УДК 616.12-005.4+616.379-008.64]-08

ШАЕНКО З.А., РАСИН М.С.
Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТФОРМИНА И ПИОГЛИТАЗОНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. *Комбинация метформина (МФ) (2 г в сутки) и пиоглитазона (ПГ) (30 мг в сутки) у 57 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) снижает показатели хронического воспаления (ХВ) низкой интенсивности: уровень фактора некроза опухоли альфа в крови — в 5 раз через 6 месяцев, интерлейкина-6 — в четыре раза соответственно по сравнению с исходным уровнем. Эта комбинация является безопасной, оказывает позитивный клинический эффект в отношении ИБС и более эффективно нормализует уровень гликированного гемоглобина у больных по сравнению с комбинацией МФ и препарата сульфонилмочевины. Поскольку ХВ является фактором, инициирующим развитие атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии и СД-2, комбинацию МФ и ПГ следует считать эффективным и безопасным средством профилактики и лечения этих заболеваний, что подтверждается анализом современной научной литературы.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, хроническое воспаление, метформин, пиоглитазон, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6.*

В настоящее время общепризнано, что в основе развития как атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), так и сахарного диабета 2-го типа (СД-2) лежит хроническое системное вялотекущее воспаление (ХВ). ХВ индуцирует инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальную дисфункцию — основные факторы развития СД-2, атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) [1].

Изучение молекулярных механизмов развития ХВ привело к пониманию роли провоспалительных ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ), прежде всего ЯТФ-каппа-В (NFkB) и активирующего протеина-1 (АП-1) [2], и противовоспалительной активности других ЯТФ — рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-гамма (PPARγ) [3]. Возникла необходимость изучения влияния активаторов и ингибиторов соответствующих ЯТФ. По современным данным, в механизме действия метформина (МФ) участвует ингибиция NFκB и АП-1, хотя этим не исчерпывается молекулярный механизм его действия [2]. Пиоглитазон (ПГ) — агонист PPARγ — также противодействует воспалению и является средством, снижающим резистентность гепатоцитов, мышечной и жировой ткани к инсулину. Поскольку метформин признан средством первого ряда при лечении СД-2, а пиоглитазон показал свою эффективность и безопасность в многоцентровом клиническом исследовании PROACTIV и многих других, недавно обобщенных в обзоре [5], представляется целесообразным изучить совместное действие этих препаратов у больных СД-2, страдающих ИБС.

Цель работы: изучить влияние совместного применения метформина и пиоглитазона в течение шести месяцев на клиническое течение СД-2 и ИБС, показатели антропометрии, системного воспаления, инсулинорезистентности и липидного обмена в сравнении с результатами терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины (СМ).

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая

Адрес для переписки с авторами:
Расин М.С.
E-mail: profrasin@gmail.com

© Шаенко З.А., Расин М.С., 2015
© «Международный эндокринологический журнал», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

академия» и эндокринологического отделения 1-й городской больницы г. Кременчуга у 95 больных ИБС (стенокардией напряжения 1–2-го функционального класса по критериям ВОЗ) и субкомпенсированным СД-2 (согласно унифицированному клиническому протоколу первичной и вторичной медицинской помощи, утвержденному Министерством здравоохранения Украины, от 21.12.2012 № 1118) в возрасте 45–65 лет (39 мужчин и 56 женщин, средний возраст 59,40 ± ± 8,01 года). Средняя продолжительность СД-2 составила 5,3 ± 0,7 года, ИБС — 4,2 ± 0,7. Больные были полностью обследованы клинически, лабораторно и инструментально. В исследование не включались пациенты, которые перенесли в ближайшие 6 месяцев острый коронарный синдром, инсульт, хирургические вмешательства, тяжелые соматические и психические заболевания, а также больные с плохо контролируемой артериальной гипертензией, стенокардией III–IV ФК, с сердечной недостаточностью 3-го и 4-го функционального класса NYHA, с аритмиями, которые нуждались в специальном антиаритмическом лечении, с почечной или печеночной недостаточностью, с декомпенсированным СД, известной непереносимостью тиазолидиндионов (ТЗД) или метформина.

Все действия с пациентами проводились после подписания информированного согласия и с разрешения комиссии по биоэтике и этическим вопросам ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (протокол № 103 от 8 мая 2012 г.).

