

КАРДИОВАСКУЛАРНА ПРОТЕКЦИЯ С МЕТФОРМИН

Доц. Даниела Попова

МБАЛ "Царица Йоанна", София,

Клиника по терапия, метаболитни заболявания и диететика

Метформин се прилага в клиничната практика повече от 40 години като утвърдено и доказано антихипергликемично средство. Неотдавна редица проучвания установиха, че терапията с метформин редуцира микро- и макроваскуларните увреждания при диабет и предотвратява възникването на диабет тип 2 при високорискови индивиди с нарушен глюкозен толеранс. Резултатите на 12-годишното проспективно проучване UKPDS (**UK Prospective Diabetes Study**) при затлъстели пациенти с диабет тип 2 доказват, че терапията с метформин (Мерск, дневна доза от 850 мг до 1700 мг) **води до значима редукция на сърдечно-съдовата смъртност** в сравнение с лечението с инсулин и СУП (UKPDS 34,1998). Трите терапевтични схеми подобряват едновременно гликемичния контрол, което насочва към самостоятелни значими кардиопротективни ефекти на терапията с метформин. Проучването Steno 2 (**P. Gaede et al., 2003**) **измести глюкоцентричния** аспект на кардиоваскуларните лезии при диабет към мултирисковия профил и посочи необходимостта от множествена агресивна терапия на рисковите фактори.

МЕТФОРМИН И ВАСКУЛАРНА ХОМЕОСТАЗА

Проучвания при пациенти с диабет тип 2 доказват, че лечението с метформин води до увеличаване на фибринолизата, дължащо се на намаляване на плазмените концентрации на PAI-1 (**P. Grant, 1998**). **Резултатите относно нивата на фибриногена** не са категорични, докато редукцията на коагулационния фактор VII и фактор XII са доказани след 12-седмично лечение с метформин, както и отрицателният ефект върху фибриновата полимеризация и образуването на фибриновата плака (**K. Standeven et al., 2002**). **Все още не е изяснено добре влиянието** на диметилбигванида върху тромبوцитната функция, но се предполага стабилизиращ тромبوцитната плака антиоксидантен ефект. Приложението на метформин при диабет тип 2 води до понижаване на асиметричния диметиларгинин - ендогенен инхибитор на синтетазата на вазодилатативния азотен оксид. Този вазодилатативен ефект се реализира в скелетната мускулатура и в мастната тъкан (**T. Asagami et al., 2002**). **След 6-месечно лечение се постига значимо подобряване** на постисхемичния кръвоток.

Метформин оказва различни ефекти при повишената инсулинова резистентност, които потенциално обясняват кардиопротективните му ефекти. При хипертриглицеридемични диабетици се установява понижаващ серумните триглицериди ефект, доказано е намаляване на повишените нива на С-реактивния протеин, подобряване на прогресията и стабилизиране на атероматозната плака, усилване на фибринолизата чрез намаляване на PAI-1, **понижаване на някои протромботични фактори**, както и директни стабилизиращи ефекти върху фибриновата структура и функция. По този начин впоследствие се снижава про-

тромботичната активност и се улеснява лизирането на образуваните тромби. Всички тези ефекти упражняват благоприятни въздействия върху атеротромботичните процеси и обясняват кардиопротективните качества на метформина.

Рисков маркер	Ефект
Инхибитор на плазминоген активатор-1 (PAI-1)	Значителна редукция
Фактор VII	Редукция
Фибриноген	Редукция (липса на ефект)
Фактор XIII	Редукция на субединици А и Б
Фибрин	Лезия на структура/функция
C-реактивен протеин	Редукция
Тромбоцити	Редукция на тромбоцитен ф. 4 Стабилизиране на тромб Антиоксигантен ефект
Кръвоток	Увеличен отговор спрямо L-аргинин Намалени нива на асиметричен диметиларгинин Подобрен постисхемичен кръвоток Подобрен кръвоток в мускули и мастна тъкан

Табл. 1. Ефект на метформин върху неконвенционални съдови рискови фактори

МЕТФОРМИН И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Лечението с метформин допринася не само за по-добър гликемичен контрол, но води до телесна редукция и подобрява някои от параметрите на метаболитния синдром.

