

Insulinooporność – od patogenezy do rozpoznania i leczenia

Insulin resistance – from pathogenesis to diagnosis and treatment

dr n. med. Sławomir Badurek

Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych CM UMK, Wojewódzki Szpitala Zespolony w Toruniu

■ **Słowa kluczowe:** insulinooporność, zmiany stylu życia, metformina. **Streszczenie:** Insulinooporność jest stanem upośledzonej wrażliwości tkanek na insulinę, prowadzącym do wielu innych zaburzeń metabolicznych. Nieprawidłowości te, zależnie od osobniczych predyspozycji, mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2, przyspieszonej miażdżycy, nadciśnienia tętniczego lub zespołu policystycznych jajników. W praktyce klinicznej, głównie z powodu braku wystandaryzowanych kryteriów rozpoznania insulinooporności opartych na stężeniu insuliny, właściwe wydaje się stosowanie w diagnostyce zastępczych wykładników insulinooporności. Optymalna masa ciała, umiarkowana aktywność fizyczna to główne metody leczenia niefarmakologicznego, pozwalające na poprawę wrażliwości tkanek na insulinę. W wielu przypadkach insulinooporności wdrożenie metforminy jako uzupełniającego leczenia może być korzystne.

■ **Keywords:** insulin resistance, lifestyle changes, metformin. **Abstract:** Introduction: Insulin resistance is the state of reduced tissue sensitivity to insulin leading to many other metabolic disturbances. This cluster of abnormalities may lead to the development of type 2 diabetes, accelerated atherosclerosis, hypertension or polycystic ovarian syndrome, depending on the background of the individual developing the insulin resistance. In clinical practice, mainly due to the lack of standardized criteria for insulin resistance assessment using insulin concentration values, the use of surrogate diagnostic markers of insulin resistance appears appropriate. Optimal body weight, moderate physical activity are the main nonpharmacologic methods of treatment improving insulin sensitivity in tissues. In many cases of insulin resistance implementation of metformin as an adjunct therapy may be effective.

■ Wprowadzenie

Do gabinetów lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) oraz specjalistów coraz częściej trafiają pacjenci z podejrzeniem insulinooporności (IR – *insulin resistance*). W przypadku lekarzy POZ często się zdarza, że pacjenci sami wysuwają taką diagnozę, domagając się wykonania specjalistycznych badań lub skierowania do specjalisty. Jest to niewątpliwie zasługą medialnego rozgłosu insulinooporności w ostatnich latach. Temat doczekał się popularnonaukowych opracowań książkowych, artykułów w wysokonakładowej prasie oraz omówień w programach telewizyjnych i audycjach radiowych. W ocenie autora dobrze się stało, bo insulinooporność jest

zaburzeniem występującym często w wielu chorobach o skąpoobjawowym przebiegu, dlatego też może stać się kluczem do ich rozpoznania.

Definicja i patogeneza

Insulinooporność jest stanem zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Zgodnie z koncepcją Bernsona i Yalow, pionierów w badaniach insulinooporności, w przypadku jej wystąpienia dochodzi do kompensacyjnego zwiększenia stężenia insuliny w celu uzyskania prawidłowej odpowiedzi komórek [1]. Z uwagi na kluczowe znaczenie insuliny w zachowaniu homeostazy glukozy, insulinoopor-

ność polega na upośledzeniu stymulacji zużycia glukozy w komórkach za pośrednictwem insuliny. Insulinooporność może mieć charakter receptorowy, co wiąże się z zaburzeniami budowy receptora insuliny. Najczęściej jednak wynika z zaburzeń postreceptorowych. W zależności od rodzaju tkanki odpornej na insulinę wyróżnia się insulinooporność obwodową (mięśnie szkieletowe, adipocyty) oraz wątrobową. W 50% przypadków insulinooporności mogą odgrywać rolę czynniki genetyczne, związane np. z obniżoną wrażliwością mięśni szkieletowych na insulinę lub mutacjami genu odpowiedzialnego za budowę receptora insuliny [2].

