

Krzysztof Strojek, Marta Wróbel, Aleksandra Szymborska-Kajane, Dominika Rokicka

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Metformina — nowe wskazania refundacyjne

Metformin — new reimbursement indications

STRESZCZENIE

Celem artykułu jest omówienie mechanizmów działania metforminy i korzyści z jej stosowania w innych wskazaniach niż cukrzyca typu 2. Stan przedcukrzycowy, zespół metaboliczny nie są łagodnymi zaburzeniami. Wymagają one wdrożenia działań, które zapobiegą bądź odrocą rozpoznanie cukrzycy typu 2 w przyszłości. Kluczowe znaczenie ma modyfikacja stylu życia, chociaż w praktyce nieczęsto jest ona wdrażana z sukcesem przez chorych. W takich przypadkach zasadne jest zatem rozważenie zastosowania metforminy. Lek ten od lat ma również swoje miejsce w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS). Metformina, zmniejszając insulinooporność i wtórną hiperinsulinemię u pacjentek z PCOS, sprzyja zmniejszeniu androgeny w jajnikach. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 120–124)

Słowa kluczowe: metformina, leczenie, PCOS, stan przedcukrzycowy, zespół metaboliczny

ABSTRACT

The aim of this article is to describe mechanisms of metformin action and advantages of its use in other indications than type 2 diabetes. Prediabetes, metabolic syndrome are not mild disorders and there is a need for action to prevent or delay diagnosis of diabetes in

future. Modification of lifestyle is of key importance, however it is rarely implemented with success by patients. In such cases use of metformin should be considered. This drug for many years is used in treatment of polycystic ovary syndrome. By reduction of insulin resistance and secondary hyperinsulinemia in patients with PCOS metformin diminishes androgenesis in ovaries. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 120–124)

Key words: metformin, treatment, PCOS, prediabetes, metabolic syndrome

Od wielu lat metformina stanowi „złoty standard” w leczeniu cukrzycy typu 2. W opinii najważniejszych towarzystw diabetologicznych jest ona lekiem pierwszego wyboru u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i najlepiej, jeśli stanowi element terapii skojarzonej w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika lub lekiem inkretynowym czy insuliną w późniejszych etapach leczenia hipoglikemizującego [1, 2]. Metformina jest lekiem, który — oprócz działania obniżającego glikemię — ma korzystny wpływ na masę ciała [3]. Ma to istotne znaczenie, ponieważ populacja chorych na cukrzycę to osoby wyjściowo otyłe bądź z nadwagą. Ostatnio wprowadzona lista leków refundowanych została poszerzona o refundację metforminy w przypadku: stanu przedcukrzycowego, zespołu insulinooporności oraz zespołu policystycznych jajników.

Mechanizm działania metforminy

Metformina nie stymuluje wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Główne mechanizmy jej działania to hamowanie wątrobowej produkcji glukozy oraz uwrażliwianie tkanek obwodowych (tkanka mięśniowa, tkanka tłuszczowa) na działanie insuliny, zarówno endo-, jak i egzogennej. Metformina wpływa na oksy-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Wróbel

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,

Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych SUM

ul. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze

Tel.: +48 (32) 273 26 81, faks: +48 (32) 373 38 19

e-mail: wrubella@op.pl

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 4, 120–124

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 5.05.2013

Przyjęto do druku: 15.05.2013

dację wewnątrzkomórkową, wskutek czego dochodzi do zmniejszenia syntezy ATP. Z kolei zmniejszenie stosunku ATP/ADP prowadzi do aktywacji AMP-kinazy, będącej energetycznym czujnikiem komórki. AMP-kinaza ulega pobudzeniu nawet przy nieznacznym niedoborze ATP. Na skutek jej pobudzenia dochodzi do:

- zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy (glikogenolizy i glukoneogenezy);
- zwiększenia obwodowego zużycia glukozy (zwiększony wychwyt i utylizacja glukozy przez mięśnie);
- zmniejszenia lipogenezy;
- pobudzenia procesu β -oksydacji (utylizacja wolnych kwasów tłuszczowych);
- zwolnienia wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym [4].