Липидопонижаващите ефекти на метформин са доказани в редица клинични проучвания при пациенти с диабет тип 2. Установени са сигнификантно намалени нива на тоталния серумен холестерол, нископлътностния холестерол и серумните триглицериди, постпрандиалната липемия, както и тенденция към повишаване на високоплътностния холестерол при монотерапия с метформин в сравнение с глибенкламид (R. DeFronzo et al., 1995). Рандомизирано проучване при 50 болни с диабет тип 2 на инсулинолечение показва, че след шестмесечно лечение в комбинация с метформин се установява значимо редуциране на серумните липидни нива (D. Giugliano et al., 1993).

Двете проучвания BIGRO 1 и 2 (**BIGuanides and Prevention of Risks in Obesity**) са проведени при 625 обезни недиабетици с дислипидемия на лечение с метформин за 1 година (M. Charles et al., 2000). **Резултатите показват сигнификантно намаление** на серумния тотален и нископлътностен холестерол и понижаване на базалната хиперинсулинемия в сравнение с плацебо-групата.

Приложението на метформин при диабет тип 2 в различни клинични студии за период от 12 седмици до 1 година едновременно води до значима редукция на серумния инсулин на гладно (с $-0,1$ до $-4,4$ Е/мл), а така също и на постпрандиалната инсулинемия. При всички проучвания се отчита значимо намаление на наднорменото тегло с $-0,5$ до $-4,5$ кг. За разлика от сулфанилурейните препарати или тиазолидиндионите, които повишават телесното тегло, приложението на метформин се последва от значимо намаление на наднорменото тегло. Съществен е фактът, че намалението на мастната маса е предимно за сметка на висцералната мастна тъкан, която се понижава средно с 15,7%, докато подкожната мастна тъкан не е сигнификантно редуцирана.

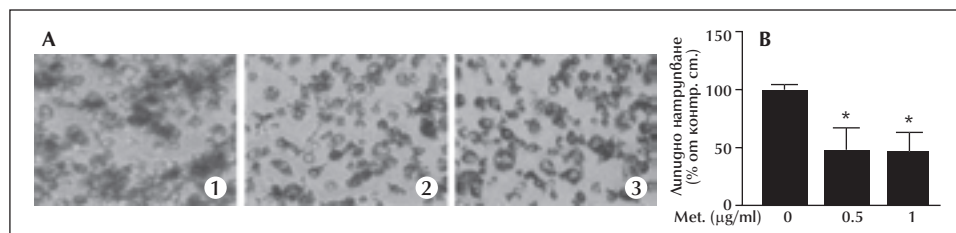
АНТИАТЕРОГЕННИ ЕФЕКТИ НА МЕТФОРМИН

Експериментални проучвания убедително доказват специфични антиатерогенни качества на метформин и възможността на медикамента пряко да атакува атеросклеротичните лезии в развитие и прогресия. Съвременните познания за молекулните и клетъчните механизми на атеросклерозата позволяват да се прочат по-детайлно инхибиторните ефекти на метформин при васкуларна дисфункция и атерогенни въздействия.

Моноцитната адхезия към съдовия ендотел и повишената липидна инфилтрация в съдовата стена оформят първата и детерминираща фаза на атерогенезата. Впоследствие моноцитите се диференцират в макрофаги, секретират проатерогенни фактори. Моноцитната адхезия се стимулира от множество адхезионни молекули, които се експресират под влияние на висока хипергликемия, окислени нископлътностни липопротеини и гликирани продукти. Ефектът на метформин върху левкоцитно-ендотелното взаимодействие е проучен *in vitro*. Прибавянето на метформин към инкубирани ендотелни клетки инхибира моноцитната адхезия и експресията на адхезионните молекули. Освен това се осъществява и инхибиране на диференциацията на моноцитите в макрофаги (J. Matruti et al., 2003). Молекулните механизми на този процес не са напълно изяснени, но се предполага участие на генна експресия и активиране на транскриптивни фактори. Тези експериментални данни показват, че лечението с метформин предоставя възможност за ранна инхибиция на биологичните реакции при възникване на атеросклеротични лезии.