Konsekwencje insulinooporności wynikają z wielotorowego oddziaływania insuliny na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Insulina nasila syntezę glikogenu i hamuje jego rozpad. Pod wpływem tego hormonu dochodzi do stymulacji glikolizy i zahamowania glukoneogenezy. Sygnalizując wewnątrzkomórkową obfitość energii, insulina stymuluje syntezę acetylokoenzymu A, co pobudza syntezę kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej i wątrobie, prowadząc do gromadzenia się w nich trójglicerydów. Ponadto insulina nasila syntezę białek w wielu tkankach, wpływając na rybosomalną translację mRNA. Insulina odgrywa kluczową rolę w regulacji komórkowej podaży energii oraz zachowaniu równowagi makroskładników odżywczych [3].

Kliniczne manifestacje insulinooporności zależą od rodzaju tkanki i jej zależności od insuliny. Najistotniejsze wydają się zmiany zachodzące w mięśniach, tkance tłuszczowej, wątrobie i śródbłonku. W stanie insulinooporności synteza glikogenu w mięśniach jest upośledzona. Uwalniane w wyniku lipolizy z tkanki tłuszczowej kwasy tłuszczowe docierają żyłą wrotną do wątroby, zmniejszając utylizację glukozy i prowadząc do nasilenia syntezy VLDL. Z uwagi na spowodowany obniżoną aktywnością lipazy lipoproteinowej spadek obwodowego wychwytu trójglicerydów z VLDL, dochodzi do hipertri-

glicerydemii [4]. Poza wolnymi kwasami tłuszczowymi z tkanki tłuszczowej uwalniane są cytokiny, mające wpływ na insulinooporność. Należą do nich: IL-6, TNF α , PAI-1, angiotensynogen i leptyna, nasilające insulinooporność, oraz adiponektyna, która ją obniża. TNF α oraz IL-6, której syntezę nasilają katecholaminy uwalniane podczas stresu, upośledzają przekazywanie zależnych od insuliny sygnałów [5]. Choć komórki wątrobowe nie wymagają insuliny do pobierania glukozy, hormon ten jest potrzebny w przypadku kluczowych procesów metabolicznych, obejmujących stymulację syntezy glikogenu oraz modulowanie syntezy białek i metabolizm lipoprotein [6]. W wyniku nasilonej glukoneogenezy dochodzi do zwiększonego uwalniania glukozy, a kompensacyjna hiperinsulineemia hamuje wytwarzanie SHBG (globuliny wiążącej hormony płciowe) oraz nasila mitogenne efekty insuliny. Insulinooporność wiąże się także z dysfunkcją śródbłonka, zmniejszając m.in. syntezę tlenu azotu, który nie tylko rozkurcza naczynia tętnicze, ale i hamuje agregację płytek i proliferację komórek mięśniowych. Wzrasta natomiast stężenie endoteliny-1, znanej z właściwości wazokonstrykcyjnych. Nasilana przez insulinę proliferacja endotelialnych komórek mięśni gładkich oddziałuje miazdzygennie [7].

■ Insulinooporność a choroby

Zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2 to powiązane ze sobą zespoły kliniczne, w których insulinooporność odgrywa bardzo ważną rolę. Według ujednoliconego stanowiska IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS i IASO z 2009 r. do rozpoznania zespołu metabolicznego wystarczy spełnienie dowolnych 3 kryteriów spośród 5 następujących [8]:

1. Zwiększony **obwód talii** (zależy od kraju pochodzenia i grupy etnicznej – w populacji europejskiej ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn).
2. Stężenie **triglicerydów** $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicerydemii.

3. Stężenie **HDL C** < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego.
4. **Ciśnienie tętnicze** skurczowe \geq 130 mm Hg lub rozkurczowe \geq 85 mm Hg bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego.
5. Stężenie **glukozy** w osoczu na czczo \geq 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub leczenie farmakologiczne hiperglikemii.

Zespół metaboliczny występuje u ok. 25% wszystkich dorosłych, a zapadalność jest wyższa w starszych grupach wiekowych [9]. Utrzymywanie się glikemii na czczo w granicach prawidłowych u osób z zespołem metabolicznym jest wynikiem efektywnego kompensacyjnego oddziaływania hiperinsulinemii na metabolizm glukozy. Stan ten może na wiele lat poprzedzać wystąpienie cukrzycy typu 2, nie chroniąc jednak przed rozwojem powikłań, szczególnie makroangiopatii. Cięża, przyrost masy ciała, brak aktywności fizycznej oraz niektóre leki mogą nasilić insulinooporność, doprowadzając do hiperglikemii, która po wyeliminowaniu czynnika sprawczego może być odwracalna.

