

©Borgis

Luiza Napiórkowska¹, *Edward Franek^{1,2}

Insulinooporność a stan przedcukrzycowy

Insulin resistance and prediabetes

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Edward Franek

²Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka

Słowa kluczowe

insulinooporność, stan przedcukrzycowy, cukrzyca, leczenie

Keywords

insulin resistance, prediabetes, diabetes, treatment

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Endokrynologii i Diabetologii
CSK MSWiA w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel. +48 (22) 508-14-05
edward.franek@cskmswia.pl

WSTĘP

Nie jest pewne, ile osób w Polsce choruje na cukrzycę. W najgorszym wypadku chorobowość może

Streszczenie

Cukrzyca, a szczególnie cukrzyca typu 2 jest chorobą coraz częstszą. W Polsce chorobowość wynosi prawdopodobnie około 3 mln osób, z czego u dużej części choroba jest nierozpoznana. Cukrzyca i jej powikłania są częstą przyczyną zgonów, którym może zapobiec dobre wyrównanie cukrzycy, a najlepiej zapobieganie jej na jak najwcześniejszych etapach.

Insulinooporność jest pierwszym etapem rozwoju cukrzycy. Niezależnie od tego, czy powstaje ona najpierw z powodu otyłości, czy też to otyłość i insulinooporność z niej wynikająca jest rezultatem nadmiernego działania insuliny spowodowanego czynnikami środowiskowymi i/lub genetycznymi (stanowiąc mechanizm obrony organizmu przed hiperinsulinemią), wydaje się, że można i trzeba ją rozpoznawać oraz leczyć.

Leczenie insulinooporności z klinicznymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej lub bez zaburzeń najlepiej jest prowadzić metodami niefarmakologicznymi. Zmiana stylu życia (regularne stosowanie diety i wysiłku fizycznego) jest najbardziej efektywnym środkiem profilaktycznym u chorych ze stanem przedcukrzycowym. Jednak w warunkach „prawdziwego życia”, w odróżnieniu od warunków badania klinicznego, zmiana ta bardzo rzadko jest długotrwała.

W tej sytuacji u każdego chorego ze stanem przedcukrzycowym, ale i z insulinoopornością rozważyć należy zastosowanie metforminy. Lek ten jest skuteczny, bezpieczny i co ważne – tani. Stanowić może zarówno alternatywę, jak i uzupełnienie leczenia niefarmakologicznego.

Summary

Prevalence of diabetes, especially diabetes type 2, is increasing. In Poland prevalence of diabetes is probably equal 3 millions, and in a big part of this population diabetes has been not diagnosed. Diabetes and its complications are a frequent reason of death. Death may be prevented by good metabolic control of the disease and even better, by preventing development of diabetes as early as possible.

Insulin resistance is the first stage of diabetes development. Independently of whether it develops first as a result of obesity, or whether obesity and resulting insulin resistance are consequence of hyperinsulinaemia (caused by environmental and/or genetic factors); being a kind of a defense of the organism against hyperinsulinaemia, it seems that insulin resistance may and shall be diagnosed and treated.

Treatment of insulin resistance with or without clinical disturbances of carbohydrates' metabolism should ideally be performed with non-pharmacological methods. Change of lifestyle (regular diet and physical exercise) is most effective prophylactic measure in patients with prediabetes. However, in the "real life", in contrary to the environment of clinical trials, patients are only rarely persistent.

In this situation in each patient with diabetes, but also with insulin resistance, treatment with metformin should be considered. Metformin is effective, safe and last but not least, cheap. It may be an alternative or complementary to non-pharmacological treatment.

wynosić nawet ponad 3 mln osób, z czego 1/3 pozostaje niezdiagnozowanych. Jakakolwiek nie byłaby to liczba, rośnie ona stale i choć zapewne długo jeszcze

nie osiągniemy w naszym kraju chorobowości podobnej do np. Zjednoczonych Emiratów Arabskich, gdzie nawet 40% populacji może chorować na cukrzycę, to i tak jest to poważny problem epidemiologiczny. Szacuje się, że liczba osób ze stanem przedcukrzycowym jest podobna do liczby osób chorujących na cukrzycę.