Други проучвания доказват благоприятния ефект на метформин върху артериалния липиден метаболизъм. Прибавянето на медикамента при нормални зайци и при такива на холестеролова диета се последва от намаляване на холестероловата кумулация в аортната стена, а така също води до подобряване на липопротеиновата структура с повишаване на фосфолипидното съдържание (M. Giacchi et al., 1981). По-новите данни насочват към вероятно подтискане на експресията на клетъчните рецептори, отговорни за липидната кумулация под влияние на метформин, което е вероятното обяснение на този ефект (фиг.1).

В експериментални условия са установени и други антиатерогенни ефекти. Метформин реализира и подтискане на гладкомускулната пролиферация и последващата синтеза на растежни фактори и екстрацелуларен матрикс, която предствява следващ етап при развитие на атеросклеротичната плака. Едновременно с това се осъществява и редуциране на стимулираната втъреклетъчна калциева концентрация (R. Sharma et al., 1995). Не са известни експериментални данни за влияние на медикамента върху усложненията на оформената атеросклеротична лезия, но данните за тотално повишена фибринолитична и антитромботична активност на метформин предполагат благоприятно влияние върху процесите на некроза, калцификация и мурална тромбоза в посока на стабилизиране на оформената атеросклеротична лезия.



Фиг. 1. Фазовоконтрастна фотомикрография на контролни (1) и на културирани с метформин човешки моноцити (2 и 3). Инхибиране на липидната кумулация.

Бъдещи проучвания при експериментални модели на диабет биха могли да покажат още по-детайлно антиатерогенния потенциал на метформин при диабет. Досегашните данни, макар и лимитирани поради експерименталния си характер, създават сериозна база за добавяне на антиатерогенни ефекти при клиничното приложение на метформин и насочват към неговата възможност за значима пряка кардиоваскуларна протекция (N. Wiernsperger et al., 2000).

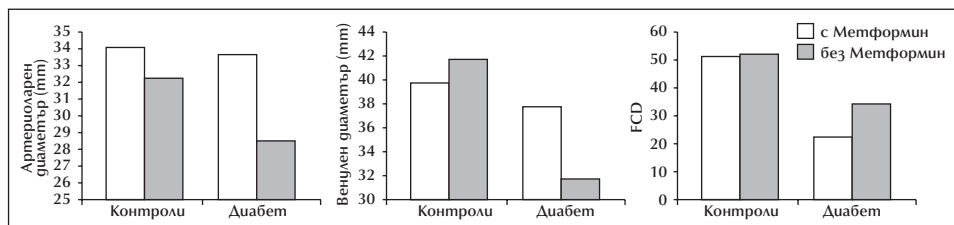
МЕТФОРМИН И МИКРОЦИРКУЛАЦИЯ

Метформин е уникално фармакологично средство с множество въздействия върху най-малките съдове – артериоли, капиляри, венули, и висок потенциал за редуциране на микроваскуларната дисфункция. Тези факти също са доказани в редица експериментални студии при недиабетични и диабетични животни. Плетизмографията на предмишницата при пациенти с неусложнен диабет установява, че метформин *in vivo* подобрява съдовата реактивност. Приложението на медикамента върху изолиран гръден мускул на нормален хамстер **предизвиква лека артериолна констрикция**, придружена от стимулирана бавновълнова артериална моторика. При експериментален диабет добавянето на метформин ограничава вазомоторното кървене, подобрява цикличния едем чрез стимулиране на лимфния ток и намаляване на албуминовата ретенция (S. Bertuglia et al., 1998). **Вероятното обяснение на тези ефекти се търси във възможни въздействия на йонни мембранны канали. Описаните по-горе хеморегулаторни ефекти на метформин също участват в микроциркулаторните влияния.**

