

Bogna Wierusz-Wysocka, Piotr Liszkowski

Pracownia Edukacji Diabetologicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego;
Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. F. Raszei w Poznaniu

Metformina — nowe spojrzenie na stary lek

Metformin: A new look at the old drug

STRESZCZENIE

W pracy dokonano przeglądu aktualnych doniesień w literaturze, dotyczących przydatności metforminy w terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Przedstawiono także nowe poglądy związane z wewnątrzkomórkowym mechanizmem działania tego leku, ze szczególnym uwzględnieniem jego działania kardio- i wazoprotekcyjnego.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, metformina

ABSTRACT

Current opinions concerning usefulness of metformin in a clinical practice is presented. Intracellular mechanisms regarding its cardioprotective and vasoprotective actions are discussed.

Key words: diabetes mellitus type 2, metformin

W ostatnim czasie coraz częściej cukrzyce typu 2 zalicza się do grupy schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wiąże się to ze znaczną częstością choroby niedokrwiennej serca (CHD, *coronary heart disease*) w tej grupie pacjentów oraz z niekorzystnym rokowaniem, bowiem cukrzyca ponad 3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z powodu zawału serca lub udaru mózgu. Więcej niż 50% chorych na cukrzyce

typu 2 umiera przedwcześnie z powodu chorób układu krążenia, natomiast około 75% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych osób po 65. roku życia dotyczy pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Częstość zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca w populacji chorych na cukrzyce typu 2 jest zbliżona do notowanej wśród osób bez cukrzycy po przebytych zawale serca. Niepomyślny przebieg choroby niedokrwiennej serca w tej grupie osób wiąże się z równoczesnym występowaniem wielu czynników ryzyka miażdżycy, takich jak: otyłość, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze lub dyslipidemia. Hiperglikemię uznaje się obecnie za niezależny czynnik ryzyka CHD. Z wielu badań wynika, że za przyspieszony rozwój zmian naczyniowych w cukrzyce typu 2 odpowiedzialne są nie tylko klasyczne czynniki ryzyka CHD. Istotną rolę w patogenezie makroangiopatii cukrzycowej (przedwczesna i bardziej rozsiana postać miażdżycy) odgrywają również mediatory reakcji zapalnej, warunkujące rozwój ognisk zapalnych (blaszek miażdżycowych) w ścianie naczyń krwionośnych [1]. Wzrost ich poziomu wiąże się ściśle z otyłością, insulinoopornością i hiperglikemią [2]. Według zaleceń amerykańskich, a także europejskich towarzystw naukowych należy więc stosować terapię zmierzającą do redukcji wszystkich czynników ryzyka CHD już od momentu rozpoznania cukrzycy typu 2.

Powstawanie zmian w obrębie mięśnia sercowego u chorych na cukrzyce nie jest spowodowane wyłącznie obecnością makroangiopatii naczyń wieńcowych, lecz ma bardziej złożone przyczyny. Niekorzystnie wpływa również mikroangiopatia, będąca bezpośrednim następstwem hiperglikemii. W jej rozwoju szczególną rolę odgrywają mediatory reakcji zapalnej [3, 4]. Neuropatia autonomiczna (zespół odnerwienia serca) oraz kardiomiopatia cukrzycowa dodatkowo upośledzają czynność i uszkadzają strukturę komórek mięśnia sercowego [5]. Towarzyszące

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Bogna Wierusz-Wysocka
Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Szpitala im. F. Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel./faks: (0 61) 847 45 79
e-mail: bww@pro.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 2, 117-122

Copyright © 2004 Via Medica

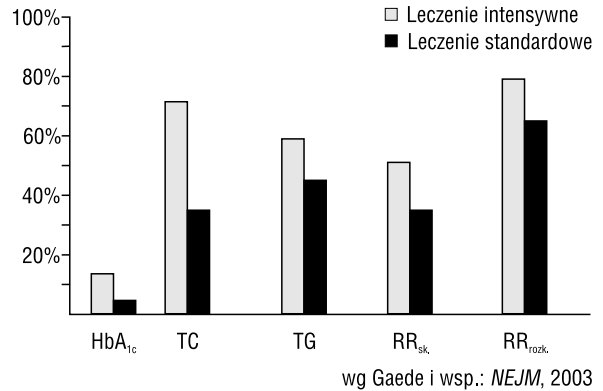
Nadesłano: 18.12.2003 Przyjęto do druku: 10.02.2004

zjawisku insulinooporności zaburzenia metabolizmu energetycznego kardiomiocytów zwiększają zapotrzebowanie na tlen, nawet u pacjentów bez krytycznych zwężeń naczyń wieńcowych [6].

