, że zagrożenie to nie jest większe niż ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej podczas stosowania innych leków podawanych w terapii cukrzycy typu 2 [25]. Aby zachować wszystkie zasady bezpieczeństwa, podkreśla się jednak, aby metforminę przepisywać z uwzględnieniem przeciwwskazań i wszelkich środków ostrożności.

Mimo ogromnego postępu medycyny cukrzycy nadal pozostaje chorobą, którą rozpoznaje się zbyt późno, a w momencie rozpoznania u ponad połowy pacjentów występują już ciężkie powikłania naczyniowe. Jako choroba postępująca cukrzyca wymaga stałej kontroli i częstej intensyfikacji terapii. Jej leczenie powinno być zarówno skuteczne, jak i bezpieczne, intensywne oraz dostępne dla pacjentów. Nowe oblicze starego leku, jakim jest metformina, pozwala na pełne wykorzystanie jej wszystkich terapeutycznych możliwości.

PIŚMIENNICTWO

- Janeczko D. Epidemiologia cukrzycy typu 2. W: Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. Tom 1. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2006; 170–215.
- Bailey C.J., Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553–564.
- Rabinowitz I.M. Observations on the use of synthalin in the treatment of diabetes mellitus. *Canad. Med. Assoc. J.* 1927; 17: 901–904.
- Werner A., Bell J. CCXIV. The preparation of methylguanidine and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J. Chem. Soc. Transac.* 1922; 121: 1790–1794.
- Interview with Dr Sterne reproduced in *Glucophage 1957–1997. Serving diabetology for 40 years*, pp 29–31. Lyon: Group Liphos (Merck Serono), 34 Rue Saint-Romain, Lyon, France.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
- Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. i wsp. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 550–554.
- 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.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil 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 patients with type 2 diabetes. The Steno-2 study. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
- Prugnard E., Noel M. Chemistry and structure-activity relationships of biguanides. W: *Handbook of experimental pharmacology*. Springer Verlag, New York 1996; 263–285.
- Leverve X.M., Guigas B., Detaille D. i wsp. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabet. Metabol.* 2003; 29: 6588–6594.
- Zhou G., Myers R., Li Y. i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167–1174.
- Lindsay J.R., Duffy N.A., McKillop A.M. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 654–657.
- De Jager J., Kooy A., Leher P. i wsp. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Int. Med.* 2005; 257: 100–109.
- Hattori Y., Suzuki K., Hattori S. i wsp. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension* 2006; 47: 1183–1188.
- Gargiulo P., Caccese D., Pignatelli P. i wsp. Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabet. Metabol. Res. Rev.* 2002; 18: 156–159.
- Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabet. Metab.* 2003; 29: 6571–6576.
- Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254–258.
- Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G. i wsp. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 10269–10273.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the Euro-

- pean Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.
22. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. i wsp. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
23. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
24. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Battin M.R., Moore M.P., MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2061–2063.
25. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 25: CD002967.