

Metformina – blaski i cienie jej stosowania u młodych pacjentów. Dylematy refundacyjne

***Ewa Otto-Buczowska**

Specjalistyczne Centrum Medyczne, Śląska Fundacja Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą, Gliwice
Dyrektor Centrum: prof. dr hab. med. Ewa Otto-Buczowska

METFORMIN – GLITTERS AND SHADOWS USE IT TO TREATMENT YOUNG PATIENTS.
TO REIMBURSE DILEMAS

Summary

Metformin is a well-established ingredient of diabetes management and the other with insulin resistance and disorders of glucose homeostasis conditions. Metformin used in over-weight or obese individuals with elevated fasting glucose and impaired glucose tolerance was associated with modest but durable weight loss and was safe and well tolerated over many years. Metformin lowers glucose and reduces risk for diabetes.

Metformin is a well-established oral hypoglycemic agent in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus and other conditions with insulin resistance. The beneficial role of metformin in young patients with type 2 diabetes has been demonstrated. Moreover, this agent acts favourably on blood pressure, lipids, haemostasis and other features of the metabolic syndrome. Metformin improves markers of insulin sensitivity and reduces BMI in children and adolescents with clinical insulin resistance or pre-diabetes.

Metformin is also beneficial in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus and insulin resistance. Metformin treatment lowered HbA1c and decreased insulin dosage with no weight gain in teens with type 1 diabetes in poor metabolic control. Metformin can be safely combined with other classes of hypoglycaemic agents. Is also effective in young patients with polycystic ovarian syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and some genetic syndrome. Among mechanisms of action metformin important is inkretin-like effect.

Key words: diabetes, insulin resistance, metformin

Metformina należy do grupy biguanidów. Leki z tej grupy stosowane były już w średniowieczu w terapii cukrzycy. Objawy uboczne sprawiły, że na długo zaniedbano stosowania tych leków. Jednak późniejsze badania umożliwiły ponowne włączenie ich do leczenia cukrzycy.

Początkowo badania dotyczyły głównie innych niż metformina biguanidów, w tym fenforminy. Z uwagi na stwierdzenie jej udziału w wywoływaniu kwasicy mleczanowej, w początkach lat 70. ubiegłego stulecia wycofano tę grupę leków z użycia. Ponowna rejestracja nastąpiła po opublikowaniu przez DeFronzo i Goodmana w roku 1995 wyników badań (1).

Od tej pory metformina weszła ponownie oficjalnie do kanonu leków stosowanych w cukrzycy typu 2.

Pomimo tych zawirowań w wielu krajach, w tym także w Polsce, metformina stosowana była stale, chociaż w niewielkim zakresie.

Przydatność stosowania metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 nie budzi obecnie żadnych wątpliwości, a przeciwwskazania do jej stosowania w związku z obecnością powikłań uległy radykalnemu ograniczeniu (2-4).

ZESPÓŁ METABOLICZNY I PREWENCJA ROZWOJU CUKRZYCY TYPU 2

Jego podstawą jest insulinooporność, ale klinicznie jawna cukrzyca może nie występować przez wiele lat, pomimo obecności innych cech pozwalających na rozpoznanie zespołu (obwód talii ≥ 90 pc; dyslipidemia, zaburzenie dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi, cechy insulinooporności). Wiele badań wskazuje, że metformina odgrywa znaczącą rolę w profilaktyce rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z otyłością brzuszną. Badania prowadzone w ramach programu DPPOS wykazały, że hamuje przejście IGF i IGT w cukrzycę typu 2 (5).

Metformina jest jednym z leków, które mogą poprawiać insulinooporność, funkcje komórek β i spowalniać rozwój choroby (6, 7).

Z rozpoznaniem zespołu metabolicznego obecnie coraz częściej spotykamy się także u młodocianych pacjentów i w razie niemożności uzyskania poprawy na drodze zmiany zachowań chorego (dieta, aktywność fizyczna) są wskazania do zastosowania leczenia metforminą.

ZASTOSOWANIE METFORMINY W INNYCH NIŻ CUKRZYCA TYPU 2 STANACH CHOROBYCH

Cukrzyca typu 1

W ostatnich latach pojawiło się sporo zamieszania wokół zastosowania metforminy w cukrzycy typu 1. W tej chwili jednak wszystko wskazuje na to, że metformina jest lekiem bardzo przydatnym, jako leczenie wspomagające terapię insulinową w cukrzycy typu 1.

Taka terapia ma swoje uzasadnienie w coraz szerszej wiedzy dotyczącej procesów toczących się u chorych z cukrzycą typu 1 (8, 9).

