

Received: 2016.05.14
Accepted: 2017.05.18
Published: 2017.08.24

Patofizjologiczne podstawy protekcyjnego działania metforminy w niewydolności serca

The pathophysiological basis of the protective effects of metformin in heart failure

Aleksandra Dziubak, Grażyna Wójcicka

Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Metformina obecnie zalecana jako lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) jest jednym z nielicznych leków przeciwhiperlipidemicznych redukujących ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Jednak ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej podczas terapii metforminą, jej zastosowanie u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca (HF) jest wciąż przedmiotem dyskusji. Celem pracy jest przedstawienie stanowiska wspierającego możliwość stosowania metforminy u chorych na cukrzycę ze współistniejącą niewydolnością serca. W niewydolnym sercu, metformina poprzez mechanizm zależny od aktywacji kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK), korzystnie wpływa na metabolizm wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i glukozy, biogenezę mitochondriów, jak również szlak tlenek azotu (NO)-syntaza NO. Metformina może również hamować generację i kumulację końcowych produktów nieenzymatycznej glikacji (AGEs) i w ten sposób zapobiegać powstawaniu strukturalnych i czynnościowych zmian w miokardium.

Podsumowując, dane eksperymentalne i kliniczne wskazują na istotną rolę metforminy w zapobieganiu rozwojowi zmian strukturalnych i czynnościowych w miokardium, aczkolwiek niezbędne są dalsze badania oceniające bezpieczeństwo i korzyści stosowania metforminy u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca.

Słowa kluczowe: metformina • niewydolność serca • kinaza białkowa aktywowana AMP

Summary

Metformin, currently recommended as the drug of first choice in type 2 diabetes mellitus (T2DM), is one of the few antihyperglycemic drugs to reduce cardiovascular risk. Nonetheless, due to the risk of lactic acidosis during metformin therapy, its usage in patients with diabetes and heart failure (HF) is still a matter of debate. The aim of this review is to present data supporting the possibility of using metformin in the treatment of diabetic patients with concomitant heart failure. In the failing heart, metformin through the mechanism related to AMP-activated protein kinase (AMPK) activity, improves free fatty acids (FFA) and glucose metabolism, mitochondrial biogenesis, as well as nitric oxide (NO)-NO synthase pathway. Metformin can also inhibit the generation and accumulation of advanced glycation end products (AGEs) and thereby prevents the development of the adverse structural and functional changes in myocardium.

In summary, experimental and clinical data indicate the ability of metformin to prevent the development of the structural and functional changes in myocardium, although further basic research and clinical studies assessing benefits and safety of metformin therapy in patients with HF are required.

Keywords: metformin • heart failure • AMP-activated protein kinase

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245608
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3855
Word count:	4287
Tables:	1
Figures:	8
References:	79

Adres autorki: mgr Aleksandra Dziubak, Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin; e-mail: a_dziubak@interia.pl

Wykaz skrótów: **ACC-1** – karboksylaza acetylo-CoA 1; **ACC-2** – karboksylaza acetylo-CoA 2; **ADP** – adenozyndifosforan; **AICAR** – rybonukleotyd 5-aminoimidazolo-4-karboksamidowy; **AGEs** – końcowe produkty zaawansowanej glikacji; **AMP** – adenozyndifosforan; **AMPK** – kinaza białkowa aktywowana AMP; **ATP** – adenozyntrifosforan; **BMI** – wskaźnik masy ciała; **CaMKK β** – kinaza kinazy białkowej zależnej od kalmoduliny β ; **cAMP** – cykliczny adenozyndifosforan; **cGMP** – cykliczny guanozyndifosforan; **CPT-1** – palmitoilotransferaza karnitynowa 1; **DAG** – diacyloglicerol; **DPP-4** – peptydaza dipeptydylowa 4; **eEF-2** – czynnik elongacji translacji 2; **EKG** – elektrocardiogram; **eNOS** – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu; **FAS** – syntaza kwasów tłuszczowych; **FAA** – wolne kwasy tłuszczowe; **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1; **GLUT-1** – transporter glukozy 1; **GLUT-4** – transporter glukozy 4; **GPAT** – acylotransferaza glicerolo-3-fosforanowa; **HbA1c** – hemoglobina glikolowana; **HDL** – lipoproteiny o wysokiej gęstości; **HMG-CoA** – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA; **IL-1 β** – interleukina 1 β ; **iNOS** – indukowalna syntaza tlenu azotu; **IRS-2** – substrat receptora insulinowego 2; **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa; **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości; **LKB1** – wątrobowa kinaza białkowa B1; **mRNA** – informacyjny kwas rybonukleinowy; **NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; **p70S6** – białko rybosomalne S6; **PDE** – fosfodiesteraza regulowana przez cGMP; **PDH** – dehydrogenaza pirogronianowa; **PFK-1** – fosfofruktokinaza 1; **PFK-2** – fosfofruktokinaza 2; **PGC-1 α** – koaktywator 1 α receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów γ ; **PKC** – kinaza białkowa C; **PKG** – kinaza białkowa zależna od cGMP; **Pi** – fosforany nieorganiczne; **PI-3** – 3-fosfatydyloinozytol; **PPAR α** – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów α ; **SERCA2a** – pompa wapniowa w retikulum sarkoplazmatycznym; **SGLT-2** – kotransporter sodowo-glukozowy; **SMTU** – S-metyloizotiomocznik; **SPT** – palmitoilotransferaza serynowa; **SREBP-1** – białko 1 wiążące sterolowy element regulacyjny; **TGF- β 1** – transformujący czynnik wzrostu β 1.

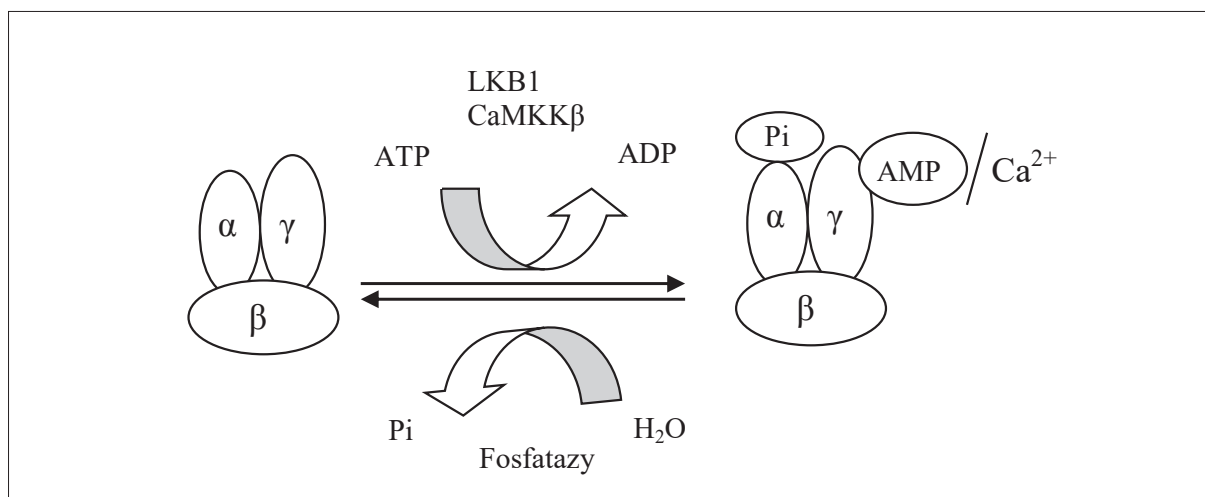
WSTĘP

Cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i niewydolności serca. Prawdopodobieństwo ujawnienia się niewydolności serca u osób z cukrzycą wzrasta prawie dwukrotnie u mężczyzn i pięciokrotnie u kobiet [32]. Współistnienie cukrzycy i niewydolności serca znacząco pogarsza rokowanie w tej grupie chorych. Wykazano korelację między ciężkością hiperglikemii a rozwojem niewydolności serca. Obecnie dostępnych jest wiele leków stosowanych w kontroli glikemii, jednak ich rola w terapii pacjentów z cukrzycą i współistniejącą niewydolnością serca jest wciąż nieokreślona. Sugeruje się, że niektóre leki przeciwhiperglykemiczne mogą wykazywać szczególne korzyści w postaci zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz redukcji śmiertelności. Zalety te wykazano dla empagliflozyny (inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2; SGLT-2) oraz pochodnej biguanidu – metforminy [20,58].

Metformina (1,1-dimetylobiguanid) to obecnie podstawowy lek stosowany w cukrzycy typu 2, zalecany na

każdym etapie jej terapii, w monoterapii oraz terapii skojarzonej z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi, a także insuliną [50,76]. Pochodne biguanidu wprowadzono do leczenia chorych z cukrzycą w latach 50 ub.w. Fenformina i buformina, zostały wycofane z lekospisów w latach 70 ub.w. ze względu na częste przypadki zagrażającej życiu kwasicy mleczanowej. Natomiast metformina, mniej lipofilna pochodna, okazała się bezpieczniejsza i po 20 latach stosowania w Europie została również zarejestrowana w USA po opublikowaniu wyników badań DeFronzo i Goodman, wskazujących na bezpieczeństwo i korzyści wynikające z jej stosowania [14,16,60,71].

Randomizowane, wielośrodkowe badanie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) w 1998 r. było pierwszym badaniem, w którym wykazano, że metformina niezależnie od przeciwhiperglykemicznego działania może zmniejszać ryzyko rozwoju powikłań makronaczyniowych, u chorych ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 oraz otyłością lub nadwagą, w stopniu większym niż terapia pochodną sulfonylomocznika czy insuliną. Zaobserwowano, że



Ryc. 1. Aktywacja AMPK; ADP – adenylozodifosforan, AMP – adenylozomonofosforan, ATP – adenylozotrifosforan, CaMKK β – kinaza kinazy białkowej zależnej od kalmoduliny β , LKB1 – wątrobowa kinaza treoninowa, Pi – fosforany nieorganiczne

intensywna terapia metforminą, w porównaniu do stosowania wyłącznie diety, redukuje o 30% ryzyko powikłań makronaczyniowych cukrzycy ocenianych łącznie (nagły zgon sercowy, zawał serca, dusznica bolesna, choroba naczyń obwodowych, udar mózgu). W porównaniu do konwencjonalnej terapii opartej na diecie intensywne leczenie metforminą zmniejszało także ryzyko jakiegokolwiek powikłania cukrzycy typu 2 o 32%, zgonu spowodowanego cukrzycą o 42% oraz ryzyko zawału serca o 39%. W przypadku intensywnej terapii metforminą ryzyko hipoglikemii było mniejsze niż w czasie intensywnej terapii pochodnymi sulfonilomocznika czy insuliną [65].