При базални условия се установява намаление на функционалната капилярна плътност с 50% при диабетични животни в сравнение със здрави контроли. Хроничният прием на метформин за 4 седмици води до подобряване на капилярната плътност и едновременно базална констрикция на артериоли и венули. (E. Bouskela et al., 1993, фиг. 2.). Приложението на метформин възстановява капилярната перфузия в условията на експериментален хеморагичен шок. Подобряването на нутритивния капилярен ток под влияние на метформин се установява в различни тъкани – черен дроб, панкреас, черво, мастна тъкан, както при нормални и диабетични животни, така и при хора. Предполага се, че при пациенти с диабет капилярната циркулация е влошена в още по-голяма степен предвид честото наличие на хипертония. Това създава условия за повишена дистанция за транспорт на кислород и глюкоза към клетките, **по-силно изразена при постисхемични ситуации, и води до тъканны лезии и апоптоза.**

Метформин редуцира повишената капилярна пропускливост при диабетични хамстери и редуцира микроалбуминурията при хора, подобрява образуването на исхемичен едем в периферната и в мозъчната тъкан (I. Campbell et al., 1988). **Вероятното обяснение на този ефект са повишената венулна констрикция и подобреният лимфен ток под влияние на диметилбигванид.**

Микроциркулаторните ефекти на метформин са уникални и са част от плейотропните му въздействия върху кръвоносната система. Те са независими от метаболитните му ефекти и се реализират дори при дози, по-ниски от тези за ме-



Фиг. 2. Съдови ефекти на метформин.

таболитен контрол. На практика това означава, че метформин в комбинирана терапия може да осъществява ендотелна протекция. В аспекта на ранните микроваскуларни лезии при диабет, възникващи често дори преди клиничната манифестация на диабета, метформин предоставя възможност за ранно включване на адекватно патогенетично лечение.

МИТОХОНДРИАЛНИЯТ МЕТАБОЛИЗЪМ - СПЕЦИФИЧЕН ПРИЦЕЛ НА МЕТФОРМИН

Важни факти, променили разбиранията за диабета и усложненията му, са данните за централната роля на митохондриалната продукция на реактивен кислород в сигнализиращата верига на хипергликемията, както и за значението на активираната АМФ-киназа в глюкозния и липидния метаболизъм, свързани с клетъчния енергиен статус. Хипергликемията играе ключова роля в съотношението прооксидантен-антиоксидантен клетъчен статус, определено от съотношението на НАДФ.Н/НАДФ, чрез инхибиране на глюкозо-6 фосфат-дехидрогеназата с механизма на цикличен АМФ.

Метформин упражнява множество различни клетъчни ефекти, доказани също експериментално. Той е мек инхибитор на комплекса на дихателната верига. При експериментален модел на инсулинова резистентност, свързан с прием на диета с високо мастно съдържание, метформин активира АМФ-протеинкиназата и глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата и проявява антиоксидантни свойства чрез все още неизяснени механизми.

Въпреки че са познати и немитохондриални ефекти, касаещи главно еритроцитния метаболизъм, митохондриалните ефекти на метформин вероятно са решаващи за обяснение на различните му свойства. Той инхибира специфично на комплексно ниво 1 митохондриалната дихателна верига и, подобно на инхибитора циклоспорин А, проявява потенциал за превенция на калций-индуцирана пропускливост, на освобождаване на цитохром с и на клетъчна апоптоза в резултат на активирани кислородни свободни радикали. Умерените антиоксидантни ефекти на метформин се обясняват с намаляването на митохондриалната свръхпродукция на свободни кислородни радикали и с увеличено образуване на редуциран НАДФ.Н чрез възстановяване на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназната активност (X. Lerverve et al., 2003).