Typowe dla cukrzycy typu 2 zaburzenia biochemiczne oraz towarzyszące jej nadciśnienie tętnicze nie tylko pogarszają przebieg kliniczny chorób układu sercowo-naczyniowego, ale także wymuszają odmienny sposób postępowania terapeutycznego. Europejska Grupa ds. Leczenia Cukrzycy Typu 2 i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zalecają terapię wielokierunkową [7, 8]. Podstawowym warunkiem skuteczności leczenia jest zmiana dotychczasowego stylu życia. Niskokaloryczna dieta, prowadząca do stopniowej redukcji masy ciała, oraz umiarkowany wysiłek fizyczny, poprawiający wrażliwość mięśni na działanie insuliny, stanowią zasadniczą część każdego modelu terapii cukrzycy typu 2. W farmakoterapii trzeba uwzględniać nie tylko leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale także lipidowej, nadciśnienia tętniczego oraz terapię przeciwzakrzepową.

Stosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 wielokierunkowej terapii wymaga starannego doboru leków. Z tego względu zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, które oprócz własności hipotensyjnych wykazują silne działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne, oraz statyn, które oprócz działania hipolipemizującego ograniczają rozwój procesu zapalnego w obrębie ściany naczyniowej. Nie budzi również wątpliwości potrzeba stosowania u chorych na cukrzycę typu 2 kwasu acetylosalicylowego, ponieważ występuje u nich wzmożona reaktywność płytek krwi.

Mimo postępów leczenia i lepszego poznania mechanizmów odpowiedzialnych za przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych w cukrzycy typu 2 nadal zasadniczym problemem pozostaje skuteczna terapia hipoglikemizująca. Z wielu badań wynika, że osiągnięcie stanu normoglikemii jest znacznie trudniejsze niż normalizacja ciśnienia tętniczego lub zaburzeń gospodarki lipidowej (ryc. 1) [9]. Zjawisko to Libby i wsp. określili jako „paradoks glukozowy” [10]. Trudności w uzyskaniu wyrównania metabolicznego cukrzycy mogą wynikać ze zbyt późnego podejmowania leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Farmakoterapię dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego rozpoczyna się zwykle już na etapie zespołu metabolicznego, natomiast zaburzenia gospodarki węglowodanowej leczy się z około 10-letnim opóźnieniem, dopiero po rozpoznaniu cukrzycy. Sugeruje się ponadto, że jedną z przyczyn małej efektywności terapii hipoglikemizującej może być niedo-



Rycina 1. Badanie STENO-2; odsetek chorych osiągających cele terapeutyczne; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; RR_{sk} — ciśnienie skurczowe; RR_{rozk} — ciśnienie rozkurczowe

skonałość stosowanych leków [11]. Pochodne sulfonylomocznika, blokując ATP-zależny kanał potasowy, mogą prowadzić do ograniczenia zjawiska hartowania mięśnia sercowego, upośledzenia odczuwania bólu, wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a także poszerzenia strefy niedokrwienia. Są one stosunkowo mało przydatne jako leki pierwszego rzutu w leczeniu otyłych chorych na cukrzycę typu 2, którzy stanowią około 90% wszystkich pacjentów z tym schorzeniem. Przedwczesnie zastosowana insulinoterapia może natomiast nasilać przyrost masy ciała, pogłębiając w ten sposób zjawisko insulinooporności.