Należy podkreślić, że obecnie w charakterystyce leku niewydolność serca jest przeciwwskazaniem do stosowania metforminy [50]. Najnowsze doniesienia skłaniają jednak do ponownego rozpatrzenia przeciwwskazań do stosowania metforminy w tej sytuacji klinicznej. Niedawno przeprowadzone badania wykazały, że użycie metforminy nie zwiększa ryzyka kwasicy mleczanowej, dlatego też uważa się, że lek ten może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 i początkowym stadium niewydolności serca [32]. W pracy przedstawiono molekularne podstawy przeciwcukrzycowego działania metforminy, jej wpływ na metabolizm mięśnia sercowego oraz mechanizmy kardioprotekcyjnego działania leku niezależne od wyrównania glikemii.

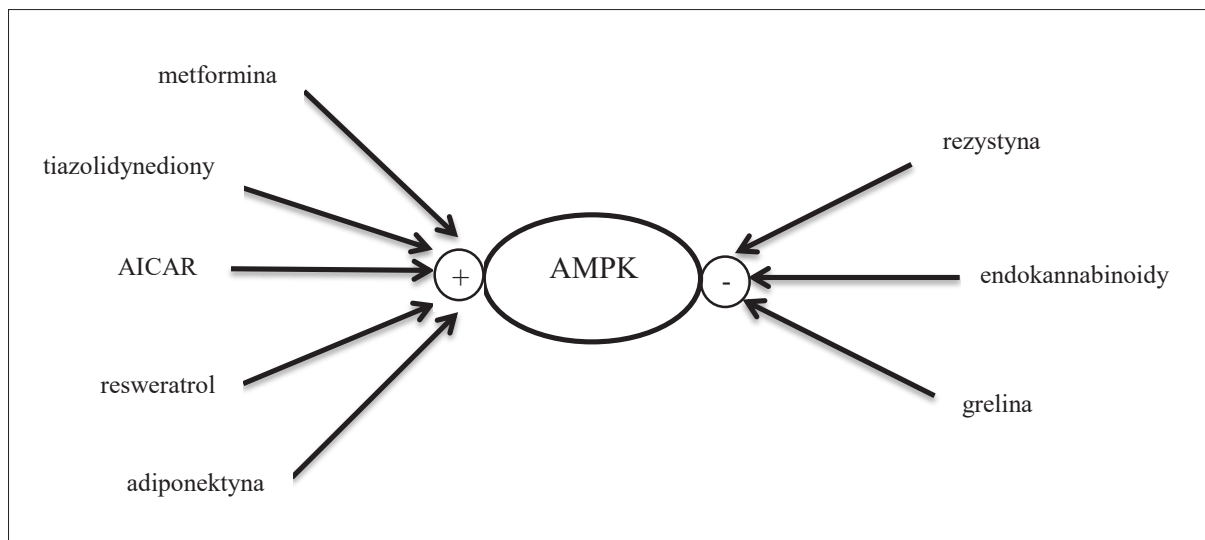
MECHANIZM HIPOGLIKEMIZUJĄCEGO DZIAŁANIA METFORMINY

Metformina obniża stężenie glukozy na czczo, glikemię poposiłkową i redukuje wartość HbA1c o ponad 1% [66]. Na poziomie komórkowym głównym mechanizmem działania metforminy jest przejściowe hamowanie aktywności fosforylacji oksydacyjnej, tj. I kompleksu dehydrogenaz. Spowalnia to transport elektronów, jaki się odbywa w łańcuchu oddechowym na wewnętrznej

błonie mitochondrialnej. W komórce zmniejsza się synteza ATP (adenozynotrifosforan). Spadkowi ATP towarzyszy wzrost poziomu adenylozomonofosforanu AMP, który aktywuje kinazę AMPK (kinaza białkowa aktywowana AMP) [48,68]. AMPK jest głównym enzymem regulującym równowagę energetyczną w komórkach, umożliwiającym ich właściwą adaptację w warunkach niedoboru energetycznego. W skład enzymu wchodzi trzy podjednostki: katalityczna α i dwie podjednostki regulatorowe β i γ . Aktywacja AMPK przez AMP polega na wiązaniu się AMP z podjednostką γ , co powoduje zmianę konformacji podjednostki α i uwrażliwia AMPK na fosforylację pod wpływem wątrobowej kinazy treoninowej (LKB1, liver kinase B1). Innym enzymem, zdolnym do aktywacji AMPK jest CaMKK β – kinaza kinazy białkowej zależnej od kalmoduliny/ Ca^{2+} (calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase β). CaMKK β fosforyluje podjednostkę α w warunkach zwiększonego stężenia jonów Ca^{2+} wewnątrz komórek [79].

Fizjologicznie do aktywacji AMPK prowadzą procesy obniżające poziom ATP w komórkach, takie jak wysiłek fizyczny, niedobór glukozy, niedokrwienie, niedotlenienie. Aktywność AMPK mogą pobudzać hormony uczestniczące w regulacji równowagi energetycznej organizmu, a wśród nich leptyna i adiponektyna [33,43]. Do agonistów AMPK należą również takie związki jak AICAR (rybonukleotyd 5-aminoimidazo-4-karboxamidowy), resweratrol i tiazolidinediony. Natomiast grelina, rezystyna i endokannabinoidy powodują inhibicję czynności enzymu [67].

Niedobór energetyczny w komórce wywołany przez metforminę i aktywacja AMPK hamują procesy metaboliczne, w których wykorzystywane jest ATP, tj. glikoneogenezy i syntezy cholesterolu w wątrobie, lipolizy w tkance tłuszczowej, syntezy glikogenu w mięśniach szkieletowych oraz syntezy kwasów tłuszczowych. Jednocześnie dochodzi do aktywacji szlaków, w których

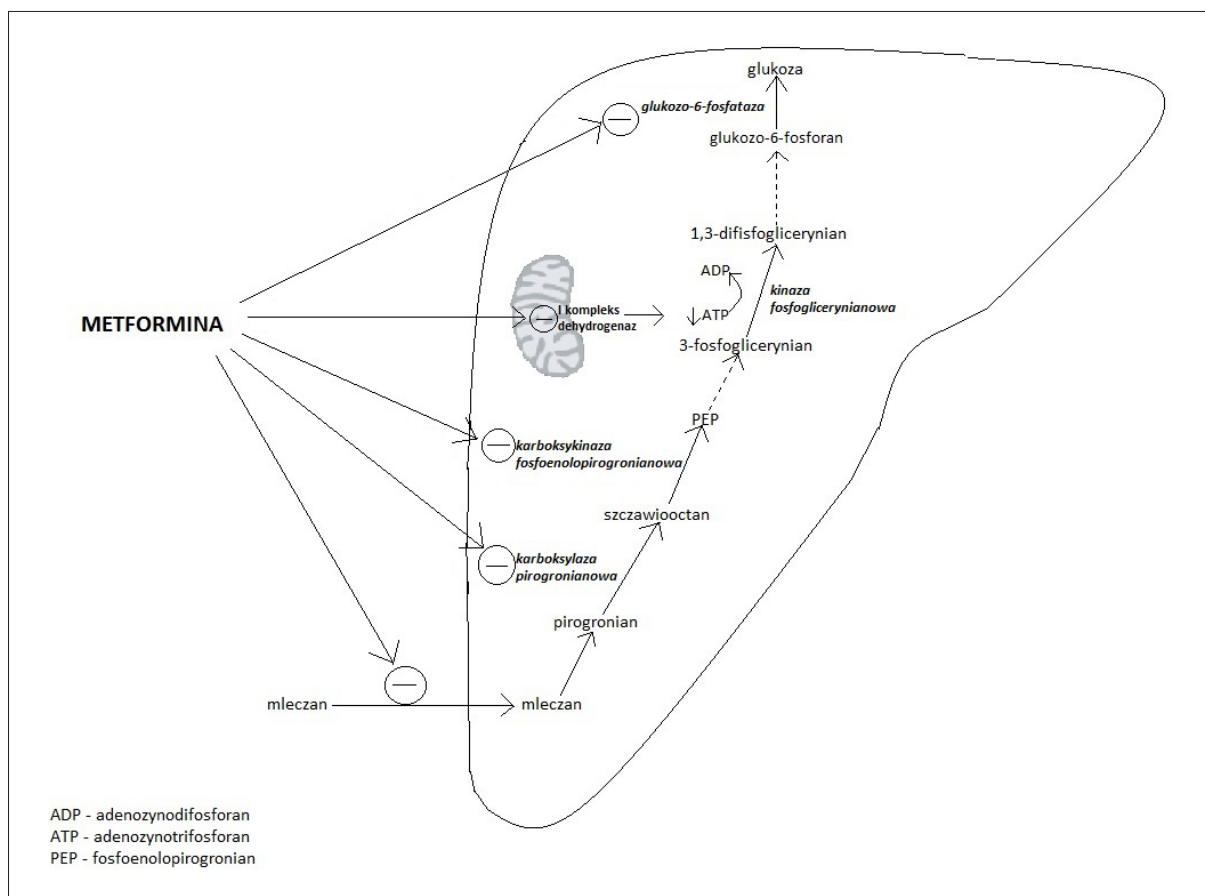


Ryc. 2. Czynniki aktywujące i hamujące AMPK; AICAR – rybonukleotyd 5-aminoimidazolo-4-karboksamidowy, AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP

Tabela 1. Wpływ aktywacji AMPK na metabolizm glukozy i lipidów w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej

TKANKA	SZLAK ENZYMATYCZNY	DZIAŁANIE	SKUTEK
Mięśnie	ACC-1	↓	↓ lipogenezy
	ACC-2	↓	↓ lipogenezy ↑ β-oksydacji
	Syntaza glikogenu	↓	↓ syntezy glikogenu
Wątroba	ACC-1	↓	↓ lipogenezy
	ACC-2	↓	↓ lipogenezy ↑ β-oksydacji
	Reduktaza HMG-CoA	↓	↓ syntezy cholesterolu
	Karboksylaza pirogronianowa Karboksykinaza fosfoenolpirogronianowa Glukoza-6-fosfataza	↓	↓ glukoneogenezy
	IRS-2	↑	↑ wychwyty glukozy
Tkanka tłuszczowa	ACC-1	↓	↓ lipogenezy
	Lipaza hormonozależna	↓	↓ lipolizy

ACC-1 – karboksylaza acetylo-CoA 1, ACC-2 – karboksylaza acetylo-CoA 2, IRS-2 – substrat receptora insulinowego 2, Reduktaza HMG-CoA – reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA



Ryc. 3. Wpływ metforminy na proces glukoneogenezy

ATP jest wytwarzane: oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) w wątrobie i mięśniach oraz glikolizy [16,63].