После скрининга всем пациентам для достижения стабилизации показателей ИБС и СД-2 давали рекомендации по поводу диеты и изменения образа жизни и назначали в течение месяца стандартный комплекс медикаментозной терапии: МФ 1,5–2,5 г/сутки, изосорбида динитрат 20 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в сутки, амлодипин 10 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5–5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки. После обследования (показатели до лечения) все пациенты были рандомизированы на две группы. Группа сравнения (37 пациентов) дополнительно к МФ в указанной дозе получала препарат сульфонилмочевины гликлазид 30–60 мг в сутки, группа наблюдения (58 пациентов) получала МФ в указанной выше дозе и ПГ — 30 мг в сутки, но не получала препарат СМ. Обе группы были идентичны по возрасту, полу, степени тяжести ИБС и СД-2, степени ожирения и тяжести АГ. Безопасность определялась по частоте эпизодов гипогликемии, аллергических реакций, ЭКГ, а также по показателям биохимического и общего анализов крови и мочи с определением функциональных показателей печени и почек. На предложенный способ лечения нами получен патент Украины.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) изучали с помощью тест-систем Bio-Lacbema-Tect, Чешская Республика, С-пептида — тест-систем DRG, США. Концентрацию фактора некроза опухоли альфа (норма для взрослых людей 0–6 пг/мл) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (норма 0–10 пг/мл) определяли иммуноферментными методами с использованием моно- и поликлональных антител к ФНО-α и тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия, для количественного определения интерлейкинов в биологических жидкостях человека, показатели уровня С-реактивного белка (СРБ), липидов, глюкозы и антропометрии — рутинными методами.

Статистический анализ проведен с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента для попарно связанных вариант с определением показателя вероятности различий между группами p) и непараметрических (χ^2 и критерий Манна — Уитни) критериев, а также корреляционного анализа Пирсона (r). Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническое течение СД-2 (контроль уровня HbA_{1c}, тощаковой и постпрандиальной гликемии, С-пептида и инсулинорезистентности)

Уровень гликемии до лечения был неудовлетворительным (средний уровень HbA_{1c} 8,90 ± 0,76 %) и статистически не отличался в группах наблюдения (ГН) и сравнения (ГС). Комбинация СМ и МФ через 6 месяцев привела к снижению этого показателя до 7,75 ± ± 0,64 ($p < 0,001$), однако сочетание ПГ и МФ (без СМ) было более эффективным — 7,22 ± 0,49, $p < 0,001$ (по сравнению с исходным уровнем) и $p < 0,01$ (при сравнении между группами).

Учитывая, что все приведенные показатели в обеих группах после лечения статистически значимо отличались от показателей до лечения, полученных методом сравнения попарно связанных вариант, в дальнейшем мы будем приводить только p_1, отражающий достоверность различий между ГС и ГН.

Постпрандиальная гликемия в ГС снизилась с 10,10 ± 0,42 ммоль/л до 8,20 ± 0,39 ммоль/л, а в ГН — до 8,05 ± 0,34 ммоль/л ($p_1 = 0,037$). Статистически значимой разницы в уровне тощаковой гликемии между группами не было. Эпизоды гипогликемии, оцененные по жалобам больных, отмечались только в ГС у 10,81 % (у 4 пациентов) без эпизодов тяжелой гипогликемии.

Уровень С-пептида в ГС снизился с 8,20 ± 2,05 нг/мл до 7,64 ± 1,93 нг/мл, а в ГН — с 8,48 ± 1,88 нг/мл до 6,08 ± 1,52 нг/мл ($p_1 < 0,001$). Индекс инсулинорезистентности в ГС снизился с 7,41 ± 1,76 до 5,65 ± 1,43, в ГН — с 7,71 ± 1,71 до 4,42 ± 1,17 ($p_1 < 0,001$).

Клиническое течение ИБС (наличие осложнений, динамика жалоб больных, функционального класса стенокардии напряжения, сердечной недостаточности, ЭКГ и артериального давления)

В течение шести месяцев наблюдения один больной из ГС был госпитализирован с диагнозом острого коронарного синдрома, который в дальнейшем был расценен как нестабильная стенокардия. Других осложнений ИБС не отмечено. В обеих группах достоверно снизилось количество лиц, отвечающих крите-

риям стенокардии напряжения ФК 2 и сердечной недостаточности II и III класса NYHA, по данным тестов с физической нагрузкой, но в ГН это снижение (с 49 до 27) было большим, чем в ГС (с 32 до 24) ($\chi^2 = 7{,}99$, $p_1 < 0{,}05$). Анализ жалоб выявил снижение ангинозных приступов и числа использованных таблеток нитроглицерина в обеих группах, субъективных симптомов сердечной недостаточности без статистически значимых отличий между группами. Ишемические изменения ЭКГ и нарушения реполяризации достоверно снизились только в ГН ($p_1 = 0{,}036$ и 0,005 соответственно). Систолическое и диастолическое АД достоверно снизилось в обеих группах, но целевого значения АД удалось добиться только у 12,1 % больных в ГН и 5,4 % в ГС ($\chi^2 = 4{,}79$, $p_1 > 0{,}2$).