Dodatkowo, metformina uwrażliwia komórki β trzustki na działanie hormonów inkretynowych — glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) i glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) [5, 6]. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest również fakt, że lek ten zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę (w tym podawaną egzogennie). Poza tym nie stymuluje hipoglikemii, czyli jest w tym względzie lekiem bezpiecznym, a także nie naraża chorych na konieczność spożywania dodatkowych porcji kalorii.

Dodatkowe działania metforminy

Oprócz obniżania glikemii, metformina działa również:

- korzystnie na masę ciała poprzez redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej [7];
- kardioprotekcyjnie — w badaniach *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) i UKPDS 10 lat później wykazano ponad 30-procentową redukcję ryzyka zawału serca u chorych z nadwagą stosujących metforminę [8, 9]. Lek ten ma korzystny wpływ na ścianę naczynia poprzez aktywację śródbłonkowej syntazy NO. Wpływa korzystnie na parametry układu krzepnięcia: zmniejszenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) i czynnika von Willebranda, a zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu;
- na parametry gospodarki lipidowej (\downarrow LDL, \downarrow TG, \uparrow HDL) [4];
- przeciwnowotworowo — aktywowana przy udziale metforminy AMP-kinaza hamuje kinazę mTOR (kinaza białkowa treoninowo-serynowa), co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek i tym samym zahamowania wzrostu guza. Obecnie oceniane są ewentualne korzyści wynikające ze stosowania metforminy jako terapii adjuwantowej przy chemioterapii [10, 11].

Stan przedcukrzycowy

Zanim dojdzie do rozwoju cukrzycy typu 2 przez pewien czas (często przez lata) mamy do czynienia z nieznacznym podwyższeniem wartości glikemii wynikającym z narastania insulinooporności i towarzyszącej jej kompensacyjnej hiperinsulinemii. Stan przedcukrzycowy to: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) — stężenie glukozy: 100–125 mg/dl lub nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) stwierdzona na podstawie wyniku testu doustnego obciążenia glukozą (stężenie glukozy w 2. godzinie: $\geq 140 \leq 199$ wg WHO), lub oba te zjawiska jednocześnie [2]. Zarówno IFG, jak i IGT nie są stanami łagodnymi. U chorych z tymi zaburzeniami istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych [12]. Według ostatnich danych stan przedcukrzycowy dotyczy 344 mln osób na świecie, a liczba ta stale rośnie [13].

Badaniem, w którym wykazano, że chory ze stanem przedcukrzycowym może odnieść korzyści ze stosowania metforminy, było *Diabetes Prevention Program* (DPP). Przez 3 lata oceniano wpływ metforminy, placebo i interwencji behawioralnej (zmiana stylu życia) na ryzyko wystąpienia cukrzycy w populacji ponad 3000 osób z IGT i IFG (wiek: 50 lat, masa ciała: ok. 94 kg, BMI: ok. 34 kg/m², glikemia na czczo: 106 mg/dl, 2 godz. po obciążeniu glukozą: 165 mg/dl, HbA_{1c}: 5,9%). Wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 o 31% przy stosowaniu metforminy i o 58% przy zmianie stylu życia. Redukcja masy ciała była również największa w grupie poddawanej terapii behawioralnej — wynosiła 5,6 kg, przy czym chorzy stosujący metforminę (w dawce 2 \times 850 mg/d.) zmniejszyli masę ciała o 2 kg, w porównaniu z 0,1 kg w grupie placebo. Należy jednak zaznaczyć, że osoby w ramieniu z interwencją behawioralną miały regularne indywidualne spotkania edukacyjne, dotyczące między innymi zasad zdrowego żywienia i roli aktywności fizycznej (co najmniej 1 w miesiącu) [14].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u osób ze stwierdzonym stanem przedcukrzycowym (IFG lub IGT) konieczne jest zalecenie redukcji masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej. „U pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistnieniu IFG i IGT, należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy typu 2 w postaci stosowania metforminy” [2]. Z uwagi na znaczną liczbę pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, którzy nie są w stanie zmodyfikować swojego stylu życia, czyli nie mają tym samym szansy na osiągnięcie wyniku z badania DPP w ramieniu terapii behawioralnej, celowe wydaje się włączenie metforminy. W takich przypadkach met-