W wątrobie hamowanie procesu glukoneogenezy przez metforminę jest spowodowane nie tylko zmniejszoną dostępnością ATP, ale również blokowaniem wychwytu mleczanu przez komórki wątrobowe oraz zmniejszeniem aktywności głównych enzymów odpowiedzialnych za glukoneogenezę, takich jak karboksylaza pirogronianowa, odpowiedzialnej za przekształcenie pirogronianu w szczawiooctan oraz karboksykinaza fosfoenolpirogronianowa, odpowiedzialnej za przekształcenie szczawiooctanu w fosfoenolpirogronian, jak również glukoza-6-fosfatazy, która hydrolizuje glukoza-6-fosforan do wolnej glukozy [24,36,63]. Przez aktywację substratu receptora insulinowego 2 (IRS-2) metformina nasila transport glukozy do hepatocytów zależny od GLUT-1 (transporter glukozy 1) [27].

W wątrobie metformina wpływa również na przemiany lipidowe. Aktywując AMPK, hamuje ekspresję białka 1 wiążącego sterolowy element regulacyjny (SREBP-1, sterol regulatory element binding protein 1). Białko to uczestniczy w transkrypcji genów enzymów lipogenezy, takich jak syntaza kwasów tłuszczowych (FAS).

Aktywacja AMPK hamuje więc aktywność karboksylazy acetylo-CoA, ACC i tym samym syntezę malonylo-CoA. Malonylo-CoA jest substratem w procesie syntezy kwasów tłuszczowych [76], a także inhibitorem enzymu CPT-1 (palmitoilotransferaza karnitynowa 1), który transportuje FFA do mitochondriów. Zmniejszenie syntezy malonylo-CoA hamuje więc syntezę FFA oraz triglicerydów w hepatocytach, nasilając jednocześnie utlenianie FFA w mitochondriach. Wzrost aktywności AMPK powoduje także zmniejszenie syntezy cholesterolu w komórkach wątroby w wyniku zahamowania reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) [43,76].

W komórkach mięśni szkieletowych metformina nasila zależny od insuliny wychwyt glukozy i jej wykorzystanie w procesie glikolizy beztlenowej. Zwiększa także zużycie glukozy w glikolizie beztlenowej w komórkach innych tkanek obwodowych [35].

W adipocytach metformina reguluje procesy lipogenezy i lipolizy, dzięki czemu obniża poziom FFA w osoczu o 10-30%. Obniżenie stężenia FFA we krwi jest dodatkowym czynnikiem, który przyczynia się do sprawniejszego transportu glukozy do komórek tkanek obwodowych [24].

W jelitach metformina hamuje w niewielkim stopniu absorpcję glukozy oraz innych cukrów prostych [25]. Ponadto wykazano, że metformina hamuje aktywność peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4), enzymu rozkładającego hormony inkretynowe. Usprawnia w ten sposób działanie osi jelitowo-trzustkowej. Uważa się, że lek ten może również zwiększać bezpośrednio wydzielanie GLP-1 (peptyd glukagonopodobny 1) w jelicie krętym oraz w okrężnicy [39,41]. Ponadto może wpływać na poprawę funkcji komórek β wysp trzustkowych dzięki zmniejszeniu glukozy i lipotoksyczności [61].

ZABURZENIA METABOLIZMU W KARDIOMIOPATII CUKRZYCOWEJ

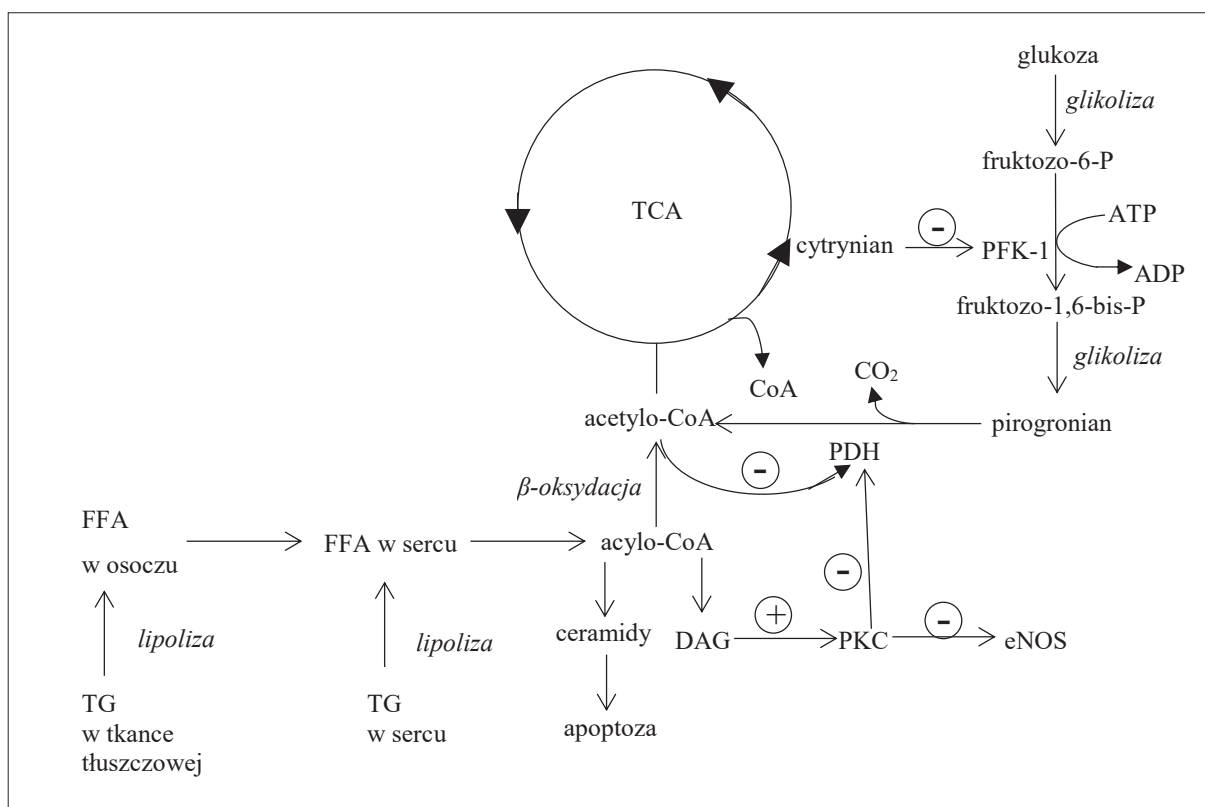
Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca [19]. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój niewydolności serca w cukrzycy są choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatia cukrzycowa. W cukrzycy typu 2 prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności serca jest większe niż u chorujących wyłącznie na nadciśnienie tętnicze czy chorobę niedokrwienną serca [42].

Kardiomiopatia cukrzycowa to uszkodzenie miokardium, do którego dochodzi w cukrzycy niezależnie od chorób towarzyszących, np. nadciśnienia i choroby niedokrwiennej serca [31,78]. Makroskopowo, kardiomiopatia charakteryzuje się zwiększeniem sztywności ścian oraz zwiększeniem masy lewej komory serca [11,29]. Początkowo jest to bezobjawowe upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory, które przechodzi w dysfunkcję objawową, następnie upośledzeniu ulega również funkcja skurczowa serca [8,15]. Na poziomie tkankowym zaobserwować można zwłóknienie mięśnia sercowego, zwiększenie macierzy zewnątrzkomórkowej, przerost, a jednocześnie fragmentację i degenerację miocytów. Na poziomie komórkowym dochodzi do zaburzenia transportu wapnia do kardiomiocytów, zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych i zmniejszenia aktywności Na^+/K^+ -ATP-azy [15].

Zaburzenia metaboliczne obserwowane w komórkach serca u pacjentów chorujących na cukrzycę wynikają z toksycznego działania FFA (lipotoksyczności) oraz hiperglikemii (glukotoksyczności). Fizjologicznie, przy zwykłym obciążeniu pracą w warunkach tlenowych energia pozyskiwana przez komórki mięśnia sercowego pochodzi głównie z β -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych (70-80%) [4]. Tylko niewielka część energii jest wytwarzana w procesie glikolizy i utleniania pirogronianu. Zarówno podczas β -oksydacji, jak i glikolizy dochodzi do syntezy acetylo-CoA, utlenianego następnie w cyklu Krebsa. Glikoliza wymaga mniej tlenu do syntezy 1 mola ATP niż utlenianie FFA, dlatego też glukoza jest wykorzystywana jako podstawowe źródło energii podczas niedokrwienia i niedotlenienia mięśnia sercowego. Zaburzenia metaboliczne, jakie pojawiają się w cukrzycy istotnie pogarszają zdolność adaptacji serca do warunków obciążenia.