Wprawdzie pierwotne przyczyny prowadzące do cukrzycy typu 1 i typu 2 różnią się, chociaż i ten pogląd jest ostatnio podważany (10). Ostateczne efekty zaburzeń homeostazy glukozy są jednak podobne, stąd też wiele wskazań terapeutycznych jest podobnych. Zjawiska towarzyszące cukrzycy typu 2 (insulinooporność, nadwaga, zaburzenia lipidowe, zaburzenia hemostazy glukozy) występują również w cukrzycy typu 1.

Mechanizm jej działania jest złożony. Jednym z działań metforminy jest zmniejszenie insulinooporności, zwłaszcza wątroby, ale także mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Metformina zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę egzogenną i endogenną (11).

Uzasadnieniem dla wprowadzenia metforminy jako leku uzupełniającego insulinoterapię u chorych z cukrzycą typu 1 jest fakt występowania insulinooporności także w tym typie cukrzycy. Na zjawisko to wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Dawniej uważano, że w cukrzycy typu 1 wrażliwość na działanie insuliny jest zachowana, a nawet zwiększona. Obecnie wiemy już, że insulinooporność występuje również w cukrzycy typu 1 (12).

Zjawisko insulinooporności w cukrzycy typu 1 jest w głównej mierze skutkiem zredukowanego wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych (13).

Działania zmierzające do zwiększenia wrażliwości na działanie insuliny mają istotne znaczenie w prewencji przewlekłych powikłań, stąd poszukiwania leków mogących zmniejszyć insulinooporność. Jednym z takich leków jest właśnie metformina. Pang i Narendran opublikowali doniesienie o zastosowaniu metforminy dla redukcji insulinooporności u chorych z cukrzycą typu 1 (14).

Na korzystny wpływ zastosowania metforminy jako leczenia wspomagającego w cukrzycy typu 1 wskazują również badania Moon i wsp. przeprowadzone w grupie młodych dorosłych z nadwagą i cechami insulinooporności (15).

Jednym z objawów przemawiających za zwiększeniem wrażliwości na działanie insuliny po zastosowaniu metforminy jest obserwowane obniżenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną, a także poprawa metabolizmu lipidów (16-19).

Khan i wsp. po zastosowaniu leczenia wspomagającego metforminą stwierdzili statystycznie znamienne obniżenie poziomu HbA1c, obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo oraz statystycznie znamienne obniżenie

dawkę insuliny (17). Lund i wsp. przeprowadzili badania porównawcze u pacjentów ze źle wyrównaną cukrzycą i stwierdzili znamienne statystycznie obniżenie dawki insuliny, masy ciała oraz poziomu cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu (20).

Sprawa zastosowania leków z grupy biguanidów u dzieci i młodzieży nie jest nowa. W latach 60. i 70. ubiegłego stulecia podejmowane były liczne próby zastosowania ich jako leczenia wspomagającego terapię insuliną. Później, w związku z doniesieniami o ich szkodliwym działaniu ubocznym nastąpił pewien zastój w tych badaniach. Kiedy jednak okazało się, że nowe leki z tej grupy, głównie metformina, są bezpieczne, wprowadzone zostały ponownie do leczenia młodocianych chorych z różnymi postaciami zaburzeń tolerancji glukozy, w tym u chorych z cukrzycą typu 1 (21). To pozwoliło na szersze zastosowanie metforminy.

W roku 2000 ukazały się zalecenia ADA dotyczące terapii cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży. W ostatnim 10-leciu pojawiło się wiele doniesień o korzystnych rezultatach zastosowania metforminy jako leku wspomagającego terapię insulinową u chorych z cukrzycą typu 1, w tym także u młodocianych pacjentów (22, 23). Stanowisko to zostało następnie potwierdzone przez innych badaczy (24, 25). Także własne obserwacje potwierdzają przydatność stosowania metforminy jako leku wspomagającego w terapii cukrzycy typu 1 (26, 27).

Zastosowanie leczenia wspomagającego w cukrzycy typu 1 jest ważne tak ze względu na zaostrzone obecnie kryteria metabolicznego wyrównania, jak i na coraz częściej spotykane trudności w ostatecznym zdefiniowaniu postaci cukrzycy (28-31).

