

ТЕРАПІЯ

УДК 616.379-008.64-085.27-085.225

*Т.М. Амбросова**Харківський національний медичний університет***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ:
КАРДІОВАСКУЛЯРНІ, ПРОТЕКТИВНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ**

Зроблено огляд основних кардіопротективних, вазопротективних та метаболічних ефектів метформіну при лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Розглянуто основні патогенетичні механізми впливу метформіну на серце, судини, гемостаз, ендотеліальну дисфункцію, прозапальні та протромботичні стани. Лікування метформіном позитивно впливає на зниження загального серцево-судинного ризику і розвиток серцево-судинних, мікро- та макросудинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, метформін, кардіопротективні ефекти, метаболічні ефекти.

На сучасному етапі метформін розглядається як препарат першої лінії вибору при лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Це насамперед пов'язане з його здатністю збільшувати передачу інсуліну до клітин і інгібувати основні ферменти глікоконезису в печінці, що приводить до зниження продукції глюкози. Не менш важливими клініцистами вважають здатність метформіну позитивно впливати на ліпідний обмін, покращувати функцію ендотелію, мікроциркуляцію, протизапальні ефекти, позитивно впливати на систему гемостазу та реологічні властивості крові, підвищувати вазопротективні, антигіпертензивні та антиоксидантні ефекти. Розглянуто основні кардіопротективні та метаболічні ефекти метформіну, які загалом позитивно впливають на зниження загального серцево-судинного ризику у хворих з ЦД 2-го типу при лікуванні метформіном [1].

Здатність метформіну покращувати серцево-судинний прогноз була підтверджена дослідженнями UKPDS (UK Prospective Dia-

betes Study) [2] і PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) [3]. Так, в дослідженні PRESTO було показано, що застосування метформіну у хворих з ЦД 2-го типу і наявністю серцево-судинних факторів ризику або з діагностованою ішемічною хворобою серця (ІХС) знижує відносний ризик розвитку будь-якого серцево-судинного ускладнення більш ніж на 20 %, смертельних випадків – на 60 %, інфаркту міокарда – на 70 %, операції ревазуляризації судин – на 20 %. Дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) [4] дозволяють розглядати метформін як ефективний препарат для первинної профілактики ЦД 2-го типу у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) і надлишковою масою тіла. На тлі застосування метформіну відзначалося зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 31 % в порівнянні з пацієнтами, які не отримували медикаментозної терапії. Також у дослідженні DPP було переконливо показано, що терапія метформіном (850 мг двічі на добу) може ефективно і безпечно запобігати розвитку ЦД

© Т.М. Амбросова, 2013

2-го типу на 31 % у пацієнтів з ПТГ, особливо у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) 25 кг/м², які мають високий ризик розвитку ЦД 2-го типу [5]. Американською діабетичною асоціацією та Європейською асоціацією з вивчення ЦД доведена ефективність метформіну (клас бігуанідів) при лікуванні станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю [6].

Втім, аналіз призначень метформіну в Україні залишається на низькому рівні і складає до 15 % [7], тоді як в США призначається 54 % препаратів класу бігуанідів. Такі тенденції в західних країнах насамперед пов'язані з появою нових рекомендацій, що розроблені на основі даних доказової медицини і в яких наводяться переконливі факти патогенетичної ефективності застосування метформіну при ЦД 2-го типу і станах, що асоційовані з інсулінорезистентністю. Низький рівень призначення метформіну в Україні можна пояснити обережним ставленням лікарів до виникнення побічних ефектів, а саме розвитку лактат-ацидозу та ураження нирок при лікуванні метформіном.