Współistnienie insulinooporności z samoistnym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się w ok. 50% przypadków [10]. Uważa się, że przyczyną może być zwiększona retencja sodu, wzrost aktywności układu sympatycznego oraz zaburzona funkcja śródbłonna pod wpływem IR [11,12]. Wiele badań potwierdza związek insulinooporności z nasileniem miażdżycy, wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz spowodowanej przez nie śmiertelności. W IR zaburzony jest stosunek insulina/proinsulina na korzyść aterogenicznej proinsuliny. Opublikowana w 2013 r. metaanaliza 22 badań potwierdziła, że z każdym wzrostem stężenia insuliny na czczo o 50 pmol/l wiąże się 25% wzrost ryzyka rozwoju nadciśnienia oraz 16% wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Nie wykazano natomiast związku między wzrastającym stężeniem insuliny a udarem [13].

Do chorób związanych z insulinoopornością należy zespół policystycznych jajników (PCOS – *polycystic ovary syndrome*), ale nie każda kobieta z tym zaburzeniem ma IR i odwrotnie. Silny związek z insulinoopornością stwierdzono w przypadku niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFL – *nonalcoholic fatty liver*).

Insulinooporność stwierdza się częściej u otyłych z obturacyjnym bezdechem sennym. Do spadku wrażliwości na insulinę prowadzi wówczas stymulacja adrenergiczna. Markerem insulinooporności jest rogowacenie ciemne [14].

Należy zwrócić uwagę na potencjalnie silny związek IR z rozwojem nowotworów złośliwych, u podstaw którego leży mitogenne działanie insuliny. Zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych u otyłości nie budzi wątpliwości [15].

■ Rozpoznawanie

Za złoty standard w określaniu wrażliwości na insulinę uważa się hiperinsulinową kłamrę euglikemiczną (HEC – *Hyperinsulinemic euglycemic clamp*). Metoda charakteryzuje się wysoką powtarzalnością, ale jest droga i czasochłonna, dlatego jej wykonywanie ogranicza się do celów badawczych [16]. Z tego powodu w laboratoryjnej ocenie wrażliwości/oporności na insulinę często wykorzystuje się indeksy oparte na pomiarach glikemii i insulinemii na czczo lub podczas 120-minutowego testu obciążenia 75 g glukozy. Do częściej stosowanych należą, wyliczane na podstawie glikemii i insulinemii na czczo, indeks HOMA (*Homeostatis Model Assesment*) – im jego wartość jest wyższa, tym większa IR (wartość odcięcia > 1,0-1,5) oraz indeks QUICKI (*quantitative insulin sensivity check index*), w przypadku którego im mniejsza wartość, tym większa insulinooporność (wartość odcięcia < 0,34) [17,18]. Kalkulatory do wyliczania wspomnianych i wielu innych indeksów można znaleźć na stronach internetowych. Słabością metod wykorzystujących stężenia insuliny jest duża zmienność insulinemii, zarówno na czczo, jak i po jakimkolwiek obciążeniu, różnorodna metodyka

oznaczeń w poszczególnych laboratoriach oraz brak wartości referencyjnych dla populacji ogólnej.

Wspomniane poważne ograniczenia należy mieć na uwadze, interpretując wykonane przez pacjentów wyniki badań. Z tych względów na znaczeniu zyskują odchylenia, pozwalające w pośredni sposób wnioskować o występowaniu IR. Należy do nich otyłość, utożsamiana przez wielu badaczy z insulinopornością. Nie jest istotne, czy posługujemy się BMI (ang. *body mass index*, wskaźnik masy ciała), czy pomiarem WC (ang. *waist circumference*, obwód talii), ponieważ do wyjątków należą sytuacje, gdy wyłącznie jedna ze wspomnianych wartości jest nieprawidłowa. Można przyjąć, że im wyższe BMI lub WC, tym wyższe jest także ryzyko IR [19]. Użytecznym markerem biochemicznym insulinoporności jest hipertriglicerydemia na czczo. Często współwystępującym zaburzeniem jest niskie stężenie HDL-c. Tworzy to typowy dla zespołu metabolicznego i cukrzycy lipidogram. Warto zaznaczyć, że optymalny stosunek TG do HDL-c nie powinien przekraczać 2,0. Im wyższa wartość, tym wyższe ryzyko insulinoporności. Podwyższona glikemia na czczo wskazuje na zaawansowaną IR, w której kompensacyjne działanie hiperinsulinemii zostało przełamane.