Głównym mechanizmem prowadzącym do insulinooporności jest nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej. Tkanka tłuszczowa trzewna jest mniej wrażliwa na działanie insuliny hamującej lipolizę, silniej natomiast reaguje na aminy katecholowe działające lipolitycznie. Dochodzi więc do nasilenia lipolizy tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie FFA we krwi [55,77]. Powoduje to mniejszy wychwyt i zużycie glukozy w mięśniach, znosi hamujący wpływ insuliny na syntezę glukozy w hepatocytach [13,21] oraz sprzyja wychwytowi i kumulacji FFA w kardiomiocytach [19]. Nasiloną aktywność GPAT (acylotrasferaza glicero-3-fosforanowa), enzymu lipogenezy oraz inhibicja enzymów β -oksydacji powoduje stłuszczenie serca [77]. Długotrwałe narażenie na podwyższone stężenie FFA uszkadza mięsień serca m.in. przez wzrost stężenia acetylo-CoA w mitochondriach, a tym samym zahamowanie aktywności enzymów glikolizy, takich jak fosfofruktokinaza-1 (PFK-1) (przez syntetyzowany w czasie przemian FFA cytrynian) oraz dehydrogenaza pirogronianowa (PDH). Przyczynia się to do upośledzenia utleniania glukozy i kumulacji pośrednich produktów glikolizy, takich jak glukozo-6-fosforan, fruktozo-6-fosforan, pirogronian i mleczan [74]. Kiedy wychwyt FFA przewyższa możliwość wykorzystania ich przez mięsień sercowy, wzrasta stężenie acylo-CoA w cytoplazmie. W komórce acylo-CoA jest przekształcany do ceramidów, które indukują apoptozę oraz do diacyloglicerolu, który powoduje aktywację kinazy białkowej C (PKC) [15,74]. Kinaza ta deaktywuje dehydrogenazę pirogronianową w kardiomiocytach, zaburzając zużycie tlenowe glukozy, ponadto zmniejsza aktywność śródbłonkowej syntazy NO (eNOS; endothelial nitric oxide synthase), nasila syntezę endoteliny-1 oraz wolnych rodników tlenowych, które inaktywują NO. Wysoki poziom FFA we krwi może również zaburzać funkcję i strukturę błon kardiomiocytów i zwiększać wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia.

Kumulacja glukozy w kardiomiocytach hamuje β -oksydację FFA, przez wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia malonylo-CoA, inhibitora palmitoilotransferazy karnitynowej-I, która odpowiada za transport FFA do wnętrza mitochondriów [51,74]. Ponadto hiperglikemia w mięśniu sercowym blokuje utlenianie kwasów tłuszczowych na poziomie ekspresji genów, zmniejszając ekspresję PPAR α (receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów α) i genów kontrolowanych przez PPAR α . Nasiloną glikozylacja białek szlaków sygnałowych insuliny, takich jak IRS, zmniejsza wrażliwość komórek na działanie insuliny [74]. Insulinooporność zmniejsza ekspresję glukotransporterów GLUT-1 i GLUT-4. Generowane w warunkach hiperglikemii zaawansowane końcowe produkty glikacji (AGEs) indukują syntezę reaktywnych form tlenu, które upośledzają funkcję pomp jonowych i mitochondriów, zaburzają transport jonów wapniowych między przedziałami komórkowymi oraz inicjują apoptozę [74]. Glikacji ulega również kolagen macierzy zewnątrzkomórkowej, co zwiększa sztywność serca, zmniejsza zdolność do rozkurczu oraz szybkość przewodzenia



Ryc. 4. Wpływ nadmiaru kwasów tłuszczowych na metabolizm w mięśniu sercowym; ADP – adenyndifosforan, ATP – adenyndotryfosforan, DAG – diacyloglicerol, eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, PDH – dehydrogenaza pirogronianowa, PFK-1 – fosfofruktokinaza 1, PKC – kinaza proteinowa C, TCA – cykl kwasów trkarboksylowych, TG – triglicerydy

impulsów nerwowych. Na skutek stresu oksydacyjnego wywołanego hiperglikemią oraz formowania końcowych produktów glikacji dochodzi także do uszkodzenia autonomicznych włókien nerwowych, regulujących kurczliwość mięśnia serca oraz kurczliwość wieńcowych naczyń krwionośnych. Początkowo uszkodzeniu ulegają włókna przywspółczulne, co zwiększa aktywność układu sympatycznego, w późniejszym okresie dochodzi również do uszkodzenia włókien współczulnych. Neuropatia autonomiczna prowadzi do zaburzeń, takich jak spoczynkowa tachykardia, arytmie i bezobjawowe niedokrwienie miokardium [3].

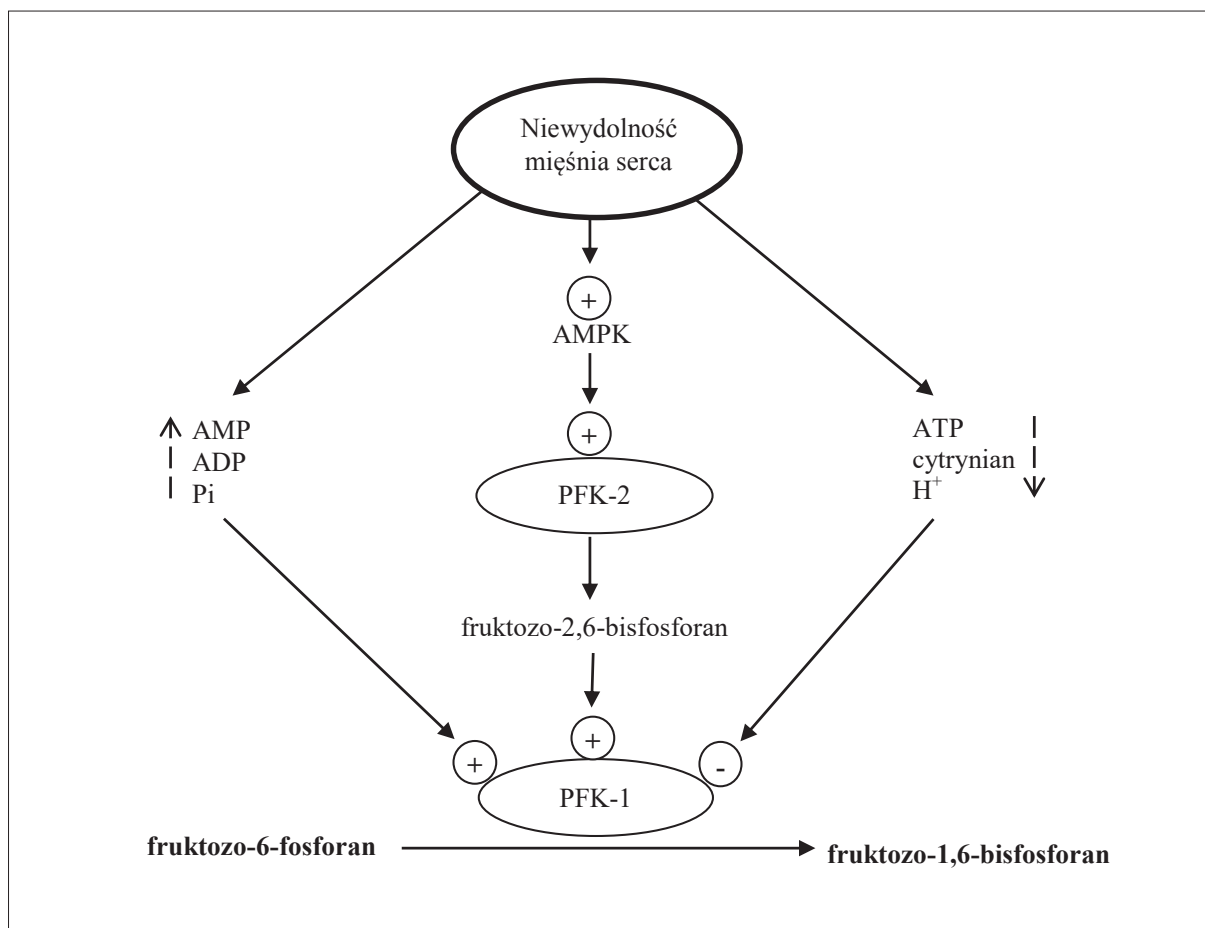
KARDIOPROTEKCYJNE DZIAŁANIE METFORMINY

Wpływ metforminy na metabolizm glukozy i FFA

W niewydolności mięśnia serca aktywacja szlaków kontrolowanych przez AMPK w kardiomiocytach jest mechanizmem umożliwiającym adaptację do warunków, w których wytwarzanie energii jest zmniejszone [44,53]. Nasileniu ulega m.in. glikoliza w wyniku aktywacji fosfofruktokinazy 2, PFK-2 i zwiększeniu wytwarzania fruktozo-2,6-bisfosforanu w kardiomiocytach, wywołując wzrost aktywności PFK-1, enzymu, ograniczającego szybkość reakcji glikolizy [33,44]. W tych warunkach zmienia się poziom czynników, które regulują aktywność PFK-1.

Wzrasta ilość AMP, ADP i fosforanów nieorganicznych Pi, a więc związków, które są allosterycznymi aktywatorami PFK-1. Spada natomiast stężenie związków hamujących czynność enzymu, takich jak ATP, cytrynian i jony H⁺. Nasilone jest również przemieszczanie się glukotransporterów do błony kardiomiocytów i wychwyt glukozy niezależny od insuliny. Aktywację tych mechanizmów potwierdziło badanie prowadzone na izolowanym sercu szczura, w którym hipertrofię lewej komory wywołano przeciążeniem ciśnieniowym. W modelu tym obserwowano znaczne zwiększenie stężenia aktywatorów PFK-1 i spadek poziomu cytrynianu, fosfokreatyniny i jonów H⁺. W kardiomiocytach tych zwierząt odnotowano dwukrotnie wyższe zużycie glukozy niż w kardiomiocytach szczurów kontrolnych, przy porównywalnym wytwarzaniu ATP i podobnym zużyciu tlenu [44].

Tak więc, w cukrzycy, dzięki aktywacji AMPK w mięśniu sercowym może zostać przywrócony właściwy metabolizm glukozy. W badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* na insulinoopornych kardiomiocytach stwierdzono, że zwiększając aktywność szlaku kinazy PI-3/Akt oraz AMPK metformina zwiększa wychwyt glukozy, który w tych komórkach był znacznie upośledzony. Metformina stymulowała również, chociaż w mniejszym stopniu, wychwyt glukozy przez komórki prawidłowo reagujące na działanie insuliny, jedynie dzięki aktywacji AMPK [7].