Метформін абсорбується в основному в тонкому кишечнику, практично не метаболізується в організмі і повністю виводиться нирками в незмінену вигляді (період напіввиведення 1,5–4,9 год). Протипоказаннями до призначення метформіну є порушення функцій нирок (зниження кліренсу креатиніну нижче 50 мл/хв або концентрація креатиніну крові більше 132 ммоль/л у чоловіків і більше 123 ммоль/л у жінок), гіпоксичні стани будь-якої природи, зловживання алкоголем, також слід утриматися від прийому препарату в період вагітності і лактації. Лікування метформіном починають з дози 500–850 мг, що приймають ввечері або на ніч. Надалі доза препарату збільшується на 500–850 мг кожні 1–2 тижні. Щоб уникнути побічних явищ метформіну (діарея, метеоризм, абдомінальний дискомфорт, металевий присмак у роті) необхідна поступова титрація дози препарату. Максимальна рекомендована доза становить 1500–1700 мг/добу.

Основними гіпоглікемічними механізмами дії метформіну є інгібування синтезу глюкози в печінці (зниження глюконеогенезу і глікогенолізу) та підвищення печінкової і периферичної чутливості тканин до ендогенного інсуліну (підвищується поглинання

глюкози печінкою, скелетними м'язами та жировою тканиною), які не впливають на секрецію інсуліну [8, 9]. Слід відзначити, що метформін прямо не впливає на β -клітини підшлункової залози, а опосередковано покращує секрецію інсуліну за рахунок зниження глюкостоксичності і рівня вільних жирних кислот, що сприяє зниженню ліпостоксичності.

Додаткові впливи метформіну на вуглеводний обмін пов'язані з такими механізмами, як уповільнення процесу всмоктування вуглеводів у травному тракті [10], також встановлена анорексогенна дія метформіну, яку дослідники пов'язують з механізмами впливу метформіну на метаболізм глюканоподібного пептиду і лептину [11].

Важливим ефектом метформіну є зменшення або стабілізація маси тіла, а також зниження відкладення вісцерального жиру [12]. Як свідчать результати експериментальних досліджень на тваринах, анорексогенний ефект метформіну пов'язаний з центральною дією препарату на модуляцію експресії нейропептиду Y, що призводить до зниження маси тіла [13]. Встановлено, що залежно від тривалості прийому метформіну зниження маси тіла у хворих з ожирінням і метаболічним синдромом складає від 0,5 до 4,5 кг. Також встановлено позитивний вплив 6-місячної терапії метформіном на зменшення як загальної маси тіла, так і відсотка вісцерального жиру (на 3,3 кг і 15,7 % відповідно) [14].

Метформін володіє і низкою інших метаболічних ефектів, включаючи і вплив на ліпідний обмін [12]. В дослідженнях [1, 15] встановлено гіполіпідемічні та антиатерогенні ефекти метформіну: на фоні терапії метформіном рівень окиснення вільних жирних кислот знижується на 10–30 %, також метформін знижує власно рівень вільних жирних кислот на 10–17 %, що покращує чутливість тканин до інсуліну і сприяє корекції порушеної секреції інсуліну.

У ряді досліджень встановлено здатність метформіну знижувати атерогенний пул ліпідів (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності) та підвищувати рівень антиатерогенної фракції (ліпопротеїди високої щільності) у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням порівняно з групою плацебо та групою, що отримувала глібенкламід і інсулін [15, 16].

В останні роки з'явилося багато даних про кардіоваскулярні ефекти метформіну, що свідчать про значущу роль препарату в профілактиці і уповільненні прогресування серцево-судинних захворювань. Уперше позитивний вплив метформіну на частоту розвитку серцево-судинних захворювань у хворих з ЦД 2-го типу і ожирінням було зафіксовано в дослідженні UKPDS, де було встановлено, що загальна смертність від усіх причин знижувалась на 36 %, смертність, що пов'язана з ЦД, знизилась на 42 %, розвиток інфаркту міокарда – на 39 %, інсульту – на 41 % [2].

Подальшими науковими дослідженнями встановлено, що кардіопротективні ефекти пов'язані з впливом метформіну на ліпідний обмін, ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу і реологічні властивості крові [17, 18].