Данные общеклинических лабораторных исследований и вопросы безопасности терапии

Анализ данных клинических анализов крови и мочи, а также биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции) и почек (уровень креатинина с расчетом фильтрационной функции, мочевины и остаточного азота) и показатели неспецифического воспаления, описанные выше, использованы нами для оценки безопасности терапии. Мы не наблюдали каких-либо изменений в функциональных показателях печени и почек, а также явлений аллергии в исследованных группах больных.

Показатели антропометрии

Через 6 месяцев индекс массы тела (ИМТ) в ГН снизился с 31,79 ± 2,80 кг/м^2 до 30,77 ± 2,60 кг/м^2 ($p < 0{,}05$), окружность талии у женщин уменьшилась с 99,58 ± 3,11 см до 97,73 ± 3,03 см ($p = 0{,}010$), индекс окружность талии/окружность бедер — с 0,900 ± 0,026 до 0,890 ± 0,027 ($p = 0{,}002$) в отличие от женщин в группе ГС, где этот показатель не изменился (с 0,89 ± 0,02 до 0,91 ± 0,02), так же как и у мужчин обеих групп.

Показатели системного воспаления

Уровень системного воспаления (СВ), определяемый по наличию СРБ, повышенной СОЭ, нейтрофильному лейкоцитозу, уровню фибриногена, сиаловых кислот, ФНО-α и ИЛ-6, был повышенным до лечения в обеих группах и не имел различий. Через 6 месяцев в ГС количество лиц с наличием повышения хотя бы одного из 5 первых показателей СВ уменьшилось с 37 до 25, тогда как в ГН — с 58 до 23 (χ^2 — 8,8, $p_1 < 0{,}05$), уровень ФНО-α снизился с 4,89 ± 2,00 пг/мл до 2,23 ± 0,90 пг/мл, а в ГН — с 5,04 ± 2,65 пг/мл до 1,17 ± 0,68 пг/мл ($p_1 < 0{,}001$), а ИЛ-6 в ГС — с 5,08 ± ± 2,37 пг/мл до 1,98 ± 0,80 пг/мл, а в ГН — с 4,11 ± ± 2,79 пг/мл до 1,31 ± 0,67 пг/мл ($p_1 = 0{,}013$).

Показатели липидного обмена

Уровень ОХС и ТГ был повышенным в обеих группах до лечения и не изменился в ГС после лечения, тогда как в ГН снизился (ТГ с 2,36 ± 0,38 ммоль/л до 1,59 ± 0,29 ммоль/л ($p_1 < 0{,}001$), ОХС — с 5,63 ± ± 0,82 ммоль/л до 4,82 ± 0,77 ммоль/л ($p < 0{,}001$). Такая же тенденция отмечена в отношении липопротеидов низкой плотности (ЛПНП): без изменений в ГС, а в ГН зафиксировано снижение с 2,92 ± 0,82 ммоль/л до 2,44 ± 0,80 ммоль/л ($p_1 < 0{,}001$). Уровень ЛПВП в ГН имел тенденцию к повышению ($p_1 < 0{,}11$). Коэффициент атерогенности после лечения в ГС составил 4,17 ± ± 0,33, в ГН — 3,35 ± 0,28 ($p < 0{,}01$).

Обсуждение полученных результатов

Хотя пиоглитазон вошел в европейские рекомендации по лечению СД-2, среди ведущих эндокринологов и кардиологов Украины наблюдается определенный негативизм в отношении пиоглитазона. Возможно, это связано со сложностями в понимании молекулярных механизмов действия глитазонов, а также с дискуссией в отношении задержки жидкости и увеличения сердечной недостаточности, якобы свойственных всем представителям этой группы препаратов — тиазолидиндионов или глитазонов. Безопасность и эффективность пиоглитазона у больных ИБС доказана в многоцентровом клиническом исследовании PROACTIV. При этом наиболее значимое снижение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдалось в группе больных с высоким риском [6].