Jest wiele przyczyn tego stanu, ale za główne uważa się łatwy dostęp do żywności i spożywanie jej nadmiaru oraz wzrost masy ciała w populacji. Spożywanie nadmiaru żywności aktywuje retikulum endoplazmatyczne i zwiększa aktywność mitochondriów do aktywacji tzw. stresowej ścieżki sygnałowej, aktywacji procesów zapalnych, lipogenezy i w konsekwencji niszczenia komórek beta trzustki (1). Dlatego też trwają prace badawcze nad lekami mającymi obniżyć stres oksydacyjny komórek, a tym samym zwolnić proces niszczenia komórki beta trzustki. Jednak w praktyce klinicznej coraz częściej diagnozujemy cukrzycę typu 2 u coraz młodszych pacjentów oraz u pacjentów z nadwagą, jak również z prawidłową masą ciała. Można sobie zadać pytanie, czy za wystąpienie tego zjawiska odpowiada tylko rosnąca liczba osób z nieprawidłową masą ciała, czy też występowanie czynników genetycznych. W dobie obecnej wiedzy wiele wiemy na temat genów odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy, natomiast mało o czynnikach środowiskowych mogących przyczynić się do rozwoju cukrzycy poprzez modyfikacje chromatyny (2), np. występowanie zaburzeń metabolicznych u dzieci otyłych matek z cukrzycą przypisuje się zmianom epigenetycznym (3).

Czymkolwiek spowodowana, insulinooporność jest zapewne najwcześniejszym etapem rozwoju cukrzycy typu 2. Wczesne wykrywanie cukrzycy i jej leczenie pozwalają na lepszą i skuteczniejszą jej kontrolę i zapobieganie powikłaniom, ale wykrywanie wcześniejszych jej etapów jest jeszcze bardziej pożądane, gdyż umożliwia zapobieganie cukrzycy. Starając się wykrywać wcześniej cukrzycę, zaleca się oznaczanie glikemii na czczo czy też wykonywanie w pewnych grupach ryzyka od razu testu OGTT (ang. *oral glucose tolerance test*). Te metody pozwalają na wykrycie stanu przedcukrzycowego. Można jednak wykrywać zaburzenia gospodarki węglowodanowej na jeszcze wcześniejszym etapie – badając insulinooporność. Wydaje się bowiem logiczne (choć nie ma na to na razie dowodów), że profilaktyka cukrzycy i jej powikłań, jeśli jest tania i bezpieczna, powinna być prowadzona na jak najwcześniejszych etapach zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

DEFINICJA

Insulinooporność jest to stan upośledzonej odpowiedzi tkanek organizmu, a szczególnie wątroby, mięśni i tkanki tłuszczowej, na działanie insuliny. Charakteryzuje się on prawidłowym lub podwyższonym stężeniem insuliny we krwi. Klinicznie wyróżnia się dwa rodzaje insulinooporności: wątrobową (nasilenie glikogenolizy i glukoneogenezy oraz produkcji VLDL cho-

lesterolu i trójglicerydów) oraz obwodową (dotyczącą mięśni i tkanki tłuszczowej).

Insulina oddziałuje na tkanki docelowe poprzez swoje receptory, których największa liczba zlokalizowana jest na powierzchni adipocytów i hepatocytów. Połączenie insuliny z receptorem powoduje autofosforylację jego dwóch podjednostek beta, a następnie uwalnia kaskadę fosforylacji kinaz białkowych. Dlatego ze względu na patomechanizm istnieje inny podział insulinooporności, mianowicie na: przedreceptorową (tzw. zespół zmutowanej insuliny), receptorową (mutacja genu odpowiedzialnego za budowę receptora) oraz postreceptorową (zaburzenia przekazywania sygnału).