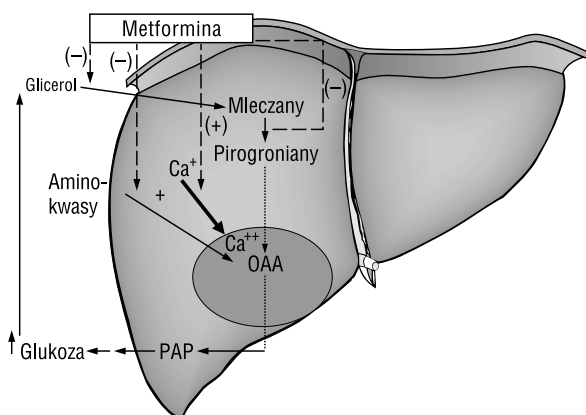
Na podstawie wyników badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) zwrócono uwagę na nowe perspektywy w leczeniu cukrzycy typu 2 [12]. Wykazano w nich, że zastosowanie metforminy jako leku pierwszego rzutu u osób otyłych istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu oraz innych naczyniowych powikłań cukrzycy. Spostrzeżenia te pozwoliły na zmianę dotychczasowego, krytycznego spojrzenia na leki przeciwcukrzycowe z grupy biguanidów. Niechęć do ich stosowania wynikała z obawy przed rozwojem kwasicy mlekowej. Biguanidy ponownie zaczęto częściej podawać chorym pod koniec lat 70., kiedy opracowano nowy lek z tej grupy — metforminę, uzyskiwaną metodą podwójnej metylacji cząsteczki biguanidu (1,1 dimetylobiguanid). Po raz pierwszy na szerszą skalę zastosowano ją w badaniach UKPDS. W praktyce klinicznej początkowo stosowano ją jedynie w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika lub z insuliną. Szersze wykorzystywanie metforminy stało się możliwe dzięki lepszemu poznaniu mechanizmów prowadzących do rozwoju cukrzycy typu 2. Od lat było wiadomo, że leki z grupy biguani-

dów poprawiają wrażliwość komórek wątroby, mięśni szkieletowych i adipocytów na działanie insuliny. Stało się to podstawą wykorzystywania metforminy jako leku pierwszego rzutu u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 z dominującą insulinoopornością.

Mechanizm działania metforminy w tkankach obwodowych

Metformina wpływa na metabolizm komórek wątrobowych, prowadząc do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy. Nie poznano jednak dokładnie szczegółowych mechanizmów działania biguanidów. Ostatnio przypuszcza się, że miejscem ich działania są mitochondria komórkowe, w których metformina zaburza oksydację kompleksu I łańcucha oddechowego [13, 14]. Najprawdopodobniej konkuruje ona z 2-wartościowymi kationami o miejsce wiązania z białkami. Wpływa to pośrednio na dystrybucję wewnątrzkomórkowego Ca^{+2} , jednego z zasadniczych stymulatorów łańcucha oddechowego (ryc. 2). W tych warunkach ograniczenie procesu oddychania komórkowego zmniejsza zapotrzebowanie komórek mięśnia sercowego na tlen, a zmniejszenie wydatku energetycznego prowadzi do zahamowania resyntezy ATP (adenozynotrójfosforanu) i zwiększenia stosunku AMP/ATP. Zmiany ilościowe w zakresie związków wysokoenergetycznych prowadzą do aktywacji AMP-zależnej kinazy białkowej (AMPK α_2) [15]. Enzym ten pośredniczy w hamowaniu glukoneogenezy, glikogenolizy, lipogenezy oraz lipolizy w komórkach wątroby.

Jeszcze mniej poznany jest mechanizm działania metforminy w komórkach mięśni szkieletowych. Ostatnio opublikowane wyniki badań Fryera i wsp. wskazują, że podobnie jak w wątrobie, stymuluje ona AMP-zależną kinazę białkową [16]. W tych warun-



Rycina 2. Hamowanie przez metforminę łańcucha oddechowego w komórkach wątroby; PAP — fosfoenolpirogronian