Сприятливий вплив метформіну на ліпідний обмін обумовлює розвиток каскадних механізмів протидії формування атеросклеротичного ураження судин. Ці антиатеросклеротичні ефекти метформіну пов'язані з його здатністю знижувати відкладення ліпідів у судинній стінці, зменшувати проліферацію гладком'язових клітин, порушувати адгезію та трансформацію моноцитів/макрофагів, пригнічувати здатність піністих клітин захоплювати ліпіди, і відповідно метформін активно впливає на ранні стадії формування атеросклерозу. Встановлено, що метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію судин і знижує експресію рецепторів, які залучені до процесів внутрішньоклітинного накопичення ліпідів [19], пригнічує процеси диференціації моноцитів у макрофаги з формуванням піністих клітин у субендотелії, а *in vitro* – уповільнює експресію адгезивних молекул – ICAM-1, VCAM-1 (внутрішньоклітинна молекула адгезії -1, судинно-клітинна молекула адгезії 1) і E-селектину [8, 10].

Ряд експериментальних робіт свідчить про активне втручання метформіну в метаболізм ліпідів судинної стінки: препарат прискорює катаболізм ліпопротеїдів низької щільності, сприяючи їх конверсії в ліпопротеїди високої щільності, знижує акумуляцію ефірів холестерину в аорті, збільшує вміст фосфоліпідів. Дослідження *in vivo* і *in vitro* показали, що метформін послаблює формування атеросклеротичних бляшок у кроликів і щурів, що

одержували їжу з високим вмістом жиру, та зменшує проліферацію гладком'язових клітин судин [20].

У хворих з метаболічним синдромом метформін надає протективні васкулярні ефекти, пов'язані з впливом на систему гемостазу, реологію крові, функцію ендотелію та судинну реактивність, а саме знижує активність і концентрацію інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), знижує рівень фактора VII, порушує структуру і функції фібрину, знижує рівень С-реактивного протеїну, пригнічує процеси агрегації і адгезії тромбоцитів, зменшує рівень тромбоцитарного фактора 4 і β -тромбоглобуліну, поліпшує капілярний кровотік у м'язовій і жировій тканинах, покращує процеси релаксації судин, пригнічує неоангіогенез, збільшує гемодинамічну відповідь на L-аргінін [21–23]. Таким чином, препарат має здатність не тільки гальмувати агрегацію тромбоцитів, але і знижувати ризик утворення тромбів [23].

Недавні дослідження показали, що метформін володіє і непрямим механізмом зниження рівня ІАП-1. Цей ефект, можливо, пов'язаний зі здатністю метформіну зменшувати масу вісцеральної жирової тканини, а отже зменшується і активність синтезу ІАП-1, бо відомо, що вісцеральні адипоцити продукують значно більше ІАП-1, ніж адипоцити підшкірно-жирової клітковини, а терапія метформіном сприяє зменшенню маси вісцерального жиру [24–26]. Підвищення активності ІАП-1 на сьогодні розглядають як фактор високого кардіоваскулярного ризику, особливо по відношенню до ризику розвитку ЦД 2-го типу та інсулінорезистентно-асоційованих станів (ожиріння, метаболічного синдрому, дисліпідемії, гіперглікемії).

Вазопротективні ефекти метформіну полягають в нормалізації спазму та релаксації артеріол, зменшенні проникності судинної стінки і гальмуванні процесів неоангіогенезу [1, 12]. Крім того, встановлено, що метформін має антиоксидантну активність, що обумовлена гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, у тому числі і процесу глікозилювання білків [22], а вплив на оксидантну систему, у свою чергу, приводить до покращення чутливості тканин до інсуліну.