Uważa się, że najczęstszymi przyczynami insulinooporności są otyłość i nadwaga, spowodowane niewłaściwymi nawykami żywieniowymi (spożywanie cukrów prostych, wysokokalorycznej żywności). Ocenia się, że w Polsce otyłość występuje u 22% kobiet i 21% mężczyzn w wieku 20-74 lata (4). Do innych przyczyn insulinooporności należą: endokrynopatie (choroba Cushinga) (5), akromegalia (6), nadczynność tarczycy (7), pierwotna nadczynność przytarczyc (8), hiperprolaktynemia (9), guz chromochłonny (10), VIP-oma (11), glukagonoma (12) czy hiperandrogenemia – tu najbardziej znany zespół PCO (13) – oraz niektóre leki. Rozważa się także rolę czynników środowiskowych w stymulacji wydzielania insuliny, której nadmiar następnie miałby indukować insulinooporność.

W klasycznej postaci insulinooporności w miarę upływu czasu z tkanki tłuszczowej uwalniane są różne substancje, m.in. adiponektyny, czynniki wzrostowe, wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids* – FFA), które bezpośrednio docierają do krążenia wątrobowego i wywierają toksyczny efekt na komórkę wątrobową (14), nasilając jeszcze insulinooporność. Nadmiar krążącej insuliny niekorzystnie oddziałuje na istniejącą (także już w nadmiarze) tkankę tłuszczową, prowadząc do jej dalszej rozbudowy, co skutkuje dalszym nasileniem insulinooporności, wytwarzając mechanizm błędnego koła.

Wykazano, że obniżenie wrażliwości na insulinę występuje powyżej 10 lat przed ujawnieniem się cukrzycy typu 2 (15) i jest niezależnym oraz najsilniejszym czynnikiem rozwoju cukrzycy (16). W naturalnym rozwoju cukrzycy insulinooporności towarzyszy nadmierne wydzielanie insuliny. W początkowym okresie stężenia glukozy utrzymują się w zakresie norm referencyjnych, w miarę upływu czasu rozwija się stan przedcukrzycowy, a cukrzyca pojawia się dopiero wtedy, gdy ulegnie zniszczeniu około 80-90% wysp trzustkowych. W naturalnym rozwoju cukrzycy typu 2 pomimo spadku wydzielania insuliny i rozwoju cukrzycy nie dochodzi do spadku insulinooporności (17). Stan przedcukrzycowy definiuje się jako:

- nieprawidłową glikemię na czczo (ang. *impaired fasting glucose* – IFG), czyli glikemię na czczo wynoszącą 100-125 mg/dl lub
- upośledzoną tolerancję glukozy (ang. *impaired glucose tolerance* – IGT), czyli glikemię w 2. godzinie

testu obciążenia 75 g glukozy (OGTT) wynoszącą 140-200 mg/dl.

Oba te stany predysponują do rozwoju cukrzycy. Wykazano, że aż u 11% osób ze stwierdzonym nieleczonym stanem przedcukrzycowym w ciągu roku rozwinie się cukrzyca, zwiększone jest również ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (18). U pacjentów z IFG dominuje wątrobowy typ insulinooporności, zaś wrażliwość mięśni na insulinę jest właściwie prawidłowa (19), u pacjentów z IGT sytuacja przedstawia się odwrotnie. U tych chorych insulinooporność mięśni skutkuje zaburzoną działaniem insuliny zarówno w fazie wczesnej (0-30 min), jak i późnej (60-120 min) testu OGTT (20).

Dodatkowo wykazano, iż pacjenci z IGT, którzy w teście OGTT w pierwszej godzinie mają glikemię niższą niż w 2. godzinie, wykazują większą insulinooporność, lepszą funkcję komórek beta trzustki i mniejsze ryzyko rozwinienia cukrzycy typu 2 (21).