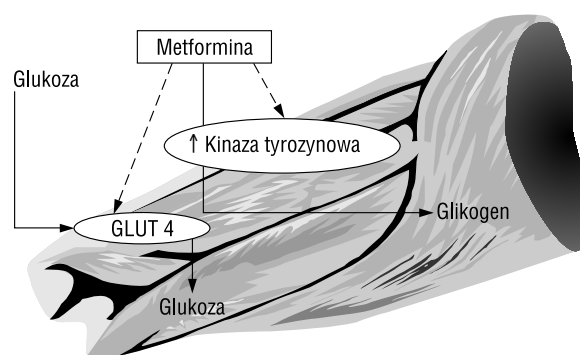
kach nasila się wykorzystywanie glukozy i glikogenogeneza [17]. Dochodzi również do zmniejszenia ekspresji czynnika transkrypcyjnego SREBP-1c (*sterol regulatory element binding protein 1c*), regulującego proces lipogenezy [18]. Z badań eksperymentalnych wynika, że metformina aktywuje zarówno kinazę tyrozynową receptora insulinowego, jak i kinazę tyrozynową receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin growth factor-1*) [19]. Poprzez te mechanizmy, a zwłaszcza aktywację receptora IGF-1, nasila ona transport białek nośnikowych GLUT 4 do powierzchni błony komórkowej, zwiększając również wykorzystywanie glukozy przez komórki mięśniowe (ryc. 3) [20].

Metformina, regulując procesy lipolizy i lipogenezy w tkance tłuszczowej, obniża stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. Od dawna wiadomo, że związki te hamują przekazywanie sygnałów receptora insulinowego do wnętrza komórki. Obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych nie tylko poprawia wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny, lecz również koryguje zaburzenia sekrecji insuliny przez komórki β wysp trzustki [21].

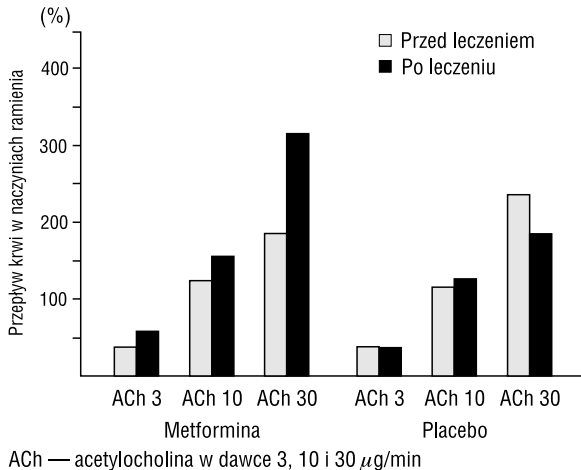
Dodatkowym mechanizmem działania metforminy jest ograniczanie jelitowej absorpcji glukozy. Przypuszcza się, że proces ten zachodzi poprzez hamowanie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 — enzymu, który zwiększa żołądkową sekrecję glukagonopodobnego czynnika 1, regulującego motorykę przewodu pokarmowego oraz nasilającego sekrecję insuliny przez komórki β wysp trzustki [22].

Metformina jako lek naczyniowy

Przydatność metforminy w redukcji związanych z insulinoopornością czynników ryzyka miażdżycy jest od dawna znana. Wiadomo, że stosowanie biguanidów sprzyja obniżaniu masy ciała, a także poprawie profilu lipidowego. Wykazano ponadto, że tera-



Rycina 3. Aktywacja kinazy tyrozynowej receptora IGF-1 w mięśniach gładkich pod wpływem metforminy



ACh — acetylocholina w dawce 3, 10 i 30 $\mu\text{g}/\text{min}$

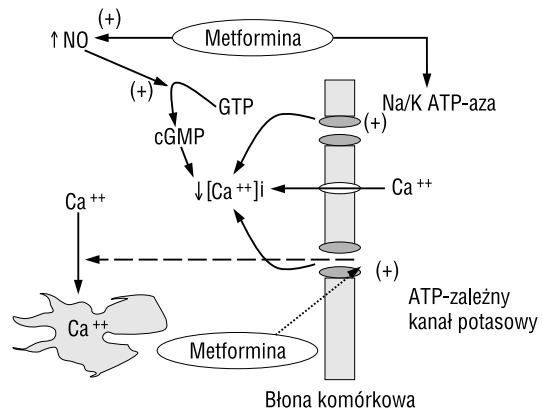
wg Mather K.J. i wsp.: *JACC*, 2001; 37: 1344

Rycina 4. Zależny od śródbłonna przepływ krwi przed i po leczeniu metforminą

pia z użyciem tego leku obniża stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, nie zmieniając lub nawet zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL. Doniesienia w literaturze na ten temat nie są jednak jednoznaczne [23, 24]. Metformina zmniejsza oksydację aterogennych cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (małe, „gęste” LDL) [25].