Наше исследование показало, что комбинация МФ и ПГ превосходит наиболее распространенный в настоящее время способ лечения СД-2 средней тяжести (МФ + СМ) по всем изученным параметрам: степени компенсации углеводного обмена, нормализации уровня липидов, снижению инсулинорезистентности и СВ, при этом улучшение клинического состояния больных, оцененное по снижению ФК стенокардии, превосходило ГС. Антропометрические исследования не выявили увеличения массы тела больных, которое могло бы свидетельствовать о наличии скрытых отеков. Все параметры безопасности соблюдались, а явления гипогликемии как наиболее частое осложнение препаратов СМ наблюдались только у больных, получавших СМ. В исследовании Н.И. Винник [4] в группе больных ИБС с явлениями метаболического синдрома пиоглитазон в дозе 30 мг в течение 6 месяцев достоверно снижал уровень системного воспаления по всем показателям: снизился уровень церулоплазмина (в 1,24 раза, $p < 0{,}001$), уровень С-реактивного белка (в 2,75 раза, $p < 0{,}001$) и уровень фактора некроза опухоли α (в 2,23 раза, $p < 0{,}01$). В группе сравнения в течение исследования уровень церулоплазмина имел тенденцию к росту ($p < 0{,}05$). Фактор некроза опухоли α достоверно не изменился, а уровень ВЧ-СРБ снизился с 5,51 ± 3,97 мг/л до 1,83 ± 2,60 мг/л ($p < 0{,}001$). Автор отмечает, что и через 12 месяцев сохраняются достоверные различия между группами наблюдения в уровнях церулоплазмина ($p < 0{,}01$) и фактора некроза опухоли α ($p < 0{,}01$). В группе пациентов, которые получали пиоглитазон, эти показатели стали еще ниже. Полученные данные говорят о том, что изменение образа жизни участников исследования и комплексная

терапия ИБС, которую получали больные, значительно снижают уровень системного воспаления. Однако и на этом фоне отчетливо проявляется дополнительный эффект пиоглитазона.

Один из последних обзоров исследований пиоглитазона в лечении больных СД-2 и ИБС представлен группой авторов [5]. В этом обзоре указывается на снижение тощаковой и постпрандиальной гликемии и уровня HbA_{1c} при длительном приеме ПГ, как и МФ, на 1,5 %. ПГ в этом плане был выше СМ и ингибитора дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — ситаглиптина. Авторы указывают, что ПГ обеспечивает длительный и стабильный гликемический контроль в комбинации с другими антидиабетическими препаратами и инсулином, нормализацию липидного профиля, а также 70% снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. ПГ — единственный препарат, существенно снижающий инсулинорезистентность. Препараты СМ, иДДП-4, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) не снижают инсулинорезистентность, а инсулин — повышает ее. Опасения в отношении возможности применения ПГ у больных СД-2 и ИБС базировались на анализе влияния другого ТЗД — розиглитазона (РГ), для которого доказано повышение риска осложнений ИБС при весьма хороших результатах в плане снижения гликемии. Однако имеются существенные различия в молекулярном механизме действия ПГ и РГ [3]. Другим тормозом внедрения ПГ в практику были данные о якобы повышении им риска развития рака мочевого пузыря, которые в массовых исследованиях не подтвердились. Напротив, получены данные о снижении ПГ и другими ТЗД риска развития рака печени, толстой кишки и легких, в целом встречающихся у больных СД-2 в 4—5 раз чаще, чем рак мочевого пузыря. Ссылки на оригинальные статьи, обзоры и метаанализы, подтверждающие указанные выше тезисы, приведены в цитированном выше исследовании [5].

ПГ, как и МФ, значительно снижает СВ. В исследовании А.В. Лавренко [7] наблюдалось значительное снижение показателей воспаления у больных ИБС и СД-2 при кратковременной (1 месяц) терапии метформином в дозе 1 г в сутки. Уровень ИЛ-1 снизился на 51 %, ИЛ-6 — на 53 %, ФНО-α — на 43 %. У больных метаболическим синдромом (МС) без СД-2 также значительно снизились эти показатели — в пределах 30—40 %, кроме уровня ФНО-α, который в этой группе не изменился. Эти данные указывают на мощное противовоспалительное действие метформина как у лиц с СД-2, так и у больных МС без СД-2. Сравнение полученных этими авторами данных о влиянии раздельного применения ПГ и МФ на показатели воспаления в целом совпадают с данными нашего исследования. Однако следует отметить, что комбинированная терапия в количественном отношении значительно более эффективна. Так, ПГ снижает уровень ФНО-α в 2,23 раза, метформин — на 43 %, а комбинация этих препаратов — в 5 раз. Это, на наш взгляд, свидетельствует о целесообразности их совместного применения.