Choć stan przedcukrzycowy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, ta zależność zmniejsza się wraz z wiekiem (22). Szczególnie u chorych powyżej 65. r.ż. związek stanu przedcukrzycowego ze wzrostem śmiertelności (23) jest słabszy. Dlatego należy badać zaburzenia gospodarki węglowodanowej w młodszych grupach pacjentów, a badanie insulinooporności wykrywać u chorych wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy nawet wtedy, kiedy nie mają one jeszcze stanu przedcukrzycowego.

ROZPOZNIANIE INSULINOOPORNOŚCI

Uważa się, że prawidłowe stężenie insuliny na czczo wynosi 3-17 mIU/l. Jest kilka metod oceny insulinooporności, choć w praktyce wykorzystuje się dwie z nich. Za „złoty standard” diagnostyczny uważa się tzw. „klamrę metaboliczną” (ang. *insulin clamp*) (24). Metoda ta polega na dożylnym wlewie insuliny oraz glukozy, z tak dobraną szybkością, aby utrzymać stałe fizjologiczne stężenie glikemii we krwi. Metoda ta jest niestety z uwagi na czas trwania oceny i stopień komplikacji całej procedury wykorzystywana głównie w badaniach naukowych.

O wiele łatwiejszy do obliczenia jest tzw. wskaźnik HOMA, tj. iloraz stężeń glukozy i insuliny. Wartość powyżej 0,3 wskazuje na insulinooporność, jednak z uwagi na pulsacyjne wydzielanie insuliny i dość duże wahania jej stężeń pomiar należy wykonać 3-4-krotnie i określić wartość średnią. W praktyce klinicznej posługujemy się matematycznym modelem wskaźnika HOMA, tzw. HOMA-IR = $\text{insulinemia na czczo (mU/ml)} \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)} / 22,5$. Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wartość wskaźnika, przy którym rozpoznaje się insulinooporność, jest sporna, ale większość ekspertów uważa, że jest nią 2,5.

LECZENIE

Celem leczenia insulinooporności jest nie tylko jej zmniejszenie, ale i ochrona komórek beta trzustki, któ-

rej insulinooporność jest pośrednią przyczyną. Utrata funkcji komórki beta wynika z kilku czynników: genetycznych i nabytych (glukotoksyczność (25), lipotoksyczność (26), niedobór inkretyn (27)).

Modyfikacja czynników genetycznych to – być może – przyszłość medycyny. Obecnie natomiast można wpływać na czynniki nabyte poprzez: utratę masy ciała (zmiana stylu życia, terapia farmakologiczna i chirurgia bariatryczna), zwiększenie aktywności fizycznej i ograniczenia dietetyczne, nawet jeśli masa ciała nie ulega zmianie, oraz leki.

Wielokrotnie wykazano, że utrata masy ciała zwiększa insulinooporność, chroni komórki beta trzustki oraz hamuje progresję stanu przedcukrzycowego do cukrzycy (28-31). Wiele jest także możliwości zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2: leczenie niefarmakologiczne (dieta i aktywność fizyczna), farmakologiczne (metformina, tiazolidynediony, glargina, orlistat, leki hipotensyjne) oraz chirurgiczne leczenie bariatryczne (32).

W zaleceniach żywieniowych podkreśla się m.in. indywidualny dobór podaży energii w zależności od płci, wieku oraz poziomu aktywności fizycznej, a także zwiększone spożycie żywności o niskiej gęstości energetycznej. Dieta o niskim indeksie glikemicznym jest dietą, która najmniej stymuluje wydzielanie insuliny. Jeżeli chodzi o wysiłek fizyczny, to najbardziej polecaną jego formą jest umiarkowany wysiłek prowadzony przez przynajmniej 30 minut 5 razy w tygodniu lub wysiłek o dużej intensywności przez przynajmniej 20 minut 3 razy w tygodniu (klasa I, poziom A).