formina, zmniejszająca insulinoporność i tym samym kompensacyjną hiperinsulinemię, jest jedyną szansą na odroczenie rozwoju cukrzycy typu 2. Blokując wątrobową produkcję glukozy, która ma miejsce głównie w godzinach nocnych, metformina poprawia glikemię na czczo, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieją również dane wskazujące, że u chorych z IGT stosowanie metforminy wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodami o dużej czułości (*hs-CRP*, *high sensitivity C-reactive protein*) [15].

Metformina powinna być zatem wdrożona w ramach profilaktyki cukrzycy typu 2 u osób z grupy wysokiego ryzyka, które nie potrafią lub nie chcą zmodyfikować swojego stylu życia. Niemniej, chory ze stanem przedcukrzycowym wymaga rzetelnej edukacji na temat roli właściwego odżywiania i aktywności fizycznej w profilaktyce cukrzycy oraz powinien być w tym zakresie motywowany.

Insulinooporność i zespół metaboliczny

Insulinooporność oznacza brak właściwej odpowiedzi organizmu na insulinę. Może ona na wiele lat wyprzedzać rozwój cukrzycy typu 2. Jest to stan, w którym zarówno endo-, jak i egzogenna insulina nie wywierają właściwego wpływu na wychwyty i utylizację glukozy, jak w populacji osób zdrowych. Przez to dochodzi do osłabienia:

- supresji wątrobowej produkcji glukozy;
- tkankowego wychwyty glukozy;
- syntezy glikogenu;
- hamowania lipolizy tkanki tłuszczowej [4].

Powstaniu insulinoporności sprzyjają między innymi zaburzenia ekspresji białek uczestniczących w szlaku działania insuliny oraz otyłość trzewna. Tkanka tłuszczowa to nie tylko balast, ale aktywny hormonalnie gruczoł, wydzielający wiele substancji sprzyjających rozwojowi między innymi nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i miażdżycy. Istotną jest lokalizacja tkanki tłuszczowej. Adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej mają większą objętość i podwyższoną aktywność metaboliczną, są też mniej wrażliwe na insulinę. Najważniejszą cechą insulinoporności tkanki tłuszczowej jest zmniejszone hamowanie lipolizy przez insulinę, co powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych zmniejsza wychwyty mięśniowy glukozy, prowadzi również do zaburzeń w sygnalizacji insuliny. Komórki tłuszczowe tkanki podskórnej są z kolei mniejsze i ich rola polega głównie na magazynowaniu energii [4, 16]. Do osłabienia wrażliwości na insulinę dochodzi także w sposób naturalny wraz z wiekiem. Dzieje się tak prawdopodobnie na skutek zwiększania się ilości

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego [18]

Zwiększony obwód talii [cm]	≥ 80 cm (u kobiet) ≥ 94 cm (u mężczyzn)
	Wartości zależne od populacji i kraju
Zwiększone stężenie triglicerydów lub stosowanie leków obniżających stężenie triglicerydów	≥ 150 mg/dl
Obniżone stężenie HDL (lub stosowanie leków wpływających na stężenie HDL)	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet
Nadciśnienie tętnicze (lub stosowanie leków hipotensyjnych)	≥ 130/85 mm Hg lub stosowanie leków hipotensyjnych
Podwyższone stężenie glukozy na czczo (lub stosowanie leków obniżających glikemię)	FPG ≥ 100 mg/dl

trzewnej tkanki tłuszczowej i stężenia czynników zapalnych oraz odkładania się triacylogliceroli w komórkach. Insulinooporność może prowadzić do rozwoju stanu przedcukrzycowego, cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego i zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*). Jest jedną ze składowych zespołu metabolicznego [17].