МЕТФОРМИН И ГЛИКИРАНЕ

Добре известни са диабетните съдови лезии, водещи до диабетните усложнения и сърдечно-съдова болестност и смъртност. Неензимното гликиране в условията на хипергликемията при диабет се последва от повишено образуване на токсични продукти на гликирането, реактивна глюкоза, алфа-дикарбонили.

Метформин намалява васкуларния риск при захарен диабет независимо от хипогликемичните си ефекти и чрез намаляване на токсичните дикарбонили и продуктите на гликирането, установени в ин витро и ин vivo проучвания.

Приложението на метформин подобрява показателите на диастолна дисфункция при кучета с алоксанов диабет и това се свързва с редуциране на гликирането на миокардните протеини. Подобно инхибиторно въздействие върху гликирането на периферните нерви подобрява тяхната функция. Добавянето на метформин към инкубиран с глюкоза или метилглиоксал говежди серумен албумин редуцира значимо гликирането на албумина, докато спрямо гликирането на хемоглобина се регистрира само умерен инхибиторен ефект (Y. Tanaka et al., 1997). Механизмите на инхибиция на гликирането са директно свързване на метформин с алфа- дикарбонили, метилглиоксал или 3-деоксиглюкозон, осъществяване на метал-хелатен ефект и повиша-

ване на ензимното детоксифициране чрез глиоксилаза. Последното води до повишаване на D-лактата. **Екстрацелуларно метилглиоксал се инактивира в специфичен продукт триазепинон под въздействие на метформин.**

Резултатите на **P. Veisswenger и съавт. (1999) демонстрират сигнификантно** понижаване на плазмените нива на метилглиоксал (MG) при 25 диабетици, лекувани с метформин, при еднакво ниво на гликемичен контрол с контролната група от 25 диабетици без метформин. При друга група от 52 пациенти с диабет тип 2, лекувани с метформин, същите автори установяват сигнификантна обратна корелация между плазмените нива на метилглиоксал и уринната концентрация на триазепинон (TZP), което насочва към възможната роля на метформин в намаляване на реактивните карбонили и продуктите на гликирането (фиг. 3).

СЪВРЕМЕННО КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТФОРМИН

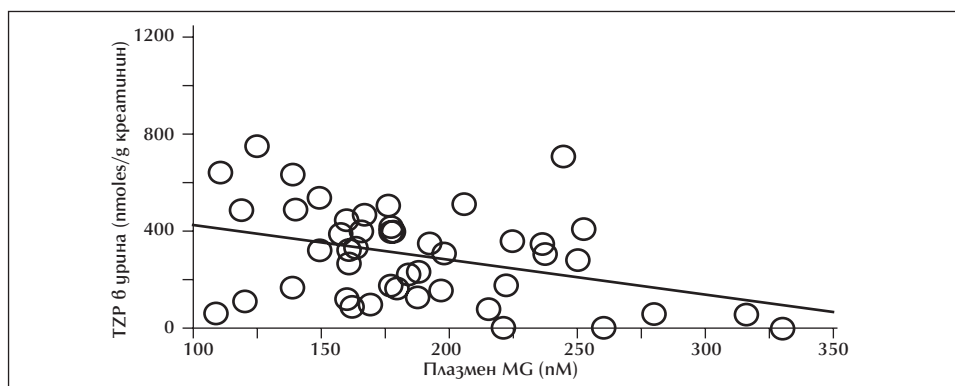
Метформин (Merck) се прилага в клиничната практика в Европа от 1957 г., а в САЩ е утвърден от 1995 г. И днес продължават фармакологичните проучвания върху метформин, като до 2003 г. са публикувани над 2000 статии за този медикамент, предоставяйки непрекъснато редица нови факти. Експерименталната наука и доказателствата на медицинската практика утвърдиха значими клинични ползи и аргументираха приложението на метформин в съвременната терапия за лечение и превенция на диабет и за кардиоваскуларна протекция.