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Представляется вероятным, что общим механизмом действия ПГ и МФ, несмотря на их принадлежность к группам с различными механизмами действия, является их влияние на подавление хронического системного вялотекущего воспаления, являющегося основой развития всей хронической патологии человека. С этой точки зрения целесообразно ввести определение маркеров воспаления в панель необходимых исследований для установления степени риска наиболее массовых заболеваний и контроля за эффективностью терапии. Настоящее исследование демонстрирует аддитивный эффект комбинации ПГ и МФ в контроле системного воспаления, что позволяет рекомендовать эту комбинацию для терапии больных ИБС и СД-2. Следует продолжить исследования как вновь разрабатываемых, так и имеющихся в арсенале современной терапии средств контроля системного воспаления, как эффективных методов профилактики и терапии СД-2 и ИБС. Необходимо изучить возможность применения МФ и ПГ у лиц с явлениями МС как альтернативы для тех, кто не выдерживает рациональную диету и не занимается физическими тренировками.

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов. — М., 2008. — С. 3-6.

2. Кайдашев И.П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — № 3 (35). — С. 35-40.

3. Расин М.С. Факторы транскрипции в центре современной биологии и медицины. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом / М.С. Расин, С.М. Расин. — М.: Lambert Academic Publishing, 2013. — С. 285.

4. Эффективность применения пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Н.И. Винник, Л.А. Куценко, Н.Л. Куценко [и др.] // Лікарська справа. — 2011. — № 3—4. — С. 67-73.

5. Schernthaner G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013 / G. Schernthaner, J. Craig Currie, Gerit-Holger Schernthaner // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36. — P. 2013-2031.

6. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial / J.A. Dormandy, B. Charbonnel, D.J. Eckland et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366 (9493). — P. 1279-1312.

7. Лавренко А.В. Гликозилированный гемоглобин и С-пептид у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающих ишемической болезнью сердца / А.В. Лавренко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2011. — № 10 (3). — С. 199-203.

Получено 06.02.15

Шаєнко З.О., Расін М.С.
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА МЕТФОРМІНУ ТА ПІОГЛІТАЗОНУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Резюме. Комбінація метформіну (МФ) (2 г на добу) та піоглітазону (ПГ) (30 мг на добу) у 57 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) знижує показники хронічного запалення (ХЗ) низької інтенсивності: рівень фактора некрозу пухлини альфа в крові — в 5 разів через 6 місяців, інтерлейкіну-6 — у чотири рази відповідно порівняно з початковим рівнем. Ця комбінація є безпечною, дає позитивний клінічний ефект по відношенню до ІХС і більш ефективно нормалізує рівень глікованого гемоглобіну у хворих порівняно з комбінацією МФ і препарату сульфонілсечовини. Оскільки ХЗ є ініціюючим фактором розвитку атеросклерозу, ІХС, артеріальної гіпертензії та ЦД-2, комбінацію МФ та ПГ слід вважати ефективним і безпечним засобом профілактики й лікування комбінації цих захворювань, що підтверджується аналізом сучасної наукової літератури.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, хронічне запалення, метформін, піоглітазон, фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-6.

Shaienko Z.A., Rasin M.S.
Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

EFFICIENCY AND SAFETY OF METFORMINE AND PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary. A combination of metformin (MF) (2 g daily) and pioglitazone (PG) (30 mg daily) in 57 patients with coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus type 2 (DM 2) reduces the indicators of low grade chronic inflammation (CI): tumor necrosis factor alpha in blood — by 5 times in 6 months of treatment, interleukin-6 — by a 4 times compared to baseline. This combination is safe, has a positive clinical effect on CHD and more effectively normalizes glycated hemoglobin level in patients compared with a combination of MF and sulfonylurea. Since CI is a trigger for the development of atherosclerosis, CHD, arterial hypertension and DM 2, a combination of MF and PG should be considered as an effective and safe agent for the prevention and treatment of these diseases that is confirmed by analysis of modern scientific literature.

Key words: diabetes mellitus type 2, chronic inflammation, metformin, pioglitazone, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6.