Zespół metaboliczny (dawna nazwa: zespół insulinoporności, zespół Raevana) definiuje się obecnie jako zbiór wzajemnie powiązanych czynników zwiększających ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i cukrzycy typu 2 [18]. W tabeli 1 przedstawiono kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Aby rozpoznać zespół metaboliczny, konieczne jest spełnienie 3 z 5 kryteriów. Każde pojedyncze kryterium zespołu metabolicznego stanowi czynnik ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, zatem jeśli chory spełnia ich więcej, ryzyko jest znacznie większe. Wobec udowodnionego korzystnego działania metforminy w leczeniu insulinoporności stosowanie tego leku u chorych z zespołem metabolicznym, szczególnie gdy współistnieje stan przedcukrzycowy, jest jak najbardziej uzasadnione.

Insulinooporność może występować również wtórnie w przebiegu schorzeń, takich jak marskość wątroby, choroby nowotworowe, choroby z autoagresji, mocznica, endokrynopatie — zespół Cushinga, akromegalia czy *pheochromocytoma* [4].

Okazuje się, że nie tylko nadmiar, ale i niedobór tkanki tłuszczowej prowadzi do insulinoporności, co obserwuje się między innymi w zespołach lipodystrofii (lipoatrofii). Zaburzenia te mogą być wrodzone lub nabyte. Rzadkie genetyczne zespoły insulinoporności są wynikiem mutacji receptora insulinowego lub obec-

ności przeciwciał przeciwko receptorowi dla insuliny (często występuje hiperandrogenizm). Wyróżnia się: zespół lipoatrofii, leprechaunizm, zespół Rabsona-Mendenhalla oraz zespoły insulinooporności typu A i B [4]. Do nabytych lipodystrofii należy zespół lipodystrofii w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Chory ci są leczeni metforminą [19].

Zespół policystycznych jajników

Zespół ten dotyczy 4–10% kobiet w wieku rozrodczym i jest najczęstszą przyczyną niepłodności [20]. Klinicznie charakteryzuje się zaburzeniami miesiączkowania, brakiem owulacji i w konsekwencji niepłodnością. Pacjentki z PCOS są często otyłe (60%) oraz wykazują cechy nadmiernej androgenizacji. Do rozpoznania PCOS wystarczy spełnienie 2 z 3 kryteriów: oligoowulacja lub brak owulacji, hiperandrogenizm kliniczny lub biochemiczny (hirsutyzm lub hiperandrogenemia), obraz PCOS w USG: 12 pęcherzyków (2–9 mm) lub objętość jajnika powyżej 10 ml (kryteria wg *Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*) [21].

Zespół policystycznych jajników, poza najbardziej dotkliwymi dla pacjentek w wieku rozrodczym trudnościami z zajściem w ciążę, do niepłodności włącznie, niesie z sobą wiele poważnych konsekwencji wynikających z insulinooporności. Wykazano, że u pacjentek z PCOS dochodzi do zaburzeń przekazywania wewnątrzkomórkowego po połączeniu się insuliny z receptorem. Wtórny do insulinooporności kompensacyjny hiperinsulinizm wydaje się mieć istotne znaczenie w powstawaniu hiperandrogenizmu, ponieważ prowadzi do pobudzenia komórek pęcherzyków, na których znajdują się receptory dla IGF-1 i insuliny [22]. Insulina zwiększa aktywność 17α -hydroksylazy — enzymu, który przekształca progesteron do 17OH progesteronu, a następnie w androstendion, wpływając tym samym na jajnikową syntezę androgenów. Ponadto insulina może modyfikować receptory dla hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) na komórkach tekalnych pęcherzyków, przyczyniając się w ten sposób do zwiększonej androgenozy. Równocześnie występują zatem oporność tkanek obwodowych i zwiększona wrażliwość jajnika na insulinę. Poza tym hiperinsulinemia zmniejsza stężenie białka nośnikowego dla IGF-1 (IGFBP-1, *IGF binding protein*), co powoduje wzrost stężenia dostępnego IGF-1, który wzmacnia stymulację jajnika przez LH do produkcji androgenów. Zwiększone stężenie insuliny wiąże się również ze zmniejszeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co skutkuje nadmiarem czynnego testosteronu [23, 24]. Wykazano, że insulinooporność dotyczy nie tylko otyłych, ale i szczupłych