Z punktu widzenia lekarza praktyka należy podkreślić, że istnieje wiele przesłanek klinicznych, których występowanie w znacznym stopniu uprawdopodobnia rozpoznanie insulinoporności, a w przypadku występowania kilku odchyleń czyni je niemal pewnym. Do wspomnianych przesłanek należą: nadmierna masa ciała, charakterystyczne zmiany w lipidogramie, hiperurikemia, hiperglikemia na czczo, nadciśnienie tętnicze, zmiany wskazujące na stłuszczenie w obrazie ultrasonograficznym wątroby, PCOS, obturacyjny bezdech senny. W ocenie autora w większości przypadków nie ma potrzeby oznaczania insulinemii. Wskazane jest natomiast wykonanie badań diagnostycznych w kierunku cukrzycy – najlepiej testu doustnego obciążenia 75 g

glukozy, który pozwoli zidentyfikować pacjentów z obiema postaciami stanu przedcukrzycowego, tj. nieprawidłową glikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy.

■ Leczenie

W leczeniu insulinoporności podstawowe znaczenie mają zmiany stylu życia, dotyczące diety i aktywności fizycznej, a następnie – jeśli leczenie nefarmakologiczne nie daje spodziewanych efektów – wprowadzenie metforminy.

Badanie DPP, prowadzone u osób z wysokim ryzykiem cukrzycy typu 2, wykazało wysoką skuteczność leczenia nefarmakologicznego. Podczas 3 lat obserwacji ryzyko rozwoju cukrzycy w grupie badanej było niższe o 58% w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano placebo w postaci tabletki pozbawionej substancji leczniczej. W przypadku osób powyżej 60. r.ż. interwencja nefarmakologiczna była jeszcze skuteczniejsza: redukcja ryzyka cukrzycy typu 2 wyniosła 71% [20]. Każda zbilansowana dieta o ograniczonej kaloryczności (w przypadkach nadwagi/otyłości), z niskim indeksem glikemicznym, ograniczeniem tłuszczów i zwiększoną zawartością błonnika jest dobrym wyborem w przypadku insulinoporności. Do szczególnie polecanych diet, opierających się na prostych zasadach, należy zaliczyć dietę DASH, śródziemnomorską oraz fleksytariańską, która w ostatnich latach wyraźnie zyskuje na popularności [21]. Najlepsze rezultaty uzyskuje się kładąc modyfikację diety z systematycznym, podejmowanym nie rzadziej niż co 47-72 godziny, wysiłkiem fizycznym o umiarkowanym nasileniu.

Należy mieć na uwadze odpowiednią „dawkę” aktywności fizycznej. W przypadku wspomnianego badania DPP było to 150 minut tygodniowo, a w przypadku Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) 4 godziny tygodniowo.

Chociaż wyniki niektórych badań obserwacyjnych sugerują korzystny wpływ spożycia umiarkowanych ilości alkoholu na insulinowrażliwość, opublikowana w 2015 r. na łamach „Diabetes

Care” metaanaliza wyników badań interwencyjnych wykazała, że spożycie alkoholu w ilości 10-70 g/dobę nie wpływa na wrażliwość na insulinę i glikemię na czczo [22].

Jeśli leczenie nefarmakologiczne nie przynosi rezultatu, w szczególności w przypadku rozpoznania stanu przedcukrzycowego lub PCOS, zaleca się stosowanie metforminy. Lek ten najbardziej efektywnie oddziałuje u osób z wysokim BMI i podwyższonym stężeniem glukozy na czczo [23]. Metformina wykazuje szereg korzystnych właściwości. Oprócz zwiększenia wrażliwości na insulinę do najważniejszych z nich należy zaliczyć: redukcję wyrzutu glukozy z wątroby przez zmniejszenie glukoneogenezy i glikogenolizy, zmniejszenie wchłaniania glukozy w jelicie cienkim, korzystny wpływ na lipidogram oraz działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne, co może zmniejszać ryzyko raka [24]. Metformina zwiększa zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe wydzielanie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), co prowadzi do zmniejszenia uwalniania glukagonu oraz spowolnienia opróżniania żołądka, skutkując spadkiem łaknienia [25].