Метформин редуцира кардиоваскуларния риск	
Подобрява	Редуцира
Инсулинова чувствителност	Хипертриглицеридемия
Фибринолиза	Гликирани продукти
Хранителен капиларен ток	Фибрин
Хемореология	Неоваскуларизация
Постсхемична циркулация	Оксидативен стрес

Табл. 2. Метформин – благоприятни съдови ефекти

Механизмите за кардиоваскуларна протекция с метформин са:

- Намаляване на инсулиновата резистентност и индиректно повлияване на кардио-васкуларния и мозъчно-съдовия риск;
- Директни съдови ефекти, потенциално подобряващи съдовия риск чрез благоприятни въздействия върху фибринолитичната система, съдовия ендотел, гликирането на протеините, структурата на съдовата стена, съдовия оксидативен баланс.



Фиг. 3. Регресионен анализ на триазепинон в урината на диабетици, лекувани с метформин.

В резултат от приложението на метформин се подобрява всеки един от тези значими функционални кардиоваскуларни параметри, свързани с оптимизиране на васкуларната структура и функция както преди, така и след началото на исхемията.

Анализът на индекса “полза/риск” за клиничното приложение на метформин е високо положителен и при първичната, и при вторичната кардиоваскуларна протекция. Само около 5% от пациентите отпадат от лечението главно поради стомашно-чревен дискомфорт и непоносимост. Нежеланите странични ефекти са предимно гастроинтестинални и лесно се преодоляват чрез по-ниска начална доза и постепенно титриране до желаната терапевтична доза от 2000 мг. Освен това малка част от пациентите с диабет тип 2 имат контраиндикации за метформин – чернодробна и бъбречна недостатъчност, тежка мозъчна и миокардна исхемия. Възникването на млечно-кисела ацидоза в хода на лечението с метформин е изключително рядко – около 3 случая на 100 хиляди пациенти годишно.

Напълно основателно метформин заема водещо място в списъка на съвременните диабетни медикаментозни терапевтични интервенции.

От диабетологична гледна точка контролирането на диабета изисква контрол на гликемията за предпазване от диабетна кома и смърт, осигуряване на добър комфорт на живот без полиурия и полидипсия, отсрочване на васкуларните диабетни усложнения. При почти две трети от пациентите с диабет се установяват сърдечно-съдова болестност и смъртност. Интензивното лечение за гликемичен контрол намалява кардиоваскуларните събития при диабет тип 2, като единствено терапията с метформин е с доказан директен значим ефект при макро-васкуларни усложнения. Приложението на метформин е достатъчно ефективно за поддържане на резултатен гликемичен контрол и добро качество на живот и в значимо намаляване на кардиоваскуларния риск. Съвременните препоръки включват метформин като основна монотерапия и като компонент на комбинираната терапия при пациенти с диабет тип 2.

От кардиологична гледна точка лечението на хипергликемията като рисков фактор има умерен ефект в сравнение с останалите терапевтични схеми. Съвременните кардиологични препоръки са насочени към ефективна кардиоваскуларна превенция и агресивна терапия при артериална хипертония, дислипотеинемия, тромботичен риск. Ефектът от приложението на метформин се приближава до значимостта на липидопонижаващите и антихипертензивните терапевтични схеми чрез подобряване на инсулиновата резистентност, подобряване на липидния профил, потискане на образуването на гликирани продукти, подобряване на ендотелната дисфункция и хемостазата, постигане на телесна редукция и намаляване на артериалната хипертония. Метформин може да допълва други терапевтични стратегии и да ограничи сърдечно-съдовите рискови фактори. Той осигурява доказана кардиоваскуларна протекция при диабет тип 2.