kobiet z PCOS. U pacjentek z PCOS ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i jego konsekwencji w postaci powikłań sercowo-naczyniowych oraz stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2 jest zwiększone. Wykazano, że zespół metaboliczny występuje 8-krotnie częściej w grupie chorych z PCOS w wieku 20–29 lat w porównaniu z populacją ogólną. Podobnie cukrzyca typu 2 współistnieje z PCOS 3–7-krotnie częściej. Wobec powyższego zarówno światowe, jak i krajowe towarzystwa endokrynologiczne i diabetologiczne zalecają regularne wykonywanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2 w tej grupie chorych [22].

Metformina od lat ma swoje miejsce w leczeniu PCOS. Lek ten, zmniejszając insulinooporność u pacjentek z PCOS, wpływa korzystnie na płodność [25]. Reguluje cykle miesięczne, zmniejsza hirsutyzm, wpływa na redukcję masy ciała, poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz obniżenie stężenia CRP [26]. Leczenie skojarzone cytrynianem klomifenu i metforminą poprawia częstość owulacji, a tym samym zwiększa liczbę ciąż [27]. Lek ten stosowany jest zatem zarówno w leczeniu objawów PCOS, jak i w leczeniu bezpłodności. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego stosowanie metforminy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (właściwa dieta oraz aktywność fizyczna) jest podstawową metodą terapii kobiet z PCOS.

Wykazano, że u pacjentek z PCOS stosujących metforminę przed zajściem w ciążę i w trakcie ciąży doszło do zmniejszenia liczby samoistnych poronień, powikłań położniczych i wad rozwojowych u płodu oraz ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej (GDM, *gestational diabetes mellitus*) [28, 29]. Jakkolwiek metformina nie jest obecnie zarejestrowana do stosowania u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo tego rodzaju terapii nadal wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Sposób dawkowania metforminy

W leczeniu cukrzycy typu 2 metformina w formie o standardowym uwalnianiu powinna być przyjmowana 2–3 razy dziennie podczas lub bezpośrednio po posiłku. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, należy rozpocząć od małej dawki i stopniowo ją zwiększać. Zazwyczaj zaczyna się od 500 mg metforminy 2 razy dziennie lub 850 mg 1 raz dziennie z posiłkiem. Lek należy zwiększać o 500 mg na tydzień lub o 850 mg co 2 tygodnie. Według *Food and Drug Administration* (FDA) efektów można się spodziewać dopiero przy dawce co najmniej 1500 mg/dobę [30]. Efekt działania metforminy jest zależny od dawki. W badaniu UKPDS przeprowadzonym u osób z cukrzycą typu 2 ponad połowa chorych stosowała metforminę w dużej dawce — 2550 mg/dobę. Maksymalna dawka

leku to 3000 mg/dobę (powinna być przyjmowana w 3 dawkach podzielonych).

Nie ma danych na temat zalecanej dawki metforminy w stanie przedcukrzycowym czy zespole metabolicznym. W badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP) u chorych ze stanem przedcukrzycowym stosowano dawkę 850 mg 2 razy dziennie [14].