Серед різноманітних ефектів метформіну з точки зору профілактики кардіоваскулярних

захворювань важливе значення має вплив його на кровотік. Відомо, що препарат підсилює капілярний кровообіг у ряді органів, включаючи скелетні м'язи і жирову тканину [15, 27]. В експерименті з використанням тварин з гострою ішемією показано антиішемічний ефект метформіну. Так, застосування цього лікарського препарату у щурів приводило до значного зменшення площі некрозу міокарда при ішемії, індукованої тривалою перев'язкою лівої коронарної артерії [22]. Припускають, що даний препарат впливає на систему мікроциркуляції за допомогою збільшення кількості функціонуючих капілярів в ішемізованій тканині.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [18] вивчали вплив метформіну на судинну реактивність у родичів хворих на ЦД 2-го типу першої лінії спорідненості з метаболічним синдромом без ПТГ, середній вік ($38,3 \pm 7,6$) років, індекс маси тіла ($36,3 \pm 2,0$) кг/м². В умовах реактивної гіперемії терапія метформіном приводила до істотного покращення ендотеліалізалежної вазодилатації.

Вплив метформіну на прозапальний стан у хворих на ЦД 2-го типу має вагоме патогенетичне значення, бо, за даними деяких досліджень, активація синтезу прозапальних факторів (ІЛ-6) може розглядатись як предиктор формування інсулінорезистентності і прогресування ЦД 2-го типу [28–30]. У дослідженні К. Isoda et al. [31] показано, що метформін дозозалежно пригнічував вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8 у гладком'язових клітинах судин, макрофагах і ендотеліоцитах людини. Автори вважають, що в основі цих процесів лежить зниження транслокації нуклеарного фактора транскрипції (NF- κ B), що приводить до пригнічення запальних процесів у судинній стінці

і покращує ендотеліальну функцію в умовах прозапальних ефектів цитокінів.

Сприятливий вплив метформіну може реалізовуватися також через збільшення утворення NO [22, 27]. Так, при інкубації культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном (50–500 мкмоль/л) спостерігалось залежне від дози підвищення фосфорилування серину-1179 NO-синтази ендотелію [17]. Ці процеси супроводжувались підвищенням активності NO-синтази ендотелію, а в подальшому і біоактивності NO. Крім того, в умовах високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) інкубація культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном викликала зниження надлишкової експресії молекул адгезії, ендотеліального апоптозу, індукованих гіперглікемією. Результати дослідження показали, що при підвищенні активації NO-синтази ендотелію опосередковано через АМФ-залежний механізм метформін покращує ендотеліальну функцію. В експериментальній роботі [15], що виконана на щурах з надлишковим відкладенням вісцерального жиру, викликаним їжею, багатою жирами, показано збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази на тлі застосування метформіну [15].

Таким чином, у даний час раціональна терапія метформіном ЦД 2-го типу та асоційованих з інсулінорезистентністю станів (ожиріння, метаболічний синдром, предіабет (ПТГ) приводить до формування сприятливих фармакологічних ефектів, які в поєднанні з корекцією стилю життя є ефективними способами корекції інсулінорезистентності та гіперглікемії, і дозволяє позитивно впливати на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу.

Список літератури

1. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today / J.H. Scarpello // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29 (6). – P. 36–43.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
3. The PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) protocol: A double-blind, placebo-controlled trial / D. Holmes, P. Fitzgerald, S. Goldberg [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139 (Part 1). – P. 23–31.
4. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25 (12). – P. 2165–2171.