Metformina zmniejsza także zaburzenia równowagi układu krzepnięcia i fibrynolizy. Hamuje ona bowiem agregację płytek krwi oraz obniża stężenia fibrynogenu, inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) oraz czynnika von Willebranda [26]. Nie poznano jeszcze do końca antykoagulacyjnego działania metforminy. Wiadomo jednak, że efekt ten zależy nie tylko od redukcji masy ciała lub stężenia glukozy we krwi. Prawdopodobnie, w tym przypadku, pewną rolę odgrywa korekta zaburzeń wewnątrzkomórkowej dystrybucji wapnia.

Doniesienia w literaturze sugerują, że metformina działa również hipotensyjnie [27]. Choć wśród badaczy nie ma pełnej zgodności, jednak pojawia się coraz więcej informacji potwierdzających naczyniorozkurczowe działanie tego preparatu. Mather i wsp. jako pierwsi wykazali, że metformina poprawia zależny od śródbłonna przepływ naczyniowy (ryc. 4) [28]. Sugeruje się, że jej działanie wazorelaksacyjne może być następstwem obniżania stężenia jonów Ca^{2+} w obrębie cytoplazmy. Zmiany dystrybucji wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} są odpowiedzialne za nasilenie wazodylatacji ściany naczyniowej [29]. W procesie tym najprawdopodobniej pośredniczy tlenek azotu (NO) produkowany przez komórki mięśni gładkich (ryc. 5) [30]. Metformina,



wg Kirpichnikov D. i wsp.: *Ann. Intern. Med.* 2002

Rycina 5. Wpływ metforminy na zmniejszenie wazokonstrykcji naczyń przez nasilenie aktywności pompy Na, zwiększenie biodostępności NO oraz obniżenie $[\text{Ca}^{++}]_i$

zmniejszając insulinoporność, koryguje zaburzenia gospodarki węglowodanowej i w ten sposób osłabia intensywność stresu oksydacyjnego, co z kolei zwiększa biodostępność NO. Jej działanie wazodylatacyjne można wytłumaczyć poprawą funkcjonowania pompy sodowo-potasowej oraz od ATP-zależnego kanału potasowego [31, 32]. W tych warunkach normalizacji ulegają wewnątrzkomórkowe zasoby wapnia. Wiadomo natomiast, że zwiększenie zawartości jonów Ca^{2+} w cytoplazmie w znacznym stopniu odpowiada za wzrost napięcia ściany naczyniowej. W badaniach eksperymentalnych wykazano ponadto, że metformina zmniejsza uwalnianie z komórek śródbłonna endoteliny 1 — czynnika o silnym działaniu wazokonstrykcyjnym [33].

Dotychczas najlepiej poznano korzystny wpływ metforminy na przepływ krwi w obrębie mikrokrążenia [34]. W badaniach doświadczalnych wykazywano, że normalizuje ona upośledzoną w warunkach hiperglikemii czynność naczyń włosowatych, zwiększa także przepływ w naczyniach chłonnych i naczyniach odżywczych ściany naczyniowej [35]. Ostatnio sugeruje się, że u chorych na cukrzycę zaburzenia w obrębie naczyń odżywczych ściany naczyniowej wywołane hiperglikemią inicjują rozwój ogniska zapalnego [36]. Hipoteza ta może tłumaczyć odmienny przebieg procesu miażdżycowego u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

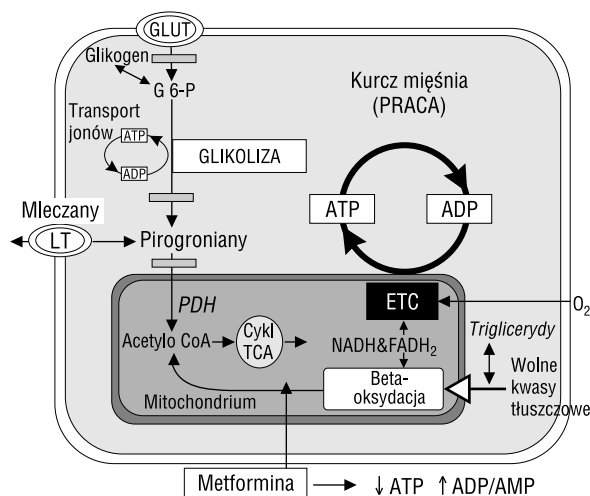
Korzystny wpływ metforminy na zahamowanie rozwoju procesu miażdżycowego potwierdzają badania Morin-Papunen i wsp., a także innych autorów. Wykazano w nich, że u pacjentów leczonych pochodną biguanidu nastąpiło wyraźne obniżenie stężenia białek ostrej fazy [37, 38]. Również doniesienia

w literaturze, wskazujące na antyoksydacyjne i hamujące glikację białek własności metforminy, wyraźnie sugerują, że działa ona przeciwwzajemnie [25, 39, 40].