Rekomendowana dawka metforminy w PCOS to 1500 mg/dobę, maksymalnie do 2000 mg/dobę [14].

Podsumowanie

Wobec stale zwiększającej się liczby chorych cukrzyca stanowi palący problem współczesnej medycyny, ponieważ wiąże się z ryzykiem rozwoju powikłań zarówno mikro-, jak i makroangiopatycznych. Stan przedcukrzycowy, wcześniejszy etap historii naturalnej cukrzyцы typu 2, również niesie z sobą ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Zatem już na tym etapie powinno się podejmować skuteczne działania, które po pierwsze zapobiegają rozwojowi cukrzyцы bądź go opóźnią, a po drugie — zmniejszą ryzyko powikłań. Rozwiązaniem wydaje się stosowanie u tych chorych metforminy, która nie tylko wpływa korzystnie na wartości glikemii, ale przede wszystkim zmniejsza insulinooporność leżącą u podłoża cukrzyцы typu 2. Insulinooporność stanowi również element zespołu metabolicznego, zatem i w tym przypadku zasadne może być włączenie metforminy, zwłaszcza że ma ona także pożądany wpływ na wartości ciśnienia tętniczego, parametrów lipidowych i markerów stanu zapalnego. Metformina od lat jest z powodzeniem stosowana u pacjentek z PCOS. Zmniejsza objawy kliniczne, przywraca cykle owulacyjne i sprzyja zmniejszeniu odsetka niepłodności w tej grupie chorych. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla metforminy pozwoli na jej szersze zastosowanie w wymienionych grupach pacjentek i pacjentów, zwłaszcza że zazwyczaj jest lekiem dobrze tolerowanym.

PIŚMIENNICTWO

- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę 2013. *Diabetol. Klin.* 2013; 2 (supl. A).
- 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.
- Sieradzki J. *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006.
- Matveyenko A.V., Dry S., Cox H. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes* 2009; 58: 1604–1615.
- Sieradzki J. Działanie inkretynopodobne metforminy. *Diabetologia Praktyczna* 2011; 12: 6–10.
- Kurukulasuriya R., Banerji M.A., Chaiken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A315.
- 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; 352: 837–853.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- Rocha G.Z., Dias M.M., Ropelle E.R. Metformin amplifies chemotherapy-induced AMPK activation and antitumoral growth. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 3993–4005.
- Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., Yang X., Lind S.E., Thor A.D. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle* 2011; 10: 2959–2966.
- Grundy S.M. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 635–643.
- www.diabetesatlas.com.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
- Malin S.K., Nightingale J., Choi S.E. i wsp. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. *Obesity* 2013; 21: 93–100.
- Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548–2556.
- Lebovitz H.E. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 (supl. 2): S135–S148.
- Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
- Jain S.S., Ramteke K.B., Raparti G.T. i wsp. Pathogenesis and treatment of human immunodeficiency virus lipodystrophy. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16 (supl. 1): S20–S26.
- Milewicz A. *Endokrynologia kliniczna*. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 19–25.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrin. Rev.* 1997; 18: 774–800.
- Marx T.L., Mehta A.E. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Clev. Clin. J. Med.* 2003; 70: 31–33, 36–41, 45.
- Kruszyńska A., Słowińska-Srzednicka J. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu zespołu policystycznych jajników. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 3: 148–153.
- Pasquali R., Gambineri A., Biscotti D. i wsp. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2767–2774.
- Morin-Papunen L., Rautio K. Metformin reduces serum c-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4649–4661.
- Vandermolen D.T., Ratts V.S., Evans W.S. i wsp. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 310–315.
- Lord J.M., Flight I.H.K., Norman R.J. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD003053.
- Glueck C.J., Goldenberg N., Pranikoff J. i wsp. Effects of metformin-diet intervention before and throughout pregnancy on obstetric and neonatal outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29: 55–62.
- http://www.drugs.com/pro/metformin.html.