Wydaje się, że odpowiednia dieta i wysiłek fizyczny są najskuteczniejszymi metodami zapobiegania dalszemu postępowi rozwoju powikłań gospodarki węglowodanowej. Niestety w praktyce klinicznej widzi się najczęściej nieskuteczność tych metod terapii. Pacjenci niechętnie zmieniają swoje przyzwyczajenia zarówno ruchowe, jak i żywieniowe, a słowo „dieta” dla większości z nich określa niestety jedynie krótkoterminowe, tymczasowe spożywanie tzw. „zdrowych” produktów. Dlatego zalecenia precyzują też terapię farmakologiczną prewencji cukrzycy, rekomendując przede wszystkim stosowanie jedyne (poza pioglitazonem, który w prewencji cukrzycy nie jest polecany z uwagi na swoje potencjalne działania niepożądane) dostępnego leku zmniejszającego insulinooporność, czyli metforminy.

Działanie metforminy jest plejotropowe i obejmuje m.in.:

- zwiększenie insulinooporności hepatocytów i miocytów oraz zmniejszenie częstości progresji stanów przedcukrzycowych do cukrzycy typu 2 (33),
- redukcję masy ciała (34),
- hamowanie powstawania i akumulacji końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (ang. *advanced glycosylation end-products* – AGE) (35),
- obniżenie stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego i trójglicerydów (36).

Metformina obniża insulinooporność, a także zmniejsza progresję IGT do cukrzycy typu 2. W badaniu Diabetes Prevention Program (DPP) obejmującym 3234 osoby ze stanem przedcukrzycowym wykazano podobną skuteczność metforminy i spadku masy ciała w zahamowaniu rozwoju cukrzycy typu 2 z IGT (dotyczyło to osób poniżej 65. r.ż., z BMI powyżej 35 i ze stężeniem glikemii na czczo powyżej 110 mg/d (29)).

Metformina jest lekiem stosowanym na rynku od ponad 50 lat i cechuje się dużym profilem bezpieczeństwa. Jeszcze kilka lat temu uważano, że lek ten jest bezwzględnie przeciwwskazany u chorych nawet z nieznacznie upośledzoną czynnością nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Obecne zalecenia podchodzą bardziej liberalnie do stosowania tego leku i bezwzględnym przeciwwskazaniem do jego stosowania jest upośledzona czynność nerek na poziomie GFR < 30 ml/min/1,73 m². Przy istnieniu przewlekłej choroby nerek w stadium 3, tj. GFR pomiędzy 30 a 60 ml/min/1,73 m², istnieje możliwość kontynuacji terapii metforminą przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności. Terapię metforminą należy zaczynać od małych dawek, aby uniknąć działań niepożądanych z przewodu pokarmowego (metaliczny smak w ustach, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, luźne stolce), które jednak w praktyce

klinicznej występują rzadko i z reguły mają charakter przemijający.

Nie ma na razie dowodów klinicznych na skuteczność lub opłacalność stosowania metforminy w insulinooporności bez jawnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale wydaje się, że stosowanie tego taniego i bezpiecznego leku w tym wskazaniu może być sensowne.

PODSUMOWANIE

W związku z rosnącym problem występowania cukrzycy na świecie, niezwykle ważne jest jej zapobieganie. Bezspornym pozostaje fakt, iż modyfikacja stylu życia polegająca na utrzymaniu prawidłowej masy ciała i odpowiedniej aktywności ruchowej jest najbardziej skuteczna w profilaktyce cukrzycy typu 2, ale też najtrudniejsza do zastosowania. Dlatego prawie zawsze konieczna jest farmakoterapia.