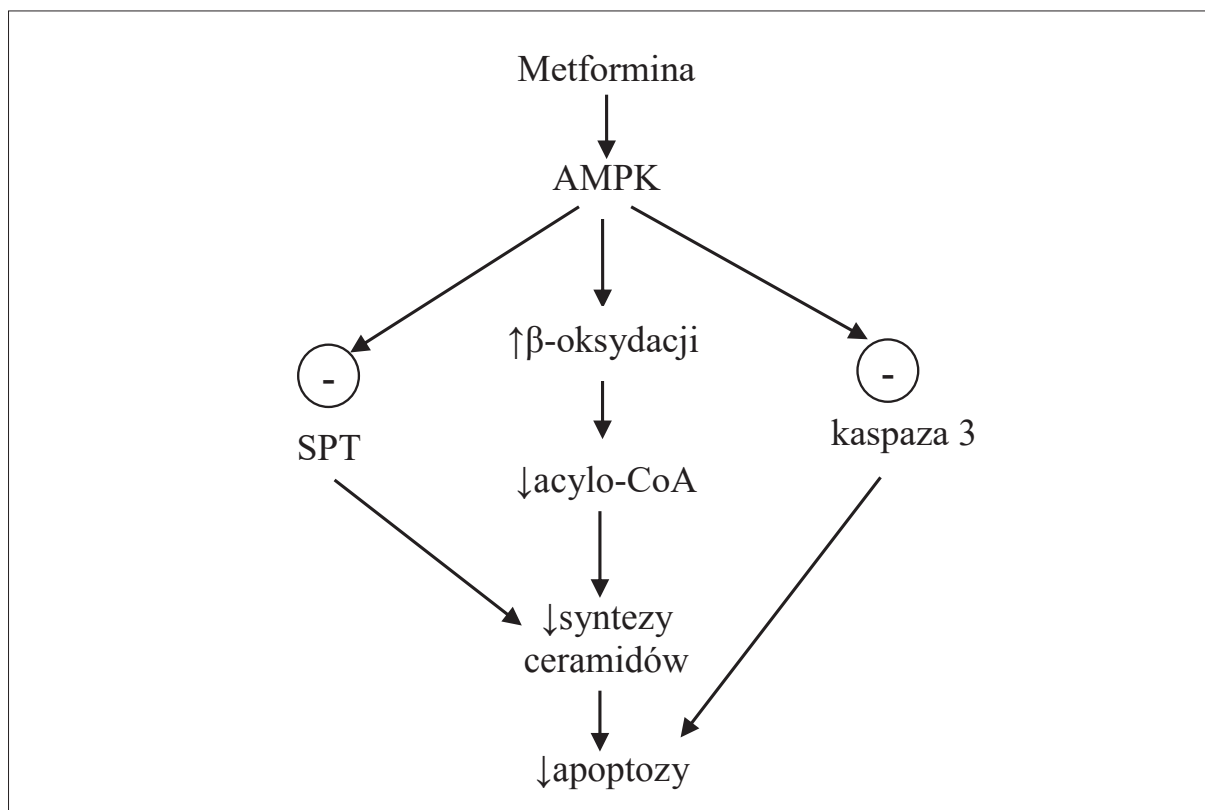
Ryc. 5. Regulacja aktywności PFK w niewydolności serca; ADP – adenozyndifosforan, AMP – adenozyndifosforan, AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP, ATP – adenozyntrifosforan, Pi – fosforany nieorganiczne, PFK-1 – fosfofruktokinaza 1, PFK-2 – fosfofruktokinaza 2

Skoro aktywacja AMPK w mięśniu sercowym w zaburzeniach towarzyszących cukrzycy nasila wytwarzanie energii przez spalanie glukozy, paradoksalnie mogłoby to doprowadzić do hamowania β -oksydacji i przyczyniać się do kumulacji FFA w kardiomiocytach. Rzeczywiście wykazano, że u otyłych pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2 stężenie triglicerydów w sercu może być nawet dwukrotnie wyższe niż u osób zdrowych, nawet jeśli nie obserwuje się dysfunkcji lewej komory serca [42]. Rodzi się więc pytanie, czy leczenie metforminą nie pogłębi lipotoksyczności wynikającej z gromadzenia kwasów tłuszczowych i triglicerydów? Nie udało się znaleźć na nie jednoznacznej odpowiedzi. Jednak badania *in vitro* wykazały, że niewielkie dawki metforminy nie tylko nie nasilają, ale chronią komórki mięśnia serca przed lipoapoptozą. W jednym z badań obserwowano, że fosforylacja AMPK aktywuje utlenianie acylo-CoA, hamuje palmitoilotransferazę serynową SPT, która odpowiada za syntezę ceramidów oraz hamuje kaspazę 3, która uczestniczy w mechanizmie zaprogramowanej śmierci komórki [2].

Istnieje jednak pewne niebezpieczeństwo w przypadku stosowania dużych dawek leku. Metformina w wysokich

stężeniach może kilkakrotnie zwiększać liczbę komórek apoptotycznych wskutek kumulacji FFA. Nie wynika to jednak z syntezy ceramidów i aktywacji kaspazy-3, lecz ze zmian metabolizmu komórkowego. Jak wykazano indukowana przez metforminę fosforylacja AMPK nasila jednocześnie transport glukozy i glikolizę, jak też wychwyty kwasów tłuszczowych i β -oksydację. Co więcej, powstający podczas oksydacji FFA acetylo-CoA blokuje jeden z etapów glikolizy, w którym pirogronian jest utleniany przez PDH. To powoduje gwałtowne uwalnianie dehydrogenazy mleczanowej (LDH). LDH przekształca pirogronian w mleczan, którego kumulacja powoduje obniżenie pH, przeładowanie jonami Ca^{2+} i śmierć komórek. Nie obserwuje się tego, jeśli glukoza zostanie usunięta ze środowiska inkubacyjnego. Do syntezy mleczanu i spadku pH w komórkach dochodzi również w wyniku działania niższych stężeń metforminy, nie wpływa to jednak na ich przeżywalność [2].

U szczurów z prawidłowym poziomem glukozy w osoczu, u których niewydolność serca wywołano przeciążeniem objętościowym wykazano, że długotrwałe podawanie metforminy obniża poziom FFA we krwi i nasila ich utlenianie w komórkach serca do wartości kontrolnych. Jed-



Ryc. 6. Mechanizmy, przez które metformina hamuje apoptozę kardiomiocytów; AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP, SPT – palmitoilotransferaza serynowa

nocześnie obserwowano zahamowanie utleniania glukozy, prawdopodobnie w wyniku blokowania glikolizy bezpośrednio przez metforminę, albo pośrednio przez acetylo-CoA, powstający w czasie utleniania FFA. W badaniu tym nie odnotowano aktywacji AMPK, zmian w funkcji i strukturze mitochondriów ani w syntezie ATP. Metformina nie zmieniła w istotny sposób śmiertelności zwierząt ani parametrów hemodynamicznych. Tak więc, mimo że inhibicja oksydacji FFA to mechanizm kompensacyjny w niewydolności mięśnia sercowego, odwrócenie tego działania nie przyspieszyło jej progresji. Zatem w tym przedklinicznym badaniu potwierdzono ponownie, że stosowanie metforminy jest bezpieczne w niewydolności serca. Wskazano jednocześnie, że działanie kardioprotekcyjne może być zależne od aktywacji AMPK [6].

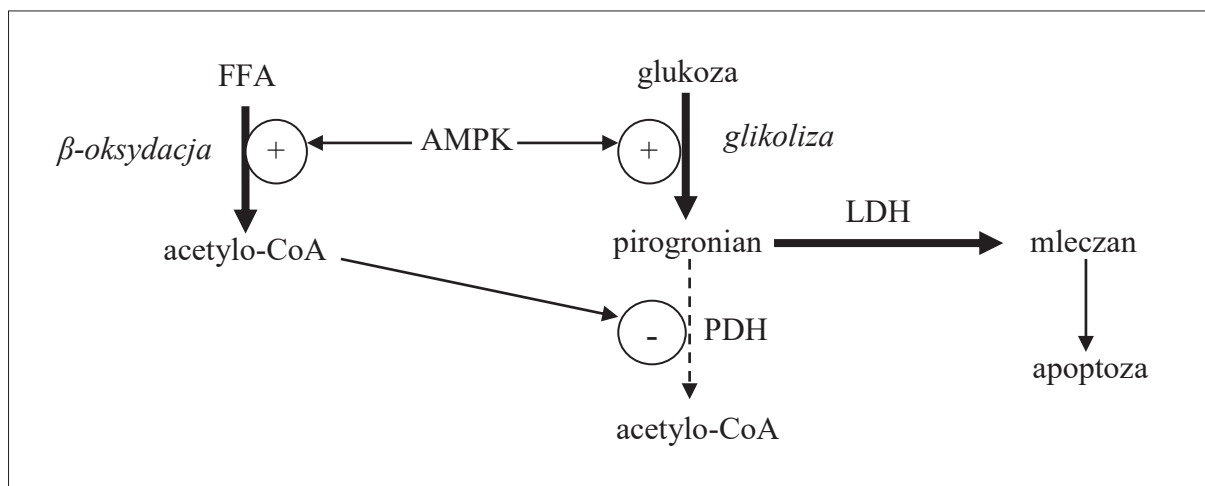
Wpływ metforminy na syntezę białek

W badaniach *in vitro*, m.in. na komórkach poddanych działaniu fenylefryny i komórkach ze stale aktywną postacią kinazy Akt, hamującą fosforylację AMPK, potwierdzono, że farmakologiczne nasilenie aktywności AMPK może zapobiegać hipertrofii mięśnia serca przez hamowanie syntezy białek. Chociaż nie ustalono dokładnie, jaki mechanizm leży u podstaw tego blokującego działania, wiadomo, że odpowiadają za nie dwa szlaki regulujące syntezę białek: szlak eEF-2 (czynnik elongacji translacji 2) i szlak kinazy p70S6 (białko rybosomalne

S6). Czynniki elongacyjny eEF-2 odpowiada za regulację translokacji aminokwasów w łańcuchu peptydowym podczas elongacji. Kinaza p70S6 natomiast fosforyluje kinazę eEF-2 oraz białko rybosomalne S6. Udowodniono, że dzięki metforminie i obecności aktywnej postaci AMPK zwiększa się poziom ufosforylowanego, nieaktywnego białka eEF-2 i zmniejsza się nasiloną fosforylację kinazy p70S6, a co się z tym wiąże zmniejsza się synteza białek [12].