Insulinooporność w cukrzycy typu 1

Obecnie, w związku ze stwierdzonym udziałem insulinooporności także w cukrzycy typu 1, poddaje się dyskusji zasadność dotychczas obowiązującego podziału cukrzycy na cukrzycę typu 1 i typu 2. W pewnym odsetku stwierdzanie insulinooporności u chorych z cukrzycą typu 1 może mieć związek z obowiązującym obecnie nie dość precyzyjnym podziałem typów cukrzycy (10, 32).

Wilkin w swej hipotezie akceleratora wysunął pogląd, że oba typy cukrzycy są tą samą chorobą, a różnią się jedynie tempem utraty funkcji komórek β i odpowiedzialnymi za to akceleratorami (jednym z nich jest insulinooporność) (33). Podobny pogląd wyrażają również inni autorzy (34).

U chorych na cukrzycę typu 1 rolę w narastaniu insulinooporności odgrywać może również nadwaga. Coraz częściej bowiem mamy do czynienia z występowaniem u nich nadwagi. Jest to skutkiem dążenia części chorych do uzyskania poprawy poziomu glikemii poprzez zwiększania dawek insuliny zamiast ograniczeń dietetycznych i zwiększenia aktywności fizycznej (35-37).

Dawniej występowanie zespołu metabolicznego, w którym jednym z podstawowych zaburzeń jest insulinooporność, wiązano z cukrzycą typu 2. W chwili obecnej wiemy, że cechy tego zespołu występują również u coraz większej liczby chorych z cukrzycą typu 1.

Otyłość jako przyczyna insulinooporności u młodocianych pacjentów i wskazania do zastosowania metforminy

Metformina znajduje również zastosowanie w innych typach zaburzeń homeostazy, którym towarzyszy insulinooporność, także w stanach bez ustalonego rozpoznania cukrzycy. Jednym z takich stanów jest otyłość. Stanowi ona szczególnie problem w okresie pokwitania, kiedy nakłada się na tzw. „fizjologiczną” insulinooporność (38).

Obserwowany w ostatnich latach wzrost występowania otyłości wśród dzieci i młodzieży nakazuje podjęcie energicznych działań dla prewencji insulinooporności i jej następstw. Obok zaleceń dietetycznych i zwiększania aktywności fizycznej ważne miejsce w tych działaniach zajmuje terapia metforminą. U młodocianych chorych ze stwierdzoną insulinoopornością rozważyć należy takie leczenie (39-43).

Występowanie otyłości wśród populacji wieku rozwojowego stanowi poważny problem także w Polsce, na co wskazują prowadzone w ramach programu OLAF badania (44).

Tak więc problem występowania insulinooporności i konieczności profilaktyki jej następstw, także przez zastosowanie leczenia metforminą, jest dla nas aktualny (45).

Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Jednym z zespołów przebiegających z insulinoopornością, coraz częściej rozpoznawanych u dziewcząt i młodych kobiet jest zespół policystycznych jajników. W zespole tym insulinooporności towarzyszy hiperinsulinemia. Badania, w których stosowano leki obniżające insulinemię bądź zwiększające insulinowrażliwość, wykazały, iż opanowanie hiperinsulinemii i insulinooporności może zmniejszyć hiperandrogenizm. Wczesna diagnostyka i leczenie insulinooporności w zespole PCOS jest ważne z uwagi na to, że stanowi ona czynnik ryzyka nie tylko zaburzeń tolerancji glukozy i rozwoju cukrzycy typu 2. Insulinooporność stanowi także bardzo poważny czynnik rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego manifestującego się między innymi rozwojem nadciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentek, także młodocianych, lekiem z wyboru jest metformina, która pozwala zmniejszyć hiperandrogenizm (23, 46).

Dziewczynki z niską masą urodzeniową i przyspieszonym dojrzewaniem

Podjęmowane też były próby zastosowania metforminy u dziewczynek z niską masą urodzeniową i ze zbyt wczesnym rozpoczynaniem się okresu pokwitania. Zastosowanie u nich kuracji metforminą pozwoliło na zredukowanie hiperinsulinemii, hirsutyizmu i hiperandrogenizmu, poprawie uległ lipidogram (47). Zdaniem autorów metformina powoduje wzrost krążącej globuliny wiążącej steroidy płciowe (ang. *sex-hormone-binding*

globulin – SHBG), obniżenie androgenów w surowicy i redukcję 17-hydroksyprogesteronu (17OHP), co może osłabiać aktywność jajnikowego P450c17.

Wcześniej rozpoczynający się proces pokwitania i wczesne wystąpienie menarche prowadzi do zatrzymanie wzrastania. Podjęto próbę zwiększenia insulinowrażliwości poprzez zastosowanie metforminy. Uzyskano wydłużenie procesu pokwitania, co pozwala na osiągnięcie wzrostu zbliżonego do normy i utrzymanie szczupłej sylwetki ciała (47, 48).