Zastosowanie metforminy u osób ze stanem przedcukrzycowym redukuje ryzyko progresji w kierunku cukrzycy. Szczególnie korzystne jest zastosowanie metforminy w przypadku PCOS. Oprócz poprawy wrażliwości na insulinę, lek pozwala na powrót cykli owulacyjnych, zwłaszcza gdy terapii towarzyszy systematyczna aktywność fizyczna [26].

Należy pamiętać, by stosować metforminę w dawkach o udowodnionej skuteczności, czyli mieszczących się w zakresie 1700-3000 g/dobę. Rozpoczęcie leczenia od pojedynczej dawki 850-1000 mg i stopniowe zwiększanie dawki co 5-7 dni pozwala na poprawę tolerancji leku, zmniejszając ryzyko działań niepożądanych z zakresu przewodu pokarmowego.

U osób z otyłością patologiczną (BMI \geq 40) należy rozważyć zastosowanie chirurgii bariatrycznej. Tego typu zabiegi nie bez powodu są określane mianem chirurgii metabolicznej.

Wiążą się one bowiem z szeregiem korzystnych oddziaływań na metabolizm, wykraczających poza konsekwencje zmniejszenia żołądka i upośledzonego wchłaniania. Wspomniane zmiany obejmują: zwiększenie wrażliwości komórek wątroby na insulinę, spowodowane istotnym wzrostem sekrecji GLP-1 przez jelito cienkie, zmniejszenie ilości trzewnej tkanki tłuszczowej (w większym stopniu niż podskórnej), co zwiększa insulinowrażliwość obwodową i na poziomie wątroby, wzrost stężenia korzystnie oddziałującej na wrażliwość na insulinę adiponektyny, a także zmniejszenie mediatorów zapalenia, wykazujących podobny efekt [27]. © ®

Wnioski

1. Insulinooporność odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu często występujących chorób.
2. W rozpoznawaniu insulinooporności największe znaczenie praktyczne mają jej pośrednie wykładniki.
3. Modyfikacje stylu życia mają kluczowe znaczenie w leczeniu insulinooporności.
4. Metformina jest najważniejszym lekiem w farmakoterapii insulinooporności.

Piśmiennictwo:

1. Bernson S, Yalow R. Insulin agonists and insulin resistance. *Diabetes mellitus: theory and practice*. New York. McGraw-Hill 1970:388-423.
2. Wilcox G. *Clin Biochem Rev. Insulin and Insulin Resistance*. 2005;26:19-39.
3. Burks DJ, White MF. IRS proteins and beta-cell function. *Diabetes*. 2001;50:140-145.
4. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:405-415.
5. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:431-453.
6. Denton RM, Tavaré JM. Molecular basis of insulin action on intracellular metabolism. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (Hon), editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus (2nd ed)* John Wiley & Sons. New York 1997: 469-488.
7. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med*. 2003;20:255-268.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. 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.
9. O'Neill ., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes. Rev*. 2015;16:1-12.
10. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2399-403.
11. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syn-

- drome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
12. Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4:1-11.
 13. Xun P, Wu Y, He Q, et al. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:1543-54.
 14. Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(4):251-258.
 15. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625-1638.
 16. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19:160-4.
 17. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-95.
 18. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
 19. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:47-51.
 20. Diabetes Prevention Program (DPP). <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/diabetes-prevention-program-dpp>.
 21. Derbyshire EJ. Flexitarian Diets and Health: A Review of the Evidence-Based Literature. *Front Nutr.* 2017;3:55. Published 2017 Jan 6. doi:10.3389/fnut.2016.00055.
 22. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF. The Effect of Alcohol Consumption on Insulin Sensitivity and Glycemic Status: A Systematic Review and Meta-analysis of Intervention Studies. *Diabetes Care.* 2015;38:723-732.
 23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
 24. Kasznicki, Sliwinska & Drzewoski (2014) Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Annals of Translational Medicine.* 2014;2:57-68. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01.
 25. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia.* 2016;59:1645-1654.
 26. Tiwari N, Pasrija S, Jain S. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:149-154.
 27. Rao RS, Yanagisawa R, Kini S. Insulin resistance and bariatric surgery. *Obes Rev.* 2012;13:316-28.

dr n. med. Sławomir Badurek
sbadurek@wp.pl

Nadesłano: 16.01.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.