Insulinooporność jest najwcześniejszym, subklinicznym etapem rozwoju cukrzycy typu 2. W leczeniu insulinooporności, podobnie jak w leczeniu stanu przedcukrzycowego, można sięgnąć także po zalecenia dietetyczne, modyfikację stylu życia (wysiłek fizyczny) oraz farmakoterapię (metformina).

PIŚMIENNICTWO

- Chang YC, Hee SW, Hsieh ML et al.: The Role of Organelle Stresses in Diabetes Mellitus and Obesity: Implication for Treatment. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015; 2015: 972891. Epub 2015 Nov 3. Review.
- Schones DE, Leung A, Natarajan R: Chromatin Modifications Associated With Diabetes and Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1557-1561.
- Smith CJ, Ryckman KK: Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 295-302.
- Biela U, Pajak A, Kaczmarczyk-Chałas K et al.: Incidence of overweight and obesity in women and men between the ages of 20-74. Results of the WOBASZ program. *Kardiol Pol* 2005; 63: S632-S635.
- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-138.
- Lerario AC, El-Andere W, Wajchenberg BL et al.: Insulin resistance in acromegaly: Evaluation by studies of insulin binding to erythrocytes. *Endocrinol Invest* 1989; 12: 155-161.
- Loffer J, Blanc MH: Diabetes secondary to endocrine disease. *Rev Med Suisse Romande* 1995; 115: 721-726.
- Kumar S, Olukoga AO, Gordon C et al.: Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 47-53.
- Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M et al.: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 341-346.
- Diamanti-Kandaraki E, Zapanti E, Peridis MH et al.: Insulin resistance in pheochromocytoma improves more by surgical rather than by medical treatment. *Hormones* 2003; 2: 61-66.
- Buchanan KD: APUDomas and diabetes mellitus. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 899-909.
- Höring E, von Gaisberg U: Neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 1197-1202.
- Asante A, Omurtag K, Stewart EA et al.: Screening for Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Views of Physician Members of the American Society for Reproductive Medicine. *J Reprod Med* 2015; 60: 371-377.
- Bontague CT, O'Rahilly S: The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 6: 883-888.
- Warram JH, Martin BC, Krolewski AS et al.: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990; 12: 909-915.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M et al.: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 27: 1988-1992.
- Turner RC: The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl. 3): C35-38.
- Balkau B, Hu G, Qiao Q et al.; DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group: Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor: the DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47: 2118-2128.
- Kanat M, Norton L, Winnier D et al.: Impaired early- but not late-phase insulin secretion in subjects with impaired fasting glucose. *Acta Diabetol* 2011; 48: 209-221.
- Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ et al.: Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 1909-1914.
- Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T et al.: The shape of plasma glucose concentration curve during OGTT predicts future risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 280-288.
- Evans JM, Eades CE, Leese GP: The risk of total mortality and cardiovascular mortality associated with impaired glucose regulation in Tayside, Scotland, UK: a record-linkage study in 214 094 people. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; 3(1): e000102.
- Tan HH, Ritchie RR, James P et al.: Diagnosis of type 2 diabetes at an older age. *Diabetes Care* 2004; 27: 2797-2799.
- de Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-223.
- Rossetti L, Giacari A, DeFronzo RA: Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-630.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA: Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 463-478.
- Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T et al.: Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: S251-S257.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.

29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.: 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.
30. Kitabchi AE, Tempresa M, Knowler WC et al.: Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2404-2414.
31. Li G, Zhang P, Wang J et al.: The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789.
32. Walicka M, Chomiuk T, Filipiak KJ et al.: Type 2 diabetes prevention. Experts' Group position paper endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol Pol* 2015; 73: 949-957.
33. Lilly M, Godwin M: Treating prediabetes with metformin. Systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009; 55: 363-369.
34. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al.: Diabetes Prevention Program Research Group 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677-1686.
35. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C et al.: Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007; 56: 129-134.
36. Gargiulo P, Caccese D, Pignatelli P et al.: Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 156-159.

otrzymano/received: 04.01.2016
zaakceptowano/accepted: 25.01.2016