Kardioprotekcyjne działanie metforminy

Korzystny wpływ metforminy na redukcję czynników ryzyka miażdżycy, na poprawę przepływu krwi w mikrokrążeniu, a zwłaszcza na zwiększenie wrażliwości komórek na działanie insuliny jest już dobrze udokumentowany. Poprawia ona również czynność komórek mięśnia sercowego [41] oraz komórek mięśni szkieletowych. Zwiększa także aktywność kinazy tyrozynowej receptora insulinowego i receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) [42]. Dzięki aktywacji transporterów glukozy (GLUT 4) metformina zwiększa transport glukozy do wnętrza komórek, zmniejszając w ten sposób zjawisko insulinooporności. Nasilenie metabolizmu glukozy szlakiem glikolizy, przy zahamowaniu β -oksydacji kwasów tłuszczowych, zmniejsza zapotrzebowanie komórek mięśnia sercowego na tlen (ryc. 6). Wpływa to korzystnie na sprawność błonowych pomp Na^+/K^+ i $\text{H}^+/\text{Ca}^{+2}$. Zwiększone wówczas usuwanie jonów Ca^{+2} z cytoplazmy kardiomiocytów poprawia relaksację mięśnia sercowego [43]. Ponadto, normalizacja dystrybucji wewnątrzkomórkowego wapnia zapobiega występowaniu zaburzeń rytmu oraz przywraca zjawisko hartowania mięśnia sercowego w warunkach niedokrwienia.

Poznanie wielokierunkowego działania metforminy pozwala na lepszą interpretację wyników badań UKPDS, w których wykazano, że w grupie pa-



Rycina 6. Wpływ metforminy na zmniejszenie zapotrzebowania komórki mięśnia sercowego w tlen przez nasilenie glikolizy i zahamowanie n-oksydacji kwasów tłuszczowych

cientów leczonych tym preparatem istotnie zmniejszyła się śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca. Z analizy wyników badania *Diabetes Prevention Program* (DPP) wynika, że metformina zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 o około 40%. Lek ten może być również przydatny w terapii zespołu metabolicznego, nawet w przypadku niewielkich zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Na podstawie coraz lepiej udokumentowanych badań klinicznych można wnioskować, że wczesne wdrożenie terapii metforminą, aby ograniczyć zjawisko insulinooporności, opóźnia nie tylko rozwój cukrzycy, lecz również zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u osób z zespołem metabolicznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Blake G.J., Ridker P.M.: C-reactive proteins and other inflammatory risk markers in a coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: (supl. 4), 375–425.
2. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. i wsp.: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
3. Zozulińska D., Majchrzak A., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wierusz-Wysocka B.: Acute phase reactive proteins as indicators of inflammatory focuses in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res.* 1998; 33: 1–7.
4. Zozulińska D., Majchrzak A., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wierusz-Wysocka B.: Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia* 1999; 42: 117–118.
5. Standal E., Schnell O.: A new look at heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455–1469.
6. Stanley W.C.: Metabolic abnormalities in the diabetic heart: therapeutic implications. *Heart Metab.* 1998; 2: 10–23.
7. Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. European Diabetes Policy Group 1998–1999. *Med. Prakt.* 1999; 10 (supl.).
8. Standardy opieki medycznej nad chorymi na cukrzycę. Aktualne stanowisko (2002) American Diabetes Association. *Med. Prakt.* 2002; 4: 1–26.
9. Gaede P., Vedel P., Larsen N. i wsp.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
10. Libby P., Zhao D.X.: Allograft arteriosclerosis and immune-driven angiogenesis. *Circulation* 2003; 107: 1237–1239.
11. Garrat K.N., Brady P.A., Hassinger N.L. i wsp.: Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 119–124.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
13. El-Mir M.Y., Nogueira V., Fontaine E. i wsp.: Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 223–228.
14. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P.: Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.* 2000; 348: 607–614.