Zespoły genetyczne z towarzyszącą insulinoopornością

Jest jeszcze cała grupa schorzeń, w których insulinooporność towarzyszy różnym zespołom genetycznym. Jednym z zespołów, w których także występuje insulinooporność i gdzie leczenie metforminą może być skuteczne, jest zespół Alströma związany z mutacją genu *ALMS1* (49).

Zastosowanie metforminy u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi

Korzystny wpływ metforminy stwierdzono również u dzieci, u których w wyniku stosowania leków psychotropowych doszło do obniżenia wrażliwości na działanie insuliny i nadmiernego przyrostu masy ciała (50).

W tym krótkim opracowaniu przedstawiono najczęściej spotykane w praktyce stany, w których bardzo pomocnym lekiem, także u dzieci i młodzieży, jest metformina.

PODSUMOWANIE

Ten krótki przegląd stanów, w których występuje insulinooporność i są lekarskie wskazania do zastosowania metforminy, uzasadnia rozszerzenie refundacji leku. Jest to bowiem jeden z nielicznych doustnych leków przeciwcukrzycowych dopuszczonych obecnie w Polsce do stosowania u młodocianych chorych w różnych stanach chorobowych przebiegających z insulinoopornością. □

Piśmiennictwo

1. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
2. Drzewoski J: „Staruszka” metformina potwierdza swoje ogromne znaczenie terapeutyczne. *Diabetologia po Dyplomie* 2012; 9: 27-29.
3. Pisarczyk-Wiza D, Wierusz-Wysocka B: Maksymalizacja dawki metforminy – maksymalne efekty kliniczne. *Diabetol Prakt* 2011; 12: 195-201.
4. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko PTDi. *Clinical Diabetol* 2013; 2 (suppl. A).
5. Diabetes Prevention Program Research Group: Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2012; 35: 731-737.
6. Śliwnik-Janecko D: Metformina – działanie antyhiperglikemiczne i kardioprotekcyjne. *Diabetologia na co dzień* 2009; 4: 27-32.
7. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K et al.: Collaborators (213), A clinical trial to maintain glycaemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 2247-2256.
8. Otto-Buczowska E, Machnica Ł: The perspectives of adjunctive drugs usage in the treatment of glucose metabolism disturbances in adolescent patients. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 260-265.
9. Otto-Buczowska E: Co nowego w diagnostyce i leczeniu cukrzycy typu 1? Część I. *Przew Lek* 2011; 9: 45-53.
10. Pozzilli P, Guglielmi C: Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr Dev* 2009; 14: 151-166.
11. Marek J:

- Rozszerzenie wskazań do terapii metforminą oparte na nowych, patofizjologicznych i klinicznych dowodach. *Medycyna Metaboliczna* 2011; 15: 43-47.
- 12.** Araszkiwicz A, Uruska A, Zozulińska-Ziółkiewicz D et al.: Factors related to insulin resistance in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of the disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: e23-24.
- 13.** Uruska A, Araszkiwicz A: Insulinooporność w cukrzycy typu 1. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 119-123.
- 14.** Pang TT, Narendran P: Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1015-1024.
- 15.** Moon RJ, Bascombe LA, Holt RI: The addition of metformin in type 1 diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient well-being. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 143-145.
- 16.** Jacobsen IB, Henriksen JE, Beck-Nielsen H: The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105: 145-149.
- 17.** Khan AS, McLoughney CR, Ahmed AB: The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 1079-1084.
- 18.** Lund SS, Tarnow L, Astrup AS et al.: Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One* 2008; 3: e3363.
- 19.** Vella S, Buetow L, Royle P et al.: The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53: 809-820.
- 20.** Lund SS, Tarnow L, Astrup AS et al.: Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 966-977.
- 21.** American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
- 22.** Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V et al.: Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 138-143.
- 23.** Otto-Buczkowska E, Nowowiejska B, Jarosz-Chobot P, Starczyk J: Czy doustne leki przeciwcukrzycowe znajdują zastosowanie w leczeniu młodocianych chorych z różnymi postaciami cukrzycy i stanami insulinooporności? *Przegl Lek* 2009; 66: 388-393.
- 24.** Abdelghaffar S, Attia AM: Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; 1: CD006691.
- 25.** Zawada A, Wierusz-Wysocka B: Zastosowanie metforminy w cukrzycy typu 1. *Diabetologia Praktyczna* 2009; 10: 143-150.
- 26.** Otto-Buczkowska E: Perspektywy zastosowania leków wspomagających w leczeniu cukrzycy. *Perspektywy zastosowania leków wspomagających w leczeniu cukrzycy. Lekarz* 2009; 13: 48-53.
- 27.** Otto-Buczkowska E: Zastosowanie metforminy jako leczenia wspomagającego terapię insulinową w cukrzycy typu 1 – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. *Przegl Med UR* 2010; 8: 338-342.
- 28.** Otto-Buczkowska E, Jarosz-Chobot P, Machnica Ł: Diabetes mellitus type 1, type 2 or type 1.5 – dilemmas in making proper diagnosis. *Diabet Dośw i Klin* 2008; 8: 91-94.
- 29.** Otto-Buczkowska E, Machnica Ł: The perspectives of adjunctive drugs usage in the treatment of glucose metabolism disturbances in adolescent patients. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 260-265.
- 30.** Otto-Buczkowska E: Leki stosowane u dzieci i młodzieży w zaburzeniach metabolizmu glukozy – insulina i co jeszcze? *Med Metabol* 2010; 14: 71-78.
- 31.** Zeitler P: Update on nonautoimmune diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2215-2220.
- 32.** Machnica L, Otto-Buczkowska E, Jarosz-Chobot P: The dilemmas in differential diagnosis of types of diabetes in adolescent patients. [In:] Aucoin L, Prudeux T (eds.): *Handbook of Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Diagnosis, and Treatment*. Nova Science Publisher, Hauppauge NY, USA 2010; 19: 467-479.
- 33.** Wilkin TJ: The accelerator hypothesis: a unifying explanation for type-1 and type-2 diabetes. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2006; 11: 139-150.
- 34.** Fourlanos S, Harrison LC, Colman PG: The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 321-325.
- 35.** Łuczniński W, Szypowska A, Głowińska-Olszewska B, Bossowski A: Overweight, obesity and features of metabolic syndrome in children with diabetes treated with insulin pump therapy. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 891-898.
- 36.** Szadkowska A, Pietrzak I, Szlowska J et al.: Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 233-239.
- 37.** Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK: Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2011; 28: 10-18.
- 38.** Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M et al.: Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral, and hepatic adiposity. *J Pediatr* 2010; 156: 98-102.e1.
- 39.** Otto-Buczkowska E: Patogeny wpływ otyłości skojarzonej z insulinoopornością u dzieci i młodzieży na powstawanie wielu klinicznych powikłań. *Med Metabol* 2012; 16: 59-65.
- 40.** Park MH, Kinra S, Ward KJ et al.: Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care* 2009; 32: 1743-1745.
- 41.** Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA et al.: Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2074-2080.
- 42.** Wilson DM, Abrams SH, Aye T et al.: Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 116-123.
- 43.** Yanovski JA, Salaita CG et al.: Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes* 2011; 60: 477-485.
- 44.** Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M et al.: The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health* 2010; 10: 109.
- 45.** Szadkowska A, Ostrowska-Nawarycz L: Otyłość w populacji wieku rozwojowego i jej skutki. [W:] Otto-Buczkowska E (red.): *Pediatría – co nowego? II wydanie*, Cornetis, Wrocław 2011; 588-603.
- 46.** Telega A, Kos-Kudła B: Zespół policystycznych jajników a występowanie zaburzeń metabolizmu glukozy w okresie dojrzewania. [W:] Otto-Buczkowska E (red.): *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego? Cornetis*, Wrocław 2009: 144-150.
- 47.** Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M et al.: Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril* 2011; 95: 727-730.
- 48.** Ibáñez L, López-Bermejo A, Diaz M et al.: Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1262-1267.
- 49.** Zmysłowska A, Młynarski W: Monogenowe zespoły wad wrodzonych współwystępujące z cukrzycą u dzieci. [W:] Otto-Buczkowska E (red.): *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego? Cornetis*, Wrocław 2009: 123-129.
- 50.** Casteels K, Fieus S, van Helvoirt M et al.: Metformin therapy to reduce weight gain and visceral adiposity in children and adolescents with neurogenic or myogenic motor deficit. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 61-69.

nadesłano: 16.09.2013
zaakceptowano do druku: 14.10.2013

Adres do korespondencji:
*Ewa Otto-Buczkowska
Specjalistyczne Centrum Medyczne
Śląska Fundacja Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
ul. Jasnogórska 16/21, 44-100 Gliwice
tel.: +48 (32) 231-06-11
e-mail: em.buczkowski@pro.onet.pl