Напоследък все повече се обсъжда приложението на агресивна терапия на **преддиабетния статус**. Началната немедикаментозна терапия за намаляване на наднорменото тегло, повишаване на физическата активност и промяна в стила на живот е неефективна в дългосрочен план. Повечето пациенти с диабет тип 2 трудно постигат телесна редукция и не могат дълго да я задържат. Кардиоваскуларната превенция изисква приложението на други терапевтични схеми. Лечението на хипергликемията е необходимо, но не е достатъчно. Лечението на метаболитния синдром включва антихипертензивни, хиполипидемични средства, аспирин. Метформин доказано намалява периферната инсулиновата резистентност в мускулите и в черния дроб. Освен това метформин оказва директни благоприятни ефекти върху микроциркулацията, атеросклерозата, апоптозата, гликирането на

протеините и чрез отделни механизми повлиява благоприятно инсулино-медицирания глюкозен метаболизъм.

Всъщност единствено метформин подобрява едновременно ендокринната и кардиоваскуларната система. Безспорно той е медикамент за избор на лечение при превенция на диабета и неговите на кардиоваскуларни усложнения.

КНИГОПИС

1. UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. UKPDS group. *Lancet*, 352, 1998, 854-65.
2. P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England J. Med.*, 348, 2003, 383-93.
3. K. Standeven, R. Ariens, P. Whitaker et al. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerisation and fibrin clot formation. *Diabetes*, 51, 2002, 189-97.
4. P. Grant. Metformin reduces circulating factor VII concentration in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb. Haemost.*, 80, 1998, 209.
5. T. Asagami, F. Abbasi, M. Sstuelinger et al. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 51, 2002, 843-6.
6. R. DeFronzo, A. Goodman. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1995, 541-9.
7. D. Giugliano, A. Quatraro, G. Consoli et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 44, 1993, 107-12.
8. M. Charles, E. Eschwege, P. Grandmottet et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridemia and central fat distribution: the BIGRO 1,2 trial. *Diab. Metab. Res. Rev.*, 16, 2000, 2-7.
9. J. Mamputu, N. Wiernsperger, G. Renier. Metformin inhibits monocyte adhesion to endothelial cells and foam cell formation: potential implications for diabetic vascular disease. *Br. J. Diab. Vasc. Dis.*, 2003.
10. M. Giacchi, R. Vatti. Inhibitory effect of metformin on the development of cholesterol atherosclerosis in the rabbit. Observations on the coronary vessels. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 57, 1980, 188-99.
11. R. Sharma, R. Bhalla. Metformin attenuates agonist-stimulated calcium transients in vascular smooth muscle cells. *Clin. Exp. Hypertens.*, 17, 1995, 913-29.
12. N. Wiernsperger. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties. *Diab. Technol. Ther.*, 2, 2000, 259-72.
13. S. Bertuglia, G. Coppini, A. Colantuoni. Effect of metformin on arteriolar vasomotion in normal and diabetic Syrian hamsters. *Diab. Metab.*, 14, 1998, suppl 4, 554-9.
14. E. Bouskela, N. Wiernsperger. Effects of metformin on haemorrhagic shock, blood volume and ischemia/reperfusion on nondiabetic hamster. *J. Vasc. Med. Biol.*, 4, 1993, 41-6.
15. I. Campbell, D. Menzies, A. McBain et al. Effects of metformin on blood pressure and microalbuminuria in diabetes mellitus. *Diab. Metab.*, 14, 1988, suppl., 613-7.
16. X. Leverve, B. Guigas, D. Demaille et al. Mitochondrial metabolism and type 2 diabetes: a specific target of metformin. *Diab. Metab.*, 29, 2003, 6S88-94.
17. P. Beisswenger, S. Howell, A. Touchette et al. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diab.*, 48, 1999, 198-202.
18. Y. Tanaka, H. Iwamoto, T. Onuma et al. Inhibitory effect of metformin on formation of advanced glycation products. *Curr. Ther. Res.*, 58, 1997, 693-7.