Wpływ metforminy na funkcję mitochondriów

Inny mechanizm, dzięki któremu metformina może korzystnie wpływać na mięsień sercowy to poprawa funkcji mitochondriów w kardiomiocytach. W modelu niewydolności mięśnia serca wywołanej niedokrwieniem u myszy, 4-tygodniowe podawanie małych dawek metforminy zwiększyło przeżywalność zwierząt prawie o 47% i poprawiło istotnie funkcję i strukturę lewej komory. W badaniu tym zaobserwowano mniejszy przyrost wartości wymiarów późnoskurczowych lewej komory, zwiększenie frakcji wyrzutowej po epizodzie niedokrwienia oraz redukcję obszaru niedokrwienia. Powyższe efekty były związane z nasiloną fosforylacją AMPK i wzrostem ekspresji eNOS oraz PGC-1 α (koaktywator 1 α receptora aktywowanego proliferatorami peroksydomów γ). Zarówno eNOS, jak i PGC-1 α regulują biogenezę oraz czynność mitochondriów, a ich



Ryc. 7. Mechanizm prowadzący do uwalniania mleczanu i apoptozy; AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, PDH – dehydrogenaza pirogonianowa

aktywacja poprawia nieefektywny metabolizm tlenowy w kardiomiocytach, w tym nasila wytwarzanie ATP oraz przywraca prawidłowe wartości stosunku syntezy ATP do zużycia tlenu. Natomiast w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach transgenicznych, u których wyłączono gen dla AMPK α 2 i eNOS, kardioprotekcyjny skutek działania metforminy był zniesiony [26].

Wpływ metforminy na aktywność iNOS oraz transport jonów Ca²⁺

Podczas epizodu niedokrwienia mięśnia sercowego, w kardiomiocytach, a także w makrofagach i komórkach śródbłonna, zarówno w miejscach uszkodzonych, jak i w obszarach nieobjętych uszkodzeniem, wzrasta ekspresja indukowalnej syntazy NO (iNOS). Sugeruje się, że enzym ten może mieć istotne znaczenie w rozwoju późnych powikłań zawału, takich jak zastoinowa niewydolność serca [52]. Udowodniono także, że nadmierna synteza NO przez iNOS przyczynia się do upośledzenia funkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory, a po podaniu selektywnych inhibitorów iNOS, jak SMTU (S-metyloizotiomocznik) i aminoguanidyna, poprawia się kurczliwość serca. Obecność L-argininy, która jest nieselektywnym substratem iNOS, wywołuje natomiast skutek przeciwny [73]. W odróżnieniu od eNOS, która syntetyzuje małe, nanomolarne stężenia NO, iNOS wytwarza NO w stężeniach mikromolarnych [22]. Wysokie stężenie NO w komórce, za pośrednictwem cGMP (cykliczny guanozynomonofosforan), wtórnego przekaźnika, prowadzi do aktywacji PKG (kinaza białkowa zależna od cGMP) i PDE (fosfodiesteraza regulowana przez cGMP). PKG powoduje blokadę kanałów wapniowych typu L, co zmniejsza napływ jonów wapniowych do komórek, PDE natomiast rozkłada cAMP (cykliczny adenozymonofosforan) [73]. Spadek poziomu cAMP nasila aktywność fosfolambanu, inhibitora pompy wapniowej w siateczce sarkoplazmatycznej SERCA2a. Jest to pompa odpowiadająca za transport jonów Ca²⁺ do retikulum sarkoplazmatycznego po fazie skurczu kardiomiocytów, a jej inhibicja upośledza

relaksację [19,73]. Poza zmniejszeniem napływu jonów wapnia do retikulum sarkoplazmatycznego, długotrwałe narażenie na toksyczne ilości NO może spowodować nitrację reszt tyrozynowych swoistych białek, wywołać zmiany w macierzy pozakomórkowej i indukację apoptozy [73]. *In vitro* wykazano zdolność metforminy do hamowania ekspresji mRNA i syntazy iNOS w makrofagach oraz redukcji znacznie podwyższonego, w wyniku stymulacji lipopolisacharydem, poziomu tego enzymu. Metformina zapobiega zatem nadmiernej generacji NO i syntezie kardiotoxycznego nadtlenoazotynu. Działanie to częściowo jest zależne od fosforylacji AMPK [10]. Należy podkreślić, że aktywność iNOS jest regulowana na poziomie ekspresji genu, głównie pod wpływem cytokin, takich jak IL-1 β [64]. W badaniach *in vitro* udowodniono, że przez wzrost aktywności AMPK metformina hamuje syntezę IL-1 β w aktywowanych makrofagach [10].

Wpływ metforminy na syntezę i glikację kolagenu

Ważnymi procesami upośledzającymi rozkurcz mięśnia sercowego w cukrzycy są kumulowanie kolagenu i jego nieenzymatyczna glikacja [30]. Metformina może hamować obydwa te procesy.

W badaniu przeprowadzonym na myszach z prawidłowym poziomem glukozy w osoczu, u których indukowano przeciążenie ciśnieniowe lewej komory, wykazano, że metformina może hamować syntezę kolagenu. Zaobserwowano, że po zastosowaniu metforminy zmniejszyły się wymiary lewej komory i znacznie obniżyło się ciśnienie późnorozkurczowe. Redukcja ilości kolagenu i hipertrofii serca pod wpływem działania metforminy była niezależna od wpływu leku na stężenie insuliny i glukozy w osoczu, a wynikała z inhibicji syntezy TGF- β ₁ (transformujący czynnik wzrostu β ₁) w miokardium. Ci sami autorzy w doświadczeniu przeprowadzonym *in vitro* na kulturach mysich fibroblastów udowodnili, że metformina hamuje indukowaną przez TGF- β ₁ fosforylację

czynnika Smad3 i jego translokację do jądra komórkowego. Ścieżka sygnałowa TGF- β_1 -Smad3 odgrywa ważną rolę w regulacji ekspresji genów kodujących białka macierzy zewnątrzkomórkowej. Zatem zahamowanie jej przez metforminę tłumaczy zmniejszenie syntezy kolagenu. Nie było to związane z aktywacją AMPK. Nie stwierdzono natomiast, aby metformina wpływała na degradację kolagenu, czy na podziały komórkowe [72].

Istotną rolę w rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej odgrywa nieenzymatyczna glikacja białek. W procesie tym, w przebiegu reakcji Maillarda, grupy karbonylowe cukrów redukujących łączą się z wolnymi grupami aminowymi aminokwasów (lizyny i argininy), zarówno białek, jak i kwasów nukleinowych czy fosfolipidów. W cukrzycy glikacji sprzyjają takie czynniki jak hiperglikemia, proces zapalny i stres oksydacyjny [70]. W reakcji Maillarda powstają reaktywne związki dikarbonylowe: gliksal, metylogliksal i 3-deoksyglukozon. Mogą przyłączać kolejne grupy aminowe, co prowadzi do syntezy końcowych produktów glikacji (AGEs) [46,70]. Utworzone AGEs nie dysocjują i na stałe gromadzą się w tkankach i ścianie naczyniowej, zwiększając jej sztywność. Glikacja kolagenu zwiększa jego oporność na rozkład enzymatyczny. Metformina może hamować powstawanie końcowych produktów glikacji na kolagenie, co wykazano w badaniach *in vitro* [49]. Jednym z mechanizmów, przez który metformina hamuje syntezę AGEs jest bezpośrednia neutralizacja reaktywnych związków dikarbonylowych, np. przez łączenie się grupy guanidynowej leku z grupą α -dikarbonylową metylogliksalu. Ponadto metformina pobudza aktywność gliksolazy, która rozkłada metylogliksal do D-mleczanu. Zdolność metforminy do redukcji stężenia metylogliksalu zaobserwowano *in vivo* u pacjentów z cukrzycą typu 2 [5,54]. Badania *in vitro* potwierdziły, że metformina może chronić apolipoproteinę A-I cholesterolu HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) przed glikacją indukowaną przez metylogliksal [45], hamować modyfikację apolipoproteiny B cholesterolu LDL (lipoproteiny o małej gęstości) przez aldehyd glikolowy czy metylogliksal [9] oraz hamować tworzenie AGEs w makrofagach podczas inkubacji komórek z gliksalem [38]. Natomiast *in vivo* zaobserwowano mniejsze ilości AGEs w korze nerki, soczewce i nerwie kulszowym u szczurów, u których cukrzycę wywołano streptozotocyną [62] oraz obniżenie poziomu AGEs we krwi u pacjentów z cukrzycą leczonych metforminą [56]. W badaniu przeprowadzonym na psach, którym indukowano cukrzycę, stwierdzono, że metformina może zapobiegać również glikacji kolagenu w sercu i przez to zmniejszać sztywność ściany serca. Wykazano, że u zwierząt tych metformina może przywracać prawidłową funkcję rozkurczową, normalizując podwyższone ciśnienie późnorozkurczowe i obniżoną objętość późnorozkurczową. Zastosowanie metforminy doprowadziło do redukcji kumulacji końcowych produktów glikacji związanych przez włókna kolagenu. Chociaż całkowita zawartość kolagenu w sercu pozostała niezmienną, to zastosowanie metforminy znacznie poprawiło czynność serca [30].

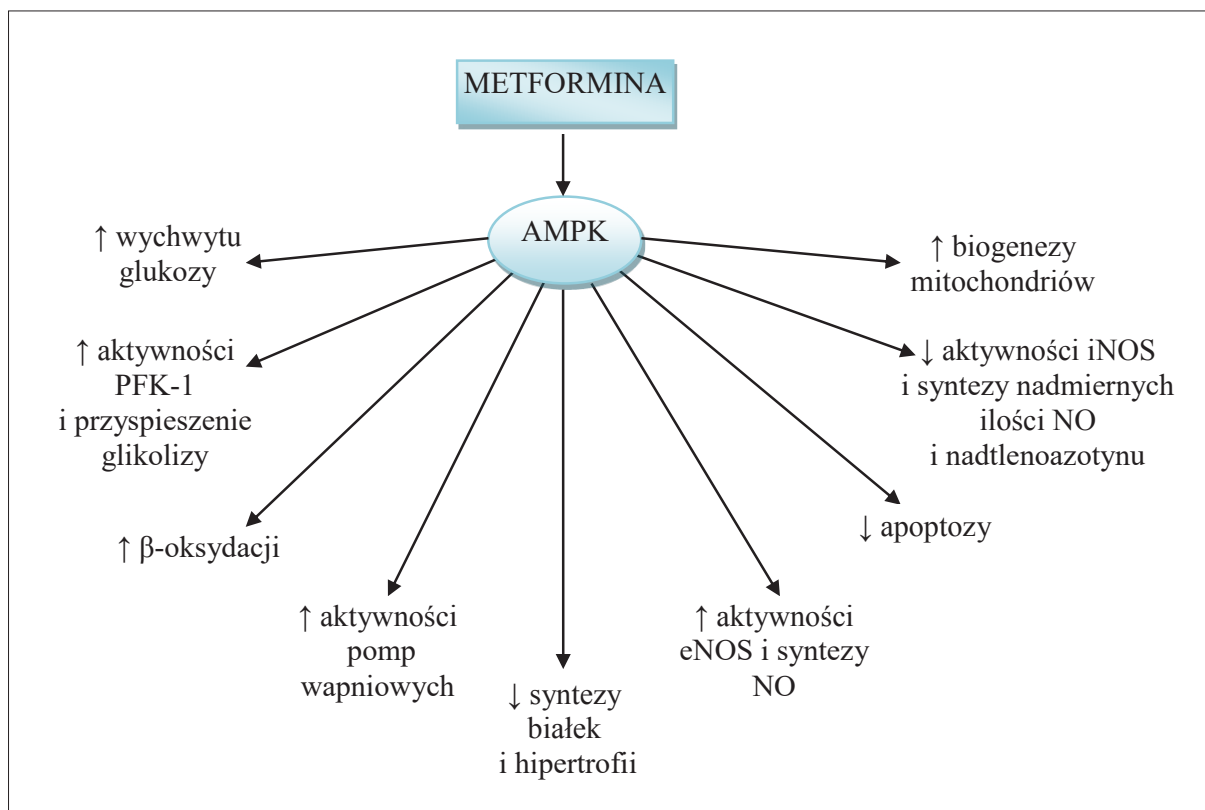
WPLYW NA APOPTOZĘ KOMÓREK

Ochronny wpływ metforminy na serce wyraża się również w hamowaniu apoptozy kardiomiocytów. Wykazano m.in., że metformina, aktywując AMPK, zapobiega apoptozie kardiomiocytów podczas ich inkubacji z H_2O_2 . Podobnie w badaniu *in vivo* metformina, po 4 tygodniach stosowania, redukowała liczbę martwych kardiomiocytów u psów, u których niewydolność serca wywoływano za pomocą elektrostymulacji serca. Po zastosowaniu leku u tych zwierząt obserwowano poprawę funkcji lewej komory i parametrów hemodynamicznych pod postacią zwiększenia frakcji wyrzutowej, zmniejszenia wymiarów późnorozkurczowych i zmniejszenia ciśnienia późnorozkurczowego. Wykazano, że to kardioprotekcyjne, antyapoptotyczne działanie było częściowo zależne od zwiększenia aktywności AMPK i wzrostu ekspresji mRNA eNOS oraz fosforylacji eNOS, a co się z tym wiąże nasileniem syntezy NO [53].

Dowodów na kardioprotekcyjne działanie metforminy dostarczyło również badanie przeprowadzone na szczurach, których serca uszkodzono przez niedokrwienie wywołane podskórnym wstrzyknięciem izoproterenolu. Izoproterenol indukuje analogiczne zmiany jakie pojawiają się u chorych podczas ostrego niedokrwienia mięśnia serca. Należą do nich: martwica kardiomiocytów, zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Zmiany te mogą spowodować dysfunkcję serca, głównie lewej komory. Zbadano jak krótkotrwałe podawanie metforminy wpływa na zmiany histopatologiczne i parametry hemodynamiczne. Lek zarówno w wysokich jak i niskich dawkach zmniejszał masę serca, hamował procesy obumierania miocytów i przerost przestrzeni międzykomórkowej, a także zwalniał rytm serca. Normalizacji uległo średnie ciśnienie tętnicze i wzrosło obniżone ciśnienie skurczowe lewej komory. Metformina, we wszystkich badanych dawkach, redukowała podwyższone ciśnienie późnorozkurczowe (ponad 4-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej) [57].

METFORMINA W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Badania eksperymentalne oraz obserwacje kliniczne dostarczają coraz więcej argumentów, które potwierdzają bezpieczeństwo i korzyści stosowania metforminy w niewydolności mięśnia serca. Na przykład, w badaniu obejmującym chorych z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2, u których rozpoczęto leczenie przeciwhiperglikemiczne, stwierdzono, że monoterapia metforminą lub w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika zmniejsza śmiertelność ogólną i ryzyko śmierci lub hospitalizacji, w stosunku do monoterapii pochodnymi sulfonilomocznika [17]. Obserwację potwierdzono także w innej analizie obejmującej pacjentów z świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca. Metformina, stosowana zarówno w monoterapii jak i politerapii powodowała zmniejszenie śmiertelności w porównaniu do leczenia opartego wyłącznie na diecie i zmianie stylu życia, niezależnie od kontroli glikemii i wartości BMI (body mass



Ryc. 8. Mechanizmy kardioprotekcyjnego działania metforminy, w których pośredniczy AMPK; AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP, eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenku azotu, iNOS – indukowalna syntaza tlenku azotu, PFK-1 – fosfofruktokinaza 1

index). Nie zaobserwowano tego po zastosowaniu tiazolidynedionów czy insuliny [37]. W innym nierandomizowanym badaniu, podczas dwuletniego okresu obserwacji, stosowanie metforminy zmniejszało śmiertelność wśród pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca leczonych ambulatoryjnie [1]. Istnieją również dane wskazujące, że monoterapia metforminą jest związana z mniejszym ryzykiem rozwoju niewydolności serca u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą niż monoterapia pochodną sulfonilomocznika, nawet przy stosowaniu wysokich dawek leków [40]. Udowodniono również korzystny wpływ metforminy, stosowanej w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynediony czy insuliny, na stan pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca w klasie III i IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego; NYHA. Po uwzględnieniu różnic między grupami zaobserwowano tendencję do zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, zmniejszenia częstości złożonego punktu końcowego (śmierć lub konieczność pilnej transplantacji serca) oraz zwiększenia frakcji wyrzutowej lewej komory w wyniku terapii metforminą w porównaniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną [55].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego metformina nie powinna być stosowana u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca

z powodu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Aczkolwiek związek między poziomem metforminy we krwi, a poziomem mleczanu we krwi pacjentów w przebiegu kwasicy mleczanowej nie jest obserwowany w praktyce klinicznej. Kwasica mleczanowa jest raczej wynikiem współistniejących chorób i bez względu na to czy stosuje się terapię metforminą czy nie, ryzyko kwasicy mleczanowej u tych chorych jest podobne [28]. Dowodów na bezpieczeństwo stosowania metforminy w niewydolności serca dostarczyła m.in. metaanaliza dziewięciu badań obserwacyjnych. W żadnym z badań nie stwierdzono, aby leczenie metforminą zwiększało śmiertelność u pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, uwzględniając także osoby z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA oraz pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Wykazano, że metformina redukuje także ryzyko hospitalizacji z wszelkich przyczyn i hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca. W żadnym z badań terapia metforminą nie wiązała się z większym ryzykiem kwasicy mleczanowej niż podczas stosowania innych leków przeciwcukrzycowych [18]. Również w badaniu przeprowadzonym u polskich pacjentów hospitalizowanych z powodu złego wyrównania cukrzycy lub współistniejących chorób, analizowano częstość stosowania metforminy mimo istniejących przeciwwskazań i częstość działań niepożądanych wynikających z niewłaściwego użycia leku. Niewydolność mięśnia serca była najczęściej występującym przeciwwskazaniem, jednak u żadnego

z pacjentów nie zaobserwowano objawów sugerujących kwasicę mleczanową, a wartości pH osocza u wszystkich pacjentów były prawidłowe [34].

Podsumowując na podstawie przedstawionych wyżej danych doświadczalnych i klinicznych terapia metforminą w niewydolności serca i współistniejącą cukrzycą nie wiąże się ze zwiększonym niebezpieczeństwem, a korzyści z jej stosowania przewyższają potencjalne ryzyko. Co więcej, coraz częściej sugeruje się, że tera-

pia metforminą powinna być leczeniem z wyboru w tej grupie pacjentów [23]. Zatem rewizja przeciwwskazań dotycząca stosowania metforminy wydaje się w pełni uzasadniona.

Ponieważ metformina wykazuje działanie kardioprotekcyjne, którego mechanizmy nie są związane z efektem hipoglikemizującym korzyści ze stosowania tego leku mogłyby również odnosić pacjenci z niewydolnością mięśnia sercowego bez towarzyszącej cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aguilar D., Chan W., Bozkurt B., Ramasubbu K., Deswal A.: Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 2011; 4: 53-58
- [2] An D., Kewalramani G., Chan J.K., Qi D., Ghosh S., Pulinilkunnil T., Abrahami A., Innis S.M., Rodrigues B.: Metformin influences cardiomyocyte cell death by pathways that are dependent and independent of caspase-3. *Diabetologia*, 2006; 49: 2174-2184
- [3] Balcioglu A.S., Muderisoglu H.: Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*, 2015; 6: 80-91
- [4] Bayeva M., Sawicki K.T., Ardehali H.: Taking diabetes to heart – deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.*, 2013; 2: e000433
- [5] Beisswenger P.J., Howell S.K., Touchette A.D., Lal S., Szewergold B.S.: Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999; 48: 198-202
- [6] Benes J., Kazdova L., Drahotova Z., Houstek J., Medrikova D., Kopecky J., Kovarova N., Vrbacky M., Sedmera D., Strnad H., Kolar M., Petrak J., Benada O., Skaroupkova P., Cervenkova L.: Effect of metformin therapy on cardiac function and survival in a volume-overload model of heart failure in rats. *Clin. Sci.*, 2011; 121: 29-41
- [7] Bertrand L., Ginion A., Beauloye C., Hebert A.D., Guigas B., Hue L., Vanoverschelde J.L.: AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an *in vitro* model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 291: H239-H250
- [8] Boudina S., Abel E.D.: Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 2007; 115: 3213-3223
- [9] Brown B.E., Mahroof F.M., Cook N.L., van Reyk D.M., Davies M.J.: Hydrazine compounds inhibit glycation of low-density lipoproteins and prevent the *in vitro* formation of model foam cells from glycolaldehyde-modified low-density lipoproteins. *Diabetologia*, 2006; 49: 775-783
- [10] Bułdak Ł., Łabuzek K., Bułdak R.J., Kozłowski M., Machnik G., Liber S., Suchy D., Duława-Bułdak A., Okopień B.: Metformin affects macrophages phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. *Pharmacol. Rep.*, 2014; 66: 418-429
- [11] Carugo S., Giannattasio C., Calchera I., Paleari F., Gorgoglione M.G., Grappiolo A., Gamba P., Rovaris G., Failla M., Mancina G.: Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Hypertens.*, 2001; 19: 1675-1680
- [12] Chan A.Y., Soltys C.L., Young M.E., Proud C.G., Dyck J.R.: Activation of AMP-activated protein kinase inhibits protein synthesis associated with hypertrophy in the cardiac myocyte. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 32771-32779
- [13] Czech M.P., Tencerova M., Pedersen D.J., Aouadi M.: Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia*, 2013; 56: 949-964
- [14] DeFronzo R.A., Goodman A.M., Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 541-549
- [15] Dei Cas A., Spigoni V., Ridolfi V., Metra M.: Diabetes and chronic heart failure: from diabetic cardiomyopathy to therapeutic approach. *Endocr., Metab. Immune Disord. – Drug Targets*, 2013; 13: 38-50
- [16] Dowling R.J., Goodwin P.J., Stambolic V.: Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med.*, 2011; 9: 33
- [17] Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T., Johnson J.A.: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2345-2351
- [18] Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A., Tjosvold L., Vanderloo S.E., McAlister F.A.: Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure. Systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ. Heart Fail.*, 2013; 6: 395-402
- [19] Falcão-Pires I., Leite-Moreira A.F.: Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail. Rev.*, 2012; 17: 325-344
- [20] Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E., EMPA-REG OUTCOME® trial investigators: Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 1526-1534
- [21] Foster M.T., Pagliassotti M.J.: Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion. *Beyond anatomic location. Adipocyte*, 2012; 1: 192-199
- [22] Förstermann U., Kleinert H.: Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1995; 352: 351-364
- [23] Gilbert R.E., Krum H.: Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*, 2015; 385: 2107-2117
- [24] Grzybowska M., Bober J., Olszewska M.: Metformina – mechanizmy działania i zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 277-285
- [25] Gu S., Shi J., Tang Z., Sawhney M., Hu H., Shi L., Fonseca V., Dong H.: Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015; 10: e0126704
- [26] Gundewar S., Calvert J.W., Jha S., Toedt-Pingel I., Ji S.Y., Nunez D., Ramachandran A., Anaya-Cisneros M., Tian R., Lefer D.J.: Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ. Res.*, 2009; 104: 403-411

- [27] Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C.: Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 1323-1332
- [28] Holstein A., Stumvoll M.: Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia*, 2005; 48: 2454-2459
- [29] Joffe I.I., Travers K.E., Perreault-Micale C.L., Hampton T., Katz S.E., Morgan J.P., Douglas P.S.: Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999; 34: 2111-2119
- [30] Jyothirmayi G.N., Soni B.J., Masurekar M., Lyons M., Regan T.J.: Effects of metformin on collagen glycation and diastolic dysfunction in diabetic myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 1998; 3: 319-326
- [31] Kandula V., Kosuru R., Li H., Yan D., Zhu Q., Lian Q., Ge R.S., Xia Z., Irwin M.G.: Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2016; 15: 44
- [32] Kappel B.A., Marx N., Federici M.: Oral hypoglycemic agents and the heart failure conundrum: lessons from and for outcome trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2015; 25: 697-705
- [33] Kim T.T., Dyck J.R.: Is AMPK the savior of the failing heart? *Trends Endocrinol. Metab.*, 2015; 26: 40-48
- [34] Kosmalski M., Drozdowska A., Śliwińska A., Drzewoski J.: Inappropriate metformin prescribing in elderly type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. *Adv. Med. Sci.*, 2012; 57: 65-70
- [35] Kristensen J.M., Treebak J.T., Schjerling P., Goodyear L., Wojtaszewski J.F.: Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014; 306: E1099-E1109
- [36] Lim M.Y., Roach J.: *Metabolizm białek. W: Metabolizm i żywienie*, red.: D. Horton-Szar, M. Dominiczak. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012, 85-111
- [37] MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R., Lewsey J.D., Bhagra S., Jhund P.S., Petrie M.C., McMurray J.J., Petrie J.R., McAlister F.A.: Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1213-1218
- [38] Machado A.P., Pinto R.S., Moysés Z.P., Nakandakare E.R., Quintão E.C., Passarelli M.: Aminoguanidine and metformin prevent the reduced rate of HDL-mediated cell cholesterol efflux induced by formation of advanced glycation end products. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2006; 38: 392-403
- [39] Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F., Bardini G., Mencucci A., Pierzauoli E., Ciani S., Messeri G., Rotella C.M.: Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese non-diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2001; 24: 489-494
- [40] McAlister F.A., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A.: The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur. J. Heart Fail.*, 2008; 10: 703-708
- [41] McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R.: Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, 2016; 59: 426-435
- [42] McGavock J.M., Lingvay I., Zib I., Tillery T., Salas N., Unger R., Levine B.D., Raskin P., Victor R.G., Szczepaniak L.S.: Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation*, 2007; 116: 1170-1175
- [43] Nabrdalik K., Cichocka E., Gumprecht J.: Metformina a kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK) i procesy energetyczne w cukrzycy typu 2. *Diabetol.Klin.*, 2013; 2: 125-130
- [44] Nascimben L., Ingwall J.S., Lorell B.H., Pinz I., Schultz V., Tornheim K., Tian R.: Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension*, 2004; 44: 662-667
- [45] Nobécourt E., Zeng J., Davies M.J., Brown B.E., Yadav S., Barter P.J., Rye K.A.: Effects of cross-link breakers, glycation inhibitors and insulin sensitizers on HDL function and the non-enzymatic glycation of apolipoprotein A-I. *Diabetologia*, 2008; 51: 1008-1017
- [46] Pietkiewicz J., Seweryn E., Bartyś A., Gamian A.: Receptory końcowych produktów zaawansowanej glikacji – znaczenie fizjologiczne i kliniczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 511-523
- [47] Preis S.R., Massaro J.M., Robins S.J., Hoffmann U., Vasan R.S., Irlbeck T., Meigs J.B., Sutherland P., D'Agostino R.B.Sr., O'Donnell C.J., Fox C.S.: Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham Heart Study. *Obesity*, 2010; 18: 2191-2198
- [48] Pryor R., Cabreiro F.: Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.*, 2015; 471: 307-322
- [49] Rahbar S., Natarajan R., Yerneni K., Scott S., Gonzales N., Nadler J.L.: Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin. Chim. Acta*, 2000; 301: 65-77
- [50] Rojas L.B., Gomes M.B.: Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2013; 5: 6
- [51] Saha A.K., Vavvas D., Kurowski T.G., Apazidis A., Witters L.A., Shafir E., Ruderman N.B.: Malonyl-CoA regulation in skeletal muscle: its link to cell citrate and the glucose-fatty acid cycle. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: E641-E648
- [52] Saito T., Hu F., Tayara L., Fahas L., Shennib H., Giaid A.: Inhibition of NOS II prevents cardiac dysfunction in myocardial infarction and congestive heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002; 283: H339-H345
- [53] Sasaki H., Asanuma H., Fujita M., Takahama H., Wakeno M., Ito S., Ogai A., Asakura M., Kim J., Minamino T., Takashima S., Sanada S., Sugimachi M., Komamura K., Mochizuki N., Kitakaze M.: Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*, 2009; 119: 2568-2577
- [54] Scarpello J.H., Howlett H.C.: Metformin therapy and clinical uses. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2008; 5: 157-167
- [55] Shah D.D., Fonarow G.C., Horwich T.B.: Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J. Card. Fail.*, 2010; 16: 200-206
- [56] Skrha J., Prázný M., Hilgertová J., Kvasnicka J., Kalousová M., Zima T.: Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 63: 1107-1114
- [57] Soraya H., Khorrami A., Garjani A., Maleki-Dizaji N., Garjani A.: Acute treatment with metformin improves cardiac function following isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Pharmacol. Rep.*, 2012; 64: 1476-1484
- [58] Standl E., Schnell O., McGuire D.K.: Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ. Res.*, 2016; 118: 1830-1843
- [59] Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.*, 2000; 321: 405-412
- [60] Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J.E.: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 550-554
- [61] Sliwiska A., Drzewoski J.: Molecular action of metformin in hepatocytes: an updated insight. *Curr. Diabetes Rev.*, 2015; 11: 175-181
- [62] Tanaka Y., Uchino H., Shimizu T., Yoshii H., Niwa M., Ohmura C., Mitsuhashi N., Onuma T., Kawamori R.: Effect of metformin on

advanced glycation endproduct formation and peripheral nerve function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 376: 17-22

[63] Towler M.C., Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ. Res.*, 2007; 100: 328-341

[64] Tsujino M., Hirata Y., Imai T., Kanno K., Eguchi S., Ito H., Marumo F.: Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in cultured rat cardiocytes. *Circulation*, 1994; 90: 375-383

[65] 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

[66] Vilar L., Canadas V., Arruda M.J., Arahata C., Agra R., Pontes L., Montenegro L., Vilar C.F., Silva L.M., Albuquerque J.L., Gusmão A.: Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2010; 54: 311-318

[67] Viollet B., Guigas B., Leclerc J., Hébrard S., Lantier L., Mounier R., Andreelli F., Foretz M.: AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. *Acta Physiol.*, 2009; 196: 81-98

[68] Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F.: Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci.*, 2012; 122: 253-270

[69] Wajchenberg B.L.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.*, 2000; 21: 697-738

[70] Warwas M., Piwowar A., Kopiec G.: Zaawansowane produkty glikacji (AGE) w organizmie – powstawanie, losy, interakcja z receptorami i jej następstwa. *Farm. Pol.*, 2010; 66: 585-590

[71] Witters L.A.: The blooming of the French lilac. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1105-1107

[72] Xiao H., Ma X., Feng W., Fu Y., Lu Z., Xu M., Shen Q., Zhu Y., Zhang Y.: Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFβ1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc. Res.*, 2010; 87: 504-513

[73] Yang B., Larson D.F., Watson R.R.: Modulation of iNOS activity in age-related cardiac dysfunction. *Life Sci.*, 2004; 75: 655-667

[74] Young M.E., McNulty P., Taegtmeier H.: Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation*, 2002; 105: 1861-1870

[75] Zheng J., Woo S.L., Hu X., Botchlett R., Chen L., Huo Y., Wu C.: Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front. Med.*, 2015; 9: 173-186

[76] Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M.F., Goodyear L.J., Moller D.E.: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1167-1174

[77] Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., Shimabukuro M., Higa M., Baetens D., Orci L., Unger R.H.: Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 1784-1789

[78] Zlobine I., Gopal K., Ussher J.R.: Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016; 1861: 1555-1568

[79] Zou M.H., Wu Y.: AMP-activated protein kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2008; 35: 535-545

Autorzki deklaruj brak potencjalnych konfliktw interesw.