5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
6. New ADA/EASD Concensus recommends metformin at diagnosis of type 2 diabetes / *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (8). – P. 1963–1972.
7. Радченко А.Н. Применение метформина у больных сахарным диабетом: взгляд кардиолога / А.Н. Радченко // *Артериальная гипертензия.* – 2011. – № 3. – С. 50–63.
8. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in max / P.J. Grand // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29 (6). – P. 45–52.
9. Boden G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction / G. Boden, G.L. Shulman // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. (Suppl 3). – P. 14–23.
10. Kirpichnikov D. Metformin. An update / D. Kirpichnikov, S.I. McFarlane, J.R. Sowers // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 25–33.
11. Mannucci E. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects / E. Mannucci, A. Ognibene, F. Cremasco [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24 (3). – P. 489–494.
12. Daskalopoulou S.S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome / S.S. Daskalopoulou, D.P. Mikhailidis, M. Elisaf // *Angiology.* – 2004. – Vol. 55 (6). – P. 3145–3152.
13. Chau-Van C. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide y expression in cultured hypothalamic neurons / C. Chau-Van, M. Gamba, R. Salvi [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148 (2). – P. 507–511.
14. Selective decreased in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes / R. Kurukulasuriya, M. Banerij, R. Chaiken, H. Lebovitz // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. A315.
15. Mamputu J.C. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence / J.C. Mamputu, N.F. Wiernsperger, G.A. Renier // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29 (6). – P. 71–76.
16. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study / W.S. Tzou, P.S. Douglas, S.R. Srinivasan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 457–463.
17. Davis B.J. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase / B.J. Davis, Z. Xie, B. Viollet, M.H. Zou // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 496–450.
18. De Aquiar L.G. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance / L.G. De Aquiar, L.R. Bahia, N. Villela // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (5). – P. 1083–1089.
19. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 / N. Ouslimani, M. Mahrouf, J. Peynet [et al.] // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56 (3). – P. 308–313.
20. Hong Y. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study / Y. Hong, X. Jin, J. Mo // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262 (1). – P. 113–123.
21. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Jadhav, W. Ferrell, I.A. Greer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (5). – P. 956–963.
22. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats / P.V. Katakam, M.R. Ujhelyi, M. Hoenig, A.W. Miller // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 108–112.
23. Fay W.P. Vascular functions of the plasminogen activation system / W.P. Fay, N. Garg, M. Sunkar // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (6). – P. 1231–1237.
24. Plasminogen activation: a mediator of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerotic plaques / P. Rossignol, A. Luttun, J.L. Martin-Ventura [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4 (3). – P. 664–670.

25. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis / J.F. Arenillas, J. Alvarez-Sabin, C.A. Molina [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1456–1463.
26. Alessi M.C. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (10). – P. 2200–2207.
27. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats / Y.W. Kim, S.Y. Park, J.Y. Kim, J.Y. Huh // *J. Androl.* – 2007. – Vol. 26 (3). – P. 34–38.
28. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo / G. Rega, C. Kaun, S. Demyanets [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (7). – P. 1587–1595.
29. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue / G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (15). – P. 1938–1945.
30. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women / K.M. Rexrode, A. Pradhan, J.E. Manson [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 674–682.
31. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells / K. Isoda, J.L. Young, A. Zirlik [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (3). – P. 611–617.

T.N. Амбросова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ, ПРОТЕКТИВНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Выполнен обзор основных кардиопротективных, вазопротективных и метаболических эффектов метформина при лечении сахарного диабета 2-го типа. Рассмотрены основные патогенетические механизмы влияния метформина на сердце, сосуды, гемостаз, эндотелиальную дисфункцию, провоспалительные и протромботические состояния. Лечение метформином позитивно влияет на снижение общего сердечно-сосудистого риска и развития сердечно-сосудистых, микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, кардиопротекция, вазопротекция, метаболические эффекты, сердечно-сосудистый риск.

T.N. Ambrosova

EFFECT OF METFORMIN IN TYPE 2 DIABETES: CARDIOVASCULAR, PROTECTIVE AND METABOLIC EFFECTS

The article provides an overview of the major cardioprotection, vasoprotection and metabolic effects of metformin in the treatment of type 2 diabetes. The basic pathogenetic mechanisms of action of metformin on the heart, blood vessels, hemostasis, endothelial dysfunction, proinflammatory and prothrombotic are shown. Treatment by metformin positive influence reducing the overall cardiovascular risk of cardiovascular, micro- and macrovessels complications of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, metformin, cardioprotection, vasoprotection and metabolic effect, cardiovascular risk.

Поступила 06.08.13