15. 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.
16. Fryer L.G., Parbu-Patel A., Carling D.: The anti-diabetic drugs roglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 25 226–25 232.
17. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. i wsp.: Metformin increases AMP-activated protein kinase in skeletal muscle in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074–2081.
18. Hawley S.A., Gadalla A.E., Olsen G.S. i wsp.: The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes* 2002; 51: 2420–2425.
19. Dominiguez L.J., Davidoff A.J., Srinivas P.R. i wsp.: Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport and intracellular transport in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology* 1996; 137: 113–121.
20. Kozka I.J., Holman G.D.: Metformin blocks downregulation of cell surface GLUT 4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes. *Diabetes* 1993; 42: 1159–1165.
21. Patané G., Piro S., Rabuazzo A.M. i wsp.: Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2002; 49: 735–740.
22. Holst J.J.: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone signalling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999; 10: 229–234.
23. 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.
24. Robinson A.C., Burke J., Robinson S. i wsp.: The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 701–705.
25. Tressier D., Maheux P., Khalil A i wsp.: Effect of gliclazide versus metformin on clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism* 1999; 48: 897–903.
26. Kirpichnikov D., McFarlane S.M., Sowers J.R. i wsp.: Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 25–33.
27. Giugliano D., De Rosa N., Di Maro G. i wsp.: Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive obese women. *Diabetes Care* 1993; 16: 1387–1390.
28. Mather K.J., Verma S., Anderson T.J.: Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1344–1350.
29. Chen X.L., Panek K., Rembold C.M.: Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca^{+2} influx and intracellular $[Ca^{+2}]$. *J. Hypertens.* 1997; 15: 269–274.
30. Bhalla R.C., Toth K.F., Tan E. i wsp.: Vascular effects of metformin. Possible mechanisms for its antihypertensive action in the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 570–576.
31. Peuler J.D., Miller J.A., Bourghli M. i wsp.: Disparate effects of antidiabetic drugs on arterial contraction. *Metabolism* 1997; 46: 1199–1205.
32. Ofenstein J.P., Dominiguez L.J., Sowers J.R. i wsp.: Effects of insulin and metformin on glucose metabolism in rat vascular smooth muscle. *Metabolism* 1999; 48: 1357–1360.
33. Diamandi-Kandarakis E., Spina G., Kouli C. i wsp.: Increased endothelin-1 in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4666–4673.
34. Wiernsperger N.F.: Metformin: Intrinsic vasculoprotective properties. *Diabet. Technol. Therap.* 2000; 2: 259–272.
35. Bouskela E., Cyrino F., Wiernsperger N.F.: Effects of metformin on functional capillary density in diabetic hamster. *Diabetologia* 1998; 41 (supl. 1): 917.
36. Scotland R.S., Vallance P.J., Ahluwalia A.: Endogenous factors involved in regulation of tone of arterial vasorum: implications for conduit vessel physiology. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 403–411.
37. Morin-Papunen L., Rautio K., Ruokonen A. i wsp.: Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4649–4654.
38. Akbar D.H.: Effect of metformin and sulphonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetes with metabolic syndrome. *Endocrine* 2003; 20: 215–218.
39. Ewis S.A., Abdel-Rahman M.S.: Effect of atenolol and/or metformin on glutathione and magnesium in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Appl. Toxicol.* 1997; 17: 409–413.
40. Ruggiero-Lopez D., Lecomte N., Moinet G. i wsp.: Reaction of metformin and dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58: 1765–1773.
41. Dutta K., Podolin D.A., Davidson M.B. i wsp.: Cardiomyocyte dysfunction in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 1186–1192.
42. Verma S., McNeill J.H.: Metformin improves cardiac function in isolated streptozotocin-diabetic rat hearts. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 714–719.
43. Ren J., Dominiguez L.J., Sowers J.R. i wsp.: Metformin but not glyburide prevents high glucose induced abnormalities in relaxation and intracellular Ca^{+2} transients in adult rat ventricular monocytes. *Diabetes* 1999; 48: